

# Csontanyagcsere alapok osis





(a)

Without mineral

Without collagen



(b)

osteomalacia



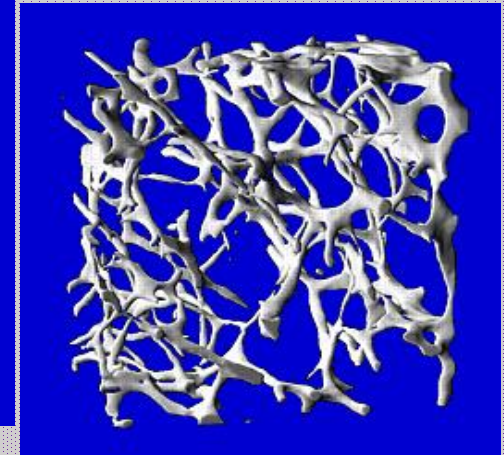
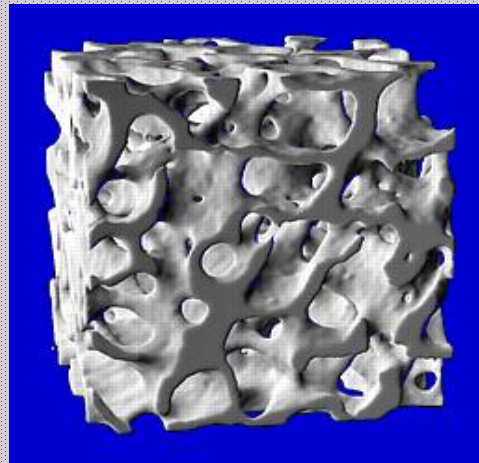
(c)

osteogenesis imperfecta

# Osteoporosis



*Osteoporosisban* a csonttömeg diffúz- és progresszív megfogyatkozása, a csontszövet microarchitecturájának károsodása és a csontminőség romlása a csontok fokozott törékenységéhez vezet.



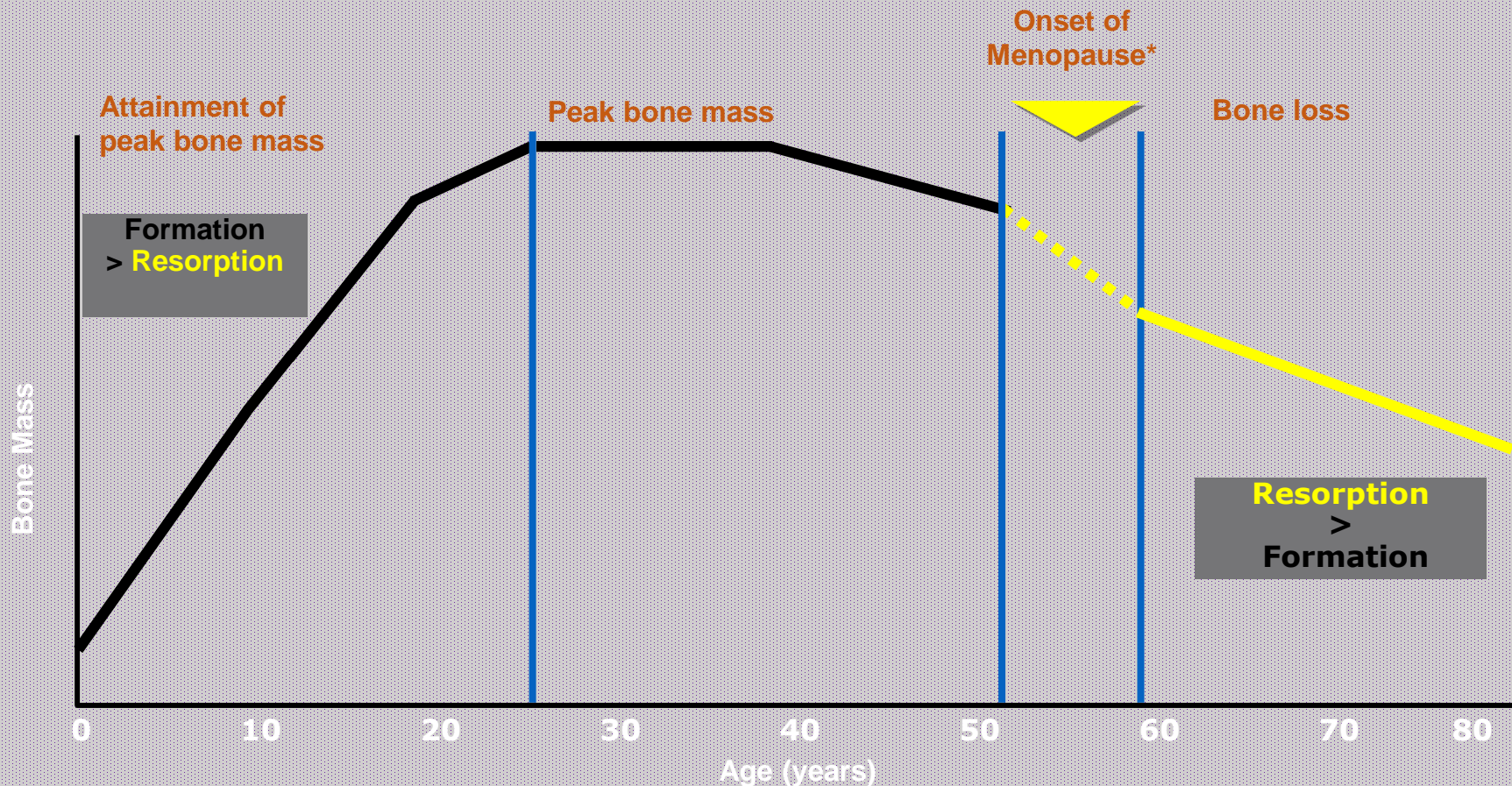
# A generalizált osteoporosis osztályozása

**Primer:** Az idiopathiás , egyéb kóros alapfolyamatra nem vezethető vissza

- Postmenopausalis
- Senilis
- juvenilis, fiatalkori

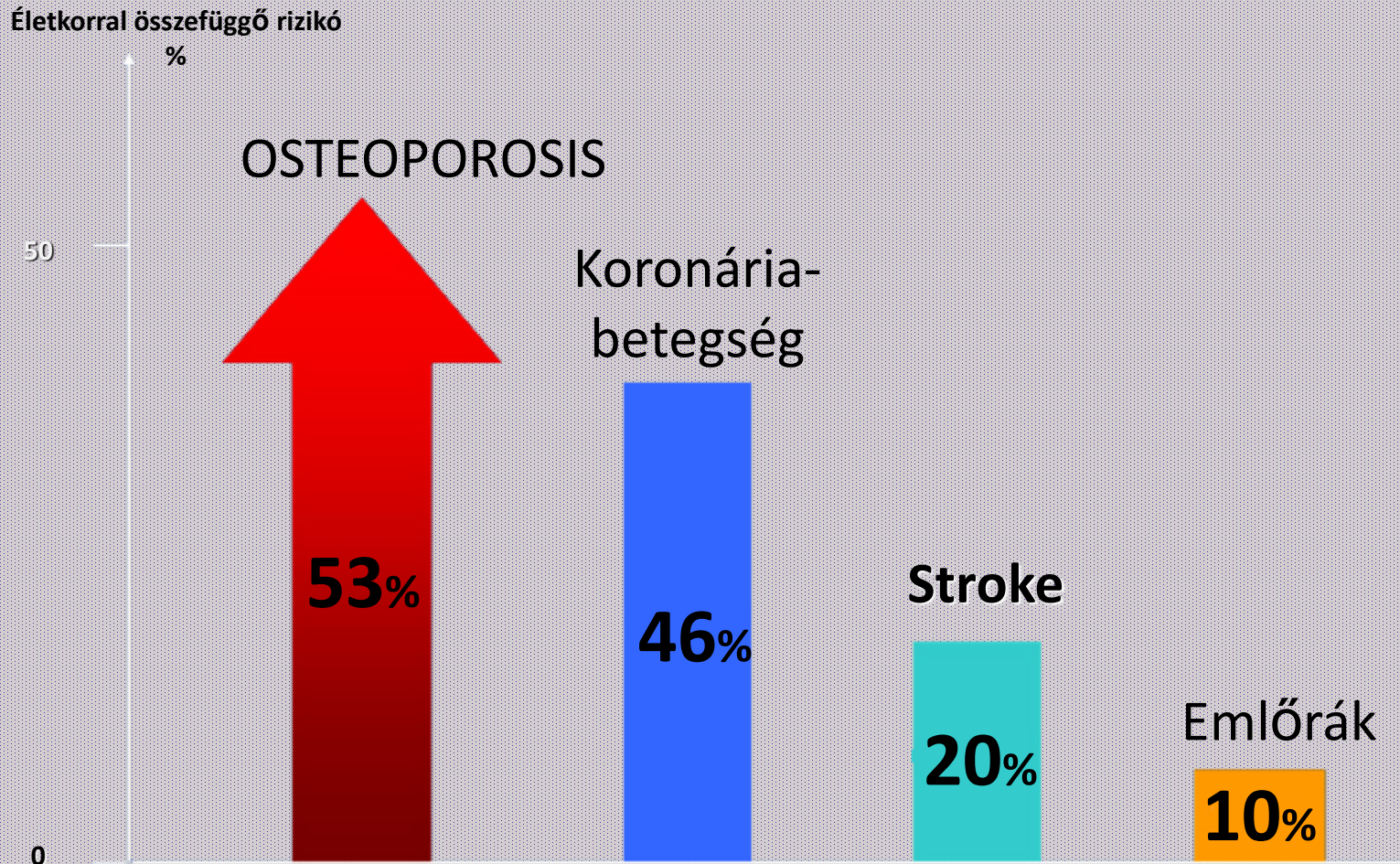
**Szekunder:** Az osteoporosis elsősorban valamilyen ismert alapbetegség vagy kóros hatás tünete, következménye

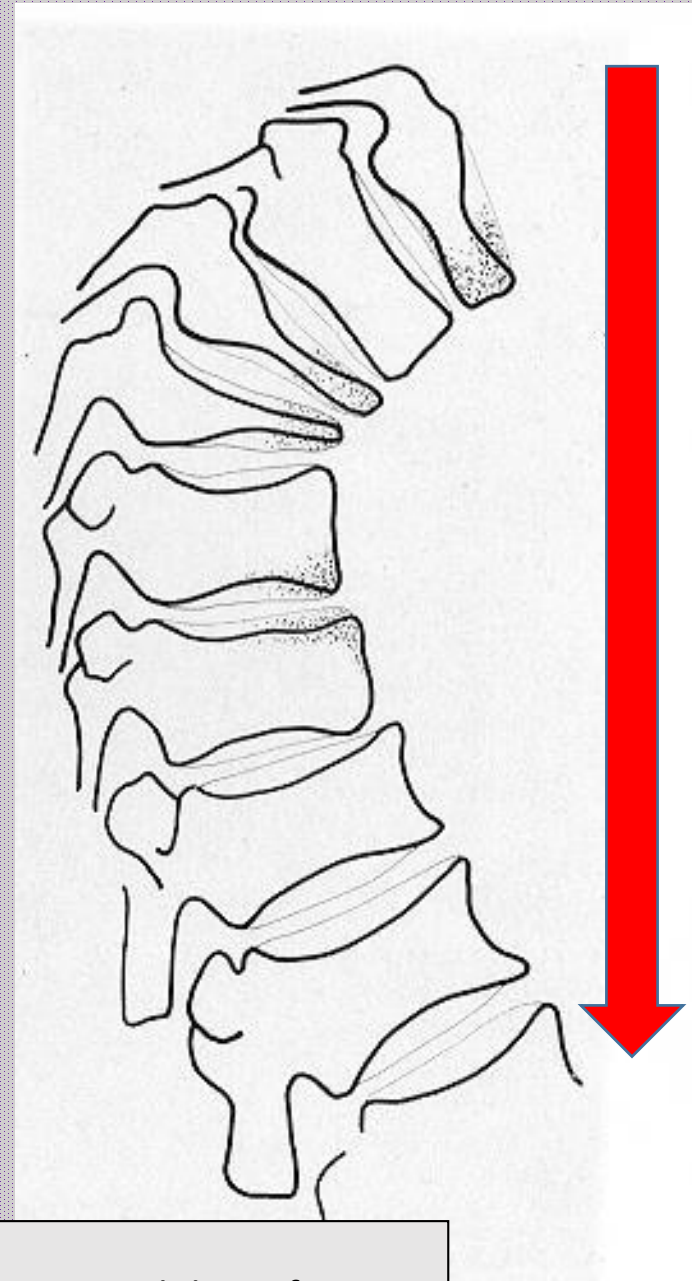
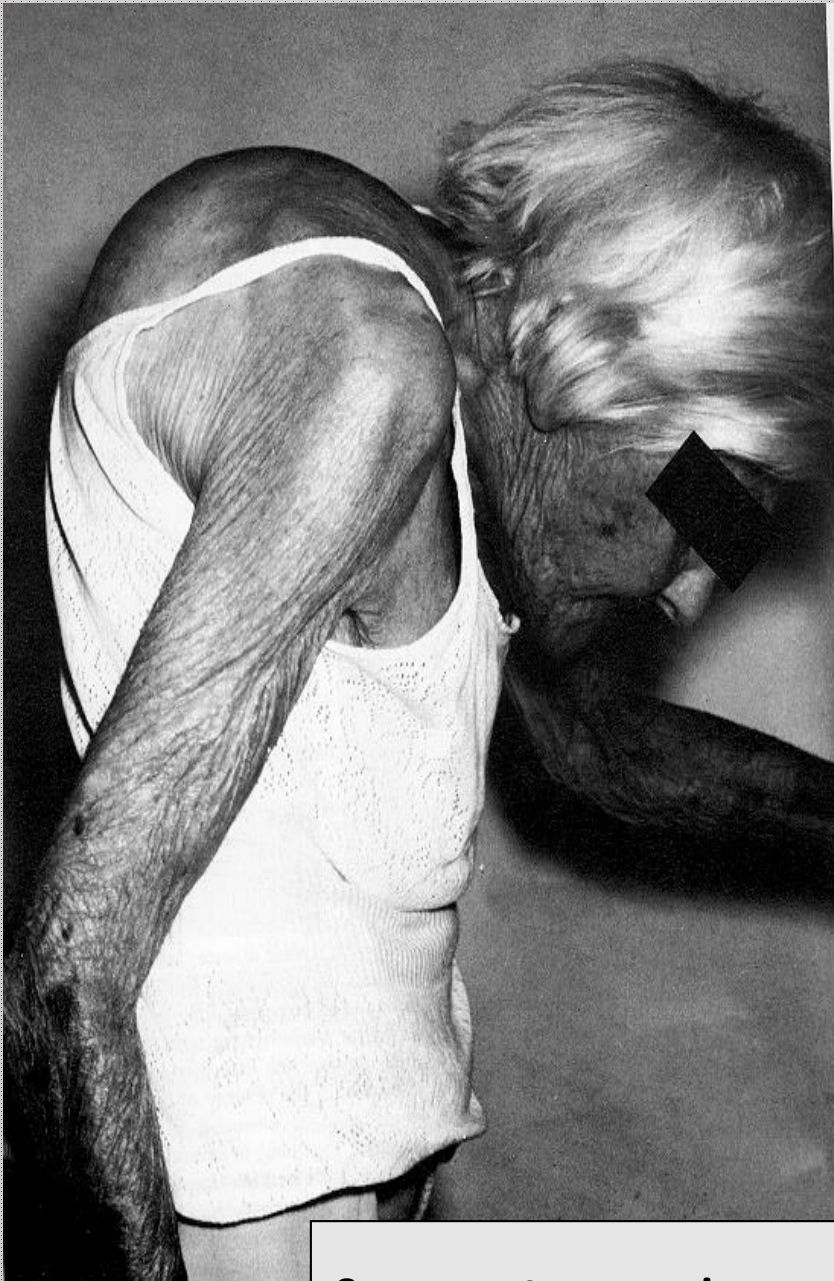
# Csontvesztés menopausa után



\* Menopause occurs for approximately one year period during this timeframe

# 50 éves korban az osteoporosis a leggyakoribb betegség

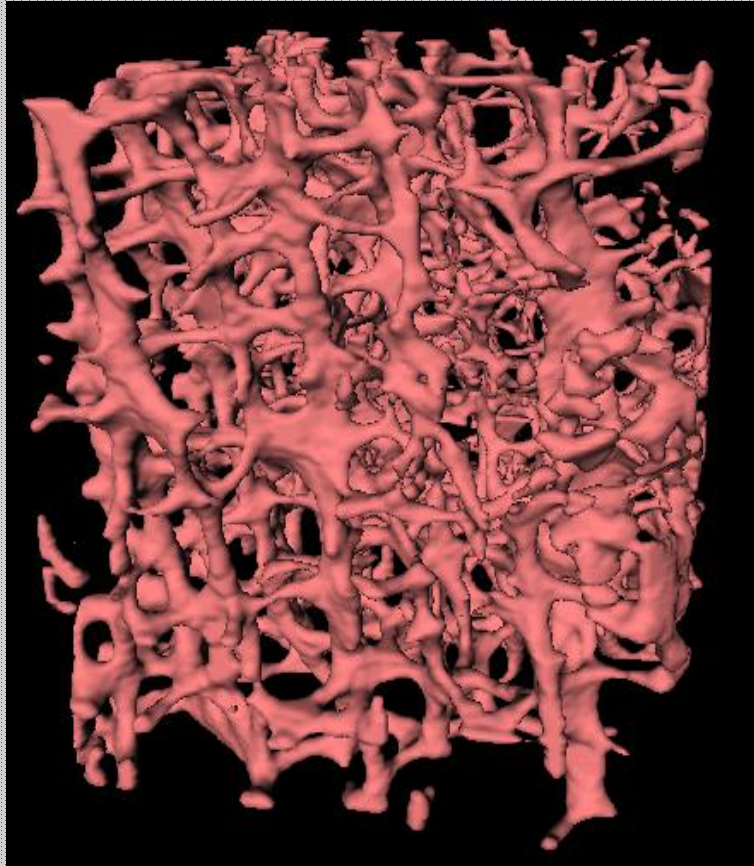




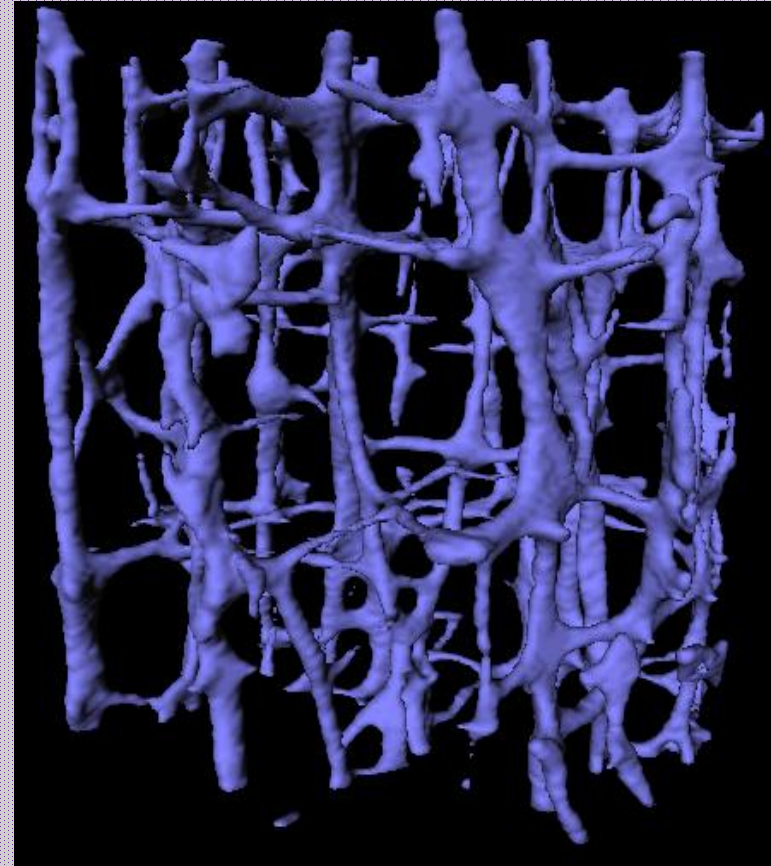
**Severe osteoporosis : BMD < -2.5 SD with bony fracture**

# A csigolya trabecularis architektúrájának változása

Egészséges 54 éves nő



Csigolya kompresszióval kísért osteoporosis  
84 éves nő

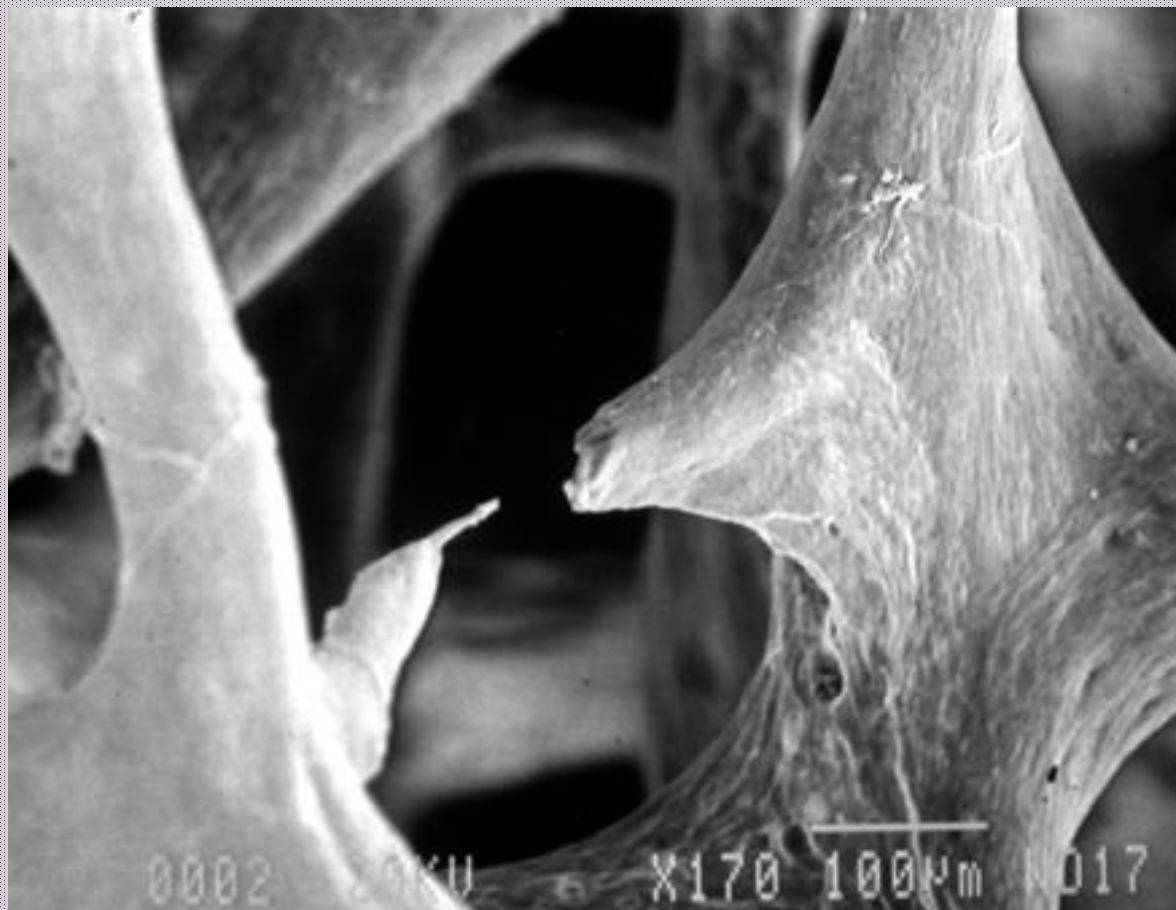


**A csonttömeg és a horizontális trabecula folyamatosságának csökkenése**

3-D computer tomography, human cadaver vertebral bone



# Az „első” következmény: mikrofraktura



# Az „igazi” következmény: fraktúra



csigolyatest



radius

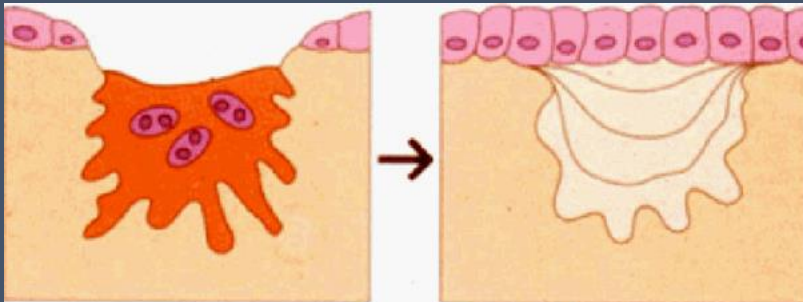


csípőtáji - femur distalis

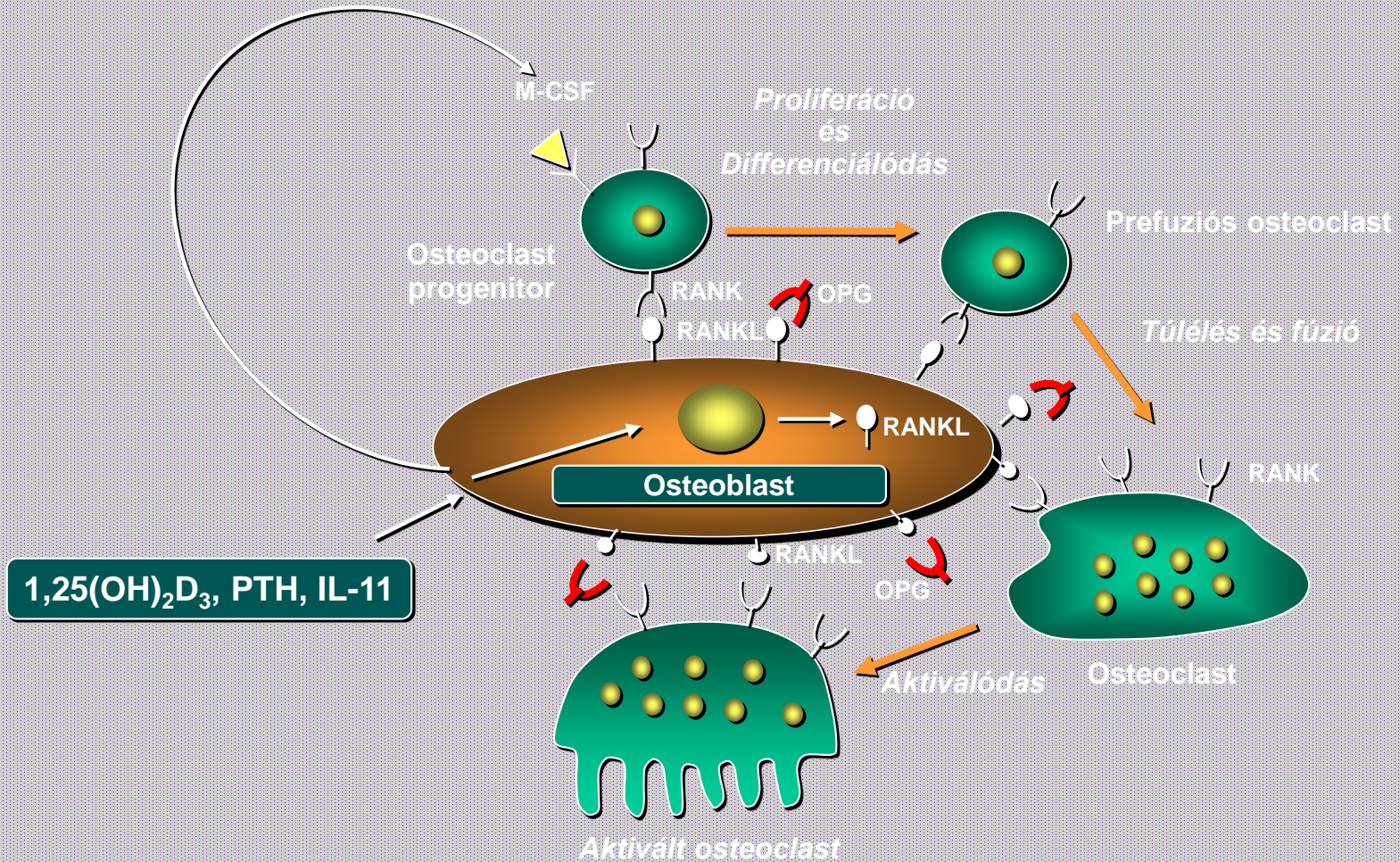
# Normál vs. osteoporosisos remodelling

resorptio és formatio  
egyensúlya

resorptio “túlsúlya”



# Az osteoblast által regulált osteoclast differenciálódás



# Törések és az öregedő társadalom

- Tények
- A következő 40 évben a 80+ év felettek száma 3x növekszik.
- A következő 30 évben az időskori **törések száma 2-4x-ére nő.**
- **Ma csontritkulás miatt törést szenvedett betegek 80%-a nem kap megfelelő kezelést.**



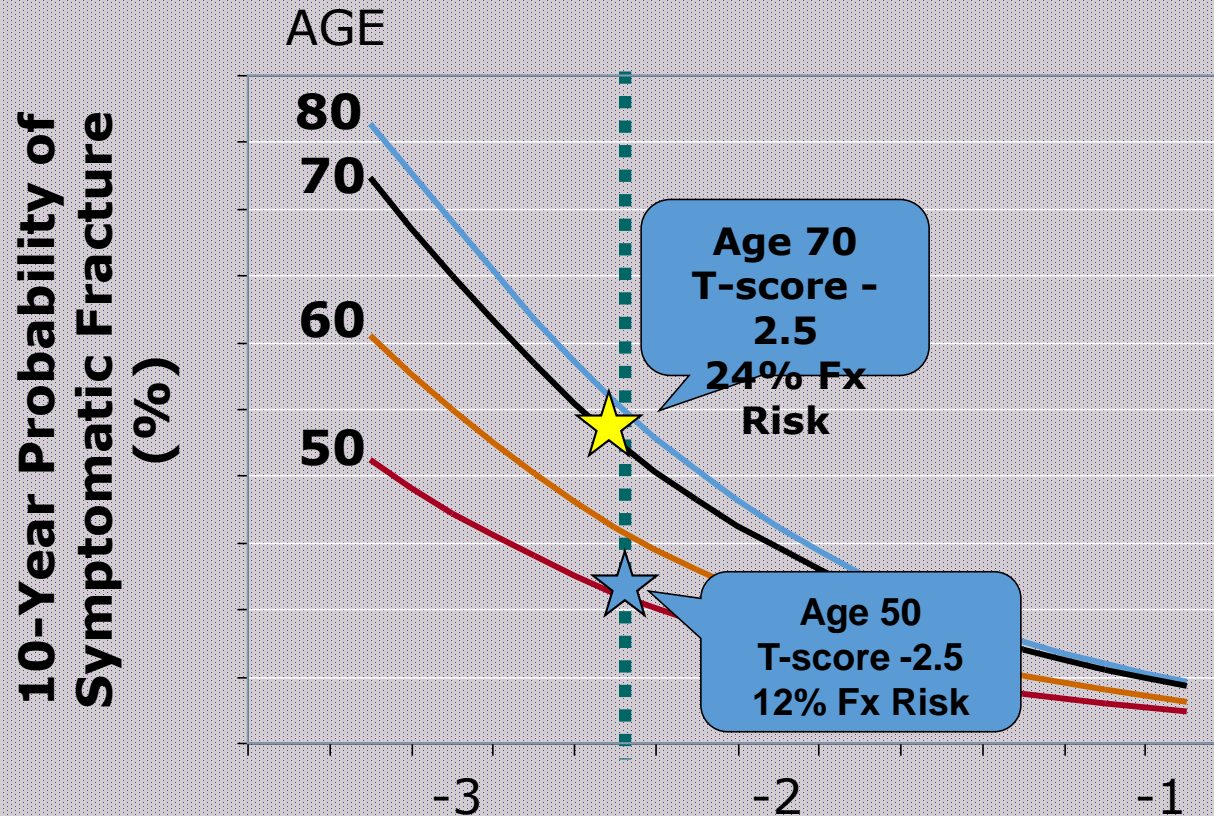
# Osteoporotikus törés

## ● Életkor

- Nem
- Alacsony csont ásványi anyag tartalom (BMD)
- Romló csont minőség (quality of bone)
- Mikroarchitektúra károsodása
- Fokozott/gyorsult csontforgalom (turnover)
- Fokozott (el)esési hajlam (romló koordináció)
- Prevalens (megelőző) törés
- Antiporotikus terápiával kapcsolatos alacsony adherencia



# Életkor nagyon fontos törési rizikó



# A rizikófaktorok meghatározása

## Genetika

- családi anamnézis (anya)
- vékony testalkat (testsúly)

## Életstílus?

- nikotinabúzus
- alkoholabúzus
- alultápláltság
- mozgásszegény életmód

## Orvosságok:

- kortikoszteroidok
- pajzsmirigyhormonok
- antiepileptikumok

## Betegségek:

- gyulladáisos-reumatikus kórképek
- gyulladáisos bélbetegségek
- malabszorpció
- krónikus veseelégtelenség

## Hormonális státusz::

- korai menopauza (< 45 év)
- hypogonadismus
- hyperthyreosis
- hyperparathyreoidismus
- Cushing-szindróma

## Törési rizikófaktorok:

- alacsony csontsűrűség
- törések 45 év fölött



# Osteoporosis: klinikai jellemzők



# Klinikai vizsgálat

1. Testmagasság (több mint 4 cm magasságcsökke legalább egy csigolyatörésre utal!)
2. Fokozott mellkasi kyphosis
3. Testtartás megváltozása
4. Fenyőfatünet (hasbőr szimmetrikus ráncolódása)
5. A bordaív és a csípőlapát érintkezése
6. Kopogtatási fájdalom a törés magasságában (reflexkalapáccsal)
7. Tengelyirányú ütésre (pl. sarokra eséskor) hátfájdalom

# Radiológiai kivizsgálás

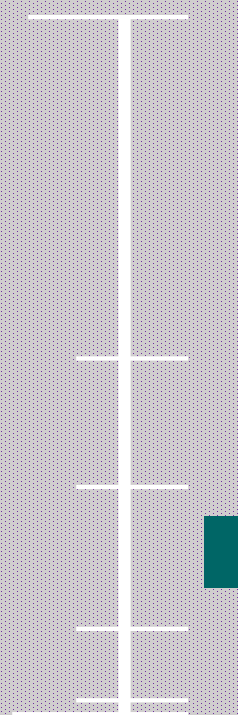
## **Az osteoporosis diagnózisa, kivizsgálása és lokalizációja**

- lumbális és thoracalis csigolyák (laterális, esetleg AP felvétel)

## **Differenciáldiagnózis**

- medence (AP röntgen)
- csontváz-szcintigráfia

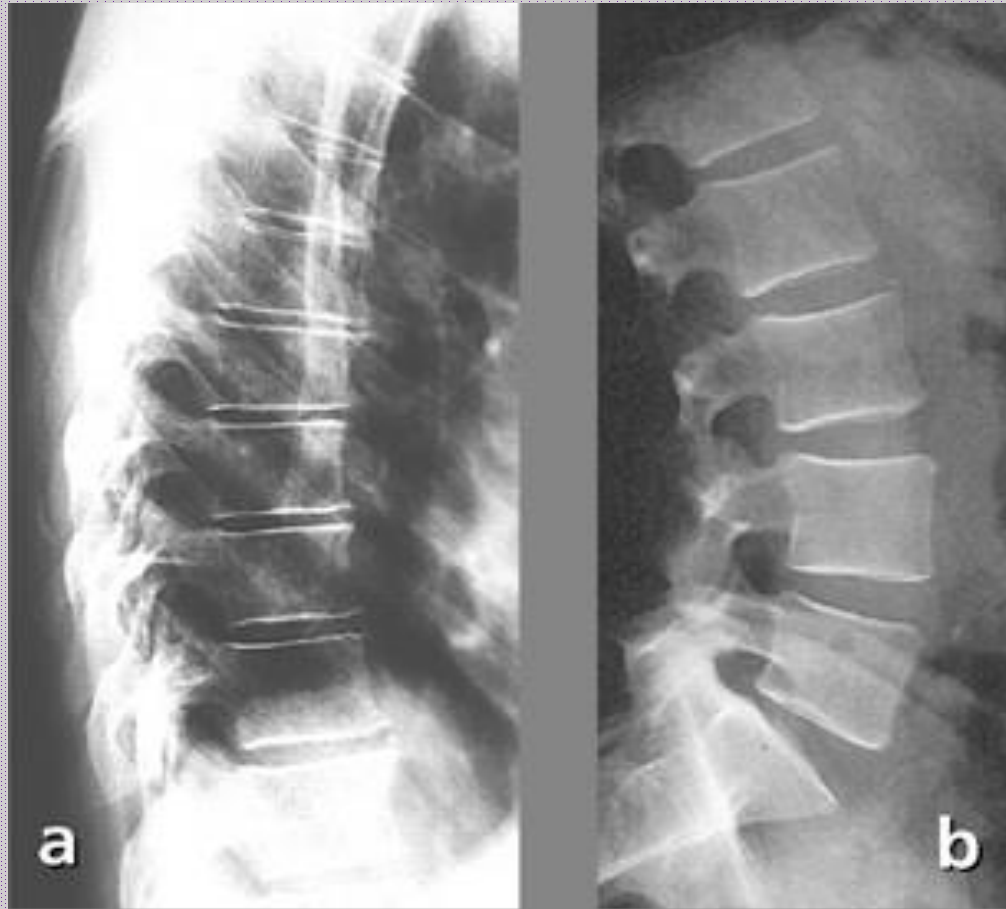
# Oszteoporotikus csigolyatörések



100 %	röntgenfelvételen felismerhető csigolyatörés
50 %	szimptomatikus (hátfájdalom)
33 %	klínikailag diagnosztizált
8 %	hospitalizált
2%	hosszú távú kezelést igényel

A röntgenfelvételen felismerhető csigolyatöréssel rendelkező betegek 2/3-a nincs diagnosztizálva.

# Ép gerinc röntgenfelvétele



# Csigolyatörésekkel szövődött osteoporosis

---



# Csípőtáji törés



Intertrochanterikus



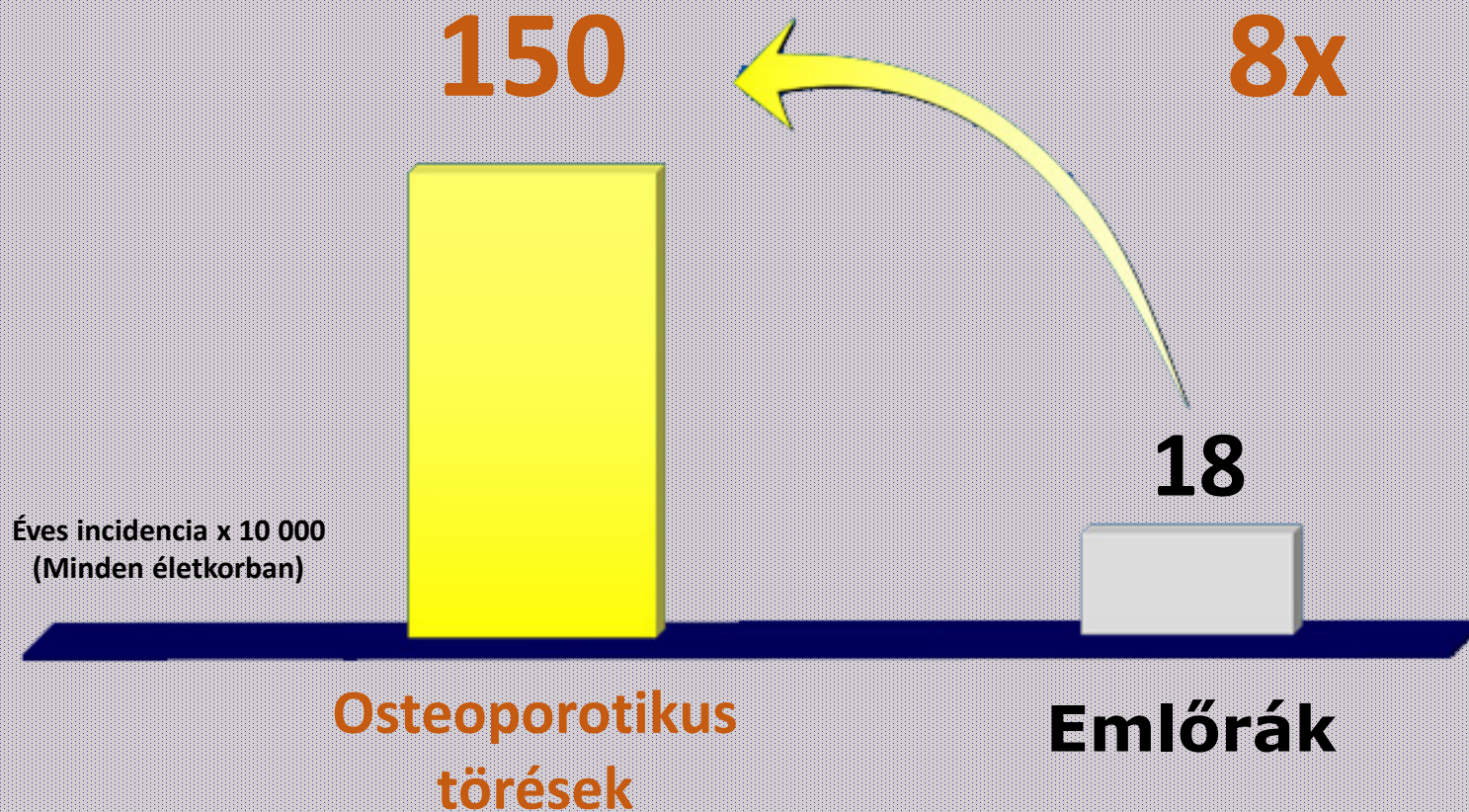
Combnyak

# Colles-törés Sudeck-dystrophiával

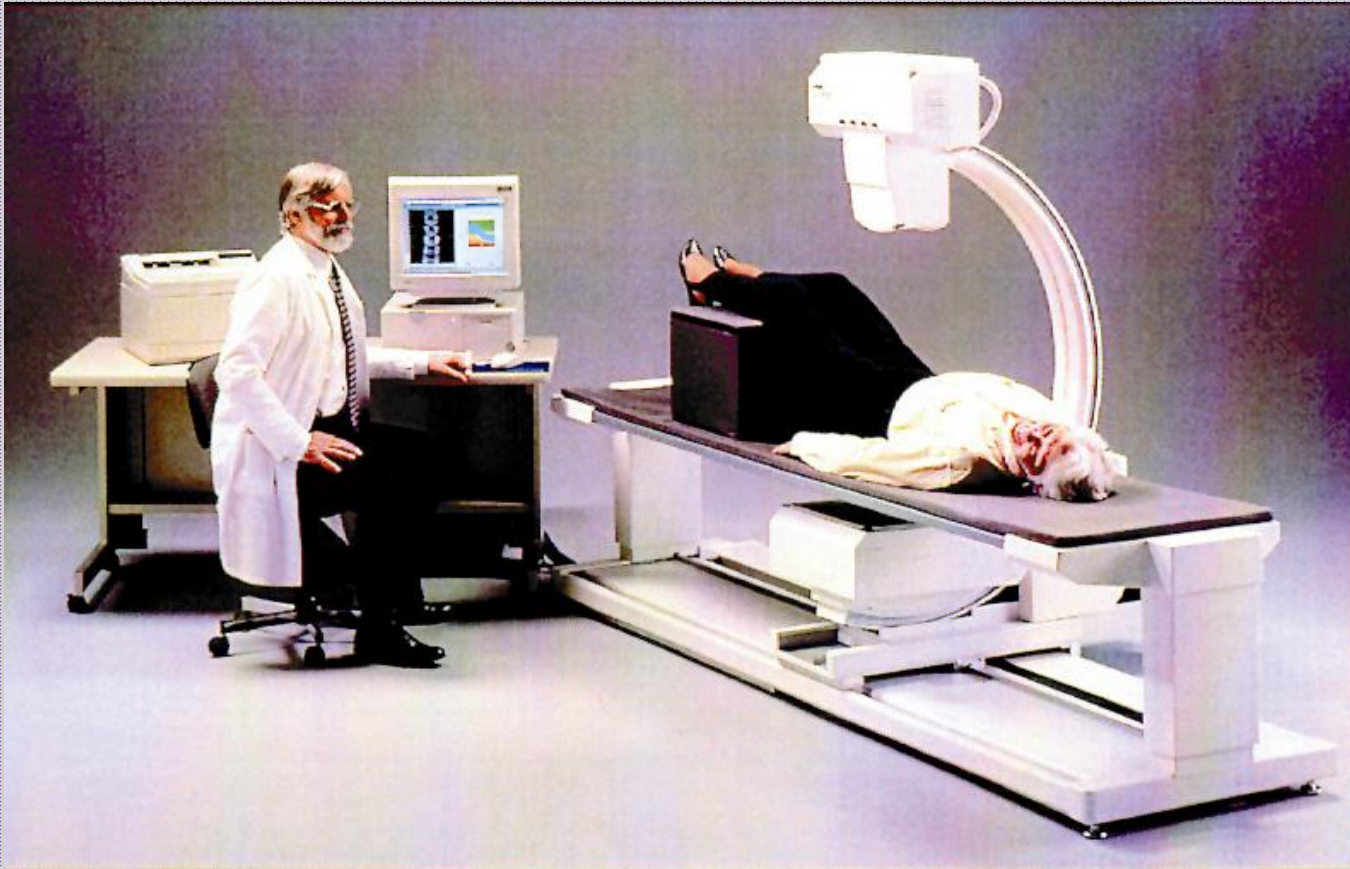




# Az osteoporotikus törés 8-szor gyakoribb, mint a emlőrák

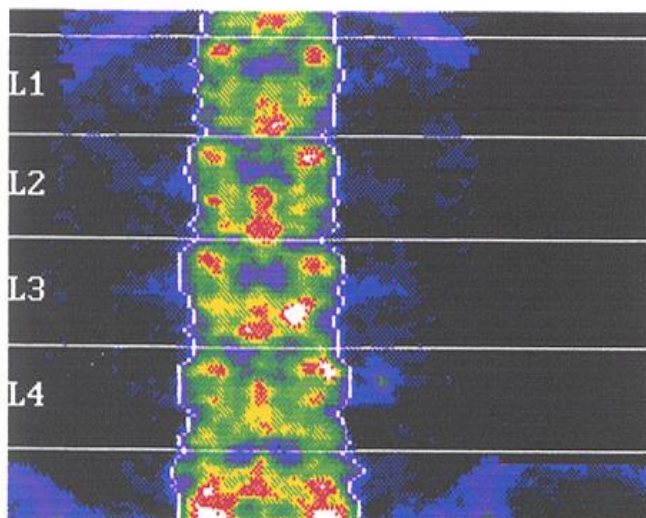


# Csontsűrűség (BMD) mérése



ID: 728966

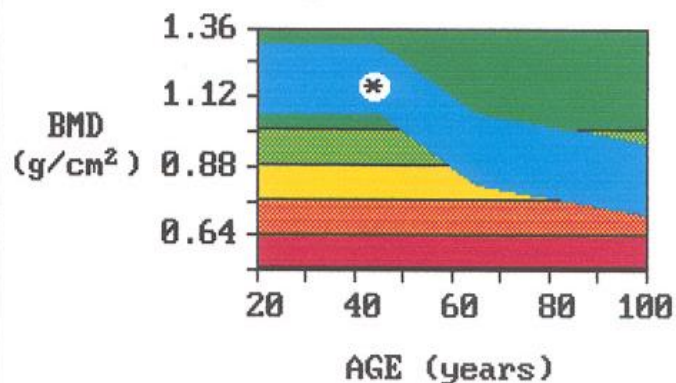
SCAN DATE: 11/12/1998



LUNAR®

IMAGE NOT FOR DIAGNOSIS

## L2-L4 Comparison to Reference

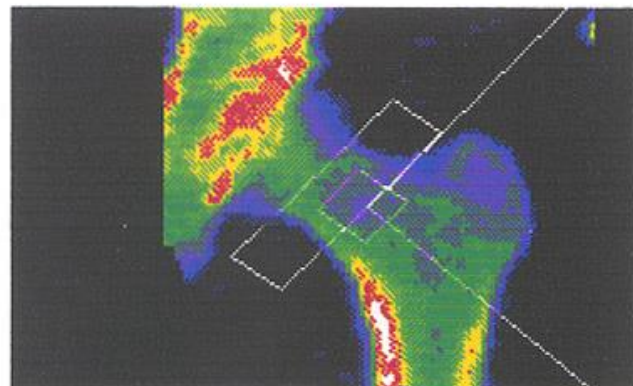


L2-L4 BMD (g/cm <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	1.157 ± 0.01
L2-L4 % Young Adult <sup>2</sup>	103 ± 3
L2-L4 % Age Matched <sup>3</sup>	98 ± 3
L2-L4 sBMD (mg/cm <sup>2</sup> ) <sup>7</sup>	1102 ± 10

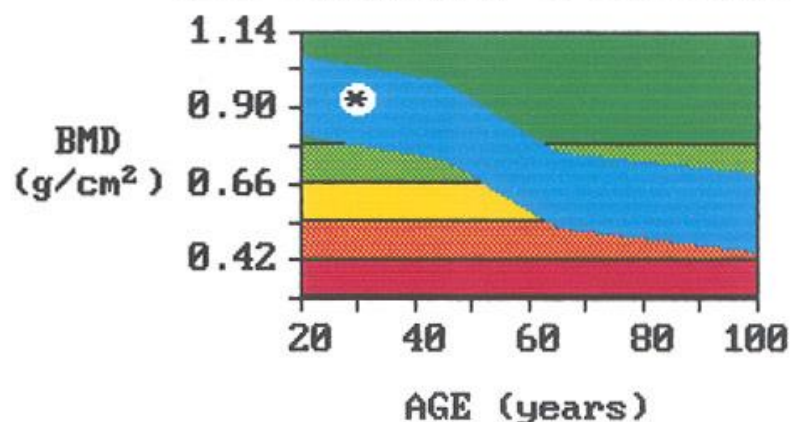
REGION	BMD <sup>1</sup>	Young Adult <sup>2</sup>		Age Matched <sup>3</sup>	
	g/cm <sup>2</sup>	%	T	%	Z
L1	1.061	100	0.01	95	-0.46
L2	1.135	101	0.12	96	-0.35
L3	1.186	106	0.55	101	0.08
L4	1.149	103	0.24	98	-0.22
L1-L2	1.099	101	0.08	96	-0.39
L1-L3	1.131	103	0.26	98	-0.21
L1-L4	1.136	102	0.22	97	-0.25
L2-L3	1.162	104	0.35	99	-0.12
L2-L4	1.157	103	0.31	98	-0.16
L3-L4	1.167	104	0.39	99	-0.07

ID:

SCAN DATE: 07/03/1999



## NECK Comparison to Reference



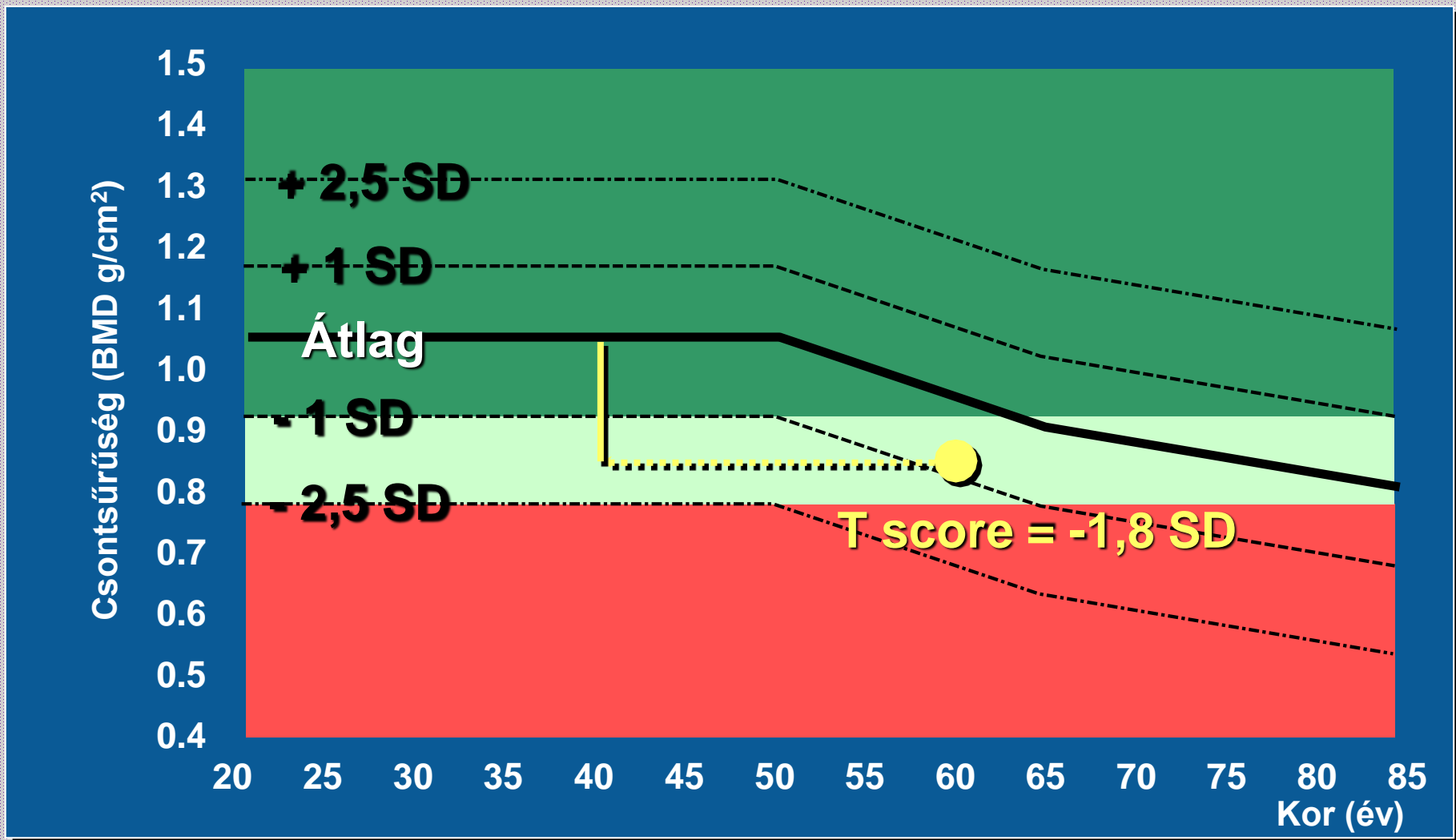
NECK BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) <sup>1</sup>	$0.929 \pm 0.01$
NECK % Young Adult <sup>2</sup>	$103 \pm 3$
NECK % Age Matched <sup>3</sup>	$103 \pm 3$

LUNAR®

IMAGE NOT FOR DIAGNOSIS

REGION	BMD <sup>1</sup>	Young Adult <sup>2</sup>		Age Matched <sup>3</sup>	
	$\text{g}/\text{cm}^2$	%	T	%	Z
NECK	0.929	103	0.25	103	0.25
WARDS	0.908	103	0.21	103	0.21
TROCH	0.894	119	1.31	119	1.31

# A T-pontszám (T score) diagnosztikai értéke



# FRAX Score : 10 éves törési rizikó

## Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: **US (Caucasian)** Name/ID:

**Questionnaire:**

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth  
Age:  Y:  M:  D:

2. Sex  Male  Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous Fracture  No  Yes

6. Parent Fractured Hip  No  Yes

7. Current Smoking  No  Yes

8. Glucocorticoids  No  Yes

9. Rheumatoid arthritis  No  Yes

10. Secondary osteoporosis  No  Yes

11. Alcohol 3 or more units/day  No  Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm<sup>2</sup>)  
Hologic  T-score: -1.6

**BMI: 22.0**  
**The ten year probability of fracture (%) with BMD**

Major osteoporotic	<b>7.0</b>
Hip Fracture	<b>1.8</b>

- Threshold for treatment :
- **3% Hip Fracture, 20% Major osteoporotic FX** in the next 10 years

# Laboratóriumi vizsgálatok:

**(rutin)**

- teljes vérkép
- kalcium
- foszfor
- kreatinin
- alkalikus phosphatase
- albumin
- máj-enzimek
- thyroid-stimulating hormone (TSH)

# Egyéb laborok

25-OH-D, PTH, FSH, TSH,  
ösztradiol, tesztoszteron, kortizol DEAS, stb.



# Terápia követése

- **Densitometria:** 1-2 évente  
prec. hiba 1-2% →→ min. 3-5%  
változás tekinthető szignifikánsnak.
- **Csontmarkerek:**  
3-6 hónapon belül reagálnak a kezelésre
- Beta crosslaps v. osteocalcin



# A csontvesztés mérséklése

- **életmód**

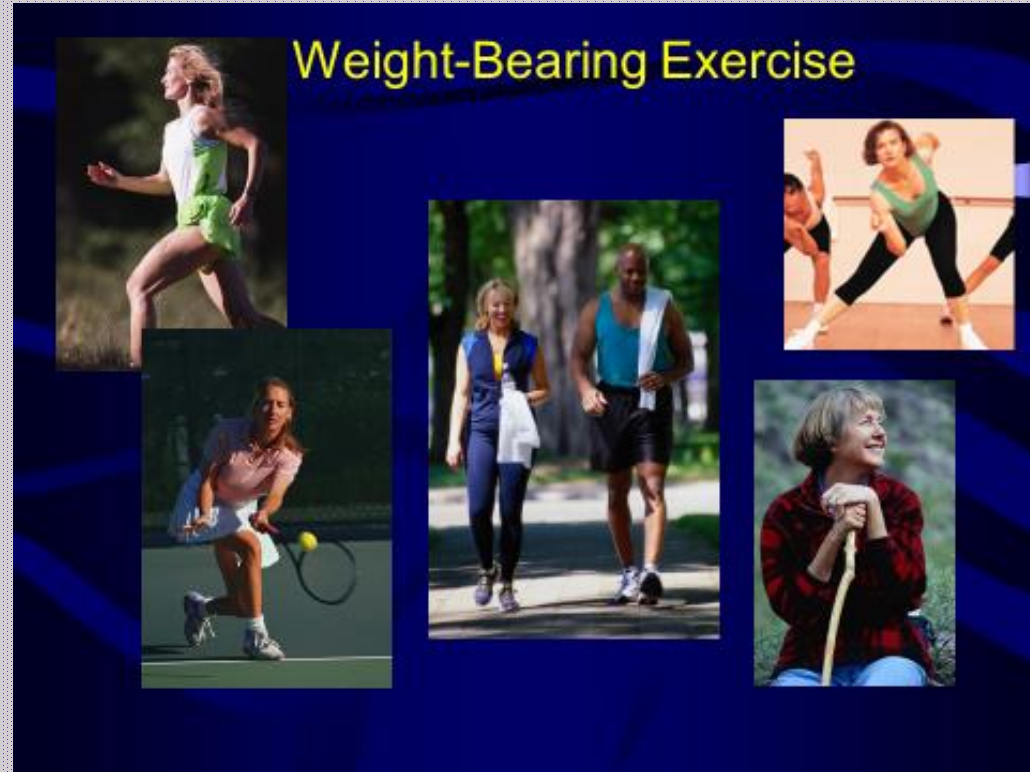
- *nikotin abusosok, alacsony fizikai aktivitás*

- **endokrin**

- *menopauza, hypogonadizmus*

- **egyéb**

- *pl. gyógyszerek (steroid, p.m.hormon, tetracyclin, teophyllin-sz., aluminium, heparin, MTX PPI.stb.)*



# Osteoporosis kezelés irányelvek:

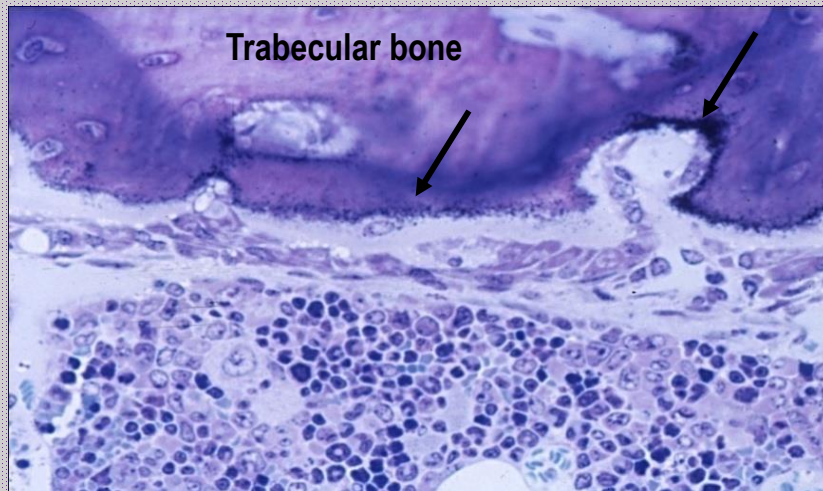
- Nagy törés rizikójú betegek
- Csontdenzitás – 2,5 alatt T score
- Csontturnover emelkedett
- Korábban osteoporotikus törést szenvedtek
- Kalcium és D vitamin kombináció kötelező
- Hatásmechanismus alapján:- osteoclastok **csontreszorpció gátlása**
  - osteoblastok **csontformáció serkentése**
- **Antireszorptív hatás** : osteoclastok működésének bénítása
- biszfoszonat,
  - Osteoclastok érése, differenciálódás működése gátlása, (RANKL elleni monoklonális ellenanyag),**

# Biszfoszfonátok és Denosumab eloszlása különböző

Bisphosphonates are adsorbed to bone surfaces at sites of bone turnover



Alendronate on bone surfaces at 24 hrs

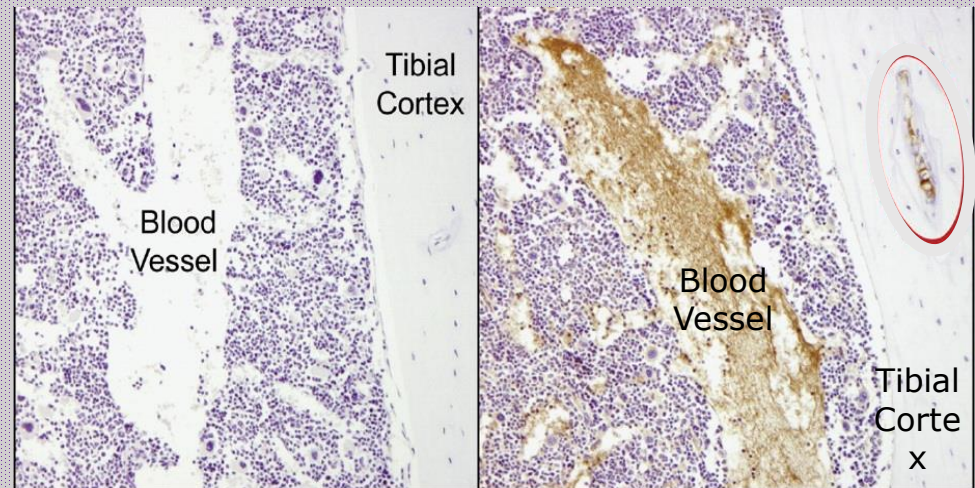


Denosumab circulates in blood and extracellular fluid including bone tissue



Control

Denosumab



Reprinted from Bone, vol. 19, Masarachia P et al., Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bones, p281-290. Copyright © 1996, with permission from Elsevier. Reprinted from Bone, vol. 48, Baron R et al., Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects, p677-92. Copyright © 2017, with permission from Elsevier.

1. Baron R et al, *Bone* 2011;48: 677-692; 2. Kimmel DB *J Dent Res* 2007;86:1022-1033; 3. Masarachia P, et al. *Bone* 1996;19:281-290; 4. Kostenuik PJ, et al. *J Bone Miner Res* 2009;24:182-195

# Mely hatóanyag antireszorptív és melyik csontépítő?

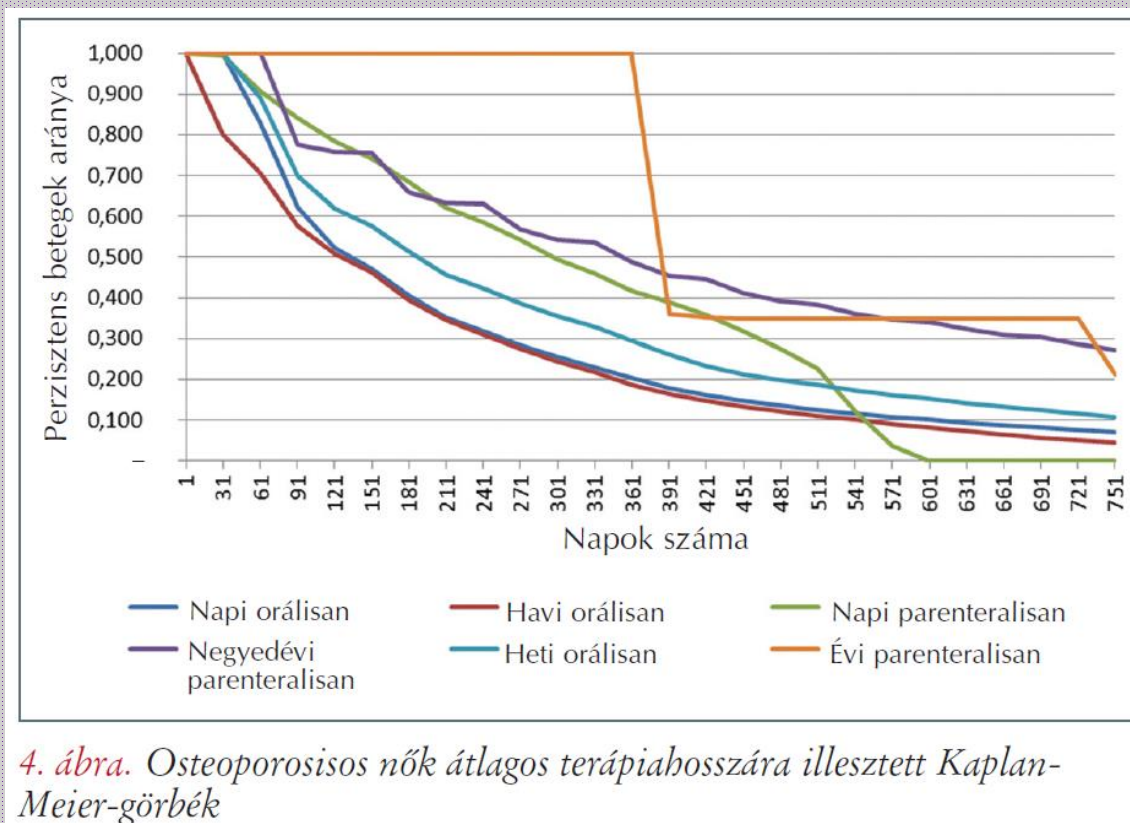
**Table 1** Medications for management of osteoporosis

Antiresorptives	Bone stimulators
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Calcium and vitamin D</li><li>➤ Hormone therapies [estrogens (with and without progestin)]</li><li>➤ Estrogen agonists-antagonists (SERMS)</li><li>➤ Tissue-specific estrogen complex (bazedoxifene-estrogen complex)</li><li>➤ Bisphosphonates</li><li>➤ Denosumab<sup>a</sup></li><li>➤ Cathepsin K inhibitors<sup>a</sup> (in clinical trials)</li><li>➤ Integrin antagonists<sup>a</sup> (in clinical trials)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Teriparatide<sup>a</sup></li><li>➤ Anti-sclerostin antibodies<sup>a</sup> (romosozumab, blosozumab) (in clinical trials)</li><li>➤ Anti DKK1 antibodies<sup>a</sup> (in preclinical trials)</li></ul>

Summary of the two major classes of medications available for the management of osteoporosis based on how they improve or maintain BMD

<sup>a</sup> Represents biologic agents

# „... a hazai betegek terápiahűsége ....

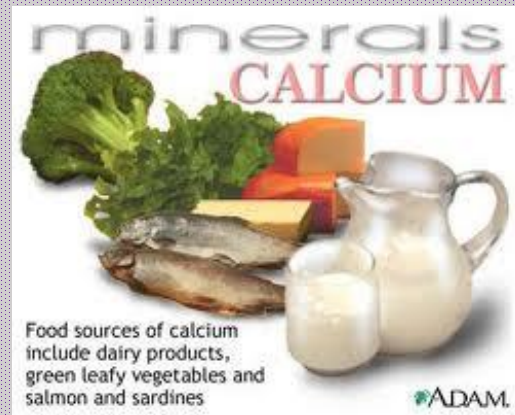


4. ábra. Osteoporosisos nők átlagos terápiahosszára illesztett Kaplan-Meier-görbék

A törések kockázatát szignifikánsan csökkenti a beteg-együttműködés javulása, amely a parenterális kezelési formával jelentősen tovább fokozható.<sup>1</sup>

1. Lakatos et al., LAM KID 2012;2(4):5-15.

# Kalcium



**A betegek 85-90 %-nak nem éri el a napi kalcium bevitele a kívánatos értéket**

**Szokásos magyar étrend 500-600 mg kalciumot tartalmaz**



**A postmenopausás nők túlnyomó többsége kalcium pótlásra szorul**

**Önmagában nem hatásos az osteoporosis kezelésében**

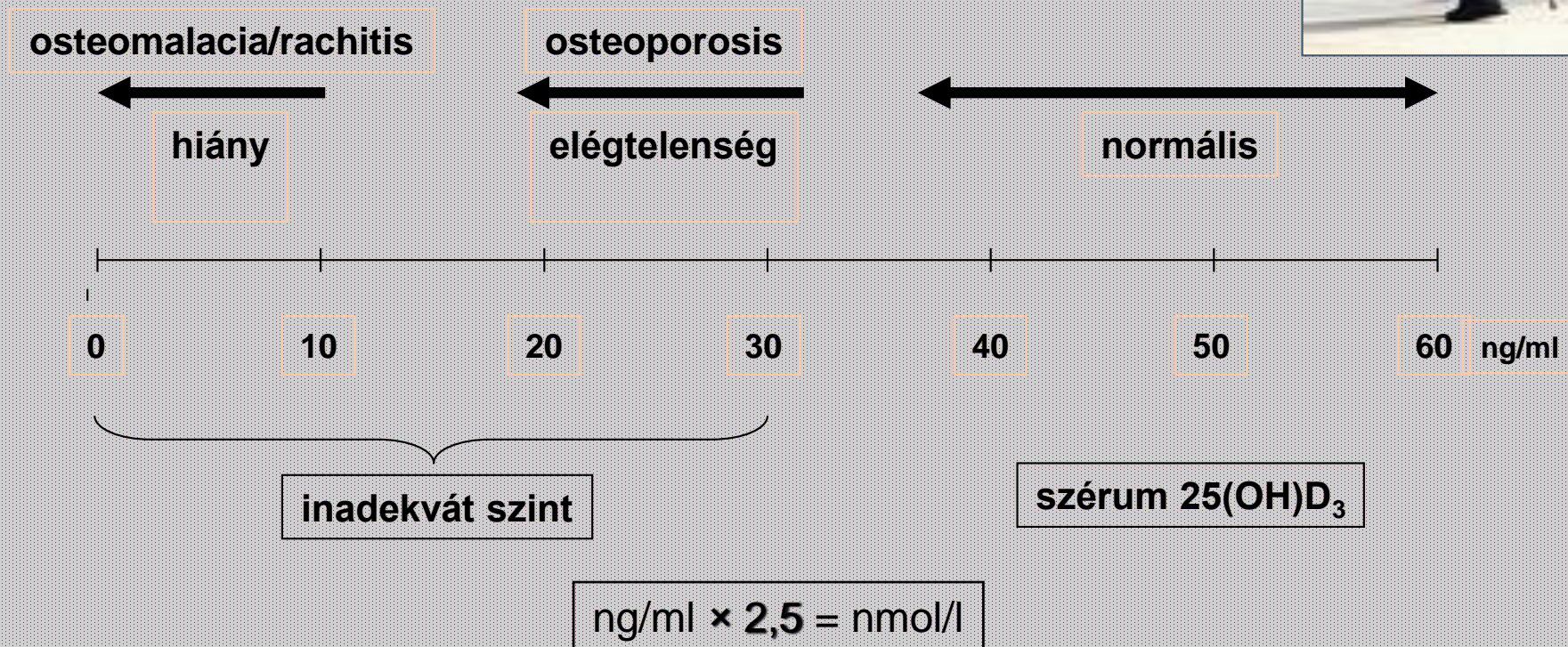
**Minden kezeléshez biztosítani kell a megfelelő kalcium bevitelt**



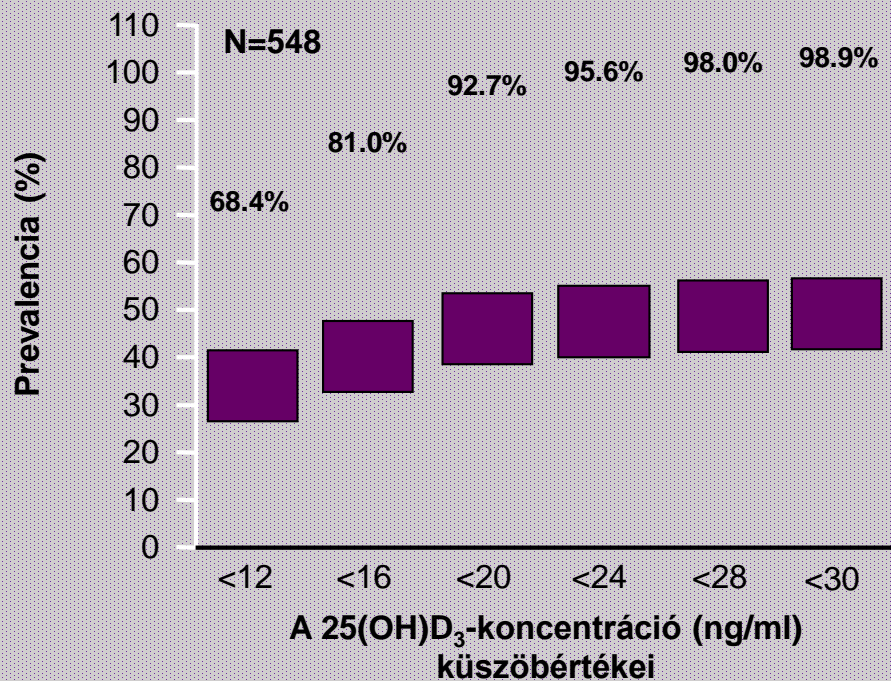
# Az optimális kalcium bevitel

életkor	napi bevitel (mg)
ffi - 25-65 év	1000
mindkét nemben 65+	1500
nő	
25-50	1000
50+ (HPK)	1000
50+ (no HPK)	1500
terhesség/laktáció	1200-1500

# 25(OH)D<sub>3</sub> koncentráció / metabolikus csontbetegségek



# Csípőtáji törés miatt kórházban kezelt betegek D-vitamin szintje <30 ng/ml



**A betegek nem kaptak D-vitamin pótlást**



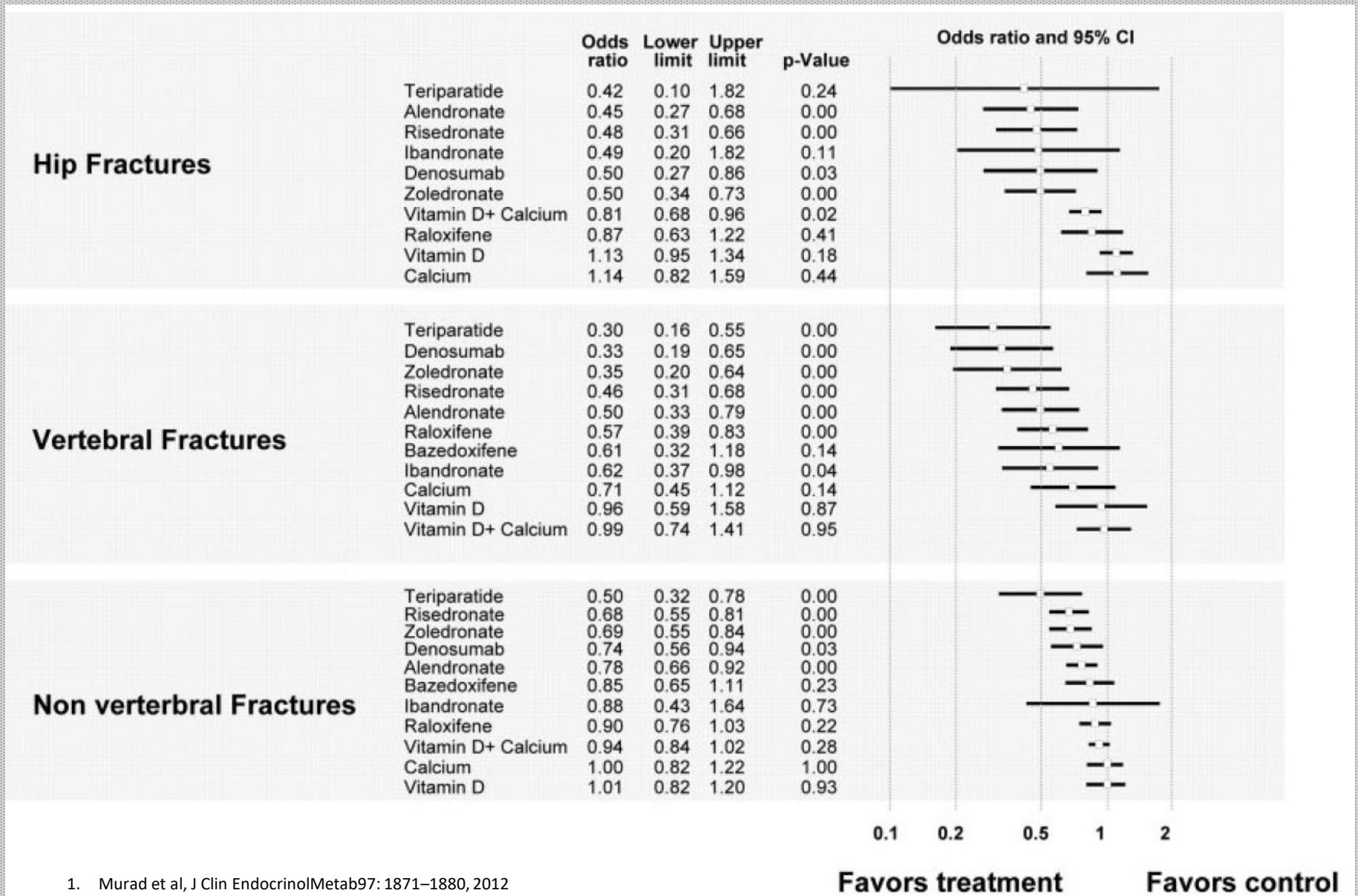
- 60 évnél idősebb, mérsékelt traumára bekövetkezett csípőtáji törés miatt hospitalizált skóciai betegek
- A betegek **98%**-a szérum-25(OH)D<sub>3</sub> **30 ng/ml** alatt

# D-vitamin az osteoporosis kezelésében

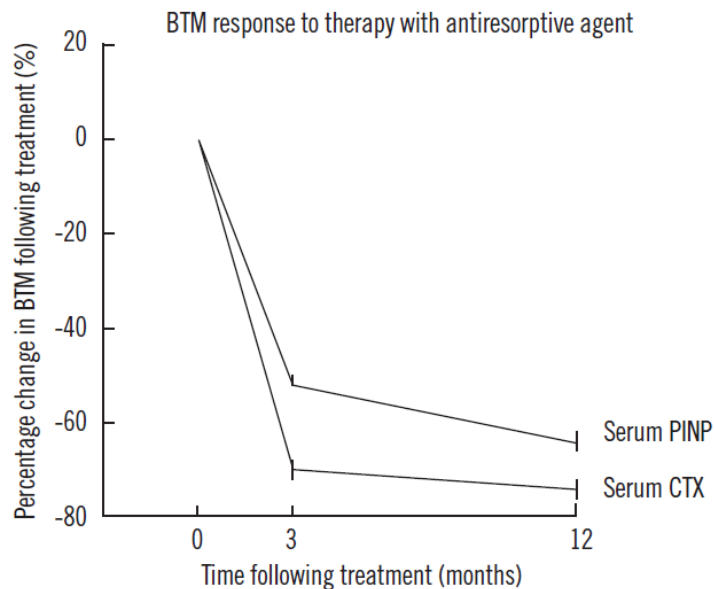
- A csökkent D-vitamin szint :
  - rossz kalcium-felszívódáshoz,
  - szekunder hyperparathyreosishoz,
  - csontforgalom fokozódásához
  - a törési kockázat növekedéséhez vezet
- A D-vitamin fontos az izomműködés és az egyensúly fenntartásához.(elesések és a csonttörések kockázata)
- A D-vitamin az osteoporosis kezelés alapja (maximális törésmegelőző hatás)



# OP gyógyszerek töréscsökkentő hatása

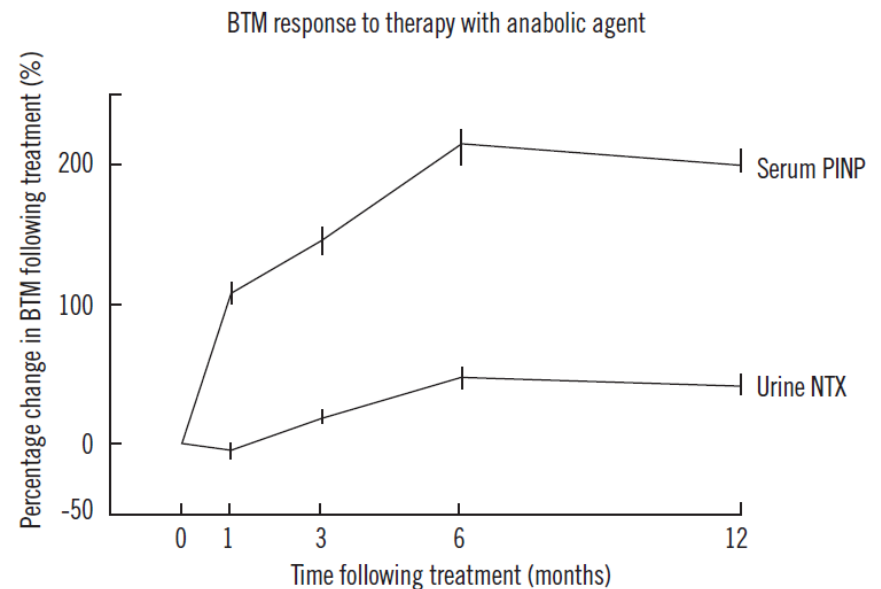


# A terápiás válasz monitorizálása csontanyagcsere markerekkel



**Fig. 1.** The direction and magnitude of changes in a marker of bone resorption (serum CTX) and a marker of formation (serum PINP) in response to treatment with oral alendronate therapy [Drawn based on reference 54].

Abbreviations: BTM, bone turnover marker; CTX, carboxy terminal telopeptide of collagen type I; PINP, procollagen type I N-terminal propeptide.



**Fig. 2.** The direction and magnitude of changes in a marker of bone resorption (urine NTX) and a marker of formation (serum PINP) in response to treatment with daily teriparatide injections [Drawn based on reference 55].

Abbreviations: BTM, bone turnover marker; NTX, cross-linked N-telopeptides of type I collagen; PINP, procollagen type I N-terminal propeptide.

# Osteoporosis kezelés

Short-term  
vasomotor  
symptom  
management



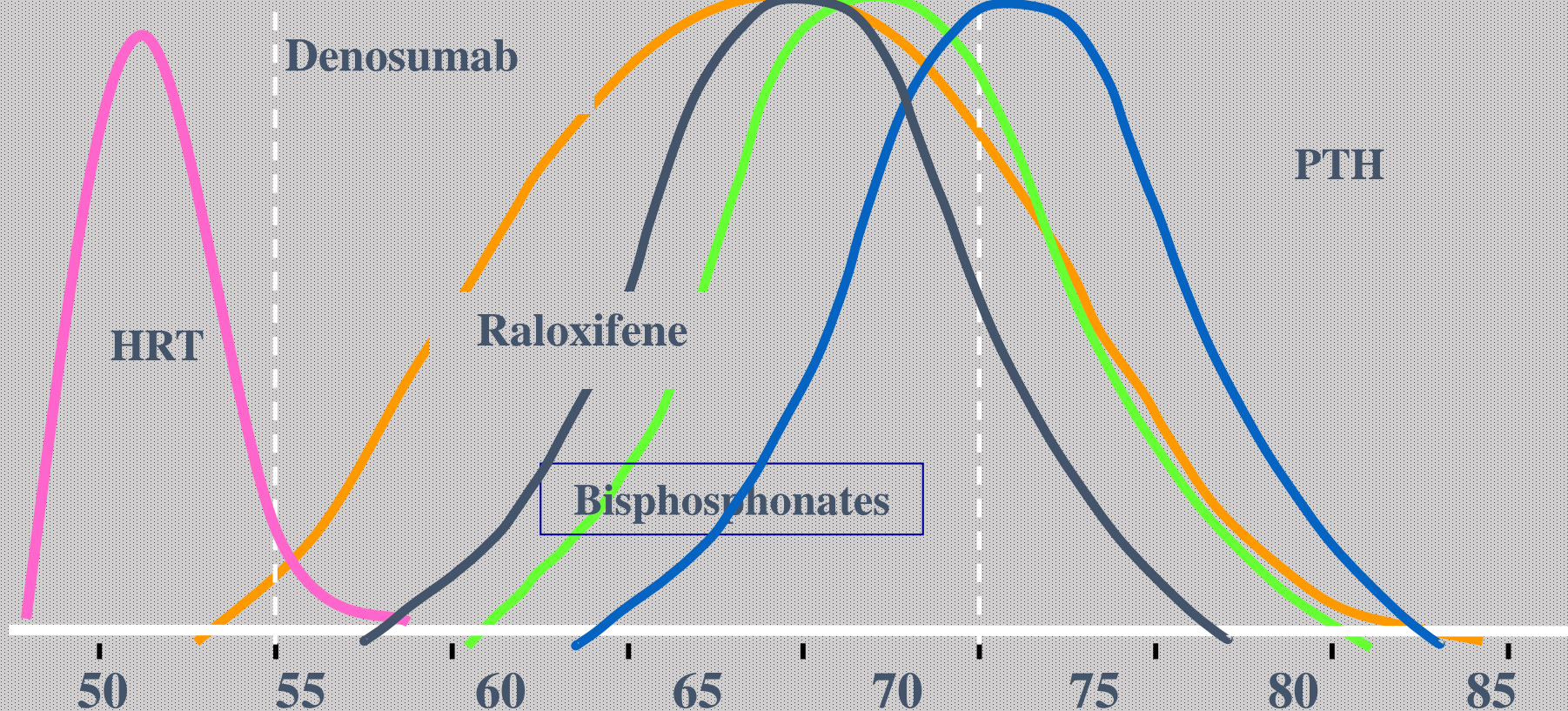
Osteoporosis  
prevention  
T-score -1 to -2.5



Osteoporosis treatment  
with or without  
previous fracture  
T-score < -2.5



Osteoporosis treatment  
with multiple fractures and at  
risk for hip fracture



HRT=hormone replacement therapy

Age (years)

Osteoporózis következtében kialakuló csonttörés PRIMER prevenciójának finanszírozási eljárásrendje

Egy vagy több rizikófaktor jelenléte

Osteodenzitometria

T-score érték nem kevesebb mint -2,5 SD

T-score érték -2,5 SD alatti

Leglább három bizonyított rizikófaktor?

igen

Kalcium pótlás  
D-vitamin pótlás  
Fizikai aktivitás  
Kontroll  
Gondozás

nem

FRAX alapján magas kockázatú beteg?

igen

terápia nincs, életmód váltás

nem

FRAX alapján magas kockázatú beteg?

nem

**BISZFOSZFONÁTOK**

Elsődlegesen **orális, vagy** ellenjavallat, intolerancia vagy egyéb a kezelést befolyásoló hátrányos tényező miatt **parenterális** készítmények.

igen

Terápia megfelelő?

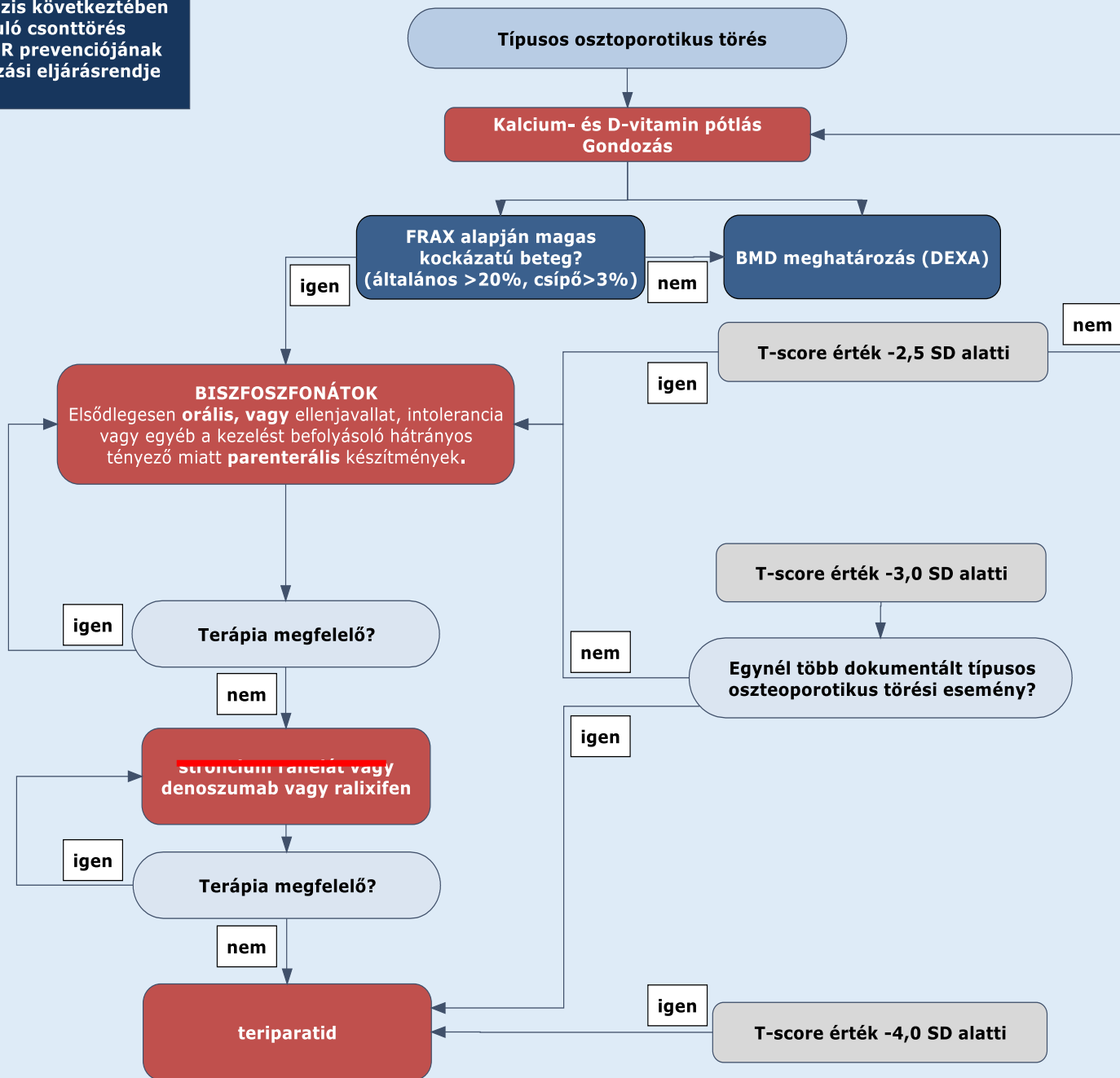
igen

~~stroncium-ranelát~~  
vagy  
denoszumab

nem



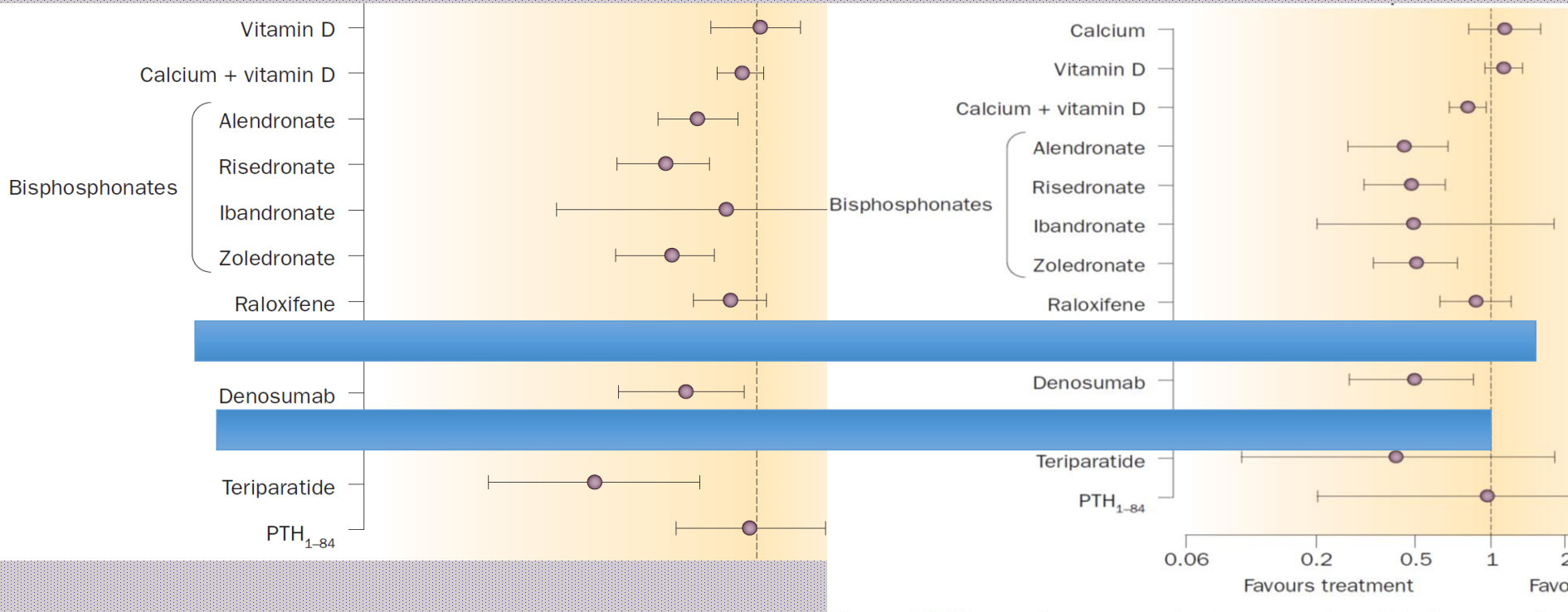
**Oszteoporózis következtében kialakuló csonttörés SZEKUNDER prevenciójának finanszírozási eljárásrendje**



# Kezelések és törések

Nonvertebralis

Csípőtáji



# Hosszútávú antiosteoporotikus kezelés: 5 éves antiresorptiv kezelés után

- évek óta nem volt csonttörés
- T-score > -2,5
- turnover a premenopauzás tartományban

Minimális törési kockázat



- Felfüggeszteni a terápiát / **drug holiday**

- több csonttörés következett be
- T-score erősen csökken

vagy eleve high risk és törött



- **Anabolikus szer**

- 0-2 csonttörés lehetett
- T-score legfeljebb kis mértékben változott (+/-)
- turnover javult

További lehetőség a javulásra



- Továbbkezelní antiresorptiv szerrel

# A terápia hatástalan – terápia rezisztencia

1. a csontsűrűség több mint 5%-os csökkenése 1 év alatt
2. kettő vagy több osteoporoticus törés bekövetkezte 3 éves kezelés alatt
3. vertebralis törés esetén progresszióknak minősül a csigolyatest magasságának további 10%-kal vagy legalább 2 mm-rel történő csökkenése
4. rezorpciós laboratóriumi paraméterek (szérum beta-crosslaps) kielégítő csökkenésének hiánya



# Ozsteoporotikus törések gyakorisága

Becslések szerint világszerte **minden 22. másodpercben** bekövetkezik egy **új csigolyatörés**<sup>1</sup>



Világszerte minden **3. másodpercben** bekövetkezik egy **ozsteoporotikus törés**<sup>1</sup>



1. IOF, THE BREAKING SPINE , <http://www.iofbonehealth.org/breaking-spine-report-2010>,
2. S. J. Gallacher et al, Osteoporos Int (2007) 18:185–192