

Az osteoporosis kezelésére használatos teriparatid [human rPTH (1-34)] alkalmazása és biztonságossága 2,5 év tapasztalatai alapján

AH Tashjian Jr. és RF Gagel, *J Bone Miner Res* 2006, 21:354-365.

A teriparatid az emberi parathormon (PTH) első 34 aminosavját tartalmazó peptid. A törzskönyvezési folyamat során mérlegelni kellett az egyedi hatásmechanizmusú gyógyszer minden kétséget kizáróan bizonyított kedvező hatásait és alkalmazásának lehetséges onkológiai kockázatát. Mindezt azok a preklinikai adatok vetették fel, melyek szerint nagy adag teriparatiddal kezelt rágcsálók bizonyos hányadában osteosarcoma alakult ki. Humán vizsgálatok során azonban nem számoltak be parathormon-kezeléssel összefüggésbe hozható osteosarcoma kialakulásáról, ugyanakkor bizonyítást nyert, hogy emberben kimutatható toxicitás nélkül serkenthető a csontképződés. A kedvezőtlen rizikóstatusú betegek morbiditásának a terápia hatására bekövetkező csökkenése messze meghaladja az elméleti megfontolásokon alapuló kockázatot. Ennek alapján az USA-ban a teriparatidot kizárólag a jelentős csonttörési kockázattal rendelkező osteoporosisos férfi- és nőbetegek kezelésére törzskönyvezték. 2003-ban az illetékes európai hatóság (EMA) is jóváhagyta a teriparatid (Forsteo) alkalmazását súlyos posztmenopauzás osteoporosisos nőbetegek kezelésére.

Becslések szerint, 2005 augusztusáig világszerte több mint 205 ezer beteget kezeltek teriparatiddal. Az USA-ban gyűjtött adatok alapján a kezelt betegek kb. 90%-a nő, átlagéletkoruk 68 év volt. A teriparatiddal kezelt betegek 82%-a már elszenvedett egy vagy több csonttörést és kb. 50%-uknak rendeltek már korábban csontreszorpció-gátló gyógyszert. A betegeknek javasolták, hogy a teriparatid adagolásán kívül D-vitamint és kalciumot is szedjenek, ha az étrendjük feltehetően nem biztosította ezek bevitelét.

A teriparatid-kezelés átlagos időtartama 12 hónap volt. A kezelt betegek súlyosabb osteoporosisban szenvedtek és ezért szorosabb terápiás figyelmet tanúsítottak.

Mellékhatások

Nem voltak osteosarcomás esetek a kezelt betegek között. Patkányokon, közel teljes élettartamot felölölő megfigyelés során, a humán terápiás adag (20 µg/nap) 3-58-szorosánál megfelelő dózisban adagolt teriparatid osteosarcomát idézett elő. Későbbi kísérletekben, a humán alkalmazás esetén fellépő szisztémás expozíció háromszorosánál kitett patkányokon nem észlelték csontdaganatok kialakulását.

A daganatképződés a PTH-receptor aktiválódására vezethető vissza. A patkányban észlelt osteosarcoma képződés szempontjából fontos a PTH alkalmazott dózisa és a kezelés időtartama.

Mi a helyzet a humán alkalmazással? 20 µg-os vagy 40 µg-os napi adaggal kezelt betegek egyikében sem alakult ki osteosarcoma. A vizsgálatokban résztvevőket 5 évnél hosszabb ideig kísérték figyelemmel. Ezen kívül, a korábban teriparatiddal, PTH(1-34) vagy PTH(1-84) peptiddel kezelt betegek egyikében sem számoltak be osteosarcoma kialakulásáról.

A daganatképződés kérdését más szemszögből is megvizsgálták. Tíznel kevesebb esetben számoltak be primer hyperparathyreosis és osteosarcoma együttes előfordulásáról. 1234 osteosarcomás betegből álló kohortban a hyperparathyreosis prevalenciája nem különbözött számottevően az átlagnépességben észleltektől.

Óvatos álláspont alakult ki azoknak a betegeknek a teriparatid-kezelésével kapcsolatban, akiket fokozottan fenyegethet az osteosarcoma kialakulásának kockázata. Ennek értelmében a teriparatid ellenjavallt Paget-kórban, az alkalikus foszfatáz aktivitás tisztázatlan eredetű fokozódása esetén, a csontváz korábbi besugárzása után, gyermekek és serdülőkorúak (vagyis még nem záródott physissel rendelkező betegek), valamint csontmetasztázis adott daganatban szenvedők kezelésére. A csontok bármilyen besugárzása kizárja a teriparatid alkalmazását.

Rákbetegség, illetve kimutatott csonttáttétek esetén ellenjavallt a teriparatid alkalmazása. A csonttáttétek megtelepedésében és növekedésében fontos szerepe van a fokozott osteoclast-aktivitás következtében fellépő csontreszorpciónak. Az intermittáló teriparatid kezelés – a csontképződés serkentésén kívül – a csontreszorpciót is fokozza. Jelenlegi feltételezések szerint, az emlőrákban zajló osteolyticus csontreszorpció, illetve az emlőrákos csonttáttétek kialakulásában a PTH-függő fehérjének is kórélettani szerepe van.

Nehezen feloldható dilemma, ha korábban emlőrák miatt kezelt betegen alakul ki súlyos osteoporosis. Mindig gondosan ki kell zárni azt a lehetőséget, hogy a beteg korábban vázrendszeri besugárzásban részesült.

Az eseteket mindig egyedileg kell elbírálni.

Egyéb mellékhatások

Nem észlelték, hogy a kezelés abbahagyása után megnőne a szív-érrendszeri betegségek, a veseműködési zavarok és/vagy vesekövesség, illetve a csigolyatörések gyakorisága.

A következő mellékhatásokkal találkozottak: az injekció beadását követően fellépő, feltehetően allergiás reakciók (heveny légszomj, arcödéma, kiterjedt bőrkiütések), mellkasi fájdalom (a betegek kevesebb mint 1%-ében);

serum kalcium-szint emelkedés (>2,76 mmol/l a betegek kevesebb mint 1%-ában, illetve >3,25 mmol/l a betegek kevesebb mint 1%-ében)

Amennyiben magasabb serum kalcium-szintet észleltek, akkor azt általában az étrendi kalcium és/vagy D-vitamin megváltoztatásával korrigálták, azonban a teriparatid adagolásának leállításáról is beszámoltak.

Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók (például fájdalom, duzzanat, bőrpír, körülírt bevérzés, viszketés, kisebb vérzés) általában enyhék és múló jellegűek voltak.

Gyógyszerelési hiba kapcsán előfordult, hogy a teriparatid injekciós-toll teljes tartalmát (?800 µg) egyszerre adták be. Ennek múló következményeként többek között émelygés, gyengeség/levertségérzés és hypotonia jelentkezett. A túladagolás néhány esetben egyáltalán nem okozott mellékhatásokat.

A teriparatid klinikai alkalmazása

Milyen körülmények között hatásos a PTH?

A teriparatid alkalmazásának törzskönyvezett javallata a posztmenopauzás nőkön kialakult (súlyos) osteoporosis (továbbá, kizárólag az USA-ban: férfiak primer, illetve hypogonadismus okozta osteoporosis). A Fracture Prevention Trial 1637, csonttörést korábban már elszenvedett, posztmenopauzás nő részvevőjét random válogatással sorolták a 20 µg vagy 40 µg dózisban, öninjekcióban alkalmazott teriparatiddal, vagy a placebo-készítménnyel kezelt csoportokba. A 20 µg teriparatiddal kezelt csoportban 65%-kal, míg a 40 µg teriparatidot szedő nők esetében 69%-kal csökkent a csigolyatörések kockázata. Az összes non-vertebrális csonttörés kockázata 53%-kal, illetve 54%-kal csökkent. A két tesztelt dózisszint hatékonysága tehát nem különbözött lényegesen, azonban a 20 µg-os napi adag alkalmazásakor ritkábban jelentkezett hypercalcaemia.

A férfiakon gyűjtött adatok úgyszintén meggyőzőek voltak. A vizsgálat 437 férfi résztvevője random válogatással került a 20 µg vagy 40 µg teriparatiddal, vagy placebo-készítménnyel kezelt csoportokba. Tizenegy hónapos kezelés után a 20 µg teriparatiddal kezelt csoportban a kezelés előtti értékhez képest 5,9%-kal nőtt a csigolyák és 1,5%-kal a combnyak csontsűrűsége. A teriparatid csontsűrűséget növelő hatása a gonadális státusztól és a kezelés előtti BMD-értéktől függetlenül érvényesült.

Számos bizonyíték támasztja alá azt is, hogy a PTH(1-34) glucocorticoid-okozta osteoporosis kezelésében is hatékony.

Az ösztrogén+PTH kombináció hatására a lumbalis csigolyák DEXA-val mért csontsűrűsége 11%-kal nőtt, míg az ösztrogén monoterápiában csupán 1,7%-os növekedést mutattak ki. Ez a vizsgálat azért is figyelemre méltó, mert elsőként mutatta ki, hogy a más gyógyszerrel együtt adott PTH hatása a kezelés abbahagyása után is érvényesül.

PTH és más csontszövetre ható gyógyszerek kombinált alkalmazása

A teriparatid, illetve a PTH(1-84) többféle terápiás hatást fejtenek ki a csontban. A trabecularis és a corticalis állományban érvényesülő hatásaik különbözőek. A 2 éven keresztül, naponta adagolt PTH hatására folyamatosan nő a lumbalis csigolyák és a csípőtájék trabecularis állományának tömege. Folyamatos kezelés során az endostealis felszínen csontreszorpció, a periostealis felszínen csontlerakódás zajlik és fokozódik az endocorticalis állomány porozitása. 1-2 éves PTH kezelés után pótlódik a corticalis állományból felszívódott csontmennyiség, és stabilizálódik, illetve kismértékben nő a corticalis állomány tömege.

Az alendronát megóvja a corticalis állomány épségét, így felmerül, hogy a PTH-t kis adag bisphosphonáttal kombinálva hatékonyabb védelem biztosítható a corticalis csontállomány számára anélkül, hogy ez akadályozná a trabecularis állomány képződését. Mindazonáltal a kutatók zöme inkább a PTH kezelés befejezése után ajánla alkalmazni a bisphosphonátokat.

Egyes szakértők a bisphosphonát kezelés átmeneti szüneteltetését javasolják a teriparatid adásának elkezdése előtt. Egy újabb közlemény szerint a PTH adagolását közvetlenül az alendronát kezelés felfüggesztése után elkezdve megfelelő a csontképződési reakció.

A kombinált PTH és ösztrogén kezelés hatásait nem értékelték prospektív vizsgálatokkal. Ösztrogént szedő nőkön PTH(1-34) hozzáadása után a BMD erőteljes növekedését figyelték meg – ez amellet szól, hogy az egyidejűleg adott ösztrogén valószínűleg nem gátolja a PTH(1-34) csontképződést serkentő hatását.

A teriparatid, vagy PTH(1-34) peptid és raloxifen kombinációt rágcsálókon és humán vizsgálatokkal is értékelték. Az állatkísérletek tanúsága szerint a raloxifen előzetes alkalmazása nem gátolja a csonttömeg PTH(1-34) hatására bekövetkező növekedését. A humán vizsgálatok során bebizonyosodott, hogy az előző raloxifen-kezelés nem gyengíti a teriparatid hatását.

A D-vitamin metabolitjai és analógjai számos állatkísérlet és humán vizsgálat megállapítása szerint növelik a csonttömeget, ugyanakkor az 1,25-dihydroxy-D3-vitamin az osteoclastok differenciálódásához is szükséges. A D-vitamin analógok és PTH kombinációinak humán terápiás alkalmazását gátolja, sőt kizárhatja, hogy e szerek egyidejű adásakor hypercalcaemia léphet fel.

Teendők a 2 éves teriparatid kezelés befejezése után

A kezelés hosszú távú hatékonyságát elbíráló elemzés során a Fracture Prevention Trial 1262 résztvevőjének sorát kísérték figyelemmel a teriparatid kezelés abbahagyását követő 28 hónapon keresztül. Megállapították, hogy a teriparatid kedvező hatása a kezelés abbahagyása után még legalább 18 hónapon keresztül érvényesül. Más vizsgálatok szerint a PTH csontanyagcserét élnkítő hatása a kezelés abbahagyása után még ennél is hosszabb ideig (30 hónapig) kitart.

Számos vizsgálat meggyőzően bizonyítja, hogy a PTH(1-34) vagy PTH(1-84) peptiddel végzett kezelés befejezése után érdemes bisphosphonátot adni. Bár a csontminőséget teriparatiddal lehet a leginkább helyreállítani és a csigolyatörések gyakoriságát is ez a szer csökkenti a leghatékonyabban, ugyanakkor ez a legköltségszebb az osteoporosis gyógyszerei közül és alkalmazásának engedélyezett maximális időtartama ezidőtájt Európában másfél évre, az USA-ban 2 évre korlátozódik. Számos orvos törekszik a „nehezen visszaszerzett” csonttömeg fenntartására és megóvására.

A corticalis állomány rovására gyarapszik-e a szivacsos csontállomány?

Kezdetben attól tartottak, hogy a teriparatid-kezelés esetleg szelektíven – a kompakt állomány terhére – növeli a szivacsos csontállomány tömegét. Ezt a későbbi vizsgálatok megnyugtatóan cáfolták. Számos különböző bizonyíték támasztja alá, hogy az endostealis átépüléssel egyidejűleg zajló periostealis csontképződés növeli a csont átmérőjét és kéregállományának vastagságát. A lezajló szerkezeti változásoknak köszönhetően a csont biomechanikai szilárdsága megnő.

Szükséges-e a fokozott csontreszorpció a teriparatid kedvező hatásának érvényesüléséhez?

A PTH egyidejűleg serkenti a csontképződést és a csontreszorpciót. Ebben a tekintetben különbözik minden más, osteoporosis kezelésére alkalmazott szertől. Hatására fokozódik a csontképződés (nő a csontspecifikus alkalikus foszfatáz aktivitása, emelkedik a csontkollagén propeptidek és az osteocalcin szintje, illetve gyorsul a csontképződés üteme) és a csontreszorpció is (nő a deoxyribidinolin vagy N-telopeptid szint és fokozott osteoclastos csontbontás szövettani jelei észlelhetők). Alendronát és PTH kombinált alkalmazásakor kisebb

mértékű a csontszövet gyarapodása, mint PTH(1-34) vagy PTH(1-84) monoterápia során. Ez amellel szól, hogy a fokozott csontreszorpció a csontképződés előfeltétele. A PTH közvetítésével zajló csontképződéshez nélkülözhetetlen az osteoclastok és osteoblastok közötti kommunikáció.

A teriparatid felhasználásának távlati lehetőségei

Haemopoetikus őssejtek

Az a váratlan megfigyelés, miszerint a PTH(1-34) serkenti a haemopoetikus őssejtek proliferációját, továbbá az a megállapítás, hogy besugárzott egereken végrehajtott csontvelő-átültetés után a PTH-kezelés elősegíti a graft megtapadását alaposan felkavarta a csontvelő transzplantáció szakterületét. További vizsgálatok vannak folyamatban.

Hypoparathyreosis rövidtávú kezelése

Kísérletes vizsgálatok során sikerrel alkalmazták a PTH(1-34) peptidet idült hypoparathyreosis kezelésére. Invazív pajzsmirigy-, garat- vagy gégerák miatt radikális műtéti csonkolással kezelt betegekben gyakran alakul ki maradandó hypoparathyreosis. Ebben a helyzetben helyénvalónak tűnik megvizsgálni a rövidtávú, posztoperatív teriparatid-kezelés lehetőségét.

A teriparatid alkalmazása csonttörések gyógyulásának és implantátumok beágyazódásának elősegítésére

Patkányokban teriparatid hatására fokozódik a callusképződés, felgyorsul a csonttörés gyógyulása és nő a „sontheg” mechanikai szilárdsága. Ezek az adatok azt sugallják, hogy megfelelően kiválasztott klinikai körülmények között helyénvaló megvizsgálni, hogy rövidtávú teriparatid kezeléssel elősegíthető-e a csonttörések gyógyulása, illetve javítható-e az ortopédiai vagy szájsebészeti protézis-beültetések végeredménye.