

Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy II

DODATEK

Zpracovali členové výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, v březnu 2007.

Koordinátor materiálu: J. Rosa

Pracovní skupina SMOS pro přípravu materiálu: M. Bayer, P. Horák, Š. Kutílek, V. Palička, J. Rosa

Korespondence: MUDr. Jan Rosa, Osteocentrum Mediscan Group, s. r. o., 148 00 Praha 11, e-mail: rosaj@mediscan.cz

Denosumab

ATC skupina M05BX04

Charakteristika

Denosumab je plně humánní monoklonální protilátka IgG2 izotypu, která se s vysokou afinitou a specificitou váže na RANKL (receptor activator of nuclear factor NF-kappa-B-ligand), významný stimulator osteoklastogeneze a aktivity osteoklastů, inhibuje tak jeho aktivitu ve vazbě na osteoklasty a jejich prekursorů, což vede k poklesu počtu osteoklastů, snížení jejich aktivity, stejně jako ke zkrácení doby jejich přežití, a tím ke snížení kostní resorpce [1]. K dispozici je ve formě injekcí (předplněné injekční stříkačky obsahující 60 mg účinné látky v 1 ml roztoku), určených k subkutánní aplikaci v intervalu 6 měsíců.

Indikační skupina

Léčba osteoporózy postmenopauzálních žen se zvýšeným rizikem zlomenin. Léčba snižuje riziko zlomenin obratlových těl a periferního skeletu včetně proximálního femuru.

Účinnost na skelet

Denosumab snižuje kostní resorpci, zvyšuje denzitu kostního minerálu (BMD) a zároveň zvyšuje mechanickou odolnost kostní tkáně [1].

Jednorázové subkutánní podání denosumabu postmenopauzálním ženám vede k rychlému (do 12 hodin) poklesu ukazatele osteoresorpce, N-terminálního telopeptidu (NTx) v moči (o 70–80 % oproti výchozím hodnotám nebo placebo), který přetrvává po dobu 6 měsíců [2]. Obdobně se chová jiný marker osteoresorpce, sérový C-telopeptid (s-CTX), jehož hodnoty významně klesají do tří dnů od podání denosumabu [3]. Ukazatele kostní formace jsou po podání denosumabu rovněž přechodně suprimovány [2,3]. Podávání denosumabu ve studii DECIDE v dávce 60 mg v intervalu 6 měsíců vedlo po jednom roce léčby u postmenopauzálních žen k signifikantnímu nárůstu BMD bederní páteře, proximálního femuru a distálního radia v porovnání s alendronátem [4]. Denosumab vedl v porovnání s alendronátem též k výraznější supresi ukazatelů kostního obratu. Ve studii STAND, které se účastnily pacientky předléčené alendroná-

tem (průměrné trvání předchozí léčby 36 měsíců), došlo k signifikantnímu nárůstu BMD ve všech měřených místech u skupiny pacientek převedených na denosumab, ve srovnání s pacientkami, které pokračovaly v léčbě alendronátem [5].

Dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná studie hodnotila vliv dvouletého podávání denosumabu (60 mg s.c. každých 6 měsíců) na BMD a kostní obrat u postmenopauzálních žen s nízkou BMD (studie DEFEND). Denosumab po 24 měsících významně zvýšil BMD v oblasti bederní páteře (6,5 vs. –0,6 %; $p < 0,0001$) a významně zvýšil BMD proximálního femuru, distálního radia i celotělovou BMD. Kvantitativní počítačová tomografie (qCT) prokázala zvýšení volumetrické BMD v oblasti distálního radia, došlo též ke zlepšení strukturálních parametrů v oblasti proximálního femuru [6]. QCT vyšetření oblasti radia u 332 postmenopauzálních osteopenických žen prokázalo, že dvouleté podávání denosumabu v porovnání s placebem významně zvyšuje BMD, obsah kostního minerálu (BMC) trámčité i kortikální kosti a též mechanickou odolnost kosti [7]. Účinek denosumabu je reverzibilní [8]. Přerušeni dvouleté léčby denosumabem v další studii vedlo během dvanácti měsíců k poklesu BMD o 6,6 % v oblasti bederní páteře a 5,3 % v oblasti kyčle. Opětovné podávání denosumabu zvýšilo BMD v páteři o 9,0 % oproti výchozím hodnotám [8].

Vlivem denosumabu na snížení rizika zlomenin se zabývala dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrovaná studie FREEDOM, do níž bylo zařazeno 7 868 pacientek [9]. Tříleté podávání denosumabu (60 mg s.c. á 6 měsíců) postmenopauzálním osteoporotickým ženám vedlo v porovnání s placebem k 68% poklesu relativního rizika zlomenin obratlů (2,3 % versus 7,2 %; $p < 0,001$) a 20% poklesu rizika neobratlových zlomenin (6,5 % versus 8,0 %; $p = 0,01$), riziko zlomenin proximálního femuru bylo sníženo o 40 % (0,7 % versus 1,2 %; $p = 0,04$). Snížení relativního rizika vertebrálních zlomenin bylo v každém sledovaném roce studie obdobné: 61 %, 78 % a 65 % po 1., 2. a 3. roce léčby. BMD bederní páteře se po podávání denosumabu zvýšila za 3 roky o 9,2 %, v kyčli byl tento nárůst +6 % ($p < 0,001$) [9].

Vedlejší účinky a kontraindikace:

V randomizovaných, klinických, placebem kontrolovaných studiích s denosumabem či komparativních studiích s denosumabem a alendronátem byl celkový výskyt nežádoucích příhod obdobný v léčených a placebových skupinách. Nebyl zjištěn zvýšený výskyt hypokalcémie či malignit v porovnání s placebem či alendronátem. Ve studii FREEDOM byl v porovnání s placebem u pacientek, užívajících denosumab, častější výskyt infekcí podkoží vč. erysipelu ($p = 0.002$) [3–6,9,10].

Dávkování a doba podávání:

60 mg (1 ml) subkutánně 1x za 6 měsíců. Léčba by měla být dlouhodobá vzhledem k reverzibilitě účinků denosumabu. Probíhají a/nebo jsou hodnoceny studie s denosumabem u postmenopausálních žen v trvání 5 až 10 let.

Souhrn

Významný antiresorpční efekt a účinnost denosumabu ve smyslu snížení výskytu zlomenin osového i periferního skeletu byla prokázána u pacientek s postmenopauzální osteoporózou. Výhodou je podávání v šestiměsíčních intervalech a nízký výskyt nežádoucích účinků [9,10].

Literatura

1. McClung MR. Inhibition of RANKL as a treatment for osteoporosis: preclinical and early clinical studies. *Curr Osteoporos Rep* 2006;4:28–33.
2. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, Holmes GB, Dunstan CR, DePaoli AM. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004;19:1059–1066.
3. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, Bekker PJ; AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354:821–831.
4. Brown JP, Prince RL, C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, P, Hofbauer LC, Alvaro-Gracia JM, Wang H, Austin M, RB, Newmark R, Libanati C, San Martin J, Bone HG. 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.
5. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lilliestol M, Siddhanti S, Man HS, San Martin J, Bone HG. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010;25:72–81.
6. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, San Martin J. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2149–2157.
7. Genant HK, Engelke K, Hanley DA, Brown JP, Omizo M, Bone HG, Kivitz AJ, Fuerst T, Wang H, Austin M, Libanati C. Denosumab improves density and strength parameters as measured by QCT of the radius in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2010;47:131–139.
8. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, Liu Y, San Martin J, Amg Bone Loss Study Group. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008;43:222–229.
9. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–765.
10. Lewiecki EM. Treatment of osteoporosis with denosumab. *Maturitas* 2010; 66:182–186.

Zoledronát

ATC skupina M05BA08

Charakteristika

Zoledronát je aminobisfosfonát s vysokou antiresorpční účinností a velmi pevnou vazbou na kostní minerál (eliminací poločas ze skeletu 1 rok). Po i.v. podání plazmatická hladina dosahuje vrcholu na konci infuze, následuje rychlý pokles koncentrace pod 1 % do 24 h, během této doby se v kosti deponuje 61 % podané látky [1], zbytek je v nezměněné podobě vyloučen ledvinami [2].

Indikační skupina

Zoledronát je indikován k léčbě osteoporózy u žen po menopauze, včetně pacientů s nedávnou zlomeninou proximálního femuru.

Účinnost na skelet

Rychlost nástupu účinku poměřovaná poklesem markerů kostní resorpce je po aplikaci zoledronátu i.v. rychlejší než při týdenní aplikaci alendronátu p.o. [3].

Zoledronát u postmenopauzálních žen s osteoporózou snižuje úroveň markerů kostní novotvorby o 30 % (kostní izoenzym ALP) resp. o 61 % (PINP) i markerů kostní resorpce o 61 % (β -CTx) pod výchozí hodnoty po roční léčbě. Opakování dávky nevede k dalšímu snížení markerů kostního obratu. Efekt jedné aplikace 5 mg zoledronátu i.v. přetrvává minimálně 24 měsíců [4].

Léčba zoledronátem od 6. měsíce léčby významně zvyšuje BMD v oblasti bederní páteře, proximálních femurů i distální části radia oproti léčbě placebem. Po třech letech ve srovnání s placebem došlo ke zvýšení BMD v bederní páteři o 6,7 %, v oblasti Total Hip o 6,0 %, v krčku femuru o 5,1 % a v distální části radia o 3,2 %.

Základní data o účinnosti zoledronátu na riziko zlomenin poskytl 2 studie HORIZON. Studie HORIZON-PFT (Pivotal Fracture Trial, primární cíl: zlomeniny obratlových těl a zlomeniny proximálního femuru) [5] zkoumala vliv aplikace zoledronátu v roční dávce 5 mg ve 3 po sobě následujících letech u postmenopauzálních žen s osteoporózou s předchozími zlomeninami obratlových těl i bez nich ($n = 7\,736$). Tříletá léčba zoledronátem snížila výskyt zlomenin obratlů o 70 % (RR 0,30, 95% CI 0,24–0,38), výskyt zlomenin proximálního femuru o 41 % (RR 0,59; 95% CI, 0,42–0,83). Významně snížen byl i výskyt nevertebrálních zlomenin (o 25 %), všech klinických zlomenin (o 33 %) a symptomatických zlomenin obratlů (o 77 %).

Do studie HORIZON-RFT (Recurrent Fracture Trial, primární cíl: klinické zlomeniny) byli zařazeni pacienti po chirurgickém ošetření zlomeniny proximálního konce kosti stehenní, kterým byla v období do 3 měsíců po zlomenině aplikována první dávka zoledronátu [6]. Aplikace zoledronátu byla spojena s 35% snížením rizika klinických zlomenin (RR 0,65; 95% CI 0,50–0,84), což zahrnovalo významné snížení rizika zlomenin obratlů (RR 0,54; 95% CI 0,32–0,92) i nevertebrálních zlomenin (RR 0,73; 95% CI 0,55–0,98). Významnosti ve snížení výskytu druhostranných fraktur proximálního femuru nebylo v celém souboru dosaženo 0,70 (RR 0,73; 95% CI 0,41–1,19) [7]. Bylo však zjištěno, že riziko refraktur proximálního femuru je nižší

u pacientů, u nichž byl zoledronát aplikován v delším než dvoutýdenním odstupu od první zlomeniny proximálního femuru (RR 0,52; 95% CI 0,28–0,95) [8], což se promítá i do doporučení pro klinickou praxi.

Dávkování a doba podávání

Doporučená dávka k léčbě postmenopauzální osteoporózy je 5 mg zoledronátu v jednorázové intravenózní infuzi, trvající minimálně 15 minut, která se podává jednou za rok. U pacientů s nedávnou zlomeninou proximálního femuru je doporučeno podat nárazovou dávku 50 000–125 000 IU vitamínu D perorálně nebo intramuskulárně. Výskyt reakce akutní fáze po aplikaci zoledronátu lze snížit podáním paracetamolu nebo ibuprofenu krátce po infuzi.

Vedlejší účinky

Léčba zoledronátem může být spojena s reakcí akutní fáze během prvních 3 dnů po aplikaci (horečka, myalgie, příznaky chřipky, artralgie, cefalea), jejíž výskyt byl 31,6 % oproti 6,2 % v placebové skupině ($p < 0,001$). Výskyt těchto příznaků se výrazně snížil po následných dávkách zoledronátu [5]. Ve studii HORIZON-PFT byl podíl závažných fibrilací u pacientů na zoledronátu 1,3 %, u pacientů na placebo 0,5 % ($p < 0,001$). Výskyt renálních nežádoucích účinků se ve studiích s osteoporózou nelišil v léčené a placebové skupině, je však doporučeno brát zřetel na možnost snížení ledvinných funkcí u rizikových pacientů (pacienti současně užívající jiné léky ovlivňující činnost ledvin) a stav hydratace [2].

Souhrn

Aplikace zoledronátu pacientům s osteoporózou (postmenopauzální ženy, pacienti po zlomenině proximálního femuru) je spjata se snížením výskytu zlomenin obratlových těl, zlomenin proximálního femuru i nevertebrálních zlomenin jako celku.

Literatura:

1. Chen T, Berenson J, Vescio R et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with bone metastases. *J Clin Pharmacol* 2002;42:1228–1236.
2. Souhrn údajů o přípravku. Aclasta 5 mg infuzní roztok, 9. 6. 2010, přístup 30. 7. 2010. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000595/human_med_000622.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&menu=medicines/medicines.jsp&jsenabled=true
3. Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2007; 40:1238–1243.
4. Bolland MJ, Grey AB, Horne AM et al. Effects of intravenous zoledronate on bone turnover and BMD persist for at least 24 months. *J Bone Miner Res* 2008;23:1304–1308.
5. 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.
6. Colon-Emeric CS, Caminis J, Suh TT et al. The HORIZON Recurrent Fracture Trial: design of a clinical trial in the prevention of subsequent fractures after low trauma hip fracture repair. *Curr Med Res Opin* 2004;20:903–910.
7. 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.
8. Eriksen EF, Lyles KW, Colón-Emeric CS et al. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res* 2009;24:1308–1313.

Intaktní parathormon (hPTH/1-84)

ATC skupina
H05AA03

Charakteristika

Intaktní parathormon hPTH(1-84) je celou molekulou endogenního lidského parathormonu, připravenou rekombinantní technologií.

Na rozdíl od kontinuální hypersekrece parathormonu, která vede k rozvoji osteoporózy na podkladě zvýšené úrovně kostní remodelace s převahou osteoresorpce, intermitentní aplikace intaktního parathormonu stimuluje kostní novotvorbu relativně více než kostní resorpci [1].

Indikační skupina

Intaktní parathormon je indikován pro léčbu osteoporózy postmenopauzálních žen ve vysokém riziku zlomeniny.

Účinnost na skelet

Aplikace PTH(1-84) vede k výrazným vzestupům markerů kostní novotvorby. Nárůst kostního izoenzymu ALP je významný už po měsíční aplikaci, vrcholu je dosaženo po 6–12 měsících [2]. Roční podávání PTH (1-84) zvyšuje hodnoty P1NP o 150 %, přičemž zvýšení o 60 % je patrné ještě po 18 měsících léčby [3]. Kostní resorpce poměřovaná hodnotami sérového CTX narůstá později a po roce léčby je zvýšena zhruba o 100 % [3]. Po 18 měsících léčby je jiný marker kostní resorpce (NTX v moči) zvýšen zhruba o 85 % [2].

Aplikace PTH(1-84) po dobu 18 měsíců zvyšuje BMD bederní páteře o 6,9 % ve srovnání s placebem, významné jsou i rozdíly v krčku femuru (+2,5 %) a oblasti Total Hip (+2,2 %) ($p < 0,001$) [2]. Pokračování v aplikaci PTH (1-84) po dobu dalších 6 měsíců vede k mírnému nárůstu BMD bederní páteře (studie OLES, otevřená extenze studie TOP – viz níže) [4,5].

Osmnáctiměsíční léčba PTH(1–84) zvyšuje oproti placebu objem trámčité kosti o 45–48 % ($p = 0,031$ resp. 0,036 dle metodiky), hraničně významně je zvýšen i počet trámců ($p = 0,093$, resp. 0,046 dle metodiky) a příznivě ovlivněn index strukturálního modelu (SMI), popisující biomechanické charakteristiky průřezu kostních trámců ($p = 0,046$). Nebyl zjištěn vliv PTH(1–84) na tloušťku kortikální kosti; její porozita byla oproti placebu nevýznamně zvýšena ($p = 0,074$) [6].

Vliv PTH (1-84) na zlomeniny byl zkoumán v rámci studie Treatment of Osteoporosis with Parathyroid hormone (TOP) u 2 532 postmenopauzálních žen s nízkou hodnotou BMD v oblasti proximálního femuru nebo bederní páteře. Toto placebem kontrolované sledování trvalo 18 měsíců. Prevalence zlomenin obratlových těl na počátku léčby byla 18,6 %. Výskyt nových nebo zhoršených zlomenin obratlů (primární cíl studie) byl 3,4 % v placebové skupině a 1,4 % ve skupině užívající 100 µg PTH (1-84) denně, relativní riziko bylo při léčbě sníženo o 58 % (RR 0,42; 95% CI 0,24–0,72). V podskupině pacientek s prevalentní zlomeninou obratle před zahájením léčby bylo relativní snížení rizika zlomenin obratlů 53 % (RR 0,47; CI 0,23–0,98). Výskyt nevertebrálních zlomenin se nelišil v placebové skupině (5,8 %) a skupině s PTH (1-84) (5,6 %) [2].

Užití PTH (1-84) v kontextu současné a navazující léčby osteoporózy

Současná aplikace PTH (1-84) a alendronátu má menší vliv na plošnou i volumetrickou BMD než samostatná aplikace PTH [3], a proto kombinace PTH (1-84) a antiresorpčního preparátu většinou nebývá doporučována. Po ukončení kúry PTH (1-84) je doporučeno navázat antikatabolickou léčbou, která dokáže zabránit poklesu BMD, k němuž po ukončení léčby PTH (1-84) dochází [4].

Dávkování a doba podávání

PTH (1-84) je aplikován denně v podkožní injekci obsahující 100 µg účinné látky speciálním injektorem. Trvání léčby je stanoveno na 24 měsíců.

Vedlejší účinky

Celkový výskyt nežádoucích příhod v léčených skupinách studií TOP [2], PaTH a POWER [7] a ve skupinách placebových byl obdobný.

Hyperkalcémie byla popsána u 25,3 % pacientů užívajících PTH (1-84) [8], přičemž incidence se v jednotlivých klinických studiích lišila podle vstupních kritérií (12–28 %) [2,9,10]. Hyperkalciurie se vyskytla u 39,3 % pacientek léčených přípravkem PTH (1-84). Hyperkalcémie byla přechodná a popsána nejčastěji v prvních 3 měsících léčby [8]. Dalšími významně častějšími (vše $\leq 0,001$) nežádoucími účinky byly nevolnost (PTH (1-84) 22,6 % vs. placebo 9,2 %), bolesti hlavy (28,5 % vs. 23 %) a zvracení (7,4 % vs. 4,3 %) [2].

Souhrn

Léčba PTH (1-84) je vhodná u pacientů, u nichž není dosavadní efekt antikatabolické léčby postačující, a zvláště vhodná u pacientů s těžkými formami osteoporózy, ve vysokém riziku zlomenin.

Literatura

1. McClung M. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:826–832.
2. 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; 46:326–339.
3. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1207–1215.
4. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1–84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:555–565.
5. Greenspan SL, Hanley DA, Morris S et al. Bone turnover markers and BMD remain elevated in postmenopausal osteoporotic women through a full 24 months of treatment with human parathyroid hormone 1-84 (PTH) [abstract no. F389]. *J Bone Miner Res* 2006;21 (Suppl 1): abstract No. F389
6. Recker RR, Bare SP, Smith SY et al. Cancellous and cortical bone architecture and turnover at the iliac crest of postmenopausal osteoporotic women treated with parathyroid hormone 1–84. *Bone* 2009;44:113–119.
7. Moen MD, Scott LJ. Recombinant full-length parathyroid hormone (1-84). *Drugs* 2006;66:2371–2381.
8. Souhrn údajů o přípravku, Preotact, 100 mikrogramů prášku pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem, 31. 5. 2007, přístup 30. 7. 2010. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000659/human_med_000984.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jsenabled=true
9. Antonucci DM, Deborah E. Sellmeyer DE, Bilezikian JP et al. Elevations in serum and urinary calcium with parathyroid hormone (1-84) with and without alendronate for osteoporosis *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:942–947.
10. Diaz-Curiel M, Hosking D, Brandt M, Hyldstrup LH, Felsenberg D. Serum calcium levels in postmenopausal women with osteoporosis after 1, 6 and 12 months of PTH (1–84) treatment – the latest results from the PEAK trial. *Bone* 2009;44: P477 (abstrakt).