

# Kostní markery

## *v monitorování léčby osteoporózy*

**Hodnocení účinku léčby osteoporózy je nedílnou součástí terapeutické strategie. Monitorování léčby dává lékaři zpětnou informaci o reakci pacientů na zavedenou léčbu a umožňuje detekovat nemocné, kteří na léčbu neodpovídají očekávaným způsobem, ať už v důsledku nízké účinnosti zavedených léčebných postupů nebo v důsledku špatné spolupráce pacienta.**

### Současná farmakoterapie osteoporózy

Tichý zloděj kostí, jak je osteoporóza někdy nazývána, vyžaduje dlouhodobou, většinou doživotní terapii. Pro dosažení maximálního prospěchu z léčby je nutná dobrá spolupráce nemocných a ochota užívat zavedenou medikaci po dobu mnoha let. Osteologové dnes mají k dispozici paletu léčiv, která buď tlumí nepřiměřeně vystupňovanou kostní resorpci (tzv. anti-resorpční léky, antikatabolická léčba) nebo podporují procesy novotvorby kostní hmoty (anabolická léčba). Do první skupiny se řadí bisfosfonáty, estrogeny, kalcitonin, raloxifen a tibolon, do druhé teriparatid a stroncium ranelát. Podávání těchto přípravků musí být vždy doplněné o suplementaci vápníkem a vitamínem D.

Za zmínku jistě stojí skutečnost, že účinnost některých anti-resorpčních léků na úrovni jedince je podle nedávných zjištění závislá i na jeho genetické výbavě. Genový polymorfismus receptoru pro vitamín D způsobuje rozdílnou účinnost antikatabolik u žen s postmenopauzální osteoporózou.

### Reálné možnosti monitorování léčby osteoporózy

Sledování účinnosti léčby je cenným nástrojem pro detekci pacientů, kteří na léčbu předpokládaným způsobem nereagují,

ať už z důvodu skutečně nízké účinnosti zvolené terapie (malabsorpce, down-regulace receptorů) nebo z důvodu nespolupráce pacienta, který předepsané léky neuzívá.

Informace o účinnosti zavedené léčby osteoporózy dnes nejlépe podávají tzv. zástupné ukazatele (surrogates) rizika osteoporotických zlomenin, které se používají v klinických studiích. Jde o *hodnoce-*

<b>Markery kostní novotvorby</b>	<b>Alkalická fosfatáza (ALP)</b> Celková ALP (jaterní + kostní + střevní, event. placentární) Kostní alkalická fosfatáza <b>Propeptidy kolagenu typu I</b> N-terminální propeptid prokolagenu typu I Intaktní N-propeptid prokolagenu typu I (P1NP) Celkový N-propeptid prokolagenu typu I C-terminální propeptid prokolagenu typu I (P1CP)
<b>Markery kostní resorpce</b>	<b>Deoxyypyridinolin (DPD)</b> <b>Telopeptidy kolagenu typu I</b> N-terminální telopeptid kolagenu typu I (NTX) C-terminální telopeptid kolagenu typu I (CTX) C-terminální telopeptid kolagenu typu I tvořený metaloproteinázami (ICTP nebo CTX-MMP) <b>Osteoklastická kyselá fosfatáza (TRACP 5b)</b>
<b>Další kostní markery</b>	<b>Osteokalcin (OC, kostní Gla protein) - marker obratu</b> Celkový osteokalcin Intaktní osteokalcin (OC 1-49) M-mid fragment osteokalcinu (OC 1-43) Neúplně karboxylovaný osteokalcin (unOC) <b>Kostní sialoprotein (BSP)</b> <b>Hydroxyprolin</b> <b>Hydroxylysin</b> <b>Galaktosylhydroxylysin</b> <b>Glykosylgalaktosylhydroxylysin</b> <b>Pyridinolin</b>

Tab. 1: Markery kostní remodelace

ni denzity kostního minerálu (BMD, bone mineral density) - v oblasti bederní páteře, proximálního femoru a event. v distálním předloktí a celotělově - a posouzení hladin biochemických ukazatelů kostní remodelace v séru nebo v moči.

Histomorfometrické vyšetření kostních biopsií z lopaty kosti kyčelní představuje invazivní metodu, která se pro rutinní práci nehodí.

Praxe v České republice ukazuje, že k hodnocení účinnosti léčby osteoporózy se dnes většinou používá jen měření BMD a sledování kostních markerů je záležitostí spíše výjimečnou. Dokladem této reality může být skutečnost, že na letošním X. Mezinárodním kongresu českých a slovenských osteologů, který se uskutečnil koncem října v Luhačovicích, byly kostním markerům věnovány pouze dvě přednášky.

## Biochemické markery kostní remodelace

Laboratorní vyšetření kostního metabolismu podává obraz o celotělové úrovni kostního obratu, tedy o procesech odbourávání a novotvorby kostní hmoty. Kostní markery poskytují lepší představu o rychlosti úbytku kostní hmoty v těle než měření změn kostní denzity (BMD) v jednotlivých oblastech nebo histomorfometrické parametry ve specifických místech skeletu.

Odběr biologického materiálu pro vyšetření kostních markerů je velmi jednoduchý (krev, moč). Kostní markery (viz tab. 1) reagují na změny kostního obratu velmi rychle, v řádu týdnů, průkazně přesahují oblast nejistoty měření již po 3-6 měsících. Jejich vyšetření tedy umožní velmi rychle posouzení efektu léčby (např. při účinné léčbě bisfosfonáty dochází k výraznému poklesu markeru osteoresorpce - CTX - již za dva týdny). Měření BMD zaznamená posuny v kostním obratu v řádu měsíců, oblast nejistoty měření průkazně přesahuje až po 1-2 letech.

Ve světle těchto skutečností je přinejmenším zářející fakt, že zdravotní pojišťovny vyžadují pro předpis některých skupin léků opakované hodnocení BMD, nikoli vyšetření kostních markerů.

Nedostatečná změna hladin kostních markerů má v zásadě tři možné příčiny: (1) pacient neužívá léky předepsaným způsobem,

## B-CrossLaps (CTX)

- Výhodné laboratorní sledování účinnosti antiresorpční léčby osteoporózy

Doporučené schéma krevních odběrů a hodnocení naměřených koncentrací:	
1. Před zahájením léčby osteoporózy (první měření)	Porovnat s referenčními hodnotami Zhodnotit výsledky densitometrie Stanovit riziko osteoporotických fraktur Individualizovat léčbu
2. Po třech měsících (druhé měření)	Porovnat výsledek s prvním měřením <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>↓</p> <p>snížení hladiny ≥35-55 % úspěšná léčba</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>↓</p> <p>snížení hladiny &lt;35 % úprava terapie</p> </div> </div>
3. Pravidelné kontroly podle rozhodnutí lékaře (např. po 6-12 měsících)	Průběžné hodnocení výsledků léčby

Obr. 1: Změny hladin CTX při sledování efektu léčby osteoporózy

## P1NP

- Ukazatel novotvorby kostní hmoty
- Výhodné laboratorní sledování účinnosti antiresorpční i anabolické léčby osteoporózy
- Doporučené odběry: na začátku léčby a pak po 3-6 měsících

Účinná antiresorpční léčba	Účinná anabolická léčba
hladina P1NP se sníží alespoň o 40 % oproti vstupní koncentraci	hladina P1NP se zvýší alespoň o 40 % oproti vstupní koncentraci

Obr. 2: Změny hladin P1NP při sledování efektu léčby osteoporózy

nebo, (2) lék/y nejsou dostatečně účinné, (3) špatně stanovená diagnóza.

Pokud se hladina kostního markeru nemění ani po několika měsících léčby, není to ještě důvod pro přerušení léčby. odborníci doporučují zhodnocení BMD a pokud i při vyšetření kostní denzity došlo ke zhoršení, je nutné zjistit příčiny ne-

účinnosti léčby, event. přehodnotit stanovenou diagnózu.

Kostní markery samy o sobě nelze použít pro diagnostiku osteoporózy. Stanovení diagnózy se opírá o komplexní vyšetření - anamnézu, klinické vyšetření, densitometrii (DXA) a laboratorní vyšetření.

„Jinými slovy, koncentrace markerů vypo-

Neovlivitelné	Ovlivitelné
Věk	Cirkadiánní rytmus markerů
Pohlaví	Strava
Menopauza/andropauza	Sezónní vlivy
Rasa	Několikaleté cykly
Geografické vlivy	Tepelné podmínky skladování biol. materiálu
Těhotenství	UV záření
Zlomeniny	Hemolýza krevních vzorků
Kojení	
Nežádoucí účinky léků	
Imobilizace	
Metabolické změny v jiných tkáních	
Poruchy funkce jater nebo ledvin	

Tab. 2: Preanalytické faktory ovlivňující hodnocení kostních markerů

vídají o kostní remodelaci nezávisle na příčinách jejího aktuálního stavu - diagnóze, metabolická nebo nádorová onemocnění, prodělaná zlomenina, diurnální nebo sezónní variace.“ (Štěpán J., Česká revmatologie, 2007)

Hodnocení hladin kostních biochemických ukazatelů vyžaduje i určitou klinickou zkušenost. Tyto parametry mají rozdílné cut-off hodnoty v různých věkových kategoriích (dětí vs dospělí, ženy pre- vs postmenopauzálně), liší se často cut-off mužů a žen. Nezanedbatelnou roli pro správné vyšetření a hodnocení hrají tzv. preanalytické faktory (viz tab. 2).

### Stanovení aktivity kostního procesu (rychlosti úbytku kostní hmoty)

1. hodnocení rychlosti poklesu BMD opakovaním DXA po 1–2 letech
2. laboratorní hodnocení stupně kostní resorpce a novotvorby (FS-CTX, PINP a OC)

www.euni.cz

### Doporučení IOF

Mezinárodní společnost pro osteoporózu (International Osteoporosis Foundation, IOF, www.iofbonehealth.org) doporučuje měření kostních markerů pro:

- monitorování léčby osteoporózy
- kontrolu compliance pacienta
- posouzení rizika osteoporotických zlomenin.

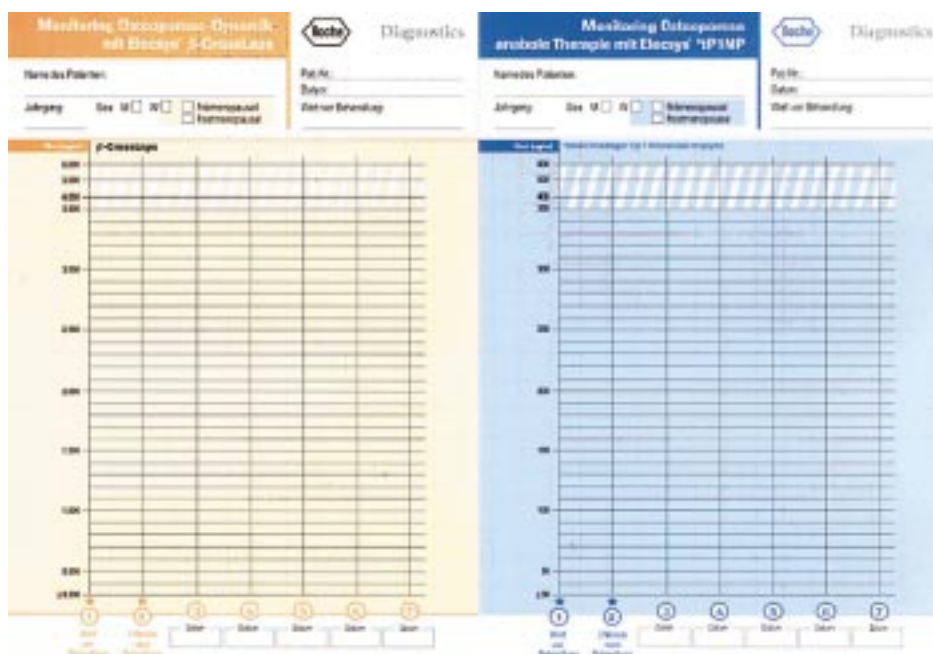
Pro monitorování léčby osteoporózy bisfosfonáty doporučuje IOF sledování hladin CTX v séru nebo moči nebo stanovení NTX v moči. Pro hodnocení účinnosti hormonální substituční léčby se dle IOF mají měřit CTX v moči nebo séru nebo NTX v moči nebo DPD v moči. Pro sledování léčby anaboliky (teriparatid, strontium ranelát) doporučuje IOF měření PINP nebo osteokalcinu nebo kostní ALP.

Terapeutický úspěch, za který je považován nárůst kostní hmoty o 3 %, vede (při 90% specifičnosti) k poklesu sérových CTX o 35-55 % oproti vstupním hodnotám, k poklesu močových CTX nebo močových NTX o 45-65 %, k poklesu močových DPD o 20-30 % a k poklesu osteokalcinu nebo kostní ALP v séru o 20-40 % (viz též obr. 1, 2).

Markery resorpce by se měly vyšetřit před začátkem léčby a po třech a šesti měsících jejího trvání a markery osteoformace před začátkem léčby a po šesti měsících. Na začátku léčby se doporučují dvě stanovení téhož markeru. Obecně se doporučuje odebírat krev na měření kostních markerů ráno mezi 7,00 - 9,00 hod. nalačno. Močové markery se stanovují z první nebo druhé porce ranní moči po celonočním hladovění.

	Zařazení markeru
<b>Kostní markery</b>	
β-CrossLaps (CTX)	Ukazatel osteoresorpce
P1NP	Ukazatel osteoformace
Osteokalcin	Ukazatel celkového kostního obratu
<b>Vitámín D<sub>3</sub> (25-OH)</b>	Regulace kalciového metabolismu
<b>Hormony</b>	
Parathormon	Hormon příštítných tělísek, regulace kalcia
Estradiol	Steroidní ženský pohlavní hormon
Testosteron	Steroidní mužský pohlavní hormon
DHEA-sulfát	Steroidní mužský pohlavní hormon
Sex-hormon binding globulin (SHBG)	Vazebná bílkovina pohlavních hormonů
<b>Kostní minerály</b>	
Kalcium	Hlavní anorganické komponenty kosti
Fosfor	

Tab. 3: Nabídka Roche Diagnostics pro laboratorní sledování osteoporózy



Obr. 3: Formulář pro grafické záznamy hodnot CTX a PINP

### Roche nabízí léčbu i monitoring

Společnost Roche (farmaceutická divize) uvedla na podzim loňského roku na český trh přípravek Bonviva® (účinná látka acidum ibandronicum, tbl. á 150 mg) určený pro léčbu postmenopauzální osteoporózy žen se zvýšeným rizikem zlomenin. Bonviva® patří do skupiny anti-resorpčních léků, mezi bisfosfonáty, od kterých se liší intervalem perorálního podání. Tablety se užívají jednou měsíčně, přičemž pacientky, které Bonvivu užívají, jsou telefonicky každý měsíc upozorňovány, aby si nezapomněly tabletu vzít. S tímto preparátem proběhlo několik klinických studií, které pro hodnocení účinku léčby využívaly

i kostní markery (např. studie MOTION, MOBILE).

Nabídku biochemických vyšetření diagnostické divize společnosti Roche, které lze využít v diagnostice a monitorování léčby metabolických osteopatií, najdete v tab. 3.

Naši kolegové ve Švýcarsku, kde je měření kostních markerů při monitorování

léčby osteoporózy rutinní praxí, nabízejí formuláře pro grafické znázornění hodnot markerů kostní remodelace při monitorování léčby osteoporózy. Pacienti mají možnost prostým pohledem zkontrolovat vývoj hodnot kostních markerů a tedy účinnost zavedené léčby. Tato jednoduchá pomůcka přispívá k dobré spolupráci pacienta s ošetřujícím lékařem (viz obr. 3).



## Literatura:

- 1) Štěpán J.: Monitorování léčby osteoporózy. *Čes. Revmatol.*, 15, 2007, No. 2, p. 91-98.
- 2) [www.euni.cz](http://www.euni.cz)
- 3) Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy II. Společnost pro metabolická onemocnění skeletu (pracovní verze, 2007)
- 4) Palomba S. et al.: BsmI vitamin D receptor genotypes influence the efficacy of antiresorptive treatments in postmenopausal osteoporotic women. A 1-year multicenter, randomized and controlled trial. *Osteoporos Int* (2005), 16: 943-952
- 5) SPC Bonviva
- 6) Delmas PD et al.: The Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis, *Osteoporos Int* (2000), Suppl. 6:S2-17

## Kostní markery v diagnostice nádorových metastáz

Skelet je častým místem vzdálených metastáz maligních tumorů. Kostní metastázy jsou příčinou značného zhoršení kvality života onkologických pacientů, protože jsou provázené výraznou bolestivostí, patologickými frakturami, míšní kompresí nebo hyperkalcémií (tzv. SREs = skelet related events).

Zdrojem kostních metastáz je nejčastěji myelom, dále karcinom prsu, karcinom prostaty, karcinom štítné žlázy, bronchogenní karcinom, atd.

Efektorovými buňkami, které jsou zodpovědné za nádorovou destrukci kostní tkáně, jsou osteoklasty, jejichž činnost je stimulována sekrečními produkty nádorových buněk. Interakce je však i opačná - kostní buňky a kostní matrix produkují řadu růstových faktorů a cytokinů, které stimulují proliferaci nádorových buněk.

Většina metastáz je osteolytických destrujících kost, méně časté jsou metastázy osteoblastické (vznikají stimulací osteoblastů) s novotvorbou patologické kostní tkáně. Osteoblastické metastázy jsou typické pro karcinom prostaty, méně často se vyskytují u pacientek s karcino-

mem prsu.

Aktivní pátrání po kostních metastázách je nezbytnou součástí léčebné strategie a dispenzární péče onkologicky nemocných. Rentgenologicky zjištěné kostní metastázy jsou projevem rozsáhlé destrukce kostní tkáně. U některých nádorů (např. karcinomu prsu) patří ke standardním vyšetřením v rámci stagingu i restagingu scintigrafické vyšetření skeletu. Patologické nálezy na scintigrafii skeletu často předchází nástupu subjektivních potíží pacientů a rentgenový průkaz metastáz.

Klinická praxe posledních let jasně prokázala, že **laboratorní vyšetření kostních markerů** je jednak jedním z ukazatelů úspěchu protinádorové terapie, jednak velmi citlivým ukazatelem rozvoje kostních metastáz. Patologické hodnoty kostních markerů často předcházejí patologický nález na scintigrafii skeletu. Moderní přístupy onkologické péče se opírají o vyšetření kostních markerů pro časný záchyt metastazování maligních tumorů do skeletu. Bohaté zkušenosti v této oblasti u nás má Oddělení labora-

torní medicíny Masarykova onkologického ústavu (MOÚ) v Brně a Oddělení klinické biochemie Fakultní nemocnice v Olomouci.

Z laboratorních parametrů, vhodných jako doplňkové vyšetření pro odhalení osteoblastických metastáz, jde o PINP, P1CP, kostní alkalickou fosfatázu a event. osteokalcin. Brněnská pracoviště - Urologické oddělení FN u sv. Anny ve spolupráci s Oddělením laboratorní medicíny MOÚ v Brně - mají dobré zkušenosti s PINP v detekci osteoblastických metastáz karcinomu prostaty.

Moderní kostní markery, vhodné pro laboratorní detekci osteolytických metastáz jsou CTX, NTX a ICTP. Citlivým indikátorem osteolytických metastáz karcinomu prsu je podle zkušenosti z MOÚ Brno a FN Olomouc ICTP. Parametry jako je senzitivita a specifčnost jsou u tohoto markeru příznivější, než u beta-CrossLaps. Stanovení ICTP je však manuální metoda, která zatím není dostupná na automatických analyzátoch.

-oba-