

Ibandronát – nový bisfosfonát v léčbě postmenopauzální osteoporózy, jeho postavení mezi bisfosfonáty a výsledky klinických studií

V. VYSKOČIL

Osteocentrum Fakultní nemocnice Plzeň

SOUHRN

Vyskočil V.: **Ibandronát – nový bisfosfonát v léčbě postmenopauzální osteoporózy, jeho postavení mezi bisfosfonáty a výsledky klinických studií**

Autor se v úvodu zabývá komplikacemi po osteoporotické zlomenině, kdy riziko úmrtí 50leté ženy na karcinom prsu je stejné jako úmrtí na zlomeninu kyčelního kloubu. Osteoporóza je zvláště u žen na prvním místě jako důvod hospitalizace v zemích Evropské unie. Velmi důležitou součástí efektivity péče je stejně jako u ostatních chronických onemocnění adherence pacienta k léčbě. Velmi významnou součástí zlepšení adherence je optimální dávkování a možnost prodloužení dávkovacího intervalu. Ibandronát je bisfosfonát 3. generace testovaný v mnoha studiích.

V randomizované dvojité zaslepené studii BONE u žen s postmenopauzální osteoporózou se denzita kostního minerálu (BMD) bederní páteře a proximálního femuru se zvýšila po 3 letech podávání 2,5 mg ibandronátu denně o 6,5 %, resp. 3,4 %, ve skupině s intermitentním dávkováním o 5,7 %, resp. 2,9 %. Zvýšení BMD u obou skupin bylo v porovnání se skupinou kontrolní (1,3 % resp. -0,7 %) signifikantně vyšší (vždy $p < 0,0001$). Relativní riziko pro nové zlomeniny obratle bylo sníženo o 62 % (denní dávkování) a 50 % (intermitentní dávkování), což je největší relativní snížení ze všech bisfosfonátů používaných k léčbě osteoporózy. Pro skupinu pacientek s T-skóre < -3 bylo prokázáno snížení rizika nonvertebrálních fraktur o 69 % ($p = 0,0122$). Ibandronát byl tedy prvním perorálním bisfosfonátem, u kterého byla prokázána možnost prodloužit dávkovací interval na dobu delší než jeden týden. Na výsledky navazovala studie MOBILE, která hledala nejvhodnější dávku p. o. ibandronátu pro podávání jedenkrát měsíčně. Primární cíl nárůstu BMD splnily všechny tři zkoumané měsíční dávky a dávka 150 mg měsíčně ve srovnání s denní formou 2,5 mg vykazala signifikantně vyšší nárůst BMD v oblasti bederní páteře: 4,9 % vs. 3,9 % na hladině významnosti $p < 0,001$.

Ibandronát je jedním z bisfosfonátů, který má rovněž intravenózní formu. Studie DIVA hodnotila, zda je podávání i. v. ibandronátu v dávce 2 mg jedenkrát za 2 měsíce nebo 3 mg jedenkrát za 3 měsíce srovnatelně účinné s dávkováním 2,5 mg denně p. o., jehož účinnost v léčbě osteoporózy již byla potvrzena. Oba i. v. režimy již po prvním roce léčby vykazaly dokonce signifikantně ($p < 0,001$) vyšší nárůst BMD L-páteře a proximálního femuru než denní dávkování (2 mg/2 měsíce: 5,1 %, resp. 2,8 %; 3 mg/3 měsíce: 4,8 %, resp. 2,4 %; 2,5 mg denně: 3,8 %, resp. 1,8 %). Z hlediska suprese CTX byly režimy srovnatelné mezi sebou i s ostatními bisfosfonáty.

Ibandronát má přinejmenším srovnatelnou účinnost s ostatními aminobisfosfonáty a vynikající celkovou bezpečnost.

Prodloužení dávkovacího intervalu může zlepšit adherenci pacientek k léčbě a tím i terapeutické výsledky.

Klíčová slova: morbidita – mortalita – adherence – 3. generace bisfosfonátů – BONE studie – MOBILE studie.

SUMMARY

Vyskočil V.: **Ibandronate – the new bisphosphonate in the treatment of osteoporosis; its position among other bisphosphonates results of clinical trials**

In the introduction the author discusses complications of osteoporotic fractures showing that mortality rate of 50-year-old women due to breast cancer is as high as mortality rate due to hip fracture. Osteoporosis, especially in women, is number one cause of hospitalization in the European Union countries. Very important part of treatment efficacy similar to other chronic conditions is the patient's adherence to the treatment. A crucial contributor to the adherence is an optimum dosage and possibility to extend dosage interval. Ibandronate is a third generation bisphosphonate tested in many trials. A randomized double blind BONE trial in women with postmenopausal osteoporosis suggested that 3 year daily ibandronate 2.5 mg administration resulted in an increase of lumbar spine BMD by 6.5 % and proximal femur BMD by 3.4 %, while in the group with intermittent dosage corresponding BMD increased by 5.7 % and 2.9 %, respectively. BMD in both groups when compared to the control group (1.3 % and -0.7 %, respectively) was significantly higher (all $p < 0.0001$). Relative risk of a new vertebral fracture was reduced by 62 % (daily dosage) and 50 % (intermittent dosage), which is the highest reduction among all bisphosphonates used in osteoporosis treatment. Risk reduction of nonvertebral fractures by 69 % ($p = 0.0122$) was demonstrated in a group of patients with T-score < -3 SD. Ibandronate was therefore the first oral bisphosphonate, which demonstrated efficacy even with dosage interval extended beyond one week. Subsequent MOBILE trial investigated the optimum dosage of oral ibandronate in once per month administration. Primary outcome of BMD increase was met in all three tested monthly dosages and dosage 150 mg monthly in comparison with dosage 2.5mg daily yielded significantly higher increase of BMD in lumbar spine: 4.9 % vs. 3.9 % with significance level $p < 0.001$.

Ibandronate is one of the bisphosphonates that also has intravenous form. DIVA trial evaluated if intravenous ibandronate 2 mg once every 2 months or 3 mg once every 3 months has efficacy comparable to daily oral dosage 2.5 mg, whose efficacy has been already established in the osteoporosis treatment. Both intravenous dosing regimes after the first year of treatment resulted in significantly ($p < 0.001$) higher increase of BMD of lumbar spine and proximal femur compared to daily dosage (2 mg/bimonthly: 5.1 % and 2.8 %, respectively; 3 mg/quarterly: 4.8 % and 2.4 %, respectively; 2.5 mg daily: 3.8 % and 1.8 %, respectively). All regimes were comparable one to another regarding CTX suppression and also with other bisphosphonates.

Ibandronate has efficacy at least comparable to other aminobisphosphonates and it has an excellent general safety.

Extending dosage interval may improve patient's adherence to the treatment and hence also therapeutical results.

Key words: morbidity – mortality – adherence – 3rd generation bisphosphonates persistence – Bone trial – MOBILE – the highest reduction of vertebral fractures among bisphosphonates.

Osteologický bulletin 2005;10(4):101–105

Adresa: MUDr. Václav Vyskočil, PhD., Osteocentrum, II. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň, E. Beneše 13, tel.: 377 402 912, e-mail: vyskocil@fnplzen.cz

Došlo do redakce: 14. 11. 2005

Úvod

Definice osteoporózy

Osteoporóza je značně rozšířené chronické a handicapující onemocnění, které je charakterizováno nízkou kostní hmotou a poruchou mikroarchitektoniky kostní tkáně, vedoucí ke zvýšenému riziku vzniku zlomenin, především v oblasti kyčle, páteře a předloktí [1].

Toto onemocnění bohužel nemá žádné časné varovné příznaky, osteoporóza je tudíž zpravidla diagnostikována, až když dojde ke zlomenině. Léčba je tak zahajována až v pokročilé fázi choroby.

Nejzávažnější z hlediska mortality je zlomenina kyčle. Riziko úmrtí ženy na zlomeninu kyčle v 50 letech je stejné jako na karcinom prsu, tzn. 2,8 % [2].

Odhaduje se, že jedna ze tří žen během svého života utrpí jednu zlomeninu v důsledku osteoporózy, což většinou končí sníženou soběstačností a schopností sebeobsluhy a také zvýšením nemocnosti s přímými peněžními výdaji např. v USA mezi 10 a 15 miliardami dolarů ročně.

Podle zprávy expertů IOF u padesátileté ženy dosahuje riziko, že do konce svého života prodělá zlomeninu v oblasti proximálního femuru 17,5 % a na kterémkoliv místě skeletu až 40 % [3].

Celoživotní riziko zlomeniny dolního konce radia a ulny je u žen 16 %, což je podobné jako u zlomenin kyčle [4].

Po prodělané zlomenině kyčelního kloubu umírá v prvním roce 12–40 % žen v závislosti na předchozí mobilitě před operací a přidružených chorobách a to i přes pokroky v chirurgickém ošetření zlomenin a zkracování intervalu úraz – operace. U mužů je situace dokonce ještě dramatičtější: po 2 letech od operace přežívá pouze 37 % pacientů ve srovnání s 88 % ve stejné věkové kontrolní skupině [5].

Po 45. roce znamenají kyčelní fraktury vyšší počet obsazených nemocničních lůžek než jiné nemoci u žen, včetně karcinomu prsu a diabetu. U žen je osteoporóza jako příčina hospitalizace na prvním místě [6].

Z důvodu dobré účinnosti v prevenci vzniku zlomenin a tolerance se aminobisfosfonáty stávají lékem první volby u léčby postmenopauzální osteoporózy. Pro optimální výsledky je potřeba jejich dlouhodobého podávání. Velké množství důkazů naznačuje, že současná dávkování léku, týdenní a denní, nemusí být zcela optimální a vynechání medikace může narušit výsledek léčby. Důkazy z jiných studií chronických chorob potvrzují, že nižší frekvence dávkování zlepšuje výsledky léčby.

Spolupráce pacientů při léčbě osteoporózy

Stejně jako u jiných chronických onemocnění, je i u osteoporózy nesmírně důležitá adherence pacientů k léčbě. Adherence zahrnuje 2 složky: compliance a perzistence.

Kompliance se týká toho, jakou dobu je lék používán. Obvykle je odhadována jako podíl doby, kdy je pacientka „chráněna“ lékem, na základě údajů o opakovaném užívání. Obecně se za dobrou complianci považuje hodnota nad 80 %. Perzistence je definována jako doba od zahájení léčby do ukončení ev. přerušení léčby a vychází z definované doby přerušení nebo odstupu od posledního užití léku, např. pacientka není perzistentní, nevezme-li další dávku do 30 dnů od poslední užití dávky. Perzistence se udává jako počet dnů léčby, nebo podíl léčených pacientek v daný čas, např. za 1 rok.

Adherence pacientek k léčbě je základním prvkem při efektivní kontrole chronických chorob, protože nízká adherence ohrožuje výsledek léčby, resp. znamená, že pacientka není danou léčbou chráněna a celkový efekt léčby se tak ztrácí.

Perzistence u zavedených léků pro léčbu osteoporózy je suboptimální. Uvádí se, že v průběhu prvních 6–7 měsíců přeruší léčbu u hormonální substituční terapie (HRT) 25 %, u raloxifenu (RAL) 18 % a bisfosfonátů (dále jen BF) 17 % pacientek [7]. Podle jiných zdrojů je podíl pacientů nepřerušujících léčbu po jednom roce u jednodenních lékových forem rovněž nízký: HRT mezi 23,5–30,7 %, BF 24,4 % a RAL dokonce jen 17,9 % [8]. Špatná adherence má za následek nižší nárůst denzity kostního minerálu (dále jen BMD) a zvyšuje riziko fraktur až o 16 % [9].

V případě BF se po zavedení týdenních dávkovacích forem zlepšila roční perzistence ze 31,7 na 44,2 %, nicméně i nadále zůstává nedostatečná [10].

Nejčastějšími důvody přerušení léčby jsou nežádoucí gastrointestinální účinky (GIT), špatná informovanost lékařem nebo nepohodlné dávkovací schéma. Jednou z cest jak zlepšit adherenci k léčbě je prodloužení dávkovacího intervalu z denního na týdenní či měsíční.

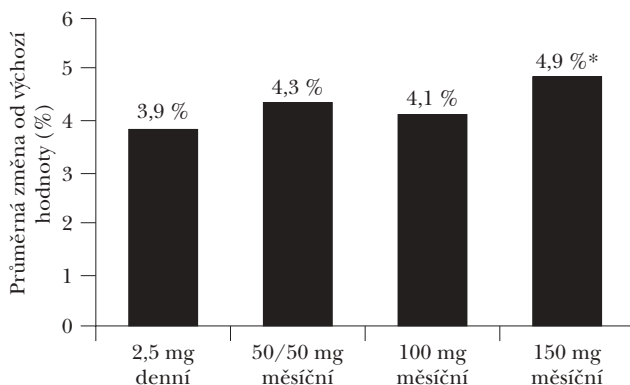
Bisfosfonáty v léčbě osteoporózy

Základní společnou vlastností BF je vazba fosfor-uhlík-fosfor (proto název pyrofosfáty P-C-P) a liší se jen substituenty na postranních řetězcích, které určují jejich relativní účinnost. Ta je určována koncentrací BF, inhibující kostní resorpci u krys a jako základ byla zvolena koncentrace etidronátu [11].

V současné době jsou v různých zemích k dispozici: etidronát (ETI), kloridronát (CLO) (1. generace BF), pamidronát (PAM), alendronát (ALN) – 2. generace BF a zástupci 3. generace – tiludronát (TIL), risedronát (RIS) a nově v několika lékových formách

Obr. 1

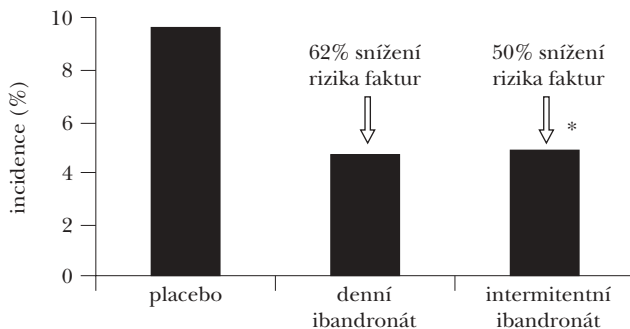
Hlavní cíl splněn u všech měsíčních dávek ibandronátu



*p = 0,002 vs. denní orální ibandronát (2,5 mg) po 1 roce (analýza PP)
Údaje: Miller P, a kol. J Bone Miner Res 2004;19 (dod. 1):S94

Obr. 2

Snížení incidence nových vertebrálních fraktur u denního i intermitentního podávání (ITT)



*p < 0,0005 vs. placebo
Chesnut CH, et al. J Bone Miner Res 2004;19:1241–9

perorální i injekční ibandronát (IBA). Zolendronát (ZOL), který patří rovněž k 3. generaci je zatím užíván jen v onkologických indikacích a u hyperkalcémie. U nás byl dosud (kromě klinických studií) IBA používán pouze pro onkologické indikace, kde má zcela jedinečné výsledky v léčbě kostních metastáz s vynikajícím profilem bezpečnosti týkajícím se renálních funkcí [12,13]. Vzhledem k tomu, že měsíční perorální IBA (150 mg tbl) byl v září 2005 zaregistrován v EU, lze očekávat, že v příštím roce bude i u nás dostupný pro léčbu postmenopauzální osteoporózy.

Rozdělení BF na I.–III. generaci vyplývá z chemického složení BF, je odvozené od složení postranních řetězců a nemá souvislost s relativní potencí či účinností BF [14]. Ve stejné, např. 3. generaci, najdeme IBA, RIS a ZOL s výrazně rozdílnou potencí účinku. Potence BF je determinována dvěma modalitami: inhibicí enzymatickou a vazbou ke kostnímu minerálu.

Enzymatickou inhibicí myslíme vliv na farnesylofosfatázu, tzn. koncentraci bisfosfonátu, která vede k 50% redukcí aktivity tohoto enzymu. Afinitou ke kostnímu minerálu myslíme vazbu BF na kostní tkáň a jeho následné uvolňování. Nejdůležitějším efektem BF je inhibice aktivovaných osteoklastů (děje se tak útlumem proteosyntézy, poklesem uvolňování lysozomálních enzymů, snížením aktivity endogenní pyrofosfatázy, poklesem tvorby prostaglandinů, poklesem aktivity glykolýzy a snížením tvorby kyseliny mléčné, která upravuje pH mikroprostředí na hodnoty optimální pro resorpci kostí). Zároveň je pozorován i kvantitativní pokles počtu osteoklastů přímým cytotoxickým účinkem na osteoklasty a také inhibicí dozrávání prekursorů osteoklastů. BF tedy brání odbourávání kostní hmoty a zároveň zvyšují délku přežívání osteoblastů [15].

Obě tyto vlastnosti jsou příznivé. Selektivita BF je důležitá pro afinitu ke kosti, tzn., že působí výhradně v oblasti skeletu a to především v místě zvýšené resorpce. Pro tuto selektivitu není zatím jednoznačně vysvětlení. Endokrinní funkce jednotlivých orgánů není BF na rozdíl od jiných antiresorpčních léčiv ovlivněna. Při vývoji vyšších generací BF dochází ke zvyšování antiresorpčních účinků a tím i potlačování až eliminaci negativního efektu na mineralizaci a riziko vzniku osteomalacie.

Přínos Ibandronátu pro léčbu osteoporózy

Farmakologické údaje:

Chemické a fyzikální vlastnosti

Strukturní vzorec: $C_9H_{22}NNaO_7P_2 \cdot H_2O$, monosodná sůl kyseliny 3-(N-methyl-N-pentyl) amino-1-hydroxypropan-1,1-difosfonové.

Farmakodynamickým účinkem kyseliny ibandronové je inhibice kostní resorpce. Prodlužuje se proto období sekundární mineralizace kosti a kost se tak stává tvrdší. Zvířecí modely potvrzují, že kyselina ibandronová je vysoce účinným inhibitorem aktivity osteoklastů. U rostoucích potkanů nebyly prokázány žádné známky porušené mineralizace, a to dokonce ani v dávkách 5 000krát vyšších než je dávka nezbytná pro léčbu osteoporózy [16].

Histologické a histomorfometrické vyšetření vzorků kosti získané biopsií v klinických studiích s IBA neprokázalo poruchy mineralizace kosti a dokumentovalo zachování mikroarchitektury kosti [17].

Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Podobně jako u jiných aminoBF je absorpce IBA ze střeva po perorálním podání nízká (0,6 %) a klesá až o 90 %, pokud se tableta nebere nalačno. Strava přijatá po více než hodině od podání tablety už absorpci IBA neovlivňuje. Maximum koncentrace IBA v plazmě až do perorální dávky 50 mg závisí na dávce a je ho dosaženo průměrně po 60 minutách od podání léku. Časné dosažení plazmatické koncentrace se však rychle snižuje a dosahuje 10 % vrcholových hodnot během 3 a 8 hodin po intravenózním, resp. perorálním podání [16].

Distribuce:

Konečný distribuční objem u člověka je alespoň 90 l. Během 2 hodin po podání léku se do kostí distribuuje 40–50 % absorbovaného množství IBA. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 85–87 %.

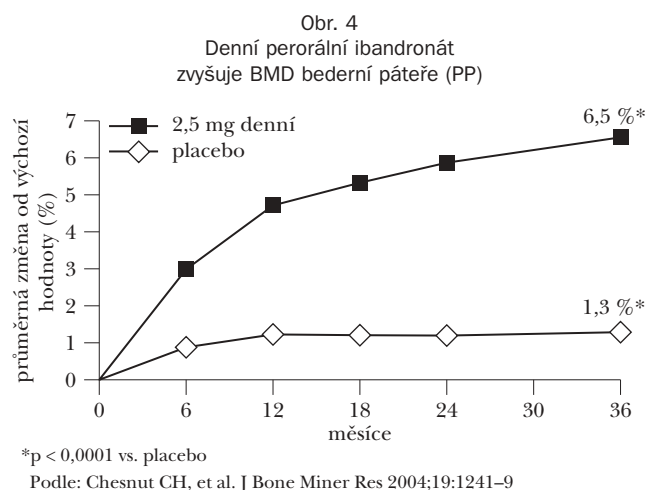
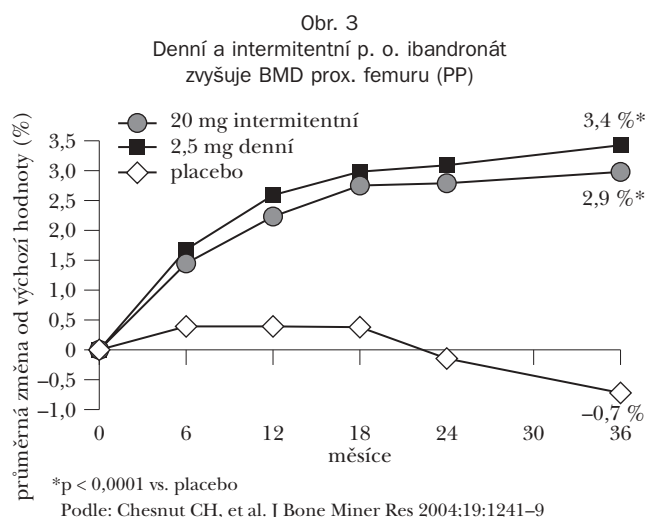
Metabolismus:

Metabolizace kyseliny ibandronové nebyla prokázána u zvířat ani u lidí.

Eliminace:

Absorbovaný podíl kyseliny ibandronové je odstraněn z cirkulace vychytáním v kosti (absorpce v kosti je odhadována u postmenopauzálních žen na 40–50 %) a zbývající podíl je vyloučen v nezměněném stavu ledvinami. Celková clearance kyseliny ibandronové je nízká, s průměrnými hodnotami v rozmezí 84–160 ml/min. Renální clearance (zhruba 60 ml/min u zdravých postmenopauzálních žen) odpovídá za 50–60 % celkové clearance a je v relaci s clearance kreatininu. Rozdíl mezi celkovou a renální clearance odráží vychytávání přípravku kostí. Poločas eliminace IBA z kostí je kolem 1 roku [18].

Clearance IBA u pacientů se zhoršenými funkcemi ledvin je tedy pomalejší než u zdravých osob, nicméně u pacientů s mírnou nebo středně těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) není nutná úprava dávky. Pro nedostatečné klinické zkušenosti není přípravek doporučován pro pacienty s těžkou renální insuficiencí. Játra nemají významnou úlohu v clearance kyseliny ibandronové, která není metabolizována, ale je vylučována



ledvinami a absorbována v kostech. U pacientů s jaterní insuficiencí není tedy úprava dávky nutná.

Randomizované dvojité zaslepené studie

IBA byl testován v mnoha studiích, jejichž primárním cílem bylo zjistit účinnost IBA v prevenci zlomenin a optimální denní dávkování. Příkladem je studie II. fáze, které se zúčastnilo 180 žen nejméně 10 let po menopauze, rozdělených do 5 skupin léčených p.o. IBA 0,25; 0,5; 1; 2,5 nebo 5 mg/denně, u kterých bylo dosaženo nárůstu BMD větší než 4,6 % v bederní páteři ($p < 0,001$). V ostatních lokalizacích proximálního femuru se pohyboval nárůst od 1,3 % do 3,5 % ($p < 0,03$ do $p < 0,002$). Poklesy markerů kostního obrátu odpovídaly použité dávce, přičemž výsledky u 2,5 mg i 5 mg denně se ve všech sledovaných parametrech od sebe signifikantně nelišily [19].

Studie BONE je randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie, do které bylo zařazeno 2 946 postmenopauzálních pacientek (prům. věk 69 let) s BMD T skóre $\leq -2,0$ SD v oblasti lumbální páteře a anamnézou 1–4 prodělaných vertebrálních fraktur.

Pacientky dostávaly placebo, nebo perorální IBA podávaný buď denně v dávce 2,5 mg, nebo intermitentně (20 mg ob den, 12 dávek, pauza, opakování po 3 měsících) s cílem prokázat účinek střídavé dávky 20 mg orálního IBA na snížení rizika nové zlomeniny obratle. Při srovnání obou dávkovacích schémat IBA se nárůst BMD signifikantně nelišil. BMD bederní páteře a proximálního femuru se zvýšila po 3 letech podávání 2,5 mg IBA o 6,5 %, resp. 3,4 %, ve skupině s intermitentním dávkováním o 5,7 %, resp. 2,9 %. Zvýšení BMD u obou skupin bylo v porovnání se skupinou kontrolní (1,3 % resp. $-0,7$ %) signifikantně vyšší (vždy $p < 0,0001$) (obr. 1 a 2).

Relativní riziko pro nové zlomeniny obratle bylo sníženo o 62 % (denní dávkování) a 50 % (intermitentní dávkování), což je největší relativní snížení ze všech bisfosfonátů používaných k léčbě osteoporózy [20]. Např. po 3 letech léčby denním ALN [21] či RIS [22] bylo snížení relativního rizika vzniku nové vertebrální fraktury do 50 % resp. 49 %.

Snížení relativního rizika vzniku nonvertebrálních fraktur nedosahovalo ve studii statistické významnosti. Tento výsledek lze vysvětlit charakteristikou populace pacientek, která měla ve studii BONE relativně vysoké hodnoty BMD v oblasti proximálního femuru v porovnání se skupinami ve studiích jiných bisfosfonátů. Například průměrná BMD krčku femuru v této studii ($0,63$ až $0,64$ g/cm²) byla téměř o 10 % vyšší než ve studii FIT 1 s ALN ($0,56$ g/cm²) [23]. Tomu odpovídá i nižší riziko zlomenin, které

může být odvozeno z incidence nových vertebrálních fraktur v placebové skupině. Srovnáme-li incidence fraktur v placebových skupinách ve studii BONE a studii FIT 1 (9,6 % a 15 % po 3 letech), je zřejmé, že v případech studie BONE se jedná o populaci se zřetelně nižším rizikem.

Analýza výsledků rizikovější skupiny pacientek (T-skóre < -3 SD v oblasti krčku femuru) prokázala snížení rizika nonvertebrálních fraktur o 69 % ($p = 0,0122$).

Ve studii BONE stejná kumulativní dávka (225–240 mg každé 3 měsíce) navodila srovnatelné zlepšení BMD, snížení rizika zlomenin, stejně jako obdobné změny markerů kostní remodelace. IBA byl tedy prvním perorálním bisfosfonátem, u kterého byla prokázána možnost prodloužit dávkovací interval na dobu delší než jeden týden (obr. 3).

Po 3 letech snížily intermitentní dávky orálního IBA relativní riziko zlomeniny o 50 % pro nové zlomeniny obratle ($p = 0,0006$), o 48 % pro nové klinické zlomeniny obratle ($p = 0,0143$) a o 50 % pro nové nebo zhoršující se zlomeniny obratle ($p = 0,0005$). U pacientů s T skóre $< -3,0$ SD v krčku stehenní kosti došlo ke 49 % redukci osteoporotických klinických zlomenin. IBA je prvním perorálním bisfosfonátem, u kterého byla prokázána možnost prodloužit dávkovací interval na dobu delší než jeden týden.

Tolerance u všech použitých dávek byla ve všech případech srovnatelná s placebem.

Vzhledem k předpokládanému vlivu méně frekventovaných dávek IBA na adherenci k léčbě byla provedena randomizovaná dvojité zaslepená studie I. fáze ve srovnání s placebem MOPS (Monthly Oral Pilot Study). Jednalo se o pilotní studii hodnotící bezpečnost, snášenlivost, farmakokinetiku a farmakodynamiku IBA podávaného 1x měsíčně postmenopauzálním ženám. Zařazeno bylo 144 pacientek. Tento počet byl rozdělen do skupin: 1x měsíčně placebo, 50 mg, 100 mg, nebo 150 mg IBA p.o.

Léčebné skupiny byly vyrovnané ve smyslu věku, hmotnosti a výšky. Nicméně vzhledem k tomu, že nebyla definována vstupní hodnota BMD, vznikl poměrně různorodý soubor, kdy některé pacientky byly jasně osteoporotické a jiné osteopenické a další zcela v normě vyjádřeno hodnotami BMD bederní páteře.

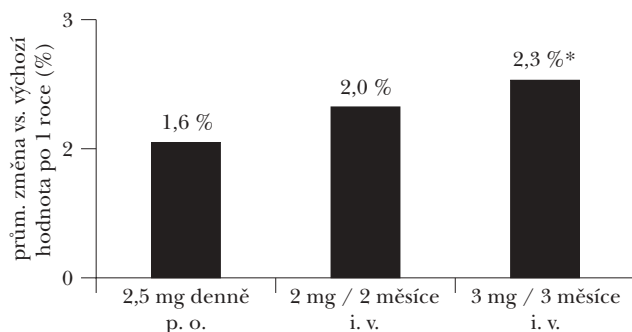
Ve zkoumaných dávkách byl IBA dobře snášen podobně jako placebo. Nebyla zaznamenána závislost mezi dávkou podávaného léku a množstvím nežádoucích účinků. Většina nežádoucích účinků byla středního až lehkého průběhu a šlo o zcela typické reakce u BF. Nebyly zaznamenány významné změny v laboratorních parametrech ve vztahu k placebu. Stejně tak u vyšších dávek IBA nebyly zaznamenány změny v hepatálních či renálních funkcích a ani v hladinách kalcia a parathormonu (dále jen PTH). Počet pacientek s příznaky podobnými chřipce byl obdobný jako u placeba i skupiny aktivně léčené.

Celkový počet nežádoucích účinků v horní části GIT během léčby byl srovnatelný ve všech skupinách [24].

Studie MOBILE, randomizovaná, dvojité zaslepená multicentrická studie, do které bylo zařazeno 1 609 žen s postmenopauzální osteoporózou, hledala nejvhodnější dávku p.o. IBA pro podávání jedenkrát měsíčně. Porovnávala mezi sebou 4 režimy léčby (2,5 mg denně, 50 mg 2 po sobě následující dny v měsíci, jednou měsíčně 100 mg podaných v jednom dni, jednou měsíčně 150 mg podaných v jednom dni). Cílem bylo zjistit, zda dávkování jednou měsíčně nemá horší účinek než podávání IBA denně v dávce 2,5 mg (průkaz tzv. non-inferiority/ekvivalence). Primární cíl nárůstu BMD splnily všechny tři zkoumané měsíční dávky a dávka 150 mg měsíčně ve srovnání s denní formou 2,5 mg vykazala signifikantně vyšší nárůst BMD v oblasti bederní páteře 4,9 % vs. 3,9 % na hladině významnosti $p < 0,001$. Ekvivalentní stav byl naměřen v oblasti kyčle, kdy byl nárůst 3,1 % vs. 2,0 % a v krčku stehenní kosti 2,2 % vs. 1,7 %. V trochanterické krajině, kde lze zaznamenat nejlepší odpověď na léčbu BF, byl nárůst 4,6 % vs.

Obr. 5

V porovnání s denní perorální formou vykazuje intravenózní ibandronát větší nárůst BMD krčku femuru (PP)



* $p < 0,05$ vs. 2,5 mg denně
Recker RR. ACR 2004

3,2 %. Z hlediska odpovědi na léčbu, která byla sledována pomocí předem definovaného snížení sérového CTx -50% a -70% odpovídá na léčbu měsíční formou IBA signifikantně vyšší podíl pacientů $p < 0,05$ a $p < 0,001$ ve srovnání s denním podáním.

Výskyt nežádoucích účinků, zejména pak GIT obtíží, byl srovnatelný ve všech testovaných skupinách [25] (obr. 4).

Studie **DIVA** hodnotila, zda je podávání i.v. IBA v dávce 2 mg jedenkrát za 2 měsíce nebo 3 mg jedenkrát za 3 měsíce srovnatelně účinné jako dávkování 2,5 mg denně p.o., jehož účinnost v léčbě osteoporózy již byla dříve potvrzena. Oba i.v. režimy již po prvním roce léčby vykazaly dokonce signifikantně ($p < 0,001$) vyšší nárůst BMD L-páteře a proximálního femuru, než denní dávkování (2 mg/2 měsíce: 5,1 % resp. 2,8 %; 3 mg/3 měsíce: 4,8 % resp. 2,4 %; 2,5 mg denně: 3,8 % resp. 1,8 %) [26] (obr. 5).

Z hlediska suprese CTX byly režimy srovnatelné mezi sebou i s ostatními bisfosfonáty.

Závěr

Ibandronát má přinejmenším srovnatelnou účinnost s ostatními aminobisfosfonáty a vynikající celkovou bezpečnost. Prodloužení dávkovacího intervalu může zlepšit adherenci patientek k léčbě a tím i terapeutické výsledky.

Literatura

- Consensus Development Conference, JAMA 2001;285:785–95.
- Cummings Black DM, Rubin SM. Lifetime risks of hip, Colles', or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. Arch Intern Med 1989;149:2445–48.
- International Osteoporosis Foundation 2000. Annual Report. http://www.osteofound.org/iof/pdf/report_2000.pdf
- Looker A, Orwoll E, Johnston CJ, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. J Bone Miner Res 1997;12:1761–68.
- Ira P, Scott DL, O'Neill TW, et al.: Quality of life, morbidity and mortality after low trauma hip in men. Ann Rheum Dis 2005;Aug 3.
- Lippuner K, von Overbeck J, Perrelet R, et al. Incidence and Direct Medical Costs of Hospitalizations due to Osteoporotic Fractures in Switzerland. Osteopor Int 2001;7:414–25.
- Tosteson A, Grove MR, Hammond CS, et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. Am J Med 2003;115:209–16.
- McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. Maturitas 2004;48:271–87.
- Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, et al. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. Osteoporos Int. 2004;15:1003–8.
- Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. Cur Med Res and Opin 2005;21:1453–60.
- Papapoulos SE. Bisphosphonates: Structure-activity relations from a clinical perspective. Medicina (B Aires) 1997;57(Suppl.1): 61–64.
- Bell R. Efficacy of ibandronate in metastatic bone disease: Review of clinical data. The Oncologist 2005;10(Suppl. 1):8–13.
- Jackson GH. Renal safety of ibandronate. The Oncologist 2005;10(Suppl. 1):14–18.
- Fleisch H. Bisphosphonates in Bone Diseases. Third Edition. New York: The Parthenon Publishing Group, 1997:32–38,39–57,58–63,69–85,112–116,117–144.
- Schmidt A, Rutledge SJ, Endo N. Protein-tyrosine phosphatase activity regulates osteoclast formation and function: inhibition by alendronate. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:3068–73.
- SmPC Bonviva EU/1/03/265/003.
- Recker RR, Weinstein RS, Chesnut CH, et al. Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study. Osteoporos Int 2004;15:231–7.
- Bauss F, Russell RG. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing. Osteoporos Int 2004;15:423–33.
- Ravn P, Clemmesen B, Riis BJ, Christiansen C. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. Bone 1996;19:527–33.
- Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R. Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis. J Bone Miner Res 2004;19:1241–49.
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: Results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998;280:2077–82.
- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risenedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) study group. Osteoporos Int 2000;11:83–91.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996;348:1535–41.
- Reginster JY, Wilson KM, Dumont E, et al. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the monthly oral pilot study. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:5018–24.
- Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly Oral Ibandronate Therapy in Postmenopausal Osteoporosis 1-Year Results from the MOBILE Study. J Bone Miner Res 2005;20:1315–22.
- Adami S, Delmas PD, Prince P, et al. Intermittent intravenous ibandronate injections and daily oral ibandronate provide similar decreases in bone resorption: 1-year results from DIVA Osteoporos Int 2005;16(Suppl. 3):86 (Abstract P323).