

Ibandronát v léčbě postmenopauzální osteoporózy: jeden lék, dvě možnosti

T. HÁLA^{1,2}

¹CCBR – SYNARC, Center for Clinical and Basic Research, Pardubice

²Osteocentrum Krajská nemocnice Pardubice, Ústav zdravotnických studií Univerzity Pardubice

Úvod

V léčbě osteoporózy lze použít přípravky snižující kostní resorpci (bisfosfonáty, kalcitonin, selektivní modulátory estrogenních receptorů) nebo přípravky stimulující kostní formaci (parathormon 1-34 – teriparatide), eventuálně léčiva spojující obě vlastnosti (stroncium – ranelát). Hlavním cílem léčby je zabránit zlomeninám, mezi další cíle patří zachování množství a kvality kostní hmoty nebo dosáhnout jejich úpravy, dále též zmírnit klinické důsledky fraktur a deformit skeletu a zachovat tělesnou zdatnost. Ibandronát – kyselina ibandronová (1 hydroxy-3-methylpentylamino-propylyden) – je aminobisfosfonát 3. generace. Působí selektivně na kostní tkáň a inhibuje kostní resorpci snížením aktivity osteoklastů.

Farmakologické vlastnosti

Ibandronát má podobné obecné vlastnosti jako ostatní aminobisfosfonáty. Absorpce kyseliny ibandronové v horní části gastrointestinálního traktu je po perorálním podání rychlá a maximální plazmatická koncentrace byla dosažena během 0,5–2 hodin ve stavu nalačno. Ibandronát má nízkou střevní absorpci, absolutní biologická dostupnost je 0,6 % [1]. Absorpce je výrazně redukována v přítomnosti jídla. Biologická dostupnost je při podání kyseliny ibandronové se standardní snídaní snížena o 90 % ve srovnání s biologickou dostupností u lačných osob. Pacienti by proto měli dodržet celonoční lačnění (alespoň 6 hodin) a neměli by přijímat potravu další hodinu po požití léku. Ibandronát se rychle váže v kosti (40–50 % podané dávky je deponováno v kostní tkáni) a zbývající podíl je rychle vyloučen v nezměněném stavu ledvinami. Nevstřebaň frakce kyseliny ibandronové je vyloučena v nezměněném stavu stolici [2]. Renální clearance kyseliny ibandronové u pacientů s různým stupněm renální insuficience je přímo úměrná clearance kreatininu. U pacientů s mírnou nebo středně těžkou renální insuficiencí není nutná žádná úprava dávky. U pacientů s jaterní insuficiencí není úprava dávky nutná, protože játra nemají významnou úlohu ve vylučování kyseliny ibandronové, která není metabolizována, ale je vylučována ledvinami. Metabolické interakce nejsou pravděpodobné, neboť kyselina ibandronová neinhibuje hlavní lidské jaterní izoenzymy P450. Vazba na proteiny činí přibližně 85–87 %, a tudíž potenciál pro lékové interakce způsobené vytěsněním z vazby je nízký.

Klinické studie

Intravenózní (i. v.) ibandronát v léčbě postmenopauzální osteoporózy

Na základě pozitivních výsledků studií fáze II. klinického hodnocení byla provedena 3letá klinická studie III. fáze, kde

primárním cílem byla redukce rizika zlomenin. Hodnocení zahrnovalo 2 862 postmenopauzálních žen s BMD v oblasti lumbální páteře méně než –2 SD a alespoň jednou zlomeninou obratle. Pacientky v aktivní části obdržely ibandronát v dávce 0,5 mg nebo 1 mg každé 3 měsíce po dobu 3 let. Všechny ženy obdržely kalcium (500 mg denně) a vitamín D (400 UI denně). Studie neprokázala signifikantní snížení výskytu nových vertebrálních zlomenin. Optimální nebyla ani suprese markerů kostního metabolismu a dosažená úroveň BMD [3].

Další studie byla provedena s dávkou 1 mg a 2 mg ibandronátu. Klinického hodnocení se zúčastnilo 520 postmenopauzálních žen s osteoporózou. Tato studie byla přerušena po 1 roce trvání na základě výsledků z předešlého klinického hodnocení. Při uvedeném dávkování bylo dosaženo vyššího nárůstu BMD a významné redukce ukazatelů kostního obratu [4]. Tolerance obou dávek ibandronátu byla srovnatelná s placebem. Získané výsledky byly podobné těm, které byly dosaženy ve studii II. fáze. Negativní výsledky předešlé studie mohou souviset s dávkou, která není optimální. Při dávkování 2 mg i. v. ibandronátu každé 3 měsíce bylo dosaženo podobných výsledků ohledně BMD a kostního obratu jako u perorálního ibandronátu, alendronátu a risedronátu, u kterých byla redukce rizika zlomenin prokázána ve velkých klinických studiích III. fáze.

Další klinické hodnocení s intravenózně podávaným ibandronátem byla studie DIVA (Dosing IntraVenous Administration), které se účastnilo 1 395 žen (věku 55–80 let, 5 a více let po menopauze, s osteoporózou). Pacientky dostávaly 2 mg i. v. ibandronátu každé 2 měsíce, nebo 3 mg každé 3 měsíce. Tyto dávkovací režimy byly porovnávány s 2,5 mg ibandronátu podávaného perorálně denně. Analýza výsledků po 1 roce trvání studie ukazuje podstatný pokles markeru kostní resorpce (CTX) ve všech větvích studie a stejně tak nárůst BMD, který je srovnatelný s perorálním režimem [5]. Konečné výsledky studie po 2 letech trvání potvrdily nárůst BMD dokonce větší než u perorální formy [6]. Tato studie byla ještě prodloužena o další rok a potvrdila příznivý efekt na BMD u tříměsíčního podávání ibandronátu. Výskyt nežádoucích účinků byl srovnatelný s ibandronátem v dávce 2,5 mg a placebem. Jedinou výjimku tvoří vyšší výskyt flu-like syndromu u intravenózně podávaného ibandronátu v porovnání s dávkou 2,5 mg per os. Výskyt těchto problémů byl většinou po první dávce a dosahoval mírné intezity [7].

Orální ibandronát v léčbě postmenopauzální osteoporózy

Na základě slibných výsledků z předešlých studií, které hledaly optimální dávku a léčebný režim, bylo provedeno rozsáhlé klinické hodnocení III. fáze – BONE (iBandronate

Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe). Do studie byly zahrnuty pacientky ve věku 55–80 let, 5 let a více po menopauze, s BMD pod $-2,0$ SD v oblasti lumbální páteře a s 1–4 zlomeninami obratlů. Pacientky byly randomizovány do skupiny dostávající placebo (982 žen), nebo aktivní léčbu v dávce 2,5 mg ibandronátu denně (982 žen), nebo 20 mg obden po 24 dny každé 3 měsíce. Všechny pacientky dostávaly kalcium v dávce 500 mg a vitamín D 400 UI denně. Primárním cílem studie bylo prokázat snížení rizika nové vertebrální zlomeniny po 3 letech. Denní podávání 2,5 mg ibandronátu a intermitentní podávání 20 mg ibandronátu vedlo ke snížení rizika nové radiologicky potvrzené vertebrální zlomeniny o 62 % ($p = 0,0001$; 95% CI:41,75) – graf 1, a 50 % ($p = 0,00006$; 95% CI: 26,66) ve srovnání s placebem [8] – graf 2. Oba dávkovací režimy vedly k signifikantnímu a trvalému snížení ukazatelů kostní resorpce a formace ($p < 0,00001$ pro všechny markery oproti placebu za 3 roky) – graf 3 a 4).

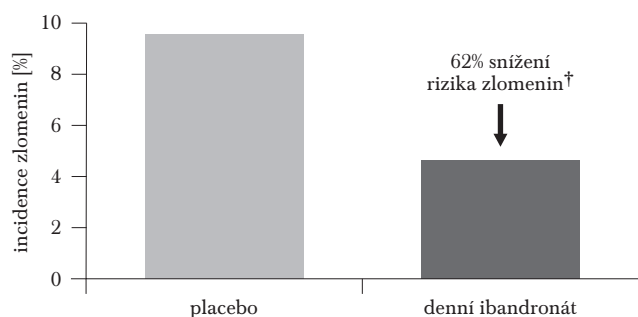
Žádná statisticky významná redukce mimoobratlových fraktur nebyla prokázána. Soubor pacientek byl v nízkém ri-

ziku zlomenin krčku stehenní kosti a studie neměla potřebnou průkaznost týkající se zlomenin periferního skeletu. Nicméně u podskupiny s vysokým rizikem (T skóre v oblasti krčku stehenní kosti menší než 3 SD) vedl režim s denním a intermitentním dávkováním ke snížení incidence klinických zlomenin o 66 % ($p = 0,0058$) a 50 % ($p = 0,00461$) a mimoobratlových zlomenin o 69 % ($p = 0,013$) – graf 5, a o 37 % ($p = 0,22$) ve srovnání s placebem [9]. V průběhu 3 let došlo k nárůstu BMD ve skupině s denním dávkováním ibandronátu o 5,3 % v oblasti lumbální páteře a 4,0 % v oblasti krčku femuru ($p < 0,0001$) – grafy 6 a 7. Ve skupině s intermitentním dávkováním se BMD zvýšilo o 4,4 %, respektive 3,6 %. Výskyt nežádoucích účinků byl v obou dávkovacích schématech stejný jako u žen dostávajících placebo a nebyl ovlivněn věkem. Výskyt nežádoucích účinků u pacientek nad 70 let byl stejný u obou režimů jako u placeba [10].

Klinické studie tedy prokázaly efekt perorálního ibandronátu na redukci rizika nových vertebrálních zlomenin. Ukázalo se, že prodloužení dávkovacího intervalu u ibandronátu

Graf 1

Snížení incidence nové vertebrální zlomeniny – orální ibandronát* denně



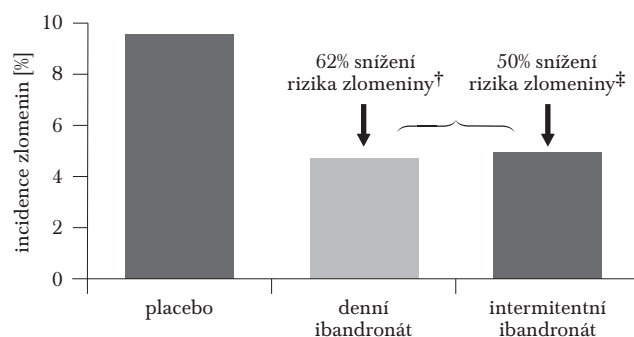
*ITT ve 3. roce

† $p = 0,0001$ vs placebo

Převzato z Chesnut CH, et al. J Bone Miner Res 2004;19:1241–9

Graf 2

Snížení incidence nové vertebrální zlomeniny – orální ibandronát* denně a intermitentně



*ITT po 3. roce

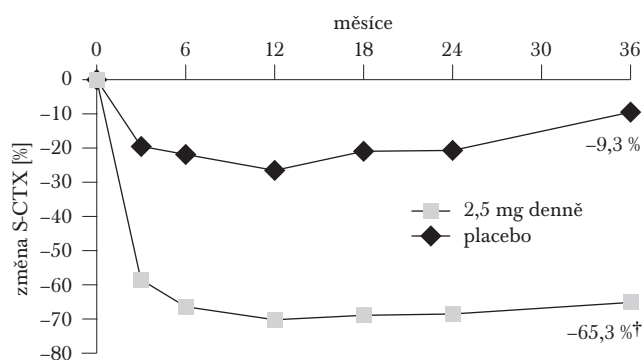
† $p = 0,0001$ a ‡ $p = 0,0006$ vs placebo

ns = nesignifikantní ($p = 0,2785$ mezi skupinami pro incidence zlomenin)

Převzato z Chesnut CH, et al. J Bone Miner Res 2004;19:1241–9

Graf 3

Snížení S-CTX* při léčbě ibandronátem



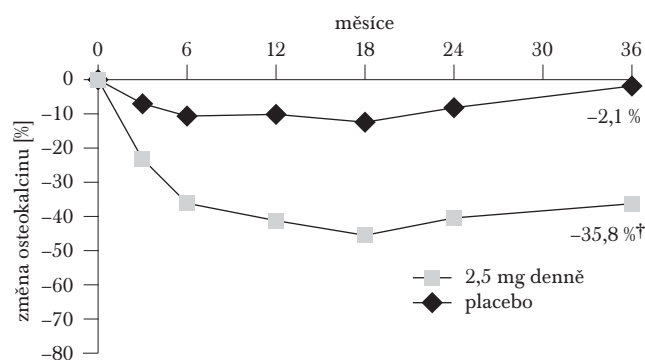
*C-telopeptid kolagenu typu 1

† $p = 0,0001$ vs placebo

Převzato z Delmas PD, et al. Osteoporos Int 2004;15:792–8

Graf 4

Změna osteokalcinu při léčbě ibandronátem*



*PP

† $p = 0,0001$ vs placebo

Převzato z Delmas PD, et al. Osteoporos Int 2004;15:792–8

může vést k podstatnému snížení rizika fraktur. Ve světle těchto nálezů se uskutečnila studie MOPS (Monthly Oral Pilot Study, fáze I). Pacientky obdržely placebo, 50 mg, 100 mg nebo 150 mg ibandronátu každý měsíc po dobu 3 měsíců.

Nálezy ze studie MOPS ukázaly, že jednou měsíčně podávaný ibandronát byl dobře tolerován a měl podstatný efekt na snížení ukazatelů kostního obratu [11].

K ověření efektu měsíčně podávaného ibandronátu na BMD a ukazatele kostního obratu byla provedena klinická studie MOBILE (Monthly Oral iBAndronate In LadiEs). Randomizováno bylo celkem 1609 postmenopauzálních žen s osteoporózou ve věku 55–80 let, které byly 5 let a více po menopauze. Pacientky obdržely buď 50 mg ibandronátu první den a 50 mg druhý den studie, nebo 100 mg či 150 mg ibandronátu měsíčně. Ke srovnání byla použita dávka 2,5 mg ibandronátu denně. Všechny ženy obdržely kalcium (500 mg denně) a vitamín D (400 UI). Primárním cílem byla změna BMD v oblasti lumbální páteře a krčku stehenní kosti. Po 2 letech studie došlo k vzestupu BMD v oblasti lumbální páteře o 5 %, 5,3 %, 5,6 % a 6,6 % při podání 2,5 mg, 50 + 50 mg, 100 mg a 150 mg ibandronátu (graf 8). V oblasti krčku femuru došlo také k nárůstu BMD u všech dávkovacích schémat s největším nárůstem v režimu 150 mg ibandronátu (graf 9). Pokles markeru kostní resorpce (CTX) byl zřejmý po 3 měsících léčby a udržel se po celou dobu trvání studie. Došlo tedy k poklesu CTX o 56,1 %, 60,5 % a 67,7 % při dávkování 50 + 50 mg, 100 mg a 150 mg ibandronátu měsíčně v porovnání s 61,5 % u 2,5 mg ibandronátu denně. Výskyt nežádoucích účinků byl stejný v porovnání s pacientkami užívajícími placebo. Studie prokázala nejvyšší účinnost ibandronátu v dávce 150 mg měsíčně [12]. Stejně příznivé výsledky přineslo prodloužení této studie o další rok [13].

Ibandronát versus alendronát

K porovnání efektu ibandronátu vůči alendronátu na hodnoty BMD a ukazatele kostního obratu byla provedena klinická studie MOTION (Monthly Oral Therapy with Ibandronate for Osteoporosis iNtervention). Studie MOTION byla randomizovaná, multicentrická, zaslepená studie, které se účastnilo 1 786 žen ve věku 55–84 let. Pacientky dostávaly buď ibandronát v dávce 150 mg měsíčně, nebo alendronát 70 mg týdně. Všechny ženy obdržely také kalcium a vitamin D. Sledování trvalo 12 měsíců. Výsledky studie prokázaly nárůst hodnot BMD v oblasti bederní páteře o 5,8 % u žen léčených alendronátem a 5,1 % léčených ibandronátem. V oblasti krčku stehenní kosti byly nárůsty BMD 2,9 % a 3,0 %. Tato studie tedy prokázala srovnatelný efekt u obou léčebných režimů. Stejně tak byl srovnatelný výskyt nežádoucích účinků a oba léčebné režimy pacientky dobře tolerovaly [14].

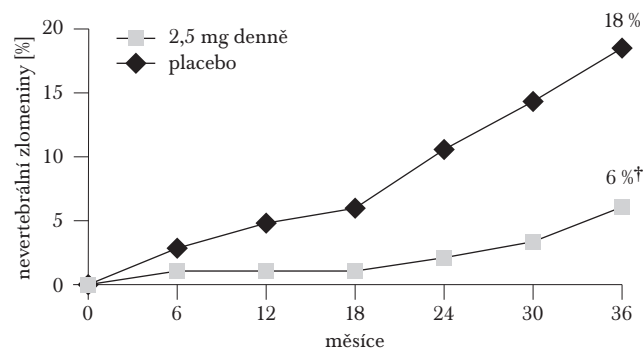
Mimoobratlové zlomeniny

Jak již bylo zmíněno výše, statisticky významná redukce mimoobratlových fraktur ve studii BONE nebyla prokázána. Soubor patientek byl v nízkém riziku zlomenin krčku stehenní kosti a studie neměla potřebnou průkaznost týkající se zlomenin periferního skeletu. Následná analýza u podskupiny s vysokým rizikem (T skóre v oblasti krčku

stehenní kosti menší než 3 SD) potvrdila, že u patientek, které obdržely denní nebo intermitentní dávkování, došlo

Graf 5

69% snížení rizika nevertebrální zlomeniny u patientek s vysokým rizikem (BMD T skóre < -3,0 v oblasti kyčle)* při léčbě ibandronátem



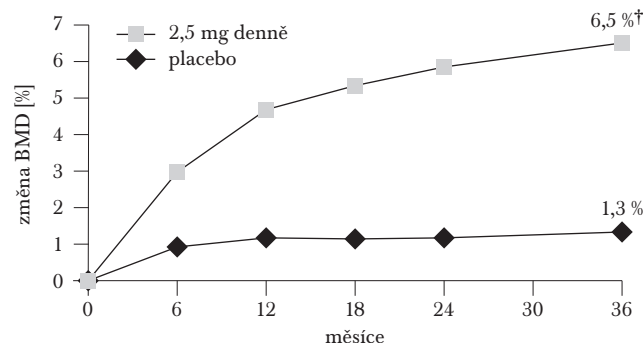
*Krček femuru BMD T-skóre < -3,0

†-69 % (p = 0,0122 vs placebo)

Převzato z Chesnut CH, et al. J Bone Miner Res 2004;19:1241–9

Graf 6

Nárůst BMD* oblasti L1–L4 při léčbě ibandronátem



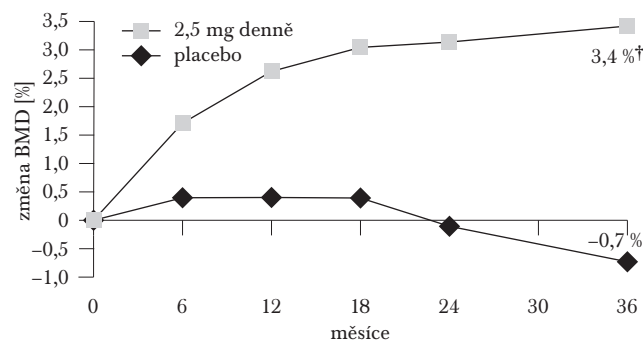
*PP

†p < 0,0002 vs placebo

Převzato z Chesnut CH, et al. J Bone Miner Res 2004;19:1241–9

Graf 7

Nárůst BMD* v oblasti kyčle při léčbě ibandronátem



*PP

†p < 0,0002 vs placebo

Převzato z Chesnut CH, et al. J Bone Miner Res 2004;19:1241–9

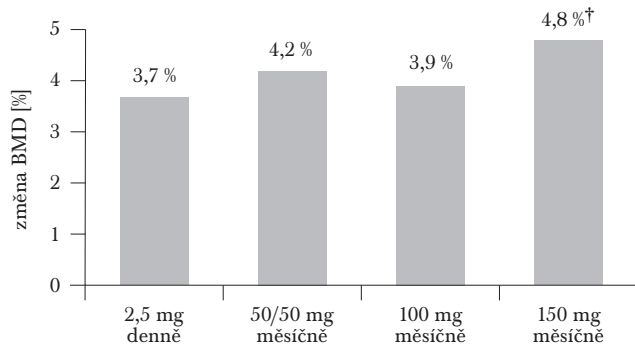
ke snížení incidence mimoobratlových zlomenin o 69 % ($p = 0,013$) ve srovnání s placebem.

V klinické praxi je používána dávka 150 mg ibandronátu měsíčně, nebo 3 mg při intravenózním podání každé 3 měsíce. Byla proto provedena analýza 8 randomizovaných studií s ibandronátem za účelem objasnění efektu vyšších dávek ibandronátu (150 mg měsíčně a 3 mg intravenózně každé 3 měsíce) na redukci mimovertetrálních zlomenin v porovnání s dávkou 2,5 mg denně. Vyšší dávky ibandronátu prokázaly signifikantní snížení rizika mimoobratlových zlomenin o 38–43 % v porovnání s dávkou 2,5 mg denně [15].

Následná metaanalýza s podobným designem porovnávala efekt vyšších dávek ibandronátu s placebem. Do analýzy byly zařazeny 4 klinické studie: BONE, IV prevention study, MOBILE a DIVA. Výsledky prokázaly, že užití vyšší dávky ibandronátu (150 mg měsíčně, 3 mg i. v. za 3 měsíce) je spojeno se signifikantním snížením rizika nevertebrálních zlomenin včetně zlomeniny krčku stehenní kosti o 29,9–34,4 % [16].

Graf 8

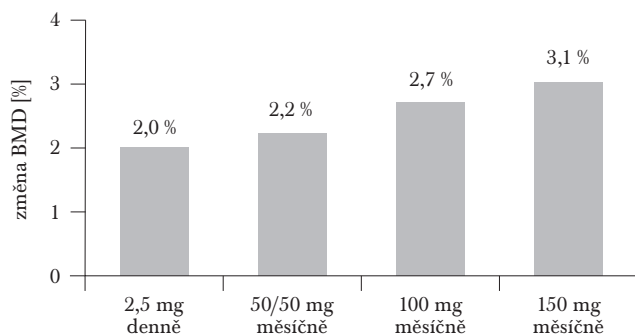
Změna BMD v oblasti L1–L4 při léčbě ibandronátem



[†] $p = 0,0001$ oproti orálnímu ibandronátu (2,5 mg) po 1 roce (ITT analýza)
ns = nesignifikantní ($p = 0,2785$ mezi skupinami pro incidenci zlomenin)
Převzato z Emkey R, et al. Arthritis Rheum 2004;50(Suppl):S 670

Graf 9

Změna BMD v oblasti kyčle při léčbě ibandronátem



*PP vyhodnocení v 1. roce
Převzato z Emkey R, et al. Arthritis Rheum 2004;50(Suppl):S 670

Porovnání efektu ibandronátu s alendronátem nebo risedronátem na nevertebrální zlomeniny nebylo prospektivně provedeno. Zajímavé výsledky nabízí retrospektivní studie využívající databáze pacientů léčených bisfosfonáty v USA. K celkové analýze bylo zařazeno přes 60 tisíc pacientů léčených bisfosfonáty (alendronát, risedronát a ibandronát). Z celkového počtu bylo 7 345 pacientů léčených ibandronátem, ti tvořili první skupinu. Ve druhé skupině byli pacienti léčení alendronátem nebo risedronátem. Výsledky mezi skupinami ukázaly stejný efekt na snížení rizika nevertebrálních zlomenin včetně zlomenin krčku stehenní kosti [17]. Tyto výsledky musí potvrdit další klinická hodnocení.

Bezpečnost a snášenlivost

Toxické účinky, např. známky poškození ledvin, byly pozorovány u psů pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka. Nebyly pozorovány žádné známky kancerogenního potenciálu. Studie na genotoxicitu neodhalily žádný důkaz genetické aktivity kyseliny ibandronové. Nebyl nalezen žádný důkaz přímé fetální toxicity, nebo teratogenního účinku kyseliny ibandronové u zvířat [1].

Bezpečnost ibandronátu byla posouzena v klinických studiích, ve kterých byl výskyt nežádoucích účinků podobný jako u pacientek dostávajících placebo.

K běžným nežádoucím účinkům může patřit pyróza, dyspeptické obtíže, průjem a bolest žaludku. Méně časté jsou kožní vyrážky, bolesti svalů a kloubů, bolest hlavy nebo mírné chřipkové příznaky, které po užití první dávky odezní. Chřipkové příznaky se vyskytly více u intravenózního ibandronátu. Podobně jako jiné bisfosfonáty může též ibandronát vést k podráždění jícnu, proto je nutno užívat tento lék přesně podle instrukcí. Dále nebyl v porovnání s placebem pozorován žádný rozdíl ve výskytu abnormálních výsledků laboratorních testů, které by ukazovaly na poruchu funkce jater nebo ledvin, hematologickou abnormalitu, hypokalcémii nebo hypofosfatémii. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin, kdy clearance kreatininu je vyšší než 30 ml/min, není nutné upravovat dávkování. Pro nedostatek klinických zkušeností není ibandronát doporučen u pacientů s hodnotami clearance kreatininu pod 30 ml/min.

Závěr

Ibandronát (Bonviva) je účinný aminobisfosfonát v prevenci a terapii postmenopauzální osteoporózy. Účinnost ibandronátu byla potvrzena řadou klinických studií. Ibandronát má účinnost jak na vertebrální zlomeniny, tak i na nevertebrální zlomeniny včetně zlomenin krčku stehenní kosti. Ibandronát je velmi dobře tolerován. Výhodou je podávání 150 mg ibandronátu 1krát měsíčně, což snižuje možný výskyt nežádoucích účinků a zvyšuje adherenci pacienta k terapii. Pacientka by měla být nalačno (alespoň 6 hodin) a tabletu zapít čistou vodou. Po spolknutí léku nesmí 1 hodinu snídat. Výhodná a účinná je také forma intravenózní, v dávce 3 mg kvartálně.

Otištěno se svolením časopisu JAMA, č. 5, ročník 16, 2008.

Literatura

1. Adami S., Viapiana O. Ibandronate: new option in the treatment of osteoporosis. *Drugs of today*, 2003;39(11):877–886.
2. Epstein S., Zaidi M. Biological properties and mechanism of action of ibandronate: Application to the treatment of osteoporosis. *Bone*, 2005;37(4):433–40.
3. Rocker R. R., Stakkestad J. A., Felsenberg D. et al. A new treatment paradigm: quarterly injections of ibandronate reduce the risk of fractures in women with postmenopausal osteoporosis (PMO): results of a 3-year trial. *Osteoporos Int*, 2000;11:S209.
4. Adami S., Schimmer R., Coutant K. et al. Three-monthly 2 mg intravenous ibandronate injections restore bone turnover to premenopausal levels. *Osteoporos Int*, 2002;13:S14 (abstract O36).
5. Delmas P. D., Adami S., Strugala C. et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum*, 2006;54(6):1838–1846.
6. Eisman J. A., Civitelli R., Adami S. et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-years result from the DIVA study. *J Rheumatol*, 2008;35(3):488–497.
7. Bianchi G., Sambrook P. N., Lewiecky E. M. et al. Low incidence of flu-like illness with intravenous ibandronate injections: DIVA 2-year results. Poster 788 Eular 2006.
8. Chesnut III. Ch., Skag A., Christiansen C. et al. Effect of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2004;19:1241–1249.
9. Rocker R., Stakkestad J. A., Weber T. et al. Non-vertebral fracture benefit from oral ibandronate administered daily or with a unique drug-free interval: Results from a pivotal phase III study in postmenopausal osteoporosis. 24th ASBMR (September 20–24, San Antonio, Texas). *J Bone Miner Res*, 2002;17:S134 Abstr. 1038.
10. Ettinger M. P., Felsenberg D., Hartus S. T. et al. Safety and tolerability of oral daily and intermittent ibandronate are not influenced by age. *J Rheumatol*, 2005; 32 (10): 1968–1974.
11. Reginster J. Y., Wilson K. M., 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(0):5018–24.
12. Miller P. D., McClung M. R., 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.
13. Stakkestad J. A., Lakatos P., Lorenc R. et al. Monthly oral ibandronate is effective and well tolerated after 3 years: the MOBILE long-term extension. *Clin Rheumatol*, 2008;27:955–960.
14. Miller P. D., Epstein S., Sedarati F. et al. Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study. *Curr Med Res*, 2008;24 (1):207–213.
15. Cranney A., Wells G. A., Yetisir E. et al. Ibandronate for the prevention of non-vertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int*, 2008; [Epub ahead of print]
16. Harris S. T., Blumentals W. A., Miller P. D. Ibandronate and the risk of nonvertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a metaanalysis of phases III studies. *Curr Med Res*, 2008;24(1):237–245.
17. Reginster J. Y., Barr C. E., Blumentals W. A. et al. Similar non-vertebral anti-fracture efficacy demonstrated with monthly ibandronate versus weekly bisphosphonate therapy: a retrospective cohort study. *Ann Rheum Dis*, 2008;67(suppl II):539.