

Nové pohledy na léčbu osteoporózy

Vladimír Palička

Osteocentrum, Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN, Hradec Králové

Počet nemocných osteoporózou je natolik vysoký, že vyžaduje nejen aktivní prevenci, ale i účelnou a opodstatněnou stratifikaci individuálního rizika vzniku osteoporotické zlomeniny a adekvátního léčebného přístupu. Doposud používané kritérium tzv. T-skóre, vycházejícího pouze ze změřené hustoty kostního minerálu ve vybraných oblastech osového skeletu, v tomto smyslu nedostačuje. S podporou WHO vyvinutá metoda FRAX, která umožňuje podle základních antropometrických dat a přítomnosti či nepřítomnosti významných rizikových faktorů vypočítat odhad rizika vzniku osteoporotické fraktury v příštích deseti letech u konkrétní osoby, by mohla být v tomto smyslu velkým přínosem.

Nevyjasněnou oblastí je délka léčby, a to jak z hlediska potenciálních negativních efektů, tak i trvalosti účinku na snížení rizika fraktury. Chybí objektivní důkazy, podložené seriózními studiemi typu EBM, podle kterých by bylo možno léčbu přerušit či dokonce ukončit. Dosavadní stupeň znalostí neposkytuje dostatek důkazů k tomu, aby bylo opodstatněné léčbu ukončit.

Přesto, že spektrum účinných léků se významně rozšířilo, zdá se, že další vývoj povede k ovlivnění diferenciace kmenových buněk, především pluripotentních mesenchymálních prekursorů osteoblastů. I některé dosavadní léčebné přípravky do této oblasti zasahují, byť to nebylo primárním důvodem jejich zavedení do praxe.

Klíčová slova: osteoporóza, individuální riziko fraktur, kmenové buňky.

New Looks at Osteoporosis Therapy

Burden of postmenopausal osteoporosis requests active prevention as well as highly precise and evidence-based stratification of individual risk of fracture. Based on estimated risk adequate treatment should be selected. T-score, reflecting bone mineral density in selected areas of skeleton, only, is going to be insufficient marker. FRAX calculator of individual fracture risk in the next ten years, supported by WHO and IOF, looks promising in that aspect. The great advantage of FRAX is considering the main risk factors together with BMD.

Challenging question is long-lasting therapy, its effects, advantages and disadvantages. Data are insufficient up to now to decide for stopping or continuing the therapy. Question is difficult to resolve; up to now there are not decisive data for stopping therapy.

New therapeutics will be focused not only on osteoclasts and/or osteoblasts and their activity. Stem cells and their differentiation will be target of scientific teams. Regulation of mesenchymal stem cells differentiation into adipocytes and/or osteoblasts is close to pre-clinical applications.

Key words: postmenopausal osteoporosis, stem cells, fracture risk.

Klin Farmakol Farm 2009; 23(3): 143–146

Úvod

Neutuchající zájem výzkumných týmů, hledajících další a další podrobnosti v metabolismu kostní tkáně a možnostech jeho ovlivnění, sledovaný ještě větším zájmem výzkumných týmů a farmaceutických koncernů o aplikaci těchto poznatků do vývoje nových léků či zlepšených aplikací léků již existujících svědčí o tom, že osteoporóza ve všech jejích formách a stupních vývoje bude ještě dlouho v centru zájmu všech zainteresovaných stran. Vysoká prevalence osteoporózy a nemalé náklady na diagnostiku, ale především léčbu nemocných, zvyšuje zájem plátců zdravotní péče jak zajistit racionální využití limitovaných prostředků. Situace si vynutí lepší záchyt těch, kteří jsou v riziku choroby a jejích komplikací a použití preventivních opatření, nasazení co nejúčinnější léčby (myšleno léčby s nejlepším efektem pro daného pacienta), hledání způsobů jak monitorovat efekt léčby a jak posuzovat nutnost jejího pokračování či možnost ukončení.

Jako každá chronická choroba, tak i osteoporóza má nízkou compliance pacientů s léčbou a především nízkou perzistenci k léčbě a zlepšení těchto ukazatelů sníží plýtvání, vyvolané nespokupností pacienta, ať již spontánní či vynucenou zdravotním stavem.

Koho a kdy léčit

V současnosti je léčba medikamentózními přípravky limitována hustotou kostního minerálu a hodnota BMD (bone mineral density), změřená metodou DXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry) v osovém skeletu *de facto* rozhoduje, zda pacient může či nemůže léčbu dostat. Přitom kostní minerální hustota je jen jedním z prediktivních faktorů (být silným), který signalizuje riziko vzniku zlomeniny, tedy skutečného projevu nemoci. Má v tomto smyslu stejné nebo podobné postavení jako koncentrace cholesterolu v krevním séru jako ukazatele rizika infarktu myokardu – silný rizikový faktor, ale ne jediný. O nedostatečné výpovědní hodnotě

rizika zlomenin, zjištěné pouhým měřením BMD svědčí přinejmenším skutečnost, že více než polovina non-vertebrálních fraktur postihne osoby s hodnotou T-skóre vyšší než je limitní hranice pro nasazení léčby, tedy s hodnotou nad -2,5 (1). U mužů je tato diskrepance ještě vyšší. Používání dalších rozhodujících diagnostických limitů brání obtížná možnost kvantifikace. Proto pracovní skupina WHO připravila metodu, nazvanou FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), která zohledňuje přítomnost či nepřítomnost závažných rizikových faktorů a kalkuluje individuální riziko vzniku fraktury – fraktury v oblasti kyčelního kloubu a jakékoli jiné fraktury způsobené osteoporózou v příštích deseti letech (2). Výpočet může být zpřesněn výsledkem měření BMD, kalkulaci lze však provést i bez nutnosti měření kostní minerální hustoty.

Závažnými rizikovými faktory, které v populačních studiích prokázaly významnou vazbu k riziku zlomeniny, jsou v tomto výpočtu označeny tyto:

- předchozí fraktura (uvažovány jsou fraktury v dospělém věku, které vznikly bez zjevného úrazového mechanismu, nebo při nepřiměřeně malém úrazovém ději). U zlomenin obratlů údaj nezohledňuje, zda fraktura obratle byla pouze morfometrická (zjištěná pouze rtg vyšetřením) nebo zda byla provázena klinickými příznaky. Je na dalším posouzení lékaře, aby na klinicky zřejmé fraktury kladl větší důraz v dalším postupu,
- anamnestický výskyt fraktury v kyčelní oblasti u otce nebo matky,
- kouření. Výpočetní tabulka bere v úvahu pouze aktuální situaci a nezohledňuje kouření v minulosti, ba ani dávku (množství). I zde musí lékař skutečnost zohlednit individuálně,
- pravidelné požívání alkoholu v dávce cca 30 g alkoholu denně. Tato dávka odpovídá necelým dvěma sklenicím piva, nebo dvěma skleničkám „tvrdého“ alkoholu či necelým 4 dc vína,
- užívání glukokortikoidů. Pro výpočet se jako přítomnost tohoto rizikového faktoru bere aktuální medikace v dávce 5 mg prednizonu nebo vyšší, trvá-li terapie nejméně 3 měsíce. Tento rizikový faktor má ve výpočtu jednu z nejvyšších matematických vah, a to zvláště u mladších osob,
- přítomnost revmatoidní artritidy,
- sekundární osteoporóza, resp. přítomnost těchto chorob: diabetes mellitus typu 1, dlouhotrvající neléčená hypertyreóza, hypogonadismus, předčasná menopauza, chronická malnutrice nebo malabsorpce, chronické jaterní onemocnění, osteogeneze imperfecta u dospělých.

Významným „rizikovým faktorem“ je věk pacienta a jeho tělesná konstituce, především astenický habitus. I při stejných charakteristikách je skutečné riziko fraktury různé v různých zemích a samozřejmě podle příslušnosti k etnické skupině (3). Data, která by umožňovala přesný výpočet pro obyvatele České republiky, nejsou prozatím zpracována, jistě však lze použít vzorec země s podobnou epidemiologií. Jak už bylo řečeno, výpočet individuálního rizika lze zpřesnit zadáním hodnot BMD.

Použití metody FRAX má obrovskou výhodu v tom, že zohledňuje nejen výsledek měření kostní minerální denzity, ale současně kvantifikuje další významné rizikové faktory. Má samozřejmě také mnohé nevýhody – bere v úvahu jen současnou situaci v kouření, požívání alkoholu či podávání glukokortikoidů. Naopak vůbec nezohledňuje případnou léčbu osteoporózy, takže bez

zadávání hodnot BMD se ve výpočtu například dlouhodobá antiresorpční léčba vůbec neprojeví (jen stoupajícím věkem pacienta). Výpočet je proto doporučován jen před zahájením léčby. FRAX vůbec nezohledňuje další rizika (např. riziko pádů), nebere v úvahu zvýšené riziko vzniku osteoporózy a zlomenin u postmenopauzálních žen s vysokým metabolickým obrátem kostní tkáně a další faktory (4). Je však nepochybným krokem vpřed k individualizaci posouzení rizika zlomenin a nutnosti nasazení léčby.

Otázka „koho léčit“ bude jistě velmi diskutovaná se stoupajícím výskytem osteoporózy a se zlepšující se diagnostikou a limitovanými prostředky zdravotních pojištění.

Jak dlouho léčit a jak sledovat účinek léčby

Spektrum léků na současném trhu s mnoha pohledů pokrývá léčebné potřeby. Léky jsou účinné, efektivní a přinášejí prokazatelný efekt na zvýšení kostní minerální denzity, zlepšení kvality kostní tkáně, snížení metabolického obrátu a snížení rizika fraktur. Účinek léčby je ale vázán na dostatečně dlouhé podávání a na dobrou spolupráci s pacientem. Všechny chronické choroby při dlouhodobé léčbě narážejí na nízkou compliance, na skutečnost, že doporučená léčba a léčebný režim nejsou pacienti dodržovány. Zvláště výrazná je tato skutečnost u onemocnění, u kterých není vysazení léčby okamžitě provázeno snadno detekovatelnou odezvou ať již v klinických příznacích či subjektivních pocitech pacienta. Snížená adherence je pak provázena poklesem léčebného účinku a nenaplněním očekávání lékaře ani pacienta. Rozsáhlé studie dokumentují, že adherence k dlouhodobé léčbě bisfosfonáty či selektivními modulatory estrogenních receptorů (SERM) se pohybuje v hodnotách 55–65 % (5). Siris (6) shromáždila data ze dvou velkých zdravotnických databází obyvatel USA v pětiletém období a sledovala úspěšnost léčby dle výskytu fraktur a současně perzistenci a adherenci k léčbě. Celkem při analýze dat 35 537 žen ve věku nad 45 let, které braly bisfosfonáty zjistila, že pouze 45 % pacientek splňovalo požadavky adherence a jen 20 % bralo léčbu déle než 24 měsíců. Přitom dobrá adherence a perzistence snižovaly riziko fraktur o 20–45 % a vazba mezi adherencí či perzistencí a sníženým rizikem fraktur je vysoce významná. Možností jak zvýšit spolupráci pacienta je více. Adherenci zvyšuje monitorování BMD a především laboratorních ukazatelů kostního metabolismu, hromadí se však důkazy, že všechna tato objektivní data vyžadují především dobrou práci

lékaře s pacientem a správné vysvětlení problematiky a zainteresování pacienta na vlastní léčbě (7). Velmi často používaným argumentem nově vyvinutých parenterálních forem léků, zvláště pak bisfosfonátů, je zvýšení compliance – je-li lék pravidelně (v tříměsíčních intervalech v případě ibandronátu nebo ročních v případě zolnedronátu) aplikován zdravotnickým personálem intravenózně, není pochyb o adherenci. Dodrží-li pacient intervaly kontrol u lékaře (s další aplikací léku), pak mohou výsledky terapie skutečně odpovídat výsledkům, které jsou výstupem klinických studií a které lze jinak v realitě praxe dosáhnout jen velmi obtížně. To je jedna z největších výhod těchto lékových forem.

Trvalá, ba s časem narůstající diskuse, je vedena kolem délky potřebné terapie. Ta je závislá na schopnosti posoudit její úspěšnost, což v případě osteoporózy není jednoduché. Léčba, jejímž hlavním úspěchem je snížení rizika výskytu klinického projevu (fraktury) nemá u jednotlivých pacientů možnost přímého průkazu úspěchu či dosažení cíle. Riziko fraktur trvá i u zcela zdravých osob, trvá i v průběhu úspěšné léčby, trvá samozřejmě i po jejím ukončení. Statistickými daty lze dokladovat, že dlouhodobá terapie, především bisfosfonáty, riziko snižuje a efekt léčby trvá i při dlouhodobé léčbě – riziko fraktur klesá s délkou terapie. Snaha sledovat dopad vysazení terapie na stav pacienta byla dokumentována např. ve studii FLEX (8). Výsledkem byla opatrná doporučení o možnosti vysazení alendronátu u pacientek po pěti letech léčby. U těch, které léčbu vysadily, však signifikantně stouplо riziko fraktur obratlů, provázených klinickými projevy, postupně klesala kostní minerální denzita a stoupaly hladiny kostních markerů. Studie přes dobrý design a stratifikaci má mnoho slabých míst (9) v primárním výběru pacientů do jednotlivých posuzovaných skupin a její výsledky samozřejmě nelze vztahovat na jiné bisfosfonáty a už vůbec ne na jiné antiresorpční či osteoanabolické preparáty.

Otázky typu jak dlouho léčit? Trvá efekt snižování rizika fraktur i při dlouhodobé terapii? Neškodí dlouhodobá léčba? Zvýší vysazení léčby znovu riziko fraktur? (10) zůstávají nezodpovězeny. Podstatou léčby bisfosfonáty je především utlumení metabolického obrátu kosti, především snížení počtu nově vznikajících kostní remodelačních jednotek za časový úsek s následným prodloužením doby mineralizace a vzestupem BMD. Vzestup BMD při terapii odpovídá do značné míry především počtu „utlumených“ remodelačních jednotek a době prodloužené mineralizace a nemusí proto vždy přímo odrážet snížení

rizika fraktur. Vzestup mineralizace, provázený vzestupem BMD přitom není žádným vyjádřením případného anabolického efektu léčby a je další nezodpovězenou otázkou zda stoupající stupeň mineralizace kosti s utlumeným obratem je pro kost prospěšný a zda vede či nevede k utlumení přirozeného a potřebného reparačního procesu drobných poškození. Nepochybně je tento vliv rozdílný podle typu preparátu a logicky se musí lišit i mezi jednotlivými typy léků téže skupiny (aminobisfosfonáty se mezi sebou liší především a právě svými postranními řetězci a tedy i pevností vazby na kostní minerál a stupněm metabolického efektu na osteoklasty). Útlum kostní remodelace je tedy balancováním na hraně či na ostří nože – přílišný útlum by mohl utlumit i potřebné reparační a metabolické pochody kosti, na druhé straně od stupně útlumu odvisí léčebný efekt přípravku, přinejmenším jeho efekt na vzestup BMD.

Také důsledky vysazení léčby jsou naprosto rozdílné pro různé preparáty. Léčebný efekt bisfosfonátů po vysazení léčby nějakou dobu přetrvává, naopak léčebný efekt anabolických derivátů parathormonu vymizí velmi brzy po skončení léčby a tato anabolická léčba musí být bezprostředně následována další léčbou, která může zabránit vymizení předchozího anabolického efektu.

Současný stupeň znalostí není dostačující k tomu, aby poskytl řádně podložené důkazy o tom, že po určité době a definovaných dosažených kritériích (např. vzestupu BMD, úpravě kostních markerů atp.) by bylo možno u toho kterého preparátu léčbu přerušit a na jak dlouhou dobu. Není vůbec definováno, jak by měli být takoví pacienti monitorováni a co by mělo být signálem k opakovanému nasazení původní léčby nebo důvodem k přechodu na jiný typ léčebného přípravku. Na druhé straně dosavadní studie potvrzují údaje o trvajícím pozitivním efektu léčby i při dlouhodobém podávání. Negativní vedlejší účinky léčby typu osteonekrózy čelisti, fibrilace síní, špatného hojení fraktur nebo vzniku osteopetrózy se buď v dalších studiích nepotvrdily, nebo nebylo prokázáno, že by jejich výskyt stoupal s dobou podávání a navíc jejich incidence je u pacientek s primární postmenopauzální osteoporózou naštěstí velmi nízká. Zdá se tedy, že paušální vysazování terapie po určité době či určitém efektu by mohlo ve většině případů přinést spíše škodu než užitek.

Některé nové snahy o léčbu osteoporózy

Zatímní léčba se soustřeďuje především na „konečné“ cílové oblasti – ovlivnění aktivity

osteoklastů či osteoblastů a následné zvýšení kostní mineralizace či anabolický efekt na kostní tkáň. Množí se ale snahy o posunutí léčby do fází rekrutmentu prekurzorů a diferenciace kmenových buněk. Relativně dlouho je známo, že mesenchymální kmenové buňky mohou pod kontrolou a stimulací četných růstových faktorů a signálních molekul diferencovat v chondrocyty, myocyty, adipocyty a/nebo osteoblasty. Ovlivnění PPAR-γ (Peroxisome-Proliferator Activated Receptor-γ) některými antidiabetiky vzbudilo o tuto oblast zájem, z hlediska osteologů pak především informace o negativním efektu na kost a útlumu kostní novotvorby. Stimulace PPAR-γ indukuje transkripci mesenchymálních buněk v adipocyty a tlumí vznik osteoblastů. Funkce a aktivita PPAR-γ je modulována několika signálními cestami, z nichž přinejmenším dvě (aktivací nukleárního faktoru κB či Wnt signalisací, přesněji její tzv. non-kanonickou cestou) mohou přesmyknout diferenciaci mesenchymálních kmenových buněk směrem k osteoblastům (11). To je nepochybně jedna ze slibných cest budoucí léčby i prevence vzniku osteoporózy. Diferenciace kmenových mesenchymálních buněk je ovšem ovlivněna mnoha dalšími faktory a zdá se, že mesenchymální prekurzory jsou primárně nastaveny k diferenciaci v adipocyty. S postupným vyhasínáním optimálních podmínek, včetně poklesu krevního zásobení a přísunu kyslíku a klesající produkci růstových faktorů, spojeným s věkem, se toto primární nastavení projevuje více a více (12). Možnost zásahu a zvratu však nemizí – zdá se dokonce, že adipocyty jsou schopné za určitých podmínek i transdiferenciace; jistě však lze ovlivňovat diferenciaci stávajících mesenchymálních buněk – prozatím alespoň u myši.

Překvapivým zjištěním je, že i alendronát v pokusech *in vitro* může vyvinout anabolický efekt a stimulovat diferenciaci mesenchymálních kmenových buněk v osteoblasty, mimo jiné snížením aktivity PPAR-γ (13). Obdobný efekt byl nalezen u vitamínu D, který v experimentu snížil procento tukové tkáně v kostní dřeni pokusných myši na 32 % oproti 78 % u myši v kontrolní skupině a to zásahem do regulace genových skupin (14).

Další z aminobisfosfonátů, zoledronát má ve svém spektru účinků ovlivnění apoptózy osteoklastů, ale i osteoblastů a antiangiogenní efekt. Současně ale také ovlivňuje i diferenciaci mesenchymálních kmenových buněk. Efekt je výrazně závislý na množství zoledronátu a době expozice. Pulzní aplikace zoledronátu (3–6 hodin) stimulovala diferenciaci mesenchymálních

buněk v osteoblasty, zatímco dlouhodobá expozice vyšším dávkám zvyšovala jejich apoptózu a tlumila proliferaci (15). Je tedy zřejmé, že i dosavadní léky zasahují do oblasti, která nebyla původně uvažovaná jako jejich cílové místo; o to pravděpodobnější je, že vývoj nových přípravků už bude na tuto oblast zaměřen přímo.

Podpořeno Výzkumným záměrem
MZO 00179906.

Literatura

1. Schuit SCE, van der Klift M, Weele AEAM, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam study. *Bone* 2004; 34: 195–202.
2. www.shef.ac.uk/FRAX.
3. Kanis JA, Johnell O, De Laet Ch, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International Variations in Hip Fracture Probabilities: Implications for Risk Assessment. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1237–1244.
4. Štěpán J. Osteoporóza: koho, kdy a jak léčit? *Čas Lék Česk* 2009; 148: 25–33.
5. Badamgarav E, Fitzpatrick LA. A New Look at Osteoporosis Outcomes: The Influence of Treatment, Compliance, Persistence, and Adherence. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1009.
6. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to Bisphosphonate Therapy and Fracture Rates in Osteoporotic Women: Relationship to Vertebral and Nonvertebral Fractures From 2 US Claims Databases. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81: 1013–1022.
7. Compston J. Is Monitoring Osteoporosis Therapy Worthwhile? *IBMS BoneKey* 2009; 6: 99–106.
8. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effect of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment. The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial. *JAMA* 2006; 296: 2927–2938.
9. Colón-Emeric CS. Ten vs Five Years of Bisphosphonate Treatment for Postmenopausal Osteoporosis. Enough of a Good Thing. *JAMA* 2006; 296: 2968–2969.
10. Seeman E. To stop or not to stop, that is the question. *Osteoporosis Int* 2009; 20: 187–195.
11. Takada I, Suzawa M, Matsumoto K, Kato S. Suppression of PPAR Transactivation Switches Cell Fate of Bone Marrow Stem Cells from Adipocytes into Osteoblasts. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1116: 182–195.
12. Duque G. Bone and fat connection in aging bone. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 429–434.
13. Duque G, Rivas D. Alendronate Has an Anabolic Effect on Bone Through the Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1603–1611.
14. Duque G, Macoritto M, Kremer R. Vitamin D treatment of senescence accelerated mice (SAM-P/6) induces several regulators of stromal cell plasticity. *Biogerontology* 2004; 5: 421–429.
15. Ebert R, Zeck S, Kug R, et al. Pulse treatment with zoledronic acid causes sustained commitment of bone marrow derived mesenchymal stem cells for osteogenic differentiation. *Bone* 2009; 44: 858–864.

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.
Osteocentrum, Ústav klinické
biochemie a diagnostiky LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
palicka@lfhk.cuni.cz