

Nové léky u postmenopauzální osteoporózy

doc. MUDr. Pavel Horák, CSc., MUDr. Martina Skácelová, MUDr. Martin Žurek,
MUDr. Andrea Smržová, MUDr. Hana Ciferská

III. interní klinika FN a LF UP Olomouc

Přehledový článek informuje čtenáře o novějších léčivech postmenopauzální osteoporózy. Zabývá se intravenózně podávanými bisfosfonáty – ibandronátem a zoledronátem, novým biologickým lékem osteoporózy denosumabem blokujícím RANKL a osteoanabolickými deriváty parathormonu 1–34 PTH a 1–84 PTH.

Klíčová slova: osteoporóza, léčba, vedlejší a nežádoucí účinky.

New treatment for postmenopausal osteoporosis

The overview article brings information on the new antiprotic drugs for postmenopausal osteoporosis. It deals with intravenous bisphosphonates – ibandronate and zoledronate, with new biological drug denosumab blocking RANKL and finally with osteoanabolic derivatives of parathormon 1–34 and 1–84 PTH.

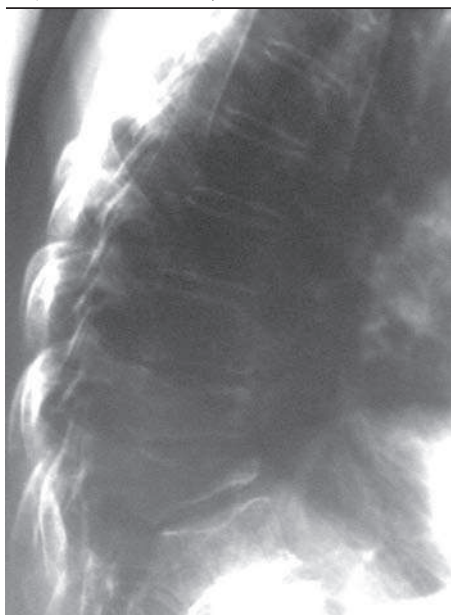
Key words: osteoporosis, treatment, undesirable side effects.

Via pract., 2012, 9(3): 106–111

Úvod

Osteoporóza je časté metabolické onemocnění skeletu spojené s velkou zdravotní a ekonomickou zátěží jednotlivce i společnosti. Díky prodlužující se střední délce života populace v rozvinutých zemích se rovněž prodlužuje doba zvýšeného rizika osteoporotických fraktur. Takřka jedna třetina žen utrpí během života alespoň jednu osteoporotickou zlomeninu. Hlavní příčina tohoto stavu, postmenopauzální osteoporóza, se stává významným zdravotním i sociálním problémem. Osteoporóza se však také stále častěji vyskytuje i v mužské populaci, kde hraje při jejím výskytu častěji roli sekundární příčiny. Další velkou skupinu příčin osteoporózy představuje choroba indukovaná používáním glukokortikoidů, které jsou jedním ze základních

Obrázek 1. Osteoporotické kompresní fraktury Th páteře u 70leté ženy



léků řady chronických zánětlivých neinfekčních chorob (astma, idiopatické střevní záněty, revmatoidní artritida atd.).

Hlavním klinickým příznakem osteoporózy jsou fraktury při nepřiměřeně malém traumatu, eventuálně spontánně vznikající (obratle). Při vědomí jistého zjednodušení se jako nepřiměřeně malý úraz definuje pád ze stoje. Typické lokalizace osteoporotických fraktur jsou kompresní zlomeniny obratlových těl (obrázek 1), zlomeniny

distálního předloktí (tzv. Collesova zlomenina) a zlomeniny krčku stehenní kosti.

Klinická diagnostika

Klinická diagnostika osteoporózy se opírá o anamnestická data (léčba kortikoidy, věk menopauzy, mentální anorexie, další choroby, rizikové faktory) a objektivní (astenický habitus, bolesti páteře, snížení tělesné výšky, hyperkyfóza Th páteře).

Obrázek 2. Webová stránka s indexem FRAX umožňující výpočet 10letého rizika osteoporotické zlomeniny

FRAX WHO Fracture Risk Assessment Tool

HOME CALCULATION TOOL PAPER CHART FAQ REFER

Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of

Your Country : **UK** Name / ID : [About](#)

Questionnaire:

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth
Age: Date of birth: 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

11. Alcohol 3 more units per day

12. Femoral neck BMD T-score

Weight Conversion:
pound:
1 pound = 0.453592 kg

Height Conversion:
inch:
1 inch = 2.54 cm

REVOLUČNÁ LIEČBA
PRE ŽENY
S POSTMENOPAUZÁLNOU
OSTEOPORÓZOU

SILA PROTI ZLOMENINÁM

ZASTAVÍ OSTEOKLASTY SKÔR AKO DOSIAHNU KOSŤ

Uvádzame prvý a jediný
inhibitor RANK ligandu,
ktorý pôsobí v celom
skelete a chráni ženy
s postmenopauzálnou
osteoporózou.¹

 **prolia**[®]
denosumab

SILA PROTI ZLOMENINÁM

Literatúra: 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Prolia[®], 20. apríl 2012

Prolia[®] (denosumab) SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

Prolia[®] 60 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

Zloženie: Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 60 mg denosumabu v 1 ml roztoku (60 mg/ml). Pomocné látky: kyselina octová ľadová, hydroxid sodný (na úpravu pH), sorbitol (E420), polysorbát 20, voda na injekciu. **Indikácie:** Liečba osteoporózy u žien po menopauze, ktoré sú vystavené zvýšenému riziku fraktúr. Prolia[®] významne znižuje riziko vertebrálnych, nevertebrálnych fraktúr a fraktúr bedrového kĺbu. Liečba úbytku kostnej hmoty v súvislosti s hormonálnou abláciou u mužov s karcinómom prostaty, ktorí sú vystavení zvýšenému riziku fraktúr. U mužov s karcinómom prostaty, ktorí podstupujú hormonálnu abláciu, Prolia[®] významne znižuje riziko vertebrálnych fraktúr. **Dávkovanie a spôsob podávania:** 60 mg vo forme jednorazovej subkutánnej injekcie jedenkrát každých 6 mesiacov do stehna, brucha alebo hornej časti ramena. Pacienti musia užívať primerané doplnky vápnika a vitamínu D. **Kontraindikácie:** hypokalcémia, precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pred začiatkom liečby sa musí hypokalcémia upraviť primeraným príjmom vápnika a vitamínu D. Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo pacienti na dialýze sú vystavení vyššiemu riziku rozvoja hypokalcémie. U pacientov s predispozíciou k hypokalcémii sa odporúča klinické sledovanie hladín vápnika.

U pacientov liečených Proliou sa môžu objaviť kožné infekcie (predovšetkým celulitída), ktoré majú za následok hospitalizáciu. U pacientov liečených denosumabom alebo bisfosfonátmi bola zaznamenaná osteonekróza čeľuste. Väčšina prípadov sa zaznamenala u pacientov s rakovinou; niektoré prípady sa však objavili u pacientov s osteoporózou. Pred liečbou Proliou u pacientov so súbežnými rizikovými faktormi sa má zväziť stomatologické vyšetrenie s primeranou preventívnou stomatologickou starostlivosťou. Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchý prírodný kaučuk (derivát latexu), ktorý môže vyvolať alergické reakcie. Pacienti liečení Proliou sa nemajú súbežne liečiť inými liekmi obsahujúcimi denosumab (na prevenciu príhod súvisiacich so skeletom u dospelých s kostnými metastázami zo solídnych nádorov). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nemajú používať Proliu. **Liekové a iné interakcie:** Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. U žien po menopauze s osteoporózou nebola farmakokinetika ani farmakodynamika zmenená predchádzajúcou liečbou atredronátom. **Fertilita, gravidita a laktácia:** **Gravidita:** Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Prolie u gravidných žien. Prolia[®] sa neodporúča používať u gravidných žien. **Laktácia:** Nie je známe, či sa denosumab vylučuje do materského mlieka u ľudí. Je potrebné rozhodnúť, či nedojčiť alebo nepodávať liečbu Proliou, pričom treba vziať do úvahy prínos dojčenia pre novorodenca/dojča a prínos liečby Proliou pre ženu.

Fertilita: Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve denosumabu na fertilitu u ľudí. **Nežiaduce účinky*:** Časté: infekcia močových ciest, infekcia horných dýchacích ciest, ischias, katarakty, záпча, vyrážka, bolesť končatiny. **Menej časté:** divertikulitída, celulitída, infekcia ucha, ekzém. **Zriedkavé:** precitlivosť na liečivo (po uvedení lieku na trh sa u pacientov užívajúcich Proliu zaznamenali zriedkavé príhody precitlivosť súvisiacej s liekom, vrátane vyrážky, urtikárie, opuchu tváre a erytému), osteonekróza čeľuste, hypokalcémia. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Uchovávajte v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Príliš netraťte. Prolia[®] sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) do 30 dní v pôvodnom obale. Po vybratí z chladničky sa musí Prolia[®] použiť v priebehu 30 dní. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Holandsko. **Registračné číslo:** EU/1/10/618/003. **Dátum revízie textu:** 20. apríl 2012. **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si, prosím, prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Amgen Slovakia s.r.o., Radlinského 40a, 921 01 Piešťany, www.amgen.sk; tel.: +421 33 321 13 22, fax: +421 33 321 13 60. * Všímnite si, prosím, zmeny) v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

AMGEN[®]

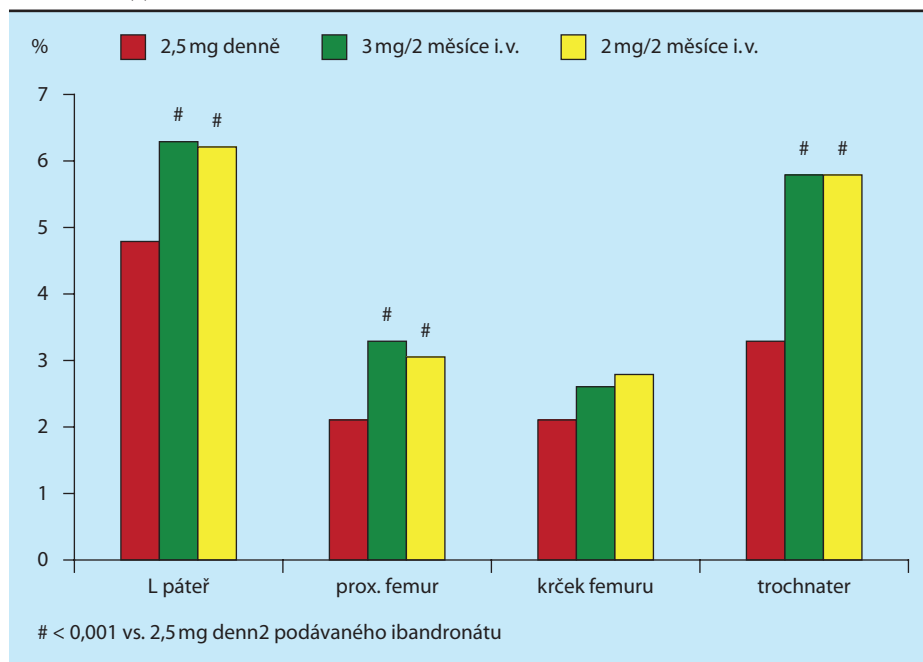
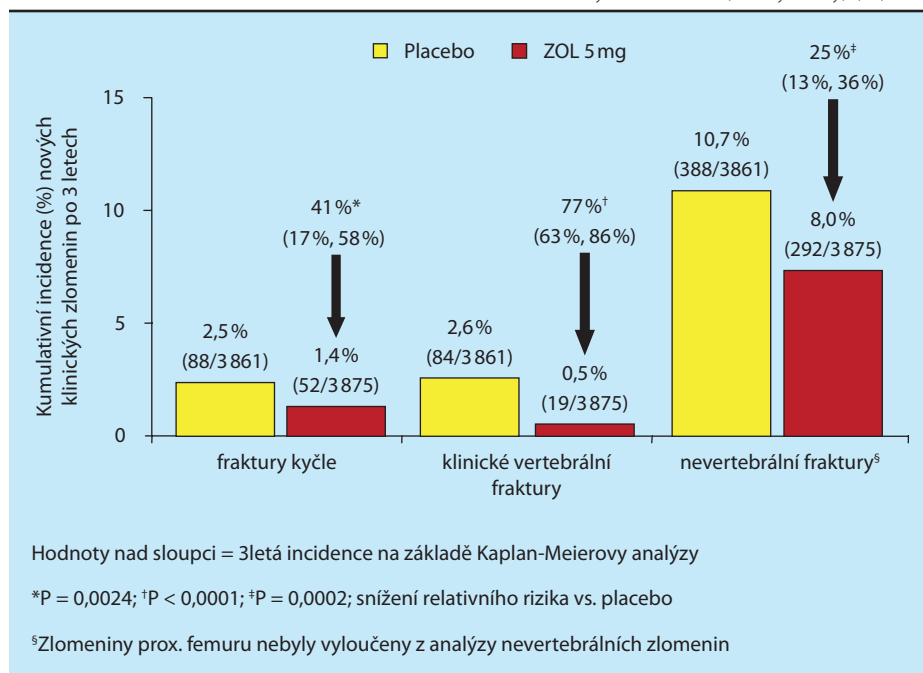
Amgen Slovakia s.r.o.
Radlinského 40a
921 01 Piešťany, www.amgen.sk

 GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Galvaniho 7/A, 821 04 Bratislava, www.gsk.sk

Tabulka 1. Klasifikace stupně demineralizace skeletu dle WHO na základě senzimetrického vyšetření

| | |
|--|---|
| Normální nále | Hodnota BMD (bone mineral density) či BMC (bone mineral content) v rámci 1 SD (standardní odchylky) nad či pod střední referenční hodnotu mladého dospělého |
| Nízká kostní hmota (osteopenie) | Hodnota BMD či BMC mezi -1 a -2,5 SD pod střední referenční hodnotou mladého dospělého |
| Osteoporóza | Hodnota BMD či BMC pod -2,5 SD pod střední referenční hodnotou mladého dospělého |
| Těžká osteoporóza | Hodnota BMD či BMC pod -2,5 SD pod střední referenční hodnotou mladého dospělého v přítomnosti osteoporotické zlomeniny |

Obrázek 3. Průměrná procentuální změna BMD po 2 letech terapie orální vs. intravenózní formou ibandronátu (8)**Obrázek 4.** HORIZON-PFT – Snížení kumulativního rizika klinických zlomenin (3 roky léčby) (10)

Při hodnocení pravděpodobnosti osteoporotické zlomeniny lze využít výpočet rizika dle metody „FRAX“ (obrázek 2), která hodnotí desetileté riziko zlomeniny na základě statisticky nejvýznamnějších rizikových faktorů jako

je věk, pohlaví, předchozí zlomeniny, rodinná anamnéza, abúzus alkoholu či kouření, přítomnost sekundární osteoporózy či terapie glukokortikoidy (1). Metodu lze aplikovat u zatím neléčených nemocných, metoda zatím postrádá

česká populační data a lze ji tedy použít pouze orientačně.

Zobrazovací metody

Radiografické metody – prostý předozadní a boční snímek Th a L páteře pomůže odhalit přítomnost osteoporotických kompresních fraktur. Pro přítomnost zlomeniny obrátle svědčí snížení výšky o 15–20%. Citlivost radiografických metod pro diagnostiku osteoporózy bez přítomnosti komprese je ale nízká, dokáží odhalit až úbytek cca 30–35% kostní hmoty (2).

Dvouenergetická rtg absorpciometrie (DEXA) představují zlatý standard diagnostiky osteoporózy, která je dnes dle WHO definována na základě snížení kostní denzity o 2,5 SD od hodnot mladého dospělého (T skóre) (tabulka 1). Lze použít i další denzitometrické metody, které však nelze považovat za rovnocenně validní s metodou DEXA, i když mohou poskytnout doplňující informaci (ultrazvuková denzitometrie, CT denzitometrie).

Biochemická vyšetření

Rutiní biochemická vyšetření pomohou vyloučit nejčastější příčiny sekundární osteoporózy.

Vyšetření kalciumfosfátového metabolismu (kalcemie, močové vylučování kalcia, fosfatemie, fosfaturie, magnezemie, vylučování magnezia močí, hladiny ionizovaného vápníku).

Stanovení kalciotropních (PTH, 25 hydroxykalciferol) případně pohlavních hormonů či prolaktinu může být užitečným nástrojem v diferenciální diagnostice osteopatií a stavů s porušením kalcium-fosfátové homeostázy. Ukazatelé kostní novotvorby (kostní izoenzym alkalické fosfatázy, N-terminální propeptidy kolagenu typ-1 – P1NP, osteokalcin).

Ukazatelé kostní resorpce (N telopeptid kolagenu – NTx, C terminální peptid prokolagenu I. – CTx, tartát rezistentní kyselá fosfatáza).

Léčba

V dnešní době existuje řada léků, které lze v léčbě osteoporózy a prevenci osteoporotických fraktur využít. Řada z nich patří do rukou praktického lékaře či gynekologa. Léky užívané při léčbě osteoporózy lze schematicky rozdělit do dvou skupin na přípravky snižující resorpci a přípravky zvyšující kostní novotvorbu.

Antiresorpční terapie

Vápník a vitamin D (eventuálně jeho aktivní metabolity) představují v léčbě osteoporózy přípravky, které by měly tvořit základ jakékoliv léčby.

V řadě klinických studií a metaanalýz byl prokázán nezpochybnitelný význam suplementace vápníku a vitamínu D pro udržení kostní hmoty. Vitamin D a zejména jeho aktivní metabolity (alfacalcidol a calcitriol) mají rovněž výrazný efekt na zvýšení svalové síly zejména starší populace trpící chronickým nedostatkem vitamínu D a podílejí se na snížení rizika pádů.

Estrogeny eventuálně estrogeny s gestageny (ERT, HRT-estrogen, hormon replacement therapy) se užívají v terapii klimakterického syndromu a jako prevence postmenopauzální osteoporózy.

Raloxifen – látka patřící do skupiny SERM (selektivní modulátory estrogenních receptorů) prokázala účinnost v rozsáhlých studiích v léčbě postmenopauzální osteoporózy, zejména v prevenci vertebrálních fraktur (studie MORE).

Bisfosfonáty – v prevenci a léčbě postmenopauzální osteoporózy jsou podávány bisfosfonáty alendronát a risedronát, ibandronát či zoledronát. Přichází doba potentních bisfosfonátů, které jsou podávány v intermitentních či v cyklických režimech parenterálně.

Kalcitonin je dnes považován u osteoporózy za lék druhé volby, vzhledem ke svému vynikajícímu analgetickému efektu je indikovaný při bolestivých kompresních frakturách obratlových těl.

Denosumab je novým silným antiresorpčním lékem stavů spojených se zvýšeným kostním obrátem. Jedná se o protilátku proti RANK ligandu. Výsledky klinických studií potvrzují jeho účinnost na snížení rizika zlomenin ve všech sledovaných lokalizacích. Výhodou je rovněž možnost parenterálního podávání v šestiměsíčních intervalech.

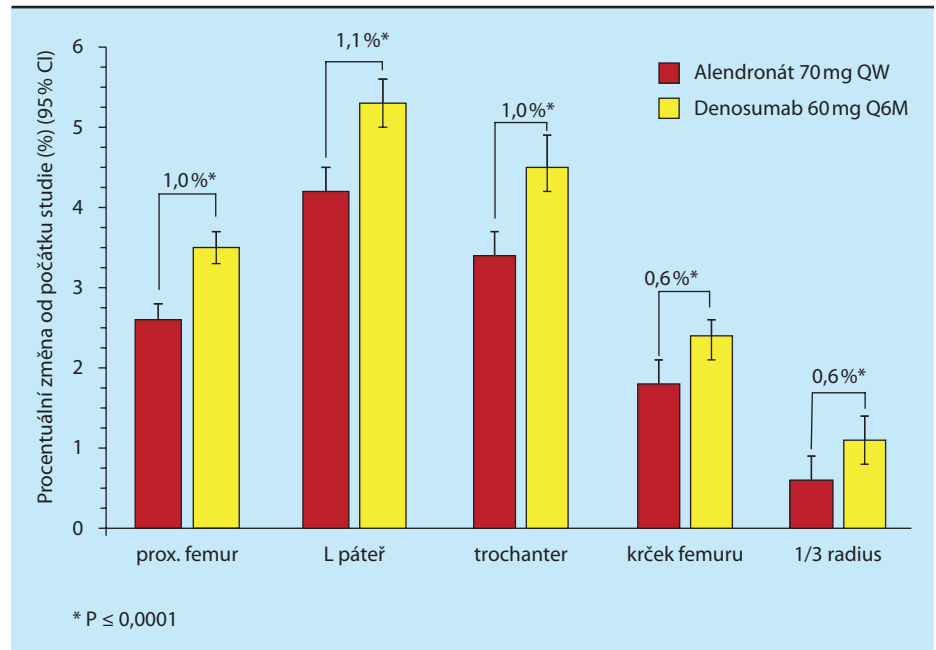
Léky podporující formaci

Anabolické steroidy se používají v terapii osteoporózy pouze okrajově, u žen se v současnosti prakticky nepoužívají.

Lidský parathormon či jeho derivát teriparatid představují velmi potentní osteoformační přípravky registrované pro terapii těžké postmenopauzální, v případě teriparatidu také k léčbě mužské i glukokortikoidy indukované osteoporózy s přítomností vertebrálních fraktur.

Stroncium ranelát vykazuje duální mechanismus účinku. Působí jak antiresorpčně, tak stimuluje kostní formaci. Jedná se o molekulu, která prokázala svůj klinický efekt na redukci rizika zlomenin vertebrálních i nonvertebrálních v široce koncipovaných klinických studiích.

Obrázek 5. BMD po 12 měsících ve všech měřených lokalitách: studie DECIDE (Denosumab vs. Alendronát) (13)



Nové přípravky v léčbě osteoporózy

A. Intravenózně podávané bisfosfonáty

Bisfosfonáty představují skupinu léků, která má již řadu let pevné postavení v léčbě postmenopauzální osteoporózy a také u dalších závažných kostních chorob (Pagetova choroba, kostní metastázy nádorů, kostní postižení u mnohočetného myelomu). Bisfosfonáty jsou analoga pyrofosfátu (P-O-P), která se používají v léčbě chorob spojených se zvýšenou kostní resorcí a se ztrátou kostní hmoty. Inhibují kostní resorpci prostřednictvím svého účinku na osteoklasty a jejich prekursorů. Pevně se váží na kostní hydroxyapatit pomocí chemické struktury zvané pro její vysokou afinitu k hydroxyapatitu „kostní háček“ a v kostech se rovněž dlouhodobě akumulují.

Problémem orálně užívaných bisfosfonátů je jejich špatná vstřebatelnost (střevní absorpce je menší než 1 %) a u části pacientů špatná gastrointestinální tolerance (zejména dráždění distální části jícnu, riziko jícnové ulcerace). Z těchto důvodů je třeba dodržovat při podání orálních bisfosfonátů určitá opatření (užití na lačno, zapíjení vodou, vzpřímená poloha těla). Všechny tyto důvody se současnou nutností substituce vápníku, vitamínu D a s faktem, že osteoporóza často „nebolí“, vedou k tomu, že adherence k těmto léčebným režimům není optimální. Proto se jeví cyklické parenterální podávání bisfosfonátů jako možné řešení tohoto problému.

Dle cesty podání lze bisfosfonáty používané v léčbě osteoporózy rozdělit na léky podávané pouze **perorálně** (alendronát, risedronát), **parenterálně** (zoledronát) a na bisfosfonáty s možností **obojího podání** (ibandronát) (3).

i. v. ibandronát (Bonviva)

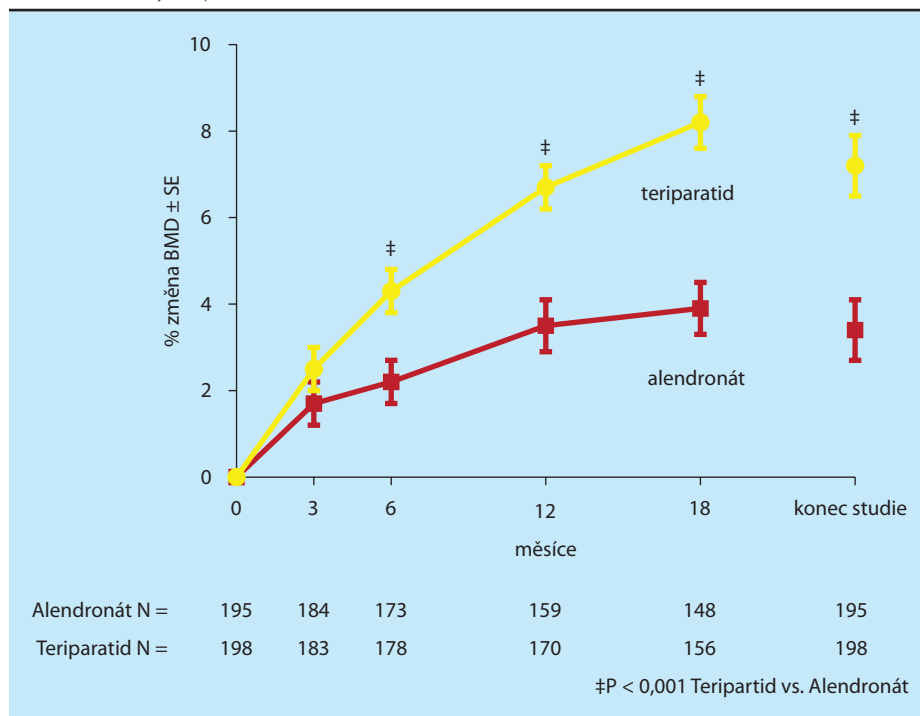
Účinek

Údaje o účinku léku pocházejí ze studií s orálně podávaným ibandronátem. Ibandronát v dávce 2,5 mg denně po třech letech podávání snižuje riziko vertebrální zlomeniny o 62 % (4, 5). *Posthoc* analýza studie BONE prokázala významnou redukcí rizika nevertebrálních zlomenin v podskupině vysoce rizikových nemocných s $T < -3,0$ SD v krčku stehenní kosti. Ve studii byl rovněž prokázán signifikantní nárůst BMD (bone mineral density) v oblasti L páteře (+6,5 %, respektive +5,7 % pro intermitentní podávání) i proximálního femuru (+3,4 %, +2,9 % pro intermitentní podávání) proti placebo (5).

Dvouletá studie DIVA s cílem hodnocení non-inferiority **intravenózně** podaného ibandronátu vzhledem k perorálnímu dennímu (2,5 mg) podávání prokázala signifikantně vyšší nárůst BMD u L páteře i kyčle u pacientek léčených intravenózním ibandronátem v dávkách 2 mg (po dvou měsících) i 3 mg (po třech měsících) (6, 7) (obrázek 3). Pacientky, které dokončily dvouleté studie DIVA a MOBILE, mohly vstoupit do částečně randomizovaných, dvojité slepých i otevřených tříletých extenzí těchto studií s perspektivou dalšího prodloužení sledování (8). Vyšší dávky ibandronátu (150 mg měsíčně perorálně či 3 mg 1 × 3 měsíce i. v.) signifikantně snižují riziko nonvertebrálních zlomenin dle metaanalýzy osmi randomizovaných studií (9).

Jedná se o bisfosfonát, který je možno podávat buď perorálně v dávce 150 mg 1 × měsíčně, či intravenózně v dávce 3 mg v tříměsíčních

Obrázek 6. Pacienti s kortikosteroidy indukovanou osteoporózou – BMD bederní páteře – porovnání efektu léčby teriparatidem a alendronátem (16)



Tabulka 2. Platná indikační kritéria pro léčbu deriváty parathormonu. Teriparatid je možno podávat ve všech indikacích (postmenopauzální ženy, muži, glukokortikoidy indukovaná osteoporóza, PTH 1–84 v indikaci postmenopauzální osteoporózy)

Postmenopauzální osteoporóza žen a osteoporóza mužů

1. T skóre (bederní páteř) $\leq -3,0$ SD a současně
2. vícečetné (≥ 2) zlomeniny obratlových těl a současně
3. selhání předchozí minimálně 2 roky trvající antiresorpční léčby

Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza

1. T skóre (bederní páteř) $\leq -2,5$ SD a současně
2. léčba glukokortikoidy po dobu ≥ 6 měsíců v denní dávce ekvivalentní ≥ 5 mg prednisonu

intervalech v indikaci postmenopauzální osteoporózy.

Vedlejší účinky i. v. formy: tato léčba je všeobecně dobře tolerovaná. U některých pacientů se po podání vyskytují příznaky akutní fáze (chřipkové příznaky), které mohou trvat 2–3 dny a které reagují dobře na podání paracetamolu či nesteroidních antirevmatik.

Zoledronát (Aclasta)

Účinek

Základní tříleté registrační studie kyseliny zoledronové studie HORIZON PFT (Pivotal Fracture Trial) a HORIZON RFT (Recurrent Fracture Trial) prokázaly 70% redukcí rizika vertebrálních, 25% snížení rizika nonvertebrálních zlomenin a 41% snížení rizika zlomenin proximálního femuru a snížení rizika dalších zlomenin pro frakturu krčku femuru (10, 11) (obrázek 4). Podání tohoto léku, také dle výsledků ze studie HORIZON RFT, snižuje riziko úmrtí u nemocných po fraktuře krčku femuru o 28% oproti placebo po třech

letech podávání. S klinickým nálezem korelovala i zjištěná hodnota kostní denzity: ve skupině léčené zoledronátem došlo v oblasti celé kyčle po 3 letech k navýšení o 5,5% (o 3,6% v krčku femuru) oproti výchozím hodnotám, zatímco u placebo byl zaznamenán pokles o 0,9% (stejně tak v krčku femuru) oproti stavu před léčbou. Srovnání rozdílů ve změně BMD mezi zoledronátovou a placebovou skupinou ukázalo signifikantní změny ve všech lokalitách ($p < 0,001$). Zoledronát lze podávat intravenózně v dávce 5 mg jedenkrát ročně v indikaci postmenopauzální osteoporózy, mužské osteoporózy jakož i glukokortikoidy indukované osteoporózy.

Vedlejší účinky: Příznaky akutní fáze (subfebrilie, bolesti svalů, kloubů, únava) se vyskytují u cca 15% pacientů po první infuzi a reagují dobře na podání paracetamolu či nesteroidních antirevmatik. Tyto léky se doporučují podat preventivně.

Ve studii HORIZON PFT byl popsán častější výskyt paroxysmů fibrilace síní u aktivně léčených

nemocných proti placebo. Fibrilace síní se však v dalších studiích se zoledronátem nevykytla a její vztah k léku je zpochybněn.

Osteonekróza čelisti byla popsána v souvislosti s terapií zoledronátem i ostatními intravenózně podávanými bisfosfonáty zejména u onkologických pacientů v souvislosti s extrakcí zubů. Ve studiích u postmenopauzální osteoporózy zatím popsána nebyla, jedná se však o velmi závažnou komplikaci. Před zahájením terapie bisfosfonáty je proto doporučeno pečlivě vyšetřit a sanovat chrup.

B. Denosumab (Prolia)

Účinek

Denosumab je novým antiresorpčním lékem, jedná se o monoklonální protilátku, tedy biologickou léčbu osteoporózy. Denosumab cílí a blokuje RANK-ligand, klíčový cytokin kostní imunologie, a tím zabraňuje diferenciaci a maturaci osteoklastů. Jedná se o velmi silný antiresorpční lék. Do tříleté registrační studie FREEDOM bylo zařazeno 7868 postmenopauzálních žen. Ve srovnání s placebem denosumab redukuje riziko nových zlomenin obratlových těl o 68%, zlomenin proximálního femuru o 40%, jakož i riziko nonvertebrálních zlomenin o 20% (12).

Effekt denosumabu byl studován také ve srovnání s alendronátem (Studie DECIDE a STAND), v rameni léčeném denosumabem bylo dosaženo signifikantně vyššího nárůstu BMD než v případě léčby alendronátem (13, 14) (obrázek 5).

Pro efekt denosumabu jako antiresorpčního léku svědčí i rychlý a mohutný efekt na ukazatel kostní resorpce CTX, které se snižují výrazněji již za 12 hodin po podání subkutánní injekce, a to dokonce i v případě předchozí terapie bisfosfonáty (alendronát). Efekt na potlačení kostního obratu je přitom reverzibilní, náznak obnovení kostní resorpce lze pozorovat po 6 měsících po injekci.

Denosumab je možno v indikaci postmenopauzální osteoporózy podávat v dávce 60 mg 1x za 6 měsíců subkutánně. V současnosti probíhají také studie s použitím denosumabu v léčbě kostních metastáz, osteoporózy spojené s karcinomem prostaty či revmatoidní artritidy.

Vedlejší účinky: Lék je dobře tolerován, vedlejší účinky zachycené ve studiích se nevykytovaly častěji než u placebo. Jedná se však o biologický lék, protilátku, je třeba sledovat dlouhodobě výskyt infekcí i nádorových onemocnění.

C. Deriváty parathormonu: PTH 1–34 (teriparatid, Forsteo) a PTH 1–84 (Preoct)

Tyto léky na rozdíl od anti-resorpčních terapie stimulují kostní novotvorbu a aktivují kostní remodelaci. Jak vyplývá z fyziologické podstaty působení parathormonu v organismu, zároveň je stimulována i kostní resorpce, při intermitentním podávání po dobu maximálně 24 měsíců však převažuje kostní novotvorba. Tato osteoanabolická terapie prokázala ve studiích účinnost na vzestup BMD a snížení rizika osteoporotických zlomenin.

Teriparatid

První velkou studií, která potvrdila účinnost teriparatidu ve srovnání s placebem, byla Fracture Prevention Trial, které se zúčastnilo 1 637 postmenopauzálních žen s předchozí zlomeninou obratle, které byly randomizovány k užívání PTH (20 nebo 40 µg/den subkutánně) nebo placebo (15). Po 18měsíční terapii ve skupině léčené 20 µg teriparatidu denně došlo k 9% nárůstu BMD v oblasti bederní páteře a 3% nárůstu v oblasti krčku femuru ve srovnání s placebem, ve skupině léčené 40 µg pak k 13 a 6% nárůstu. 18měsíční terapie teriparatidem prokázala významné snížení rizika zlomenin, relativní riziko vertebrální zlomeniny bylo 0,35 a 0,31 (pro dávky 20 a 40 µg denně) a pro nevertebrální zlomeniny 0,46 a 0,47. Prodloužení léčby na 24 měsíců vedlo k dalšímu nárůstu BMD v oblasti bederní páteře i krčku femuru. Vliv 1–34 PTH na zvýšení BMD a snížení rizika osteoporotických zlomenin byl studován i u pacientů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou. Celkem 428 pacientům s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou (muži, postmenopauzální i premenopauzální ženy) byl podáván 1–34 PTH v dávce 20 µg denně nebo alendronát v dávce 10 mg denně (16). Po 18 měsících léčby došlo k signifikantně vyššímu nárůstu hodnot BMD v oblasti bederní páteře (7,2% vs. 3,4%) a proximálního femuru (3,8% vs. 2,4%) a ke snížení výskytu vertebrálních fraktur ve skupině léčené teriparatidem (obrázek 6).

PTH 1–84

Ve studii TOP (Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone) bylo sledováno 2532 postmenopauzálních žen s a/nebo bez předchozí vertebrální zlomeniny, které byly randomizovány k užívání 100 µg PTH 1–84 denně nebo placebo po dobu 18 měsíců. Po léčbě PTH 1–84 došlo k nárůstu BMD v oblasti bederní páteře o 6,9% ve srovnání s placebovou skupinou a o 2,5% v oblasti krčku femuru. Léčba PTH 1–84 působila

preventivně na vznik první vertebrální zlomeniny u žen, které doposud zlomeninu neprodělaly a redukovala riziko další vertebrální zlomeniny u žen s anamnézou fraktury. Na rozdíl od PTH 1–34 nebyl prokázán žádný vliv na snížení rizika nevertebrálních zlomenin v jakékoliv lokalizaci (17–19).

Nežádoucí účinky terapie deriváty parathormonu

Ve zmíněných studiích byla léčba dobře tolerována, nejčastějším nežádoucím účinkem obou preparátů byla hyperkalcemie a hyperkalciurie, častěji v souvislosti s léčbou PTH 1–84. Obecně se nedoporučuje podávání těchto preparátů pacientům s anamnézou nefrolitiázy či s perzistentní hyperkalciurií. V případě zjištěné hyperkalcemie v průběhu léčby se doporučuje redukovat dávky perorální suplementace vápníku a na přechodnou dobu vysadit suplementaci vitamínu D. V případě perzistující hyperkalcemie i po vysazení PTH je nutno pátrat po jiné sekundární příčině. Dalším nežádoucím účinkem, který se vyskytl po prvních dávkách preparátu, byla přechodná hypotenze nebo tachykardie. Při terapii oběma preparáty může dojít ke zvýšení urikemie, ev. i k manifestaci dnové ataky. Při dlouhodobé léčbě laboratorních potkanů teriparatidem byla pozorována vyšší incidence osteosarkomů, tento efekt však u lidí zaznamenán nebyl. Protože je léčba omezena na dobu maximálně 24 měsíců, eventuální riziko vzniku osteosarkomu je minimální.

V současné době je terapie parathormonem 1–84 schválena pro léčbu těžké postmenopauzální osteoporózy, léčba teriparatidem má navíc indikaci mužské osteoporózy a osteoporózy indukované glukokortikoidy. Platná indikační kritéria jsou shrnuta v tabulce 2.

Závěr

I přes poměrně širokou škálu účinných antioporotických léků, není situace léčby osteoporózy optimální. Na jednu stranu je stále léčen pouze zlomek žen, které by z léčby mohly profitovat. Stále většina pacientů po zlomenině proximálního femuru nedostává odpovídající léčbu. Na stranu druhou je léčba osteoporózy perorálními léky prováděna velmi špatnou adharencí, která činí dle některých údajů pouze 25%. V této situaci narůstá potřeba nových účinnějších medikamentů, u nichž by adherence s terapií byla vyšší a které by zajistily vysokou compliance s léčebnými režimy.

Literatura

1. www.shef.ac.uk/frax/.
2. Broulík P. Osteoporóza. Praha: Maxdorf Jessenius, 1999.

3. Epstein S, Zaidi M. Biological properties and mechanism of action of ibandronate: Application to the treatment of osteoporosis. *Bone* 2005; 37: 433–440.
4. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporosis Int* 2004; 15: 792–8.
5. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effect of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241–1249.
6. Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1838–1846.
7. Stakkestad JA, Lakatos P, Lorenc R, et al. Monthly oral ibandronate is effective and well tolerated after 3 years: the MOBILE long term extension. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 955–960.
8. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injection in postmenopausal osteoporosis: 2 years results from DIVA study. *J Rheumatol* 2008; 38: 488–497.
9. Cranney A, Wells GA, Yessierli E, et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporosis Int* 2009; 20: 291–297.
10. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–1822.
11. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357: 1799–1809.
12. Cummings SR, Martin JS, McClung MR. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–765.
13. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the Effect of Denosumab and Alendronate on Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized, Blinded, Phase 3 Trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 153–161.
14. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women Transitioning from Alendronate Therapy [Published online ahead of print July 13, 2009]. *J Bone Miner Res*. doi: 10.1359/JBMR.090716.
15. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434–1441.
16. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028–2039.
17. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1–84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 326–331.
18. Bogado CE, Zanchetta JR, Mango A, et al. Effects of Parathyroid Hormone 1–84 on Cortical and Trabecular Bone at the Hip as Assessed by QCT: Results at 18 months from the TOP Study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: S22.
19. Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, et al. Efficacy and safety of human parathyroid hormone – (1–84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5212–5218.

Článek přijat redakcí: 19. 11. 2010

Článek přijat k publikaci: 7. 1. 2011

Článek je převzatý

z *Med. praxi* 2011; 8(3): 104–110.

doc. MUDr. Pavel Horák, CSc.

III. interní klinika FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
horakp@fnol.cz

