

ZOMETA: OPRAVDOVÝ KROK VPŘED?

ZOMETA: A TRUE STEP FORWARD?

NOVOTNÝ J., PETRUŽELKA L.

Souhrn: Postižení skeletu kostními metastázami je mnohem častější než primární nádory kostí. U pacientů s pokročilým nádorem se kostní metastázy objeví ve 30–70 % případů. Přibližně 80 % pacientů s kostními metastázami trpí jedním ze tří typů zhoubných nádorů: karcinomem prsu, karcinomem prostaty a karcinomem plic. Kostní metastázy jsou zodpovědné za významnou část morbiditu onkologických pacientů, a to buď tím, že způsobují patologické kostní zlomeniny, nebo tím, že přispívají ke vzniku nádorem indukované hyperkalcémie. Bisfosfonáty jsou léky vhodné k paliativní terapii kostního postižení. V následujícím sdělení popisujeme účinnost a nežádoucí účinky nejnověji zavedeného přípravku - Zomety – a srovnáváme je se stávajícími preparáty.

Názvu „bisfosfonáty“ se používá pro skupinu léků, které snižují kostní resorpci. Základními mechanismy účinku jsou inhibice aktivity osteoklastů a indukce apoptózy osteoklastů. Nově byl objeven mechanismus inhibice kostní resorpce cestou aktivace tvorby OIF (osteoclast inhibiting factor) v osteoblastech¹. Společným strukturním znakem všech bisfosfonátů je vazba dvou substituovaných atomů fosforu na uhlíkový atom (P - C - P).

V současné době lze v klinické praxi použít v paliativní léčbě kostních metastáz a jimi indukovaných komplikací, mimo dalších postupů, některý ze čtyřech bisfosfonátů: klodronát, pamidronát, bondronát a nejnověji též zoledronát. Díky intenzivní propagaci svého výrobce, který na podporu svého produktu argumentuje jeho mnoha výhodami proti zavedeným preparátům, spotřeba zoledronátu prudce stoupá. Osobně nemůžeme tvrdit, že argumentace firmy je nesprávná, ale spíše jen neúplná. V některých studiích totiž nedosáhl takových výsledků, které by klinici očekávali, a protože o těchto dílčích neúspěších se moc nehovoří, považujeme za vhodné doplnit informace o zoledronátu (Zometa) a dotvořit tak jeho komplexnější obraz.

První argument pro Zometu? Je *in vitro* a na potkaních modelech *in vivo* až 16 700x potentnější než bisfosfonáty první generace.

Ano, tato informace je podložena důkazy². To je ovšem z klinického pohledu naprosto nepodstatný údaj, protože takové pokusy jsou sice zajímavým východiskem pro preklinický vývoj léku, pro nemocného je však podstatná pouze účinnost ověřená v randomizované studii.

Druhý argument pro Zometu? Má vlastní protinádorový účinek, kterým výhodně doplňuje své působení na kostní tkáň. Ano, tato informace je správná. Ovšem pro úplnost je třeba dodat, že také ostatní bisfosfonáty mají protinádorový účinek, který byl prokázán buď *in vitro*³, nebo dokonce v randomizovaných studiích⁴. Důkaz této síly Zometě chybí.

Třetí argument pro Zometu? Je nejúčinnějším léčivem pro terapii nádorem indukované hyperkalcémie.

Ano, s tímto názorem je třeba se ztotožnit. Skutečně, v randomizovaných studiích proti pamidronátu bylo prokázáno, že aktivita zoledronátu se dostáváme u většího podílu nemocných

s maligní hyperkalcémií (88% vs 70%, $p=0,002$) a délka normokalcémie je delší (32 vs 18 dní)⁵. A protože jediná další randomizovaná studie prokázala přednost pamidronátu před klodronátem v této indikaci (medián normokalcémie, 28 vs 14 dní)⁶, je správné při diagnóze nádorem indukované hyperkalcémie pomyslet v první řadě na Zometu.

Čtvrtý argument pro Zometu? Je nejúčinnějším bisfosfonátem v terapii kostních metastáz a s nimi spojených událostí u pacientek s karcinomem prsu.

Odpověď na tuto otázku nám přináší jednak metaanalýza klinických studií, která porovnává klodronát a pamidronát, jednak randomizovaná studie, která porovnává pamidronát se zoledronátem.

U karcinomu prsu bylo v metaanalýze⁷ hodnoceno 8 randomizovaných studií s celkovým počtem 1962 nemocných. Některé další práce byly ze studie vyřazeny z důvodu mnoha formálních nedostatků, které mohly ovlivnit konečné výsledky.

Podání jakýchkoliv bisfosfosfonátů snižovalo u pacientek s metastatickým postižením skeletu riziko patologické zlomeniny o 14 % (RR 0,86 95% CI 0,8-0,91 $p<0,00001$). Pro nitrožilní pamidronát se jevila jako nejúčinnější dávka 90 mg/3 týdny (RR 0,77 95% CI 0,69-0,87). Stejně efektivní bylo dosaženo při perorálním podání klodronátu (RR 0,83 95% CI 0,73-0,94 $p<0,004$). Ve všech placebem kontrolovaných studiích (3 s pamidronátem, 2 s perorálním klodronátem, jedna s ibadronátem) bylo zaznamenáno statisticky významné prodloužení času do vzniku patologické zlomeniny.

Významným pozitivním účinkem bisfosfonátů je snížení rizika vzniku patologických zlomenin obratlů (OR 0,69; $p=0,0001$). Tento výsledek znamená 10% absolutní pokles počtu vertebrálních fraktur, nebo-li, je nezbytné léčit deset nemocných, abychom u jednoho z nich předešli zlomenině. Na druhé straně efekt žádného bisfosfonátu na četnost nevertebrálních fraktur zaznamenán nebyl. V šesti studiích, ve kterých byl tento parametr hodnocen, se tento typ zlomeniny objevil u 102 z 1389 osob léčených bisfosfonáty a u 93 ze 681 osoby kontrolní skupiny (OR 1,05; $p=0,7$).

Účinek zoledronátu a pamidronátu je v klíčových cílech randomizované studie⁸ shodný – četnost událostí ve skeletu činí 46%, resp 49% ($p=0,34$, ns) a čas do vzniku první události je 377 vs 370 dní ($p=0,189$, ns).

Pro prevenci patologií spojených se skeletem lze u pacientek s karcinomem prsu využít stejně účinných léčiv klodronátu, pamidronátu nebo zoledronátu.

Pátý argument pro Zometu? Je vhodná k prevenci událostí spojených s postižením skeletu u pacientů s karcinomem prostaty.

Ano, toto je druhé, a poslední ano, kdy lze považovat za vhodnější nasazení Zometry než jiných bisfosfonátů. Při argumentaci se můžeme opřít pouze o dvě klinické studie. Zatímco doplnění standardní chemoterapie mitoxantronem a prednisonem o klodronát⁹⁾ nevedlo k lepším výsledkům než léčba s placebem, došlo při použití zoledronátu¹⁰⁾ k 11% snížení rizika vzniku patologických zlomenin a k prodloužení mediánu času do vzniku této zlomeniny (321 dní ve skupině s placebem a ještě nedosažený medián ve skupině se zoledronátem, $p=0,011$).

Šestý argument pro Zometu? Je vhodná k prevenci patologických fraktur i u jiných solidních nádorů.

V jediné studii¹¹⁾, ve které byl podáván zoledronát po dobu 9 měsíců nebo placebo u nemocných s různými typy solidních nádorů, nebyla popsána signifikantní redukce počtu nemocných s událostmi ve skeletu (38% vs 44%, $p=0,127$), parametr času do první události ve skeletu však byl prodloužen (163 vs 230 dní, HR 0,73, $p=0,023$).

Nasazením Zometry tedy nezměníme podíl nemocných, u kterých dojde k rozvoji komplikace spojené s kostním postižením, pouze dosáhneme odložení vzniku této události o dva měsíce. Vyřešení otázky, zda je to z klinického hlediska podstatné ponecháváme na úvaze každého lékaře.

Nasazení bisfosfonátů evokuje další otázky:

Má smysl záměna stávajících bisfosfonátů za zoledronát?

Pravděpodobně nikoliv, účinky všech bisfosfonátů jsou v indikaci prevence událostí ve skeletu srovnatelné a záměna bisfosfonátů nic neřeší. V případě progresu základního onemocnění je samozřejmě na místě úprava léčebného postupu (změna chemoterapie, hormonální léčby apod.)

Jak dlouho by měl být bisfosfonát podáván? Americká společnost klinické onkologie doporučuje¹²⁾ léčbu bisfosfonáty nepřerušovat. Toto rozhodnutí o trvalé aplikaci bisfosfonátů vyplývá ze studií, které prokázaly vysokou aktivitu osteoklastů již několik týdnů po vysazení léku. Pouze u nemocných ve velmi špatném výkonostním stavu je možné uvažovat o provádění podpurné a terminální péče bez bisfosfonátů.

Jaká je bezpečnost léčby bisfosfonáty?

Toxicita bisfosfonátů byla dostatečně studována ve více než 14 randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích.

Zvýšená teplota, chřipce podobné příznaky a asymptomatická hypokalcémie byly nejčastějšími nežádoucími účinky, které byly zaznamenány při podávání nitrožilního pamidronátu. Mírná gastrointestinální toxicita byla nejčastějším nežádoucím účinkem perorálně podávaného klodronátu. Nevolnosti a zvracení byly důvodem k přerušení léčby u 25% nemocných léčených perorálním pamidronátem.

Zoledronát vstupoval do klinických zkoušek třetí fáze s dávkovacím schématem 5 minutového podání 8 mg, avšak závažná nefrotoxicita vedla ke změně designu studií a k redukci aplikované dávky na 4 mg a prodloužení doby aplikace na 15 minut. Pravděpodobnou příčinou poruchy ledvinné funkce, která se dostavuje u 9% - 15% léčených nemocných, je akutní tubulární nekróza. Ledvinné selhání v průběhu léčby Zome-

tu bylo v USA dosud hlášeno u 72 nemocných. U 18 pacientů se uvedené příznaky objevily již po jediné dávce zoledronátu! V některých případech vedlo vysazení léku k úpravě ledvinných funkcí, avšak u 27 nemocných bylo nezbytné provést dialýzu, 18 osob této komplikaci podlehl.

Nefrotoxické účinky bondronátu a klodronátu nejsou v literatuře popisovány a v průběhu léčby nevyžadují monitorování ledvinných funkcí. Naproti tomu je třeba zdůraznit nutnost vyšetřování hladin sérového kreatininu před každou aplikací pamidronátu nebo zoledronátu. Nedostupnost tohoto vyšetření v den aplikace léku nebo nutnost provést odběr den před podáním uvedených léků může vést na některých pracovištích k logické preferenci méně toxických preparátů.

Závěr

Výše uvedené klinické studie prokázaly, že zařazení bisfosfonátů do celkové strategie léčby zhoubných nádorů má své opodstatnění. Do dnešní doby postrádáme přímý důkaz, který by potvrdil, že nasazení bisfosfonátů prodloužuje přežívání našich nemocných. Bisfosfonáty jsou však nedílnou součástí paliativní léčby, neboť jejich účinkem nastává snížení bolesti kostních metastáz, snižuje se potřeba analgetik a zmenšuje se pravděpodobnost vzniku vertebrálních patologických fraktur. Riziko vzniku nevertebrálních patologických fraktur těmito léky ovlivněno není.

Zavedení kyseliny zoledronové na náš trh je třeba vidět jako pozitivní krok, který vybrané skupině nemocných může přinést větší prospěch než nasazení jiných bisfosfonátů. K těmto nemocným patří osoby s maligní hyperkalcémií a pacienti s karcinomem prostaty. V ostatních případech dosahuje Zometa pouze srovnatelných léčebných výsledků.

Zometa je četností a závažností svých nežádoucích účinků nejtoxictějším preparátem této lékové skupiny, a proto by měla být podávána opatrně s pravidelným monitorováním renálních funkcí. Podání jiných, méně toxických bisfosfonátů by mělo být zváženo v indikacích, kde Zometa lepších terapeutických výsledků nedosahuje.

Tabulka 1: Doporučené schéma pro nasazení bisfosfonátů.

Komu:	Pacientům s maligní hyperkalcémií
Co:	zoledronát 4 mg v 15 min infúzi
Komu:	Pacientkám s karcinomem prsu
Kdy:	rentgenologicky prokázané onemocnění (nikoliv scintigraficky) skeletu
Co:	klodronát 1040 mg / den po nebo klodronát 1600 mg / den po nebo klodronát 900 mg v 3 hod infúzi za 2 týdny nebo pamidronát 90 mg v 60 - 90 min infúzi za 3 - 4 týdny nebo ibadronát 4 - 6 mg v 2 hod infúzi za 4 týdny nebo zoledronát 4 mg v 15 min infúzi za 3 - 4 týdny
Komu:	pacientům s karcinomem prostaty
Kdy:	mnohočetné postižení skeletu
Co:	zoledronát 4 mg v 15 min infúzi za 3 - 4 týdny
Komu:	pacientům s dalšími typy solidních nádorů
Kdy:	mnohočetné postižení skeletu
Co:	klodronát 1040 mg / den po nebo klodronát 1600 mg / den po nebo klodronát 900 mg v 3 hod infúzi za 2 týdny nebo pamidronát 90 mg v 60 - 90 min infúzi za 3 - 4 týdny nebo ibadronát 4 - 6 mg v 2 hod infúzi za 4 týdny nebo zoledronát 4 mg v 15 min infúzi za 3 - 4 týdny

Literatura

1. Vitte C., Fleisch H., Gunther H.: Bisphosphonates induce osteoclasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 1996, 137, 2324-2333.
2. Green J. R., Muller K., Jaeggi K. A.: Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res.* 1994 May;9(5):745-751.
3. Green J. R.: Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer.* 2003, 97 (3 Suppl), 840-847.
4. Powles T., Paterson S., Kanis J. A., et al.: Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002, 20, 3219-3224.
5. Major P., Lortholary A., Hon J.: Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: A pooled Analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001, 19, 558-567
6. Purohit O. P., Radstone C. R., Anthony C. et al.: A randomised double-blind comparison of intravenous clodronate in the hypercalcemia in malignancy. *Br J Cancer* 1995, 72, 1289-1293.
7. Pavlakis N., Stockle, M.: Bisphosphonates for breast cancer (Cochrane review). In: *The Cochrane library*, issue 2, 2002, Oxford.
8. Coleman R. E., Rosen L. S., Gordon D. et al.: Zoledronic acid significantly reduces the risk of developing a skeletal-related event compared with pamidronate in breast cancer patients with bone metastases. *SABCS 2002*, Abst. 355
9. Ernst D. S., Tannock I. F., Winquist E. W. et al.: Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Mitoxantrone/Prednisone and Clodronate Versus Mitoxantrone/Prednisone and Placebo in Patients With Hormone-Refractory Prostate Cancer and Pain. *J Clin Oncol* 2003, 21, 3335-3342
10. Saad F., Gleason D. M., Murray R. et al.: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94, 1458-1468
11. Rosen L. S., Gordon D., Tchekmedyian S.: Zoledronic Acid Versus Placebo in the Treatment of Skeletal Metastases in Patients With Lung Cancer and Other Solid Tumors: A Phase III, Double-Blind, Randomized Trial—The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003, 21, 3150-3157
12. Hillner B. E., Ingle J. N., Chlebowski R. T.: American Society of Clinical Oncology 2003 Update on the Role of Bisphosphonates and Bone Health Issues in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2003, 21, 4042-4057
13. Chang J. T., Green L., Beitz J.: Renal failure with the use of zoledronic acid. *NEJM* 2003, 349, 1676 – 1677, replay: 1678-1679