

Bisfosfonáty v onkologické paliativní péči

MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.

Ambulance podpůrné a paliativní onkologie, Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Bisfosfonáty prokazatelně snižují riziko kostních příhod a hyperkalcemie u pacientů s metastatickým postižením skeletu. Tím přispívají k udržení funkční zdatnosti a dobré kvality života.

Klíčová slova: bisfosfonáty, kostní metastázy, kostní příhody.

Bisphosphonates in oncology palliative care

Bisphosphonates reduce the risk of skeletal related events and hypercalcemia in patients with metastatic bone disease. They contribute to maintenance of good performance status and quality of life.

Key words: bisphosphonates, bone metastases, skeletal related events.

Paliat. med. liec. boles., 2009, 2(2): 99–101

Úvod

Bisfosfonáty jsou základní lékovou skupinou v léčbě kostní nádorové nemoci a maligní hyperkalcemie. Představují jeden z nejvýznamnějších pokroků v podpůrné onkologické léčbě v posledních 20. letech.

Kostní nádorová nemoc

Kostěný skelet je jedním z nejčastějších míst metastazování solidních nádorů. Kostní metastázy jsou mnohem častější než primární kostní nádory. Přítomnost kostních metastáz je většinou projevem pokročilého onemocnění. „Prognostický význam“ kostních metastáz však velmi závisí na typu nádoru. Medián celkového přežití od okamžiku stanovení kostních metastáz je u karcinomu prsu 19–25 měsíců, prostaty 20–50 měsíců, plic 6–7 měsíců a u melanomu 6 měsíců (1). Z těchto čísel vyplývá, že pacienti s kostními metastázami často žijí řadu měsíců až několik let. Komplexní paliativní léčba může rozhodnout o tom, jakou kvalitu budou zbývajících čas života mít.

Z histopatologického hlediska se kostní metastázy dělí na osteolytické (převaha kostní resorpce nad novotvorbou vede ke vzniku ložisek s výrazným úbytkem kostní hmoty), osteoplastické (převaha aktivity osteoblastů vede k paradoxnímu lokálnímu nárůstu kostní hmoty, která však má defektní strukturu) a smíšené (kombinace obou výše popsaných procesů). Z hlediska klinického však toto rozdělení není příliš významné. Všechny typy kostních metastáz totiž mají řadu společných znaků:

- snižují mechanickou pevnost kosti, zvyšují riziko mikrotraumat a patologických zlomenin se závažnými důsledky pro kvalitu i délku života,
- mohou vést k rozvoji hyperkalcemie,

- mohou být bolestivé. Bolest kostních metastáz je nejčastějším bolestivým syndromem v onkologii.

Maligní hyperkalcemie

Hyperkalcemie je nejčastější metabolický paraneoplastický syndrom. Může být příčinou závažných symptomů (např. nevolnost, zvracení, delirium). Při dosažení hodnot sérového kalcia ≥ 4 mmol/l hyperkalcemie pacienta přímo ohrožuje na životě akutním renálním selháním a náhlou srdeční smrtí.

Kostní příhody (skeletal related events)

V souvislosti s používáním bisfosfonátů se v literatuře často pracuje s pojmem „kostní příhody“ (skeletal related events – SREs). Tento pojem souhrnně označuje některé závažné komplikace a související léčebné postupy spojené s metastatickým postižením skeletu. Mezi SREs bývají zařazovány patologické fraktury obratlů a dlouhých kostí, maligní míšní komprese, situace vyžadující ortopedickou operaci, analgetickou radioterapii a dále hyperkalcemie. Právě absolutní a relativní redukce rizika SREs je v posledních letech nejčastěji užívaná při porovnávání účinnosti jednotlivých bisfosfonátů.

Mechanismus účinku bisfosfonátů

Bisfosfonáty (BF) jsou syntetické analogy pyrofosfátu, přirozeného regulátoru kostního metabolismu, který se nachází v kostní matrix. BF se po systémové aplikaci preferenčně vychytávají v kostech v místech aktivního kostního metabolismu. Zde inhibují aktivitu osteoklastů a indukují jejich apoptózu. Tím redukují kostní resorpci a kauzálně ovlivňují základní mechanismus vedoucí k výše popsaným „kostním událostem“.

BF jsou účinné v léčbě nádorové hyperkalcemie, vedou ke snížení rizika a oddálení rozvoje patologických fraktur obratlů, snižují riziko rozvoje míšní komprese, snižují nutnost chirurgického řešení kostních komplikací a nutnost paliativní radioterapie, zmírňují bolest působenou kostními metastázami a redukují potřebu analgetik. Výše popsané klinické účinky mohou pacientům přinést delší udržení mobility a funkční zdatnosti a zlepšení celkové kvality života.

K léčbě kostní nádorové choroby jsou v ČR v roce 2009 registrovány: *klodronát* (KLO), *pa-midronát* (PAM), *ibandronát* (IBA) a *zolendronát* (ZOL).

Účinnost bisfosfonátů u jednotlivých typů nádorů

Ve snaze shrnout dosavadní výsledky bylo v posledních letech vypracováno několik doporučených postupů pro léčbu bisfosfonáty u solidních nádorů (2).

Nádor prsu (3)

Na základě publikovaných dat mají z léčby BF prospěch všechny pacientky s prokázaným metastatickým postižením skeletu na RTG bez ohledu na přítomnost symptomů. Pozitivní nálezy na scintigrafii skeletu bez odpovídajícího korelátu při RTG, resp. CT vyšetření není indikací k zahájení léčby BF.

Nádor prostaty (4)

BF obecně snižují riziko SREs o 5,2% a vedou ke zmírnění bolesti o 6,8%. Nejvíce publikovaných dat se týká KLO a ZOL. V jedné studii byla při podávání ZOL prokázána redukce rizika SREs o 36% a objevení prvního SRE oddáleno o více než 5 měsíců (5). Na základě publikovaných dat se jako nejúčinnější u nádoru prostaty jeví ZOL.

Bronchogenní karcinom

V jediné publikované studii fáze III bylo u pacientů s metastatickým postižením skeletu podáváním ZOL sníženo riziko SREs o 31%. Snížení rizika se týkalo především hyperkalcemie, u ostatních SREs se jednalo o oddálení jejich nástupu (6). Účinnost ostatních BF nebyla u pacientů s bronchogenním nádorem testována.

Světlobuněčný nádor ledvin a ostatní solidní nádory

V jediné publikované studii fáze III bylo u pacientů s metastatickým postižením skeletu podáváním ZOL sníženo riziko SREs o cca 20%, a to především oddálením nástupu prvních SREs o několik měsíců (6).

Dávkování a aplikační forma

V evropských doporučených postupech je upřednostňováno parenterální užití BF (7). Při léčbě hyperkalcemie je jednoznačně indikované podání intravenózní. Perorální formy by měly být voleny u pacientů, kteří jim sami dávají přednost a pro které je zatěžující pravidelné docházení do nemocnice. Doporučené dávkování bisfosfonátů v léčbě kostní nádorové choroby a hyperkalcemie uvádí tabulka č. 1.

Nežádoucí účinky BF

Bisfosfonáty jsou obecně poměrně dobře snášeny. Přesto se při jejich užívání mohou vyskytnout některé klinicky významné nežádoucí účinky. Patří mezi ně renální toxicita, symptomy reakce akutní fáze, gastrointestinální symptomy a osteonekróza čelisti.

Renální toxicita

U perorálních BF klinicky významná renální toxicita nebyla popsána. Toxicita intravenózních BF závisí na druhu, dávce, rychlosti podání a frekvenci podání. Snížení dávky a zpomalení rychlosti podání snižuje akutní toxicitu, prodloužení intervalu mezi jednotlivými aplikacemi snižuje chronickou toxicitu (9). U pacientek léčených IBA se významná renální toxicita nevyskytla (11). Tabulka č. 2 uvádí doporučenou redukci dávek nebo úpravu rychlosti aplikace BF při zhoršení renálních parametrů.

Reakce akutní fáze

Souhrnné označení „reakce akutní fáze“ zahrnuje celou řadu symptomů podobných chřipce: subfebrilie až febrilie, leukocytóza, svalová a kostní bolest a pocit únavy a vyčerpání. Symptomy většinou odeznívají do 48 h a obvykle dobře reagují na nesteroidní antiflogistika.

Tabulka 1. Obvyklé dávkování bisfosfonátů (7)

Bisfosfonát	Intravenózní infúzní podání	Perorální podání
Klodonát	900 mg/4 h každé 3–4 týdny (používá se výjimečně)	1024–2400 mg/den (nejčastěji 1600 mg/den)
Pamidronát	90 mg/2 h každé 3–4 týdny	p.o. forma není k dispozici
Zoledronát	4 mg/15 min každé 3–4 týdny	p.o. forma není k dispozici
Ibandronát	6 mg /15 min každé 3–4 týdny	50 mg/den

Tabulka 2. Redukce dávky a rychlosti podání BF při renální dysfunkci (11)

Clearance kreatininu (ml/min)	Pamidronát	Zoledronát	Ibandronát
> 90	90 mg/2 h	4 mg/15 min	6 mg/15 min
60–90	Prodloužit délku aplikace na 90 mg/4 h	4 mg/15 min	6 mg/15 min
30–60		3 mg/15 min	6 mg/1 h
< 30	Podání se nedoporučuje	Podání se nedoporučuje	Redukce dávky na 2 mg/1 h

U zoledronátu a pamidronátu se doporučuje kontrola renálních funkcí před zahájením léčby a před každou aplikací. U ibandronátu je vhodná kontrola renálních funkcí na začátku léčby; průběžné kontroly před jednotlivými aplikacemi nejsou nutné.

Tabulka 3. Nejčastější nežádoucí účinky BF (8)

Preparát	Způsob podání	Renální toxicita	Reakce akutní fáze	Dyspepsie	Průjem	Osteonekróza čelisti
Klodonát 1500 mg/den	i.v.	+	0	0	0	0
Klodonát 1600 mg/den	p.o.	0	0	+	++	0
Klodonát 1040 mg/den	p.o.	0	0	+	++	0
Ibandronát 6 mg/3–4 týd	i.v.	0	+	0	0	+
Ibandronát 50 mg/den	p.o.	0	0	+	0	0
Zoledronát 4 mg/3–4 týd	i.v.	++	++	0	0	++
Pamidronát 90 mg/3–4 týd	i.v.	++	++	0	0	++

Nežádoucí účinky na GIT

Při perorálním podání BF se mohou vyskytnout pocity břišního diskomfortu, flatulence a průjemy, vzácněji ulcerace jícnu, žaludku a tlustého střeva. Absorpce BF je výrazně snížena při současném příjmu tekutin a potravy. Proto je nutné BF užívat nalačno, zapíjet dostatečným množstvím vody (150–250 ml) a stravu přijímat nejdříve za 30–60 minut.

Osteonekróza čelisti

Osteonekróza čelisti jako komplikace léčby BF byla poprvé popsána v roce 2003. Incidence kolísá v závislosti na léčené populaci v rozmezí 1–10% (častěji u mnohočetného myelomu než u ostatních solidních nádorů), na použitém BF (častěji u ZOL než u PAM) a na délce užívání BF (9, 12). Uvedená čísla je třeba interpretovat uvážlivě vzhledem k velmi rozdílnému počtu pacientů

léčených jednotlivými preparáty. Osteonekróza čelisti je třeba považovat za nežádoucí účinek celé skupiny BF s obsahem dusíku (PAM, ZOL, IBA) a u všech léčených pacientů je třeba dodržovat doporučená profylaktická opatření. Před zahájením podávání BF se doporučuje stomatologické vyšetření a sanace všech lézí. Důležitá je rutinní dobrá hygiena dutiny ústní a péče o chrup. Během podávání BF se nedoporučuje provádět extrakce zubů ani jiné stomatologické výkony včetně zubních implantátů. Léčba již rozvinuté osteonekrózy čelisti by měla být prováděna na pracovištích, která mají s touto problematikou dostatek zkušeností. Zatím není jednoznačný názor na opětovné nasazení BF u pacientů, kteří v minulosti osteonekrózu čelisti měli (9).

Nejčastější nežádoucí účinky BF jsou shrnuty v tabulce č. 3.

Praktická doporučení

Zahájení a trvání léčby

Podání BF by mělo být u výše uvedených typů nádorů zahájeno bezprostředně po zjištění metastatického postižení skeletu na RTG nebo CT. Riziko nových SRE je prakticky trvalé, proto se doporučuje v léčbě pokračovat i při výskytu SRE. Optimální délka léčby není stanovena. Ve většině klinických studií byla léčba zkoumána po dobu 2 let. V individuálních případech je možné v léčbě pokračovat delší dobu. Rutinní vyšetřování markerů kostního metabolismu se pro hodnocení léčebné odpovědi nedoporučuje (2). Ukončit léčbu je třeba při výrazném zhoršení celkového stavu.

Volba preparátu

V nejnovějších doporučených postupech je upřednostňováno intravenózní podání dusíkatých BF. Perorální formy by měly být voleny u pacientů, kteří jim sami dávají přednost a pro které je zatěžující pravidelné docházení do nemocnice.

U pacientek s nádorem prsu jsou přesvědčivá data o účinnosti u všech uvedených BF (KLO, PAM, ZOL, IBA). Účinnost jednotlivých preparátů se zdá být rámcově srovnatelná.

U pacientů s nádorem prostaty, bronchogenním karcinomem a ostatními solidními tumory je nejvíce dat o účinnosti pro ZOL. Ten by proto měl být považován za lék první volby. Zahájení léčby BF je však třeba zvažovat individuálně. Při rozhodování jsou důležitými faktory celkový stav pacienta, jeho pohyblivost a předpokládaná délka přežití. Léčba BF není rutinně indikována u pacientů ve velmi pokročilých stádiích onemocnění s předpokládanou prognózou přežití v řádu týdnů a také u pacientů převážně upoutaných na lůžko nebo zcela imobilních.

U pacientů s renální insuficiencí, resp. zhoršováním renálních funkcí při léčbě BF je třeba zvážit přechod na méně nefrotoxický preparát (především IBA ale také KLO p.o.).

Literatura

1. Chow E, Yee A. Bone secondaries in: Glare P, Christakis NA. Prognosis in Advanced Cancer. Oxford: Oxford University Press 2008: 270–281.
2. Evropský úhel pohledu představuje doporučení mezinárodního panelu expertů: Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumors: recommendation of an international expert panel. 2008; 19(3): 420–432. Problematiku užití bisfosfonátů u starších pacientů zpracovává přehledně Gridelli C. The use of bisphosphonates in elderly cancer patients. The Oncologist 2007; 12: 62–71.
3. Pavlakis N, Schmidt R, Stocker M. Bisphosphonates for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005; Jul 20 (3): 1–9.

4. Yenn KK, Shelley M, Sze WM, et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006; Oct 18 (4): 4–19.

5. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 879–882.

6. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. Long term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeleton metastases in patients with NSCLC and other solid tumors: a randomised, phase III, double blind, placebo controlled trial. Cancer 2004; 100: 2613–2621.

7. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumors: recommendation of an international expert panel. Ann Oncol 2008; 19(3): 420.

8. Body JJ. Bisphosphonates for malignancy related bone disease: current status, future developments. Support Care Cancer 2006; 14: 408–418.

9. Diel IJ, Bergner MD, Grotz KA. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. J Support Oncol 2007; 5: 475–482.

10. Chen L, Nickolas M, Markowitz G, et al. Increased risk of renal impairment with zoledronic acid than with pamidronate: retrospective analysis in breast cancer patients. J Clin Oncol 2006; 24(18): 564.

11. Bell R, Diel IJ, Body JJ, et al. Renal safety of ibandronate in patients with bone metastases from breast cancer: phase III trial results. Eur J Cancer Suppl 2004; 2: 132.

12. Moos R. Bisphosphonates treatment recommendations for oncologists. The Oncologist 2005; 100 (suppl 1): 19–24.

MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.

Ambulance podpůrné a paliativní onkologie, Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
oslama@mou.cz



- 2. psychiatrická klinika SZU
- Psychiatrická nemocnice P. Pinela v Pezinku
- společnost SOLEN
- časopis Psychiatria pre prax

organizují

Psychiatria PRE PRAX

Sympózium psychiatrov

5.
ročník

17. – 18. september 2009

Hotel Senec, Senec

www.solen.sk

Podujatie bude ohodnotené CME kreditmi

ORGANIZAČNÉ ZABEZPEČENIE

Michaela Malová

SOLEN, s. r. o.

Lovinského 16, 811 04 Bratislava

tel.: 02/ 5465 1385, fax: 02/ 5465 1384

e-mail: malova@solen.sk, www.solen.sk

SOLEN
MEDICAL EDUCATION