PARATHORMON: MIEJSCE W LECZENIU OSTEOPOROZY

I Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków 6-8.10.2005

Streszczenia:
Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2005, vol 7 (Suppl. 1), s101-102.

L39
PARATHORMON: MIEJSCE W LECZENIU OSTEOPOROZY

Andrzej Milewicz, Diana Jędrzejuk
Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu

Słowa kluczowe: parthormon, wapń, osteoporoza, menopauza

Od momentu kiedy możliwa stała się rzetelna diagnostyka osteoporozy (densytometria) oraz monitorowanie jej leczenia pojawiło się wiele prac dokumentujących działanie leków przeciw osteoporozie. Możliwa stała się ocena zwiększania gęstości kości. Badania obejmowały przede wszystkim leki antyresorpcyjne (antykataboliczne), które hamując resorpcję kości były skuteczne w grupie osób z nasiloną resorpcją oraz wysokim obrotem kostnym. Leki te nie wykazywały dostatecznej siły działania w przypadku osób z niskim obrotem kostnym. Jednocześnie wykazywano, że wyższa gęstość kości nie zawsze wiąże się ze zmniejszeniem ilości nowych złamań, czyli z brakiem objawów osteoporozy. Jednym z leków tzw. anabolicznych (zwiększających gęstość kości) były związki fluoru, których stosowanie nie prowadziło jednak do zmniejszenia ilości nowych złamań (z powodu odbudowywania niepełnowartościowej kości). Próby zastosowania leczenia osteoporozy parathormonem mogą budzić pozornie zdumienie; znane jest występowanie osteoporozy

wtórnej, szczególnie dotyczącej kości korowej, w przypadku nadczynności przytarczyc. Wiadomo, że stałe wyższe stężenie PTH prowadzi do wzmożenia obrotu kostnego, a w szczególności zwiększonego działania osteoklastów. Osteoklasty są jednak komórkami rozpoczynającymi przebudowę kostną, dzięki nim osteoblasty mogą rozpocząć proces odbudowy kości. U dorosłego człowieka cykl resorpcji trwa około 20 dni, odbudowy – 80 dni, dlatego więc zahamowanie resorpcji może dawać wymierny efekt braku obniżania się gęstości kości. Przy braku działania anabolicznego w efekcie możemy mieć do czynienia z tkanką kostną o niepełnej wartości. Wykazano w badaniach eksperymentalnych, że za aktywność metaboliczną PTH odpowiedzialny jest jego N 1-34 końcowy fragment. Podskórne podawanie pulsacyjne N 1-34 PTH wywołuje działanie anaboliczne poprzez m.in. silniejszy wpływ na osteoblasty niż osteoklasty oraz zmniejszeniu apoptozy osteoblastów. W efekcie zwiększa się wymiar kości, ilość beleczek kostnych, połączeń międzybeleczkowych, co prowadząc do zwiększenia mechanicznej odporności kości, redukuje ilość nowych złamań. W badaniach na zwierzętach potwierdzono pozytywny efekt pulsacyjnego podawania PTH w zwiększeniu gęstości kości beleczkowej oraz brak wpływu na kość korową (podobnie ma to miejsce w początkowych fazach rozwoju nadczynności przytarczyc u ludzi). W badaniach klinicznych wykazano, że 1-34 PTH (dostępny jako teriparatide) zwiększa gęstość kości oraz zmniejsza ilość nowych złamań kręgów (o 65% w porównaniu do placebo). Zmniejszone jest również o około 50% ryzyko złamań pozakręgowych. Wskazania do stosowania leku dotyczą kobiet po menopauzie z dużym ryzykiem złamania osteoporotycznego. W USA również osteoporoza wywołana glukokortykosteroidami czy osteoporoza u mężczyzn. Szczególnie ważnym wskazaniem jest podawanie preparatu PTH u osób z przebytymi złamaniami (terapia redukuje ilość nowych złamań niezależnie od ilości przebytych złamań). Nie ma wskazań do leczenia PTH osób m.in. przed zakończeniem procesu wzrostu, w ciąży, czy z chorobą Pageta. W momencie rozpoczęcia leczenia PTH należy odstawić ewentualnie dotychczas prowadzone leczenie bisfosfonianami. W

trakcie leczenia PTH należy przyjmować do 1500 mg elementarnego wapnia dziennie i do 1000 IU witaminy D. Nie wymagane jest rytunowe monitorowanie kalcemii podczas terapii PTH. Podawanie tego leku u ludzi ograniczono do 18 –24 miesięcy z powodu wykazania podczas badań na szczurach rozwoju nowotworu kości – osteosarcoma. Podkreślić należy, że dawki w badaniach na zwierzętach były ponadfizjologiczne oraz to, że nie stwierdzono występowania tego nowotworu w przypadku badań na innych zwierzętach. Względnie krótki czas stosowania PTH wymaga od nas działań podejmowanych po zakończeniu terapii, ponieważ udowodniono szybki spadek gęstości mineralnej kości po zakończeniu leczenia. Obecnie nie ma jednoznacznych wskazówek jaką terapię zastosować, rekomenduje się jednak stosowanie bisfosfonianów. Trwają badania kliniczne nad 1-84 rekombinowanym (intact) PTH; jeszcze brak jest wyników dotyczących redukcji złamań osteoporotycznych. Jednak stosunkowo wysokie koszty terapii znacznie ograniczają dostępność do tego leczenia.

L39

THE PARATHYROID HORMONE – THE ROLE IN THE OSTEOPOROSIS TREATMENT

Andrzej Milewicz, Diana Jędrzejuk
Department of Endocrinology, Diabetology and Isotopes Treatment, Wrocław University of Medicine, Wrocław, Poland

Keywords: parthormon, calcium,osteoporosis,menopause

Since the measurement of bone mineral density (BMD) started, we can diagnose osteoporosis and monitor its treatment. In many trials the end-point of the study was change in BMD. We can measure increase in BMD after the treatment. The first group of drugs are antiresorptive (anticatabolic) ones, which were effective in patients with high bone-turnover and high resorptive activity. But this treatment was ineffective in patients with low bone-turnover. On the other hand, the higher BMD does not always mean the lower risk of fractures – the

most serious symptoms of osteoporosis. Treatment with fluoride and its compounds (bone anabolic drugs) leads to increase in BMD, but also enhances bone fracture due to abnormal bone formation. The use of parathyroid hormone in the osteoporosis treatment should be explained. We know, that one of the causes of the secondary osteoporosis (especially in the cortical bone) is hyperparathyroidism. Chronical high level of PTH leads to increase in bone turnover, especially due to activation of osteoclasts. Osteoclast is the first cell, which starts bone formation and its activation is needed to activate osteoblasts. In adults the duration of bone resorption lasts 20 days, and bone formation – 80 days. Inhibition of bone resorption could lead to stopped lowering of BMD. The lack of bone formation theoretically may cause production of incomplete bone. In experimental study it has been shown that N-1-34 terminal PTH is the most anabolic potential part of total PTH. The pulsative s.c. injection activated osteoblasts (stronger then ostaoclasts) and inhibited osteoblasts apoptosis. It leads to increase in bone size and increase in trabecular connectivity. These results increased bone mechanical strength and reduced risk of fractures. In the animal studies it has been found that pulsative injection of PTH enhanced trabecular BMD and was ineffective in the change of cortical BMD (similar like in the beginning of hyperparathyroidism). In the clinical studies it has been confirmed that pulsative injection of 1-34 PTH (teriparatide) increased BMD and reduced the risk of vertebral fractures (65% vs placebo group). The risk of non-verterbal fractures is statistically lower, too. The best candidates for treatment with teriparatide are postmenopausal women with high risk of fractures. In USA, also patients with glucocorticoids – induced osteoporosis and men with osteoporosis can be treated with teraparatide. The most important result of this treatment is reduction in the number of new fractures in patients with fractures in the past. The contraindications for this treatment are: pregnancy, Paget disease and childhood. Before we start with teriparatide, the treatment with bisphosphonates

should be stopped. Together with teriparatide, patients should be treated with calcium (1500mg/day) and vitamin D (1000 IU/day). Measurement of the level of serum calcium is not required routinely. The duration of this treatment is strongly restricted to 18-24 months, because of the appearance of osteosarcoma in the rats treated with teriparatide. Osteosarcoma appeared only in rats which were treated with supraphysiological doses of teriparatide. After teriparatide treatment the BMD is lowering, so following anti-osteoporotic procedure (antiresorptive drugs) should be proposed, preferably with bisphosphonates. Up till now the use of recombinated 1-84 PTH is undergoing III phase clinical trials. As yet, there are no data on the reduction of risk fractures with 1-84 PTH. The cost of parathyroid hormone strongly limits its common use in the treatment of osteoporosis.