

Bezpieczeństwo stosowania parathormonu w leczeniu osteoporozy

Paul D. Miller, MD

Safety of Parathyroid Hormone for the Treatment of Osteoporosis

Current Osteoporosis Reports 2008, 6: 12-16

Tłum. dr n. med. Lucyna Bednarek-Papierska

W SKRÓCIE

Teryparatyd (rekombinowany ludzki 1-34 parathormon) został zarejestrowany do leczenia osteoporozy pomenopauzalnej i osteoporozy u mężczyzn już ponad 5 lat temu, podczas gdy parathormon 1-84 zarejestrowano w tym wskazaniu w Europie dopiero całkiem niedawno. Dlatego też mamy więcej danych z długotrwałej obserwacji dotyczących bezpieczeństwa leczenia teryparatydem niż parathormonem 1-84. W artykule omówiono wpływ zarejestrowanej dawki teryparatydu (20 µg/24h) na rozwój hiperkalcemii, hiperkalciurii i hiperurykemii oraz ostrzeżenie o wywoływaniu mięsaków kości u szczurów, szczególnie wyróżnione w drukach informacyjnych przyjętych w Stanach Zjednoczonych w postaci tzw. *black box* [ostrzeżenie w czarnej ramce dla podkreślenia wagi tematu – przyp. red.]. Przedstawiono wnioski wynikające z dużego doświadczenia klinicznego autorów oraz praktyczne rady dotyczące stosowania teryparatydu.

Wstęp

Rekombinowany ludzki (1-34) parathormon (teryparatyd) został zaaprobowany do leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie i mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań 22 listopada 2002 r.^{1,2} Jest pierwszym lekiem anabolicznym zarejestrowanym przez FDA do stosowania z tych wskazań, a niedługo zostanie zarejestrowany do leczenia osteoporozy posteroïdowej.³ Parathormon (PTH 1-84) został zarejestrowany również w Europie do leczenia osteoporozy.⁴ Od momentu rejestracji teryparatydu terapii poddano już ponad 600 tys. pacjentów i opublikowano kilka dużych prac przeglądowych dotyczących jego zastosowania⁵⁻⁹ oraz znaczenia w zmniejszeniu ryzyka złamań i bólu kręgosłupa u chorych z wysokim ryzykiem złamań kręgow.¹⁰⁻¹² Teryparatyd, działając zarówno w komórkowych, jak i biochemicznych mechanizmach, zwiększa gęstość mineralną kości ocenianą metodą dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej lub ilościowej tomografii komputerowej (qCT), zwiększa rozmiary kości i wpływa korzystnie na jej mikroarchitekturę.¹³⁻²² Stosowanie teryparatydu jest więc nowatorską metodą leczenia osteoporozy i powinno być rozważane jako terapia pierwszego rzutu u chorych z dużym ryzykiem złamań lub u pacjentów, u których do-

tychczas stosowane leki nie przyniosły zadowalającego efektu.^{5,6,9}

Tak jak w przypadku każdego leku, który ma być zastosowany w dużej populacji pacjentów, priorytetem jest bezpieczeństwo terapii. W artykule przedstawiono dane, które mają pomóc lekarzom w stosowaniu PTH w leczeniu osteoporozy. Omówiono przede wszystkim następujące zagadnienia:

- Hiperkalcemia – czy i kiedy monitorować?
- Hiperkalciuria – czy i kiedy monitorować?
- Hiperurykemia – czy i kiedy monitorować?
- Mięsaکی kości – analiza problemu.

Hiperkalcemia

Parathormon wywołuje hiperkalcemię. Podstawowym mechanizmem jego działania jest zwiększenie obrotu kostnego, co może zmobilizować szkieletowe zasoby wapnia i pobudzić wytwarzanie 1,25-dihydroksywitamiны D w nerkach. To z kolei zwiększa wchłanianie wapnia w jelitach i jego cewkową reabsorpcję w nerkach (zmniejsza kalciurię).^{23,24} Rozwój hiperkalcemii pod wpływem parathormonu obserwowano u chorych z przewlekłe zwiększonym stężeniem tego hormonu, szczególnie w przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc.²⁵ Może dojść do niego także

u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek i po transplantacji nerki.^{26,27} Zastosowanie parathormonu w leczeniu osteoporozy prowadzi do gwałtownego, ale szybko przemijającego wzrostu stężenia tego hormonu we krwi; stężenie PTH normalizuje się już cztery godziny po wstrzyknięciu. Jakie jest znaczenie kliniczne tak krótkotrwałego działania dużej dawki parathormonu? W badaniu klinicznym, które stało się podstawą do rejestracji teryparatydu w Stanach Zjednoczonych, hiperkalcemię (stężenie wapnia całkowitego w surowicy powyżej górnej granicy normy ustalonej na 10,6 mg/dl) obserwowano między 4. a 6. godziną po iniekcji u 11% pacjentów otrzymujących 20 µg/24h leku, natomiast dłużej występującą hiperkalcemię stwierdzano jedynie u 3% z tej grupy. Po zredukowaniu dawki wapnia do 500 mg/24h u wszystkich osób z tendencją do przedłużającej się hiperkalcemii osiągnięto normokalcemię. U prawie wszystkich pacjentów stężenie wapnia w surowicy wracało do wartości prawidłowych przed podaniem kolejnej dawki teryparatydu, a tylko u jednego z 541 leczonych konieczne było odstawienie leku ze względu na przetrwałą hiperkalcemię. Tak więc podczas leczenia teryparatydem u pacjentów stosujących suplementację wapnia w dawce 1000 mg/24h istotna klinicznie hiperkalcemia występuje rzadko i FDA nie zaleca monitorowania stężenia wapnia w surowicy. Przedstawmy kilka praktycznych sugestii lekarzy, którzy mają duże doświadczenie w stosowaniu tego leku:^{5,6,9}

- Unikaj stosowania teryparatydu u pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc lub hiperkalcemią o niewyjaśnionej etiologii (zalecenie to znajduje się także w drukach informacyjnych)
- Ogranicz podaż wapnia do 1500 mg/24h (łącznie pochodzącego z diety i preparatów wapniowych), a witaminy D₃ do 800

j.m. (chyba że wstępnie zmierzyłeś i monitorujesz stężenie witaminy D₃ w surowicy: w przypadku jej niedoborów aby osiągnąć stężenie 25-hydroksywitaminy D w surowicy ≥30, konieczne jest stosowanie większych dawek).^{28,29}

- Stężenie wapnia w surowicy należy oznaczyć co najmniej raz w pierwszym miesiącu stosowania leku. Zalecenie to jest oparte na doświadczeniu lekarzy, którzy często stosują teryparatyd.^{5,6} Pacjenci w praktyce nie są tak ściśle kontrolowani jak grupa w badaniu klinicznym, a czasem mogą nie mieć objawów istotnej klinicznie hiperkalcemii, dlatego lekarz nie powinien jej przeoczyć. Problemy z utrzymaniem normokalcemii mogą wynikać ze zmienności spożycia wapnia lub ograniczonej zdolności do zwiększenia jego wydalania z moczem, nawet przy umiarkowanym upośledzeniu czynności nerek. Krew do oznaczenia stężenia wapnia powinno się pobierać po co najmniej 16 godzinach od wstrzyknięcia teryparatydu. Ja zalecam pacjentom wstrzyknięcie leku między godziną 20.00 a 21.00, badanie wapnia można więc wykonać następnego popołudnia. Z grupy ponad 1000 pacjentów, których leczyłem teryparatydem, hiperkalcemię >11 mg/dl obserwowałem u ok. 5%, a >12 mg/dl tylko u 5 chorych (zakres: 12-14,1 mg/dl). Hiperkalcemia może wystąpić na skutek większego niż zalecane spożycia wapnia. W związku z tym wskazane jest co najmniej jedno oznaczenie stężenia wapnia w pierwszym miesiącu terapii. Jeśli hiperkalcemia nie pojawi się na początku leczenia, nie rozwinie się raczej w jego dalszym przebiegu.

Oto kilka praktycznych zaleceń dotyczących postępowania w przypadku rozwoju hiperkalcemii:

- 1) powtórz pomiar stężenia wapnia po 1-2 dniach,

- 2) jeśli zwiększone stężenie wapnia w surowicy się utrzymuje, sprawdź, czy jego podaż nie przekracza 1500 mg/24h i czy nie przeoczono innych przyczyn hiperkalcemii,
- 3) jeśli hiperkalcemia nadal się utrzymuje, zmniejsz podaż wapnia lub odstaw leczenie teryparatydem i oznacz stężenie wapnia po 7-10 dniach; jeśli jest prawidłowe, powróć do poprzedniego leczenia i powtórz badanie po 5-7 dniach,
- 4) jeśli hiperkalcemia nawróciła, rozważ zmniejszenie dawki wapnia do 500 mg/24h lub stosuj wstrzyknięcia teryparatydu co 2. dzień. Nie ma jednak klinicznych dowodów, że takie przerywane stosowanie parathormonu czy mniejszych niż w badaniu rejestracyjnym dawek wapnia chroni przed złamaniami.

Hiperkalciuria

Prawidłowe dobowe wydalanie wapnia z moczem u pacjentów z prawidłową czynnością nerek wynosi około 4 mg/kg m.c./24h.^{30,31} Górna granica normy, bez uwzględnienia masy ciała, to 300 mg. Ta granica normy jest zbliżona do 95. percentyla dobowego wydalania wapnia z moczem (<286 mg/24h lub 4,52 mg/kg m.c./24h) przez zdrowe kobiety rasy białej w wieku pomenopauzalnym, spożywające dziennie 500-1000 mg wapnia.³¹ Jeśli przeliczyć tę wartość na masę ciała, można przyjąć, że górna granica normy dobowego wydalania wapnia z moczem wynosi >4 mg/kg m.c., a hiperkalciuria to dobowe wydalanie wapnia >350 mg/24h. Hiperkalciuria *per se* może być czynnikiem ryzyka tworzenia kamieni nerkowych lub zmniejszania się gęstości mineralnej kości, jednak złoگی w nerkach (lub bezobjawowa nefrokalcynoza) tworzą się najczęściej przy współistnieniu dodatkowych patologii w układzie moczowym, takich jak hipocytraturia lub zmniejszony odpływ moczu, który inicjuje formowanie się złoгу; w dodatku hiperkalciuria niekoniecznie musi świadczyć o ujemnym bilansie wapniowym.³² Pierwotnym źródłem hiperkalciurii może być wapń pochodzący z wchłaniania jelitowego, ale zwiększone wchłanianie jelitowe może też kompensować utratę wapnia z zasobów kostnych. Dlatego ocena wpływu teryparatydu na wydalanie wapnia z moczem i decyzje dotyczące leczenia hiperkalciurii indukowanej teryparatydem wymagają interpretacji w kontekście pełnego obrazu klinicznego, a nie jako odosobnione zjawisko.

W podstawowych badaniach klinicznych leczenia teryparatydem kobiet i mężczyzn^{1,2} kryterium wykluczającym była kamica nerkowa przebyta w ciągu dwóch lat przed randomizacją oraz hiperkalciuria. W rzeczywistości klinicznej postępowanie jest jednak bardziej złożone. Najpierw należy zdefiniować metaboliczną przyczynę kamicy (hiperkalciuria, hiperoksaluria, hiperurykozuria, hipocytraturia lub kwasica cewkowa) i skorygować te zaburzenia. Poza tym przed rozpoczęciem leczenia należy zdefiniować i skorygować przyczynę hiperkalciurii (zaburzenia funkcji nerek, zaburzenia wchłaniania jelitowego, pierwotna nadczynność przytarczyc, nerkowa kwasica cewkowa i stosowanie diuretyków pętlowych). U pacjentów z hiperkalciurią nerkową (tzw. hiperkalciurią idiopatyczną – przyp. tłum.) wykonują TK nerek bez kontrastu w poszukiwaniu bezobjawowej nefrokalcynozy; u tych pacjentów hiperkalciuria jest niezwykle ważnym zjawiskiem, zupełnie odmiennym od hiperkalciurii u chorych bez

kamicy nerkowej lub nefrokalcynozy. Przed zastosowaniem teryparatydu należy zająć się leczeniem kamicy (jawnej lub bezobjawowej). W tych przypadkach włączenie teryparatydu można rozważać tylko u chorych z dużym ryzykiem złamań. Wymagają oni też znacznie częstszego niż zalecane u pacjentów bez kamicy w wywiadzie i hiperkalciurii monitorowania stężenia wapnia w surowicy i wydalania go z moczem oraz radiologicznego obrazowania nerek. W badaniach rejestracyjnych teryparatydu analizowano wydalanie wapnia z moczem jako dodatkowy drugorzędowy parametr oceny końcowej.¹ Wartości wyjściowe dobowego wydalania wapnia z moczem wynosiły średnio 165 mg/24h dla kobiet i 188 mg/24h dla mężczyzn. Teryparatyd zwiększał znamienne wydalanie wapnia z moczem po 6 i 12 miesiącach i w porównaniu z wartościami wyjściowymi i z placebo średni przyrost wydalania wapnia wynosił 20-30 mg/24h, nawet po skorygowaniu względem masy ciała.³³ Choć hiperkalciuria była kryterium wykluczającym z badania, u 7% kobiet i 18% mężczyzn dobowe wydalanie wapnia przed leczeniem przekraczało 300 mg. W dodatku stwierdzana wstępnie hiperkalciuria prognozowała jej przewlekłe występowanie. Kliniczne objawy kamicy moczowej obserwowano u dwóch kobiet w grupie placebo i dwóch w grupie otrzymującej lek (dawka 20 µg/24h), a kolkę nerkową zgłosiły cztery kobiety w grupie leczonej. Tak więc przypuszczalnie dwie kobiety w grupie placebo i sześć kobiet leczonych mogło mieć kamicy moczową, choć nie zidentyfikowano swoistej przyczyny ich dolegliwości. Wśród mężczyzn kamica nerkowa wystąpiła u jednego pacjenta w grupie otrzymującej placebo, dwóch w grupie leczonej dawką 20 µg i jednego w grupie leczonej 40 µg/24h.² Przetrwiała hiperkalciurię w powtórny oznaczeniu stwierdzono u 3% badanych, a <1% uczestników badania wymagało zmniejszenia dawki wapnia (o 500 mg/24h) lub zmiany dawki teryparatydu.³³

Co to wszystko oznacza? W populacjach uczestniczących w badaniach klinicznych ryzyko przetrwałej hiperkalciurii jest małe, a kamienie nerkowe występują rzadko. Czy powinno się monitorować wydalanie wapnia z moczem? Pacjenci bez kamicy nerkowej w wywiadzie i z prawidłowym wyjściowo wydalaniem wapnia z moczem według zaleceń zawartych w amerykańskich drukach informacyjnych nie wymagają takiej kontroli. Ja nie monitoruję wydalania wapnia z moczem, ponieważ moim zdaniem jego umiarkowane zwiększenie nie jest *per se* związane ze znacząco zwiększonym ryzykiem powstawania kamieni nerkowych.³³ Jak już wspomniano, leczenie teryparatydem pacjentów z kamicy nerkową w wywiadzie lub z hiperkalciurią wymaga odmiennego podejścia.

Hiperurykemia

Zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy jest czynnikiem ryzyka rozwoju dny moczanowej. W badaniu FPT (Fracture Prevention Trial)¹ wzrastało powyżej górnej granicy normy (od 13% do 20% w grupie leczonej) bez epizodów dny moczanowej. W badaniu nad osteoporozą posteroiową³ zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy obserwowano u trzech z 214 leczonych osób, a u jednej wystąpił napad dny moczanowej. Ani

Tabela 1. Przyczyny zwiększenia aktywności kostnej frakcji fosfatazy alkalicznej w surowicy

Nadczynność tarczycy
Nadczynność przytarczyc
Osteomalacja
Ciężki niedobór witaminy D
Niedawno przebyte złamanie kości
Choroba Pageta
Przerzuty nowotworów do układu kostnego
Unieruchomienie
Stan nieważkości
Leczenie parathormonem

monitorowanie stężenia kwasu moczowego w surowicy, ani leczenie farmakologiczne bezobjawowego zwiększenia stężenia kwasu moczowego w surowicy w celu zapobieżenia ostrym napadom dny moczanowej u chorych leczonych teryparatydem nie zostało włączone do standardów.

Dane z badań klinicznych nad teryparatydem nie dostarczają wskazówek dotyczących postępowania z chorymi z hiperurykemią (dna moczanowa w wywiadzie lub kamica moczanowa), u których rozważamy takie leczenie. W tych przypadkach najważniejsze jest indywidualne podejście w zależności od obrazu klinicznego. Większość pacjentów z dną moczanową lub kamicą moczanową już jest leczona. Jeśli terapia jest prawidłowa, a ryzyko złamań duże, nie ma przeciwwskazań do leczenia teryparatydem.

Mięsaki kości

Kluczowe dla rejestracji teryparatydu badanie, planowane na trzy lata (według zaleceń FDA), zakończono wcześniej z powodu rozwoju mięsaków kości u 100% szczurów rasy Fischer otrzymujących teryparatydy.^{34,35} Zwierzętom podawano lek w dawkach odpowiadających od 30 do 4500 $\mu\text{g}/24\text{h}$ dla człowieka o masie ciała 60 kg. Mięsaki rozwijały się podczas stosowania leku we wszystkich dawkach, jednak dopiero po długiej ekspozycji (20-24 miesiące). W prowadzonym równolegle badaniu długotrwałe podawanie teryparatydu makakom z gatunku *Cynomolgus* nie spowodowało rozwoju mięsaków kości.

U szczurów, u których występuje zawsze bardzo dynamiczna przebudowa kości, obserwuje się bardzo nasilone działanie teryparatydu z niemal zarastaniem jam szpikowych tkanką kostną.⁷ Mięsaki kości zostały opisane także w danych z badań przedklinicznych parathormonu 1-84 na szczurach, choć efekt nie występował przy stosowaniu dawki 10 $\mu\text{g}/24\text{h}$. U szczurów, które otrzymywały parathormon 1-84, obserwowano jednak zależne od dawki (w zakresie dawek 50-100 $\mu\text{g}/24\text{h}$) występowanie mięsaków kości.³⁶

Znany jest jeden przypadek związanego z leczeniem teryparatydem mięsaka kości u ludzi. Został on starannie przeanalizowany i opisany przez producenta leku.³⁷ Zachorowała kobieta, palaczka tytoniu, u której wykryto zmianę w płucach zidentyfikowaną w badaniu histologicznym z biopsji jako mięsak kości. Autopsji nie prze-

prowadzono, więc nie znaleziono pierwotnego ogniska w kościach. Należy jednak z całą odpowiedzialnością stwierdzić, że opisano przypadek mięsaka kości u pacjenta leczonego teryparatydem. Częstość występowania mięsaków kości w dorosłej populacji wynosi około 1/250 000 /rok.³⁸ Ponieważ teryparatydem leczonych było 600-800 tys. ludzi na świecie, statystycznie możliwe jest, że opisany mięsak nie powstał na skutek zażywania leku. Ten przypadek nie powinien zniechęcać do rozważenia zastosowania teryparatydu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej, posteroïdowej i osteoporozy u mężczyzn. Przed rozpoczęciem terapii należy poinformować każdego pacjenta o potencjalnym ryzyku wynikającym z badań na szczurach, przedstawiając je we właściwej perspektywie.

Ważnym zagadnieniem klinicznym jest upewnienie się przed rozpoczęciem leczenia teryparatydem, jaka jest aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi.⁵ Jeżeli jest ona zwiększona, należy oznaczyć aktywność jej frakcji kostnej. Jeśli i ona jest zwiększona, nie wolno rozpoczynać leczenia teryparatydem bez wyjaśnienia przyczyny obserwowanych zmian. Istnieje wiele możliwych przyczyn zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej (tab. 1). W pierwszej kolejności należy wykluczyć chorobę Pageta, przerzuty do kości i osteomalację. W przypadku choroby Pageta istnieje większe ryzyko zachorowania na mięsaka kości niż w populacji ogólnej. Dlatego też, według zaleceń FDA, choroba ta jest przeciwwskazaniem do stosowania teryparatydu.

FDA zaleca także unikanie stosowania teryparatydu u chorych po przebyłym napromieniowaniu układu kostnego. Choć nie jest to uściślone w drukach informacyjnych, zastrzeżenie dotyczy napromieniania leczniczego, a nie diagnostycznego (na przykład prześwietlenia klatki piersiowej lub dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej [DXA]). To ostrzeżenie wynika z danych mówiących o występowaniu mięsaka kości mostka u kilku chorych po napromienieniu śródpiersia z powodu chłoniaka lub choroby Hodgkina i obserwacji związku pomiędzy uprzednim napromieniowaniem a mięsakiem kości.³⁹ W codziennej praktyce lekarz często musi decydować, czy zastosować teryparatydy u tych pacjentów z dużym ryzykiem złamań, którzy przeżyli naświetlenia ograniczonego obszaru wąską wiązką promieniowania (np. z powodu raka sutka). Nie ma wskazówek ułatwiających decyzję; tu znów należy oprzeć się na ocenie klinicznej. Stosowałem teryparatydy po ekspozycji na promieniowanie w tych przypadkach, w których złamania osteoporotyczne występowały mimo dotychczasowego leczenia antyresorpcyjnego, co zmuszało do rozważenia włączenia terapii o zupełnie odmiennym mechanizmie działania. Niektóre dane z piśmiennictwa onkologicznego sugerują zwiększone ryzyko mięsaków kości u pacjentów po napromienieniu wąską wiązką układu kostnego.^{40,41} Niemniej jednak, jeśli lekarz zdecydował, że z powodu wysokiego ryzyka złamań pacjent powinien być leczony teryparatydem, musi zdawać sobie sprawę z tego, że stosuje to leczenie mimo zaleceń FDA, a chory powinien zostać w pełni poinformowany o ryzyku terapii.

Podsumowanie

Teryparatydy jako jedyny lek umożliwiają „wytworzenie nowej kości” i zwiększenie jej wytrzymałości w mechanizmach zu-

pełnie innych niż w przypadku leczenia antyresorpcyjnego. Terapia taka jest dość bezpieczna, jednak w jej pierwszym miesiącu u pacjentów z wyjściową normokalcemią należy dokonać pomiaru stężenia wapnia w surowicy, a już przed leczeniem sprawdzić, czy aktywność fosfatazy alkalicznej jest prawidłowa. Teryparatydu nie należy stosować u chorych z hiperkalcemią lub zwiększoną aktywnością frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej o niewyjaśnionej przyczynie, pierwotną nadczynnością przytarczyc lub w okresie wzrostu. Przed zastosowaniem leku należy wykonać inne badania i uważnie monitorować terapię u osób z hiperkalciurią lub kamicą nerkową, skazą moczanową w wywiadzie lub po przebytych napromieniowaniu układu kostnego.

Leczenie teryparatydem jest dobrze tolerowane i bezpieczne u większości pacjentów. U osób z dużym ryzykiem złamańiskoenergetycznych powinno być rozważone jako terapia pierwszego rzutu.

Adres do korespondencji: Paul D. Miller, MD, Colorado Center for Bone Research, 3190 South Wadsworth Boulevard, Suite #250, Lakewood, CO 80227, USA. E-mail: millercbr@aol.com

© Copyright 2010 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Medicine Group LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska.

Piśmiennictwo:

1. 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.
2. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18:9-17.
3. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028-2039.
4. Greenspan SL, Bone HG, Macciotti TB, et al. Preventing the first vertebral fracture in postmenopausal women with low bone mass using PTH (1-84): results from the TOP study. *J Bone Miner Res* 2005;20(Suppl 1):S56.
5. Miller PD, Bilezikian JP, Deal C, et al. Clinical use of teriparatide in the real world: initial insights. *Endocr Pract* 2004;10:139-148.
6. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005;26:688-703.
7. Tashjian AH, Gagel RF. Teriparatide (human parathyroid hormone 1-34): two and a half years of experience on the use and safety of the drug for the treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2006;21:354-365.
8. Miller PD, Silverman S, Gold DT, et al. Rationale, objectives, and design of the Direct Analysis of Nonvertebral fracture in the Community Experience (DANCE) study. *Osteoporos Int* 2006;17:85-90.
9. Wagman R, Miller PD. The use of teriparatide and PTH (1-84) for the treatment of osteoporosis. *Clin Rev Bone Mineral Metab* 2006;4:1-13.
10. Miller PD, Shergy WJ, Body JJ, et al. Long-term reduction of back pain risk in women with osteoporosis treated with teriparatide compared with alendronate. *J Rheumatol* 2005;32:1556-1562.
11. Genant HK, Halse J, Briney WG, et al. The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1027-1034.
12. Nevitt MC, Chen P, Dore RK, et al. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006;17:273-280.
13. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:905-916.
14. McClung M, San Martin J, Miller PD, et al. Teriparatide and alendronate increase bone mass by opposite effects on bone remodeling. *Arch Intern Med* 2005;165:1762-1768.
15. Chen P, Miller PD, Delmas PD, et al. Change in lumbar spine bone mineral density and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2006;21:1785-1790.

16. Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2005;20:962-970.
17. Chen P, Miller PD, Recker RR, et al. Increases in BMD correlate with improvements in bone microarchitecture with teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2007;22:1173-1180.
18. Dempster DW, Cosman F, Kurland AS, et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001;16:1846-1853.
19. Jiang Y, Zhao J, Mitlak BH, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003;18:1932-1941.
20. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, et al. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18:539-543.
21. Dobnig H, Sipos AA, Jiang Y, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3970-3977.
22. Parfitt AM. Parathyroid hormone and periosteal bone expansion. *J Bone Miner Res* 2002;17:1741-1743.
23. Bringhurst FR. Physiologic actions of PTH and PTHrP. II. Renal actions. In *The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts*. Edited by Bilizikian JP, Marcus R, Levine MA. New York: Academic Press 2001:227-244.
24. Strewler GJ. Physiologic actions of PTH and PTHrP. I. Skeletal actions. In *The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts*. Edited by Bilizikian JP, Marcus R, Levine MA. New York: Academic Press 2001:213-226.
25. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. In *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, edn 5. Edited by Favus MJ. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006:230-235.
26. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995;333:166-172.
27. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl* 1999;73:S14-S19.
28. Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
29. Heaney RP. The vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:13-19.
30. Coe FL, Favus MJ, Crockett T, et al. Effects of low-calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid function and serum 1,25(OH)2D3 levels in patients with idiopathic hypercalciuria and in normal subjects. *Am J Med* 1982;72:25-32.
31. Heaney RP, Recker RR, Ryan RA. Urinary calcium in perimenopausal women: normative values. *Osteoporos Int* 1999;9:13-18.
32. Bushinsky DA. Nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:917-924.
33. Miller PD, Bilezikian JP, Diaz-Curiel M, et al. Occurrence of hypercalciuria in patients treated with teriparatide. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3535-3541.
34. Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002;30:312-321.
35. Vahle JL, Long GG, Ma YL, et al. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH (1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol* 2004;32:426-438.
36. Wilker CE, Jollette J, Smith SY, et al. No observable carcinogenic effect dose level identified in Fischer 344 rats following daily treatment with PTH (1-84) for 2 years: role of the c-terminal PTH receptor? *J Bone Miner Res* 2004;19(Suppl 1):S98.
37. Harper K, Krege JH, Marcus R, et al. Osteosarcoma and teriparatide? *J Bone Miner Res* 2007;22:334.
38. Damron TA, Ward WG, Stewart A. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma: National Cancer Data Base Report. *Clin Orthop Relat Res* 2007;459:40-47.
39. Kalra S, Grimer RJ, Spooner D, et al. Radiation-induced sarcoma of bone: factors that determine outcome. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:808-813.
40. Taghian A, de Vathaire F, Terrier P, et al. Long-term risk of sarcoma following radiation treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:361-367.
41. Kirova YM, Vilcoq JR, Asselain B, et al. Radiation-induced sarcomas after radiotherapy for breast carcinoma: a large-scale, single institution review. *Cancer* 2005;104:856-863.



Komentarz:
dr n. med. Waldemar
Misiorowski
Klinika Endokrynologii CMKP
w Warszawie

Głównym celem leczenia osteoporozy jest zapobieganie złamaniom. Większość stosowanych obecnie leków ma działanie przeciwresorpcyjne, tzn. spowalnia utratę masy kostnej poprzez hamowanie resorpcji kostnej. Tak działają zarejestrowane do leczenia osteoporozy bisfosfoniany, estrogeny, selektywne modulatory receptora estrogenowego (raloksyfen) i kalcytonina. Leki antyresorpcyjne, po uwzględnieniu obecnych ograniczeń w stosowaniu hormonalnej terapii zastępczej, wynikających z wyników badania WHI (Women's Health Initiative) oraz badania MWS (Million Women Study), stanowią idealne leczenie zapobiegające postępowi osteoporozy, wykazują jednak ograniczoną przydatność, kiedy choroba jest zaawansowana, a architektura kości uszkodzona. Chorzy z ciężką osteoporozą, zwłaszcza z licznymi złamaniami trzonów kręgowych, są szczególnie narażeni na kolejne złamania osteoporotyczne, niezależnie od stosowanego le-

czenia antyresorpcyjnego. U tych osób 50% redukcja ryzyka złamań uzyskiwana dzięki leczeniu antyresorpcyjnymu jest niewystarczająca, aby powstrzymać postępujące pogarszanie się jakości życia i rosnące zagrożenie przedwczesnym zgonem. Przełomem w postępowaniu w ciężkiej osteoporozie jest całkowicie nowa strategia leczenia, wykorzystująca czynniki stymulujące odbudowę kości (m.in. analogi PTH i sole strontu).

Wpływ endogennego PTH na homeostazę kostną jest złożony. Wydaje się, że wpływając na tempo remodelingu kostnego, bardziej służy utrzymywaniu normokalcemii niż regulacji masy kostnej. W fizjologicznym zakresie stężeń PTH stymuluje w równym stopniu aktywność kościotwórczą osteoblastów, co kościogubną osteoklastów. Zasadnicza aktywność biologiczna endogennego PTH [1-84] zależy od sekwencji fragmentu N-końcowego, dlatego stosowany w praktyce klinicznej krótki N-końcowy, 34-aminokwasowy fragment hPTH [1-34] (teriparatyd) zachowuje właściwości całej cząsteczki. Większość działań PTH jest mediowana przez typ 1 receptora dla PTH rozpoznający sekwencję kilkunastu początkowych aminokwasów fragmentu N-końcowego i aktywowany przez ten fragment PTH. Receptory dla PTH są jednak zlokalizowane w kości tylko na powierzchni osteoblastów. Podstawowe działanie fizjologiczne PTH, jakim jest utrzymywanie normokalcemii poprzez nasilenie osteoklastycznej resorpcji kostnej i uwalnianie wolnego jonu wapniowego do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, jest więc działaniem pośrednim, które następuje w wyniku aktywacji systemu RANKL-RANK. Z kolei dokładny szlak sygnałowy, odpowiedzialny za anaboliczne działanie PTH, pozosta-

je nieznany, zwłaszcza że składa się na nie bezpośredni wpływ PTH na linię komórkową osteoblastu oraz działania pośrednie, czyli regulacyjny wpływ PTH na wybrane czynniki wzrostowe kości i substancje wobec nich antagonistyczne. Podobnie nie jest do końca jasne, dlaczego przerywana terapia małymi dawkami egzogenego PTH [1-84] lub teryparatydu ma działanie głównie anaboliczne i różni się w końcowym efekcie od ekspozycji na długotrwałe podwyższone stężenie PTH, z dominującym katabolizmem kości korowej.

Korzystny efekt leczenia osteoporozy analogami PTH nie budzi dziś wątpliwości. Prowadzi ono do znacznego wzrostu gęstości mineralnej kości odzwierciedlającego wzrost objętości beleczek kostnych, ich bezwzględnej liczby, połączeń międzybeleczkowych i poprawę mikroarchitektury kości gąbczastej oraz wzrost grubości kości korowej. Wydaje się ponadto, że PTH stymuluje kościotworzenie na podokostnowej powierzchni kości, co zwiększa apozycję okołokostnową. Powoduje to korzystne zmiany geometrii kości i zwiększanie jej wymiarów, co prowadzi do wzrostu odporności mechanicznej kości. W konsekwencji wszystko to znacząco zmniejsza zagrożenie złamaniami. Warto jednak zauważyć, że wielkość uzyskiwanej względnej redukcji ryzyka złamań nie różni się znacząco od skuteczności przeciwzłamaniowej nowoczesnych leków antyresorpcyjnych, np. kwasu zoledronowego czy denosumabu. Otwarte pozostaje więc pytanie, czy mamy obiektywne kryteria umożliwiające optymalny wybór leku dla konkretnego chorego.

Niejasny do końca mechanizm preferencyjnego działania anabolicznego małych dawek egzogenego PTH przy podstawowej fizjologicznej roli tego hormonu w utrzymywaniu normokalcemii od początku rodził pytania o możliwość indukowania zaburzeń homeostazy wapniowej. Dodatkowo dane na temat rozwoju nowotworu kości (osteosarkoma) u szczurów, którym przez prawie całe życie podawano ponadfizjologiczne dawki analogów PTH, nasiliły obawy o bezpieczeństwo przewlekłej terapii. Autor komentowanego artykułu, na podstawie dokumentacji źródłowej, ale także własnego doświadczenia, obejmującego ponad 1000 leczonych teryparatydem chorych z zaawansowaną osteoporozą, wyraźnie stara się te obawy zminimalizować. Trwałą hiperkalcemię, wymagającą zaprzestania dalszej terapii PTH, stwierdza się jedynie u pojedynczych chorych. Autor u wszystkich leczonych zaleca rutynową kontrolę stężenia wapnia w surowicy w ciągu pierwszego miesiąca stosowania PTH, co najmniej 16 godzin po podaniu leku. W większości przypadków nieznacznej hiperkalcemii ograniczenie spożycia wapnia do 500 mg/24h wystarczy do normalizacji kalcemii. Autor podkreśla konieczność wcześniejszego wykluczenia pierwotnej nadczynności przytarczyc. Należy pamiętać, że obecnie choroba ta w większości przypadków przebiega bezobjawowo, objawiając się klinicznie jedynie zanikiem kostnym. Stężenia wapnia w surowicy

u tych chorych są podwyższone tylko nieznacznie, a w przypadku współistniejącego niedoboru witaminy D mogą być prawidłowe. Hiperkalciuria wydaje się zjawiskiem częstszym, jednak i tu ograniczenie podaży wapnia na ogół wystarcza do jej normalizacji. Autor nie zaleca rutynowej oceny wielkości kalciurii dobowej u chorych bez kamicy nerkowej w wywiadach. Postępowanie takie zdaje się racjonalne, wydaje się bowiem, że niewielki wzrost kalciurii dobowej nie pociąga za sobą istotnego wzrostu ryzyka kamicy nerkowej czy nefrokalcynozy, szczególnie w świetle ostatnich doniesień o roli polimorfizmu receptora wapniowego w patogenezie kamicy nerkowej w przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc. W kwestii zagrożenia onkologicznego autor podkreśla, że dotychczas zidentyfikowano tylko jeden przypadek osteosarkoma u kobiety leczonej teryparatydem (na ok. 600-800 tys. leczonych), co mieści się w populacyjnym ryzyku występowania tego nowotworu, a związek ze stosowaną terapią czyni co najmniej wątpliwym. Jednocześnie przed rozpoczęciem leczenia zaleca rutynową ocenę aktywności fosfatazy zasadowej, a jeśli jest podwyższona – ocenę frakcji kostnej ALP. Ma to na celu przede

wszystkim wykluczenie choroby Pageta, bezpośrednio związanej z dużym ryzykiem rozwoju osteosarkoma. Autor odnosi się krytycznie do przeciwwskazania do terapii PTH, jakim jest przebyte napromienianie szkieletu, i odwołuje się do konieczności rozważenia korzyści oraz zagrożeń, np. u kobiet po naświetlaniach z powodu raka piersi, z ciężką osteoporozą.

Z przedstawionego artykułu przebija oczywista prawda: leczenie jest najbezpieczniejsze, jeśli pacjenci zostali zakwalifikowani do niego prawidłowo. Dotyczy to zresztą każdej interwencji terapeutycznej, nie tylko leczenia teryparatydem, w Polsce praktycznie niedostępnym z powodu ceny leku. Diagnostyka osteoporozy w Polsce rzadko wykracza poza densytometrię. Tymczasem powszechny w naszym kraju niedobór witaminy D i osteomalacja stanowią bezwzględne przeciwwskazanie do leczenia bisfosfonianami, a znaczny odsetek pacjentów ze szczególnie niską masą kostną ($Z\text{-score} < -2,0$) to chorzy z subkliniczną pierwotną nadczynnością przytarczyc. Decyzja o leczeniu powinna więc opierać się nie tylko na ocenie ryzyka złamań, ale uwzględnić także diagnostykę różnicową przyczyn niskiej masy kostnej i złamań niskoenergetycznych.