

Aktivací povrchově vázaných receptorů pro PTH (PTH1R) na osteoblastech a osteocytech indukují teriparatid diferenciaci kmenových buněk a kostních povrchových buněk směrem k osteoblastům, zvyšuje jejich aktivitu a prodlužuje životnost existujících osteoblastů. Teriparatid také snižuje expresi sklerostinu, inhibitoru kostní novotvorby. Stimulací RANKL zvyšuje současně aktivitu osteoklastů a kostní resorpci. Přibližně 70 % osteoanabolického účinku teriparatidu závisí na kostní remodelaci (léčba navozuje pozitivní nerovnováhu s převahou kostní novotvorby) a přibližně 30 % účinku je založeno na kostní modelaci (probíhá de novo na kostních površích bez předchozí kostní resorpce) (86).

Biochemické markery kostní remodelace se rychle zvyšují během prvních několika měsíců léčby. V oblasti trámčité kosti zvyšuje léčba teriparatidem tloušťku, počet a konektivitu kostních trámců. V oblasti kortikální kosti se stimuluje periostální apozice kosti a zvětšuje se obvod kortikální kosti. Měření BMD pomocí DXA zachycuje pouze malou část kvalitativních účinků teriparatidu. BMD v bederní páteři se při léčbě zvyšuje, zatímco oblasti s převahou kortikální kosti, jako je distální úsek 1/3 radia, vykazuje pokles plošné BMD. Ztráta BMD ale nezhoršuje kvalitu kosti a nezvyšuje riziko zlomenin. Léčba teriparatidem u postmenopauzálních žen s těžkou osteoporózou (s prevalentní zlomeninou obratle) v dávce 20 µg denně ve srovnání s placebem (Fracture Prevention Trial, medián léčby 21 měsíců) vedla k významnému zvýšení BMD (zejména v oblasti bederní páteře) a k významnému snížení rizika zlomenin obratlů (o 65 %) i neobratlových zlomenin (o 53 %) (26). Snížení rizika zlomenin se projevilo již po 6 měsících léčby. Příznivé účinky léčby teriparatidem byly nezávislé na věku, výchozí BMD a prevalentních zlomeninách obratlů. Na rozdíl od studií s alendronátem a risedronátem došlo v průběhu 21 měsíců k příliš malému počtu zlomenin kyčle, aby bylo možné hodnotit riziko tohoto typu zlomenin. Recentní meta-analýza ale prokázala, významné snížení rizika zlomeniny kyčle u pacientů léčených teriparatidem ve srovnání s kontrolami [OR 0,44; 95 % CI, 0,22–0,87] (87). Tyto výsledky byly podpořeny i další meta-analýzou ARCH (Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk) randomizovaných studií, která uváděla HR 0,35 (95 % CI: 0,15, 0,73) pro zlomeninu kyčle u pacientů léčených teriparatidem ve srovnání s placebem (88). Teriparatid by proto neměl být vyloučen jako terapeutická možnost u pacientů s vysokým rizikem zlomeniny kyčle. Rekombinantní teriparatid je účinný i u mužů s osteoporózou (89) a u pacientů léčených glukokortikoidy. U pacientů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou byl účinek teriparatidu zkoumán ve srovnání s alendronátem. BMD se výrazně zvýšila u účastníků léčených teriparatidem. Studie nebyla primárně zaměřena na hodnocení rizika zlomenin, ale riziko zlomenin obratlů bylo významně nižší u pacientů léčených teriparatidem (90).

Novější randomizovaná kontrolovaná studie VERO (the VERtebral fracture treatment comparisons in Osteoporotic women) porovnávala TPTD s risedronátem u 1 360 žen po menopauze s nízkou BMD a zlomeninami v anamnéze. Léčba TPTD byla významně účinnější než léčba risedronátem. Po 24 měsících se nové vertebrální zlomeniny objevily u 5,4 % pacientů léčených TPTD a u 12 % pacientů léčených risedronátem ($p < 0,0001$). Klinické zlomeniny se vyskytly u 4,8 % žen léčených TPTD a u 9,8 % pacientek užívajících risedronát ($p = 0,0009$) (84).

Délka léčby teriparatidem je v současné době omezena na 2 roky, byť nedávné doporučení FDA (U.S. Food and Drug Administration) otevřelo možnost prodloužení nebo opakování léčby u vysoce rizikových pacientů. Účinky osteoanabolické léčby teriparatidem jsou reverzibilní. BMD významně klesá po vysazení teriparatidu (91). Pokud ale po přerušení léčby teriparatidem pokračovala navazující léčba aminobisfosfonáty, došlo k dalšímu nárůstu BMD a byla zachována účinnost léčby z hlediska snížení rizika zlomenin (92). Teriparatid následovaný denosumabem byl zkoumán ve studii DATA-switch (93). Ženy léčené teriparatidem po dobu 24 měsíců byly převedeny na denosumab v prodloužení (teriparatid → denosumab) a BMD jak v páteři, tak v oblasti proximálního konce femuru se dále zvýšila. Léčba raloxifenem po 12měsíční léčbě teriparatidem vedla ke zmírnění nebo zabránění ztráty BMD v bederní páteři a zvýšení BMD v oblasti proximálního femuru (105).

Nežádoucí účinky a kontraindikace

Léčba teriparatidem je velmi dobře tolerována. Na počátku léčby se může objevit příležitostná hypotenze nebo tachykardie. Mírná hyperkalcemie a hyperkalciurie jsou dva nejčastější vedlejší účinky. Jedna injekce teriparatidu zvýší hladiny PTH (1–34) ~ 10krát nad výchozí hodnotu, ale ty se vrátí na výchozí hodnoty během čtyř hodin. Klinicky významná hyperkalcemie je velmi vzácná. Léčba obecně nevyžaduje sledování kalcemie, ale obvykle měříme sérový vápník alespoň jednou, většinou za tři měsíce po zahájení terapie. Přetrvávající hyperkalcemie je důvodem k vysazení teriparatidu a k vyloučení sekundárních příčin (např. nepoznaná asymptomatická primární hyperparatyreóza). Ačkoli se hyperkalciurii při léčbě u některých pacientů může objevit, tak nebyly hlášeny žádné případy nefrokalcinózy nebo zvýšeného výskytu nefrolitiázy v souvislosti s léčbou teriparatidem. Při léčbě se mohou zvýšit sérové koncentrace kyseliny močové a velmi vzácně vyvolat záchvat dny. Podávání přípravku je v období těhotenství a kojení kontraindikováno. Nebyly hlášeny žádné případy atypické zlomeniny femuru nebo osteonekrózy čelisti. Nebyl zaznamenán žádný nárůst výskytu nádorového onemocnění. Dlouhodobé registry pacientů a postmarketingové observační studie u pacientů léčených teriparatidem nenaznačily žádné zvýšené riziko osteosarkomu, což vedlo ke změnám v doporučení pro teriparatid: bylo odstraněno varování před osteosarkomem a doporučení americké FDA pro dlouhodobou léčbu teriparatidem na dobu delší než 2 roky se změnilo z „nedoporučuje se“ na „léčba by měla být zvažována pouze tehdy, pokud u pacienta trvá nebo se znovu objevilo vysoké riziko zlomenin“ (<https://pi.lilly.com/us/forte-pi.pdf>).

Léky s duálním mechanismem účinku na kostní remodelaci

Romosozumab

Romosozumab je humanizovaná monoklonální protilátka (IgG2) proti sklerostinu, která se podává jako měsíční subkutánní injekce v dávce 210 mg (aplikují se dvě injekce po 105 mg zdravotnickým pracovníkem do stehna, břicha nebo horní části paže). Léčba je indikována u postmenopauzálních žen s těžkou osteoporózou (manifestovanou zlomeninou) s vysokým nebo velmi vysokým rizikem zlomenin. V sou-