

IBANDRONÁT – NOVÝ ÚČINNÝ AMINOBISFOSFONÁT V LÉČBĚ POSTMENOPAUZÁLNÍ OSTEOPORÓZY

Tomáš Hála^{1,2}

¹CCBR – Center for Clinical and Basic Research, Pardubice

²Osteocentrum, Krajská nemocnice Pardubice, Ústav zdravotnických studií Univerzity Pardubice

Osteoporóza je civilizační choroba a představuje velký problém medicínský, ekonomický a sociální. Následkem osteoporózy dochází ke zlomeninám, z nichž hlavně zlomeniny obratlů a krčku stehenní kosti vedou k nárůstu morbidity a mortality. 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. Ukazuje se, že nízká adherence k léčbě je výrazný problém v péči o pacienty s osteoporózou. Adherence k léčbě orálními bisfosfonáty dramaticky klesá během prvního roku léčby a tento pokles nadále pokračuje. Následkem je nedostatečné snížení kostního obrátu, nižší nárůst kostního minerálu a zvýšené riziko zlomenin. Prodloužením dávkovacího intervalu lze adherenci k léčbě zlepšit. Ibandronát (Bonviva) je nový účinný aminobisfosfonát v prevenci a terapii postmenopauzální osteoporózy.

Klíčová slova: osteoporóza, adherence k léčbě, ibandronát.

IBANDRONATE – A NEW EFFECTIVE AMONOBHISPHOSPHATE IN THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Osteoporosis is a civilization disease which represents a health, economic, and social challenge. Osteoporosis may result in fractures of which mainly vertebral and hip fractures lead to increased morbidity and mortality rates. The main goal of management is to prevent fractures, additional goals include maintaining or modifying bone mass amount and quality, reducing the clinical consequences of fractures and skeletal deformities, and preserving physical fitness. Poor adherence to treatment has been shown to be of major concern in the care of patients with osteoporosis. Adherence to treatment with oral bisphosphonates decreases dramatically during the course of the first year of treatment and it continues to decrease further. The result is inadequate reduction in bone turnover, lower increase of bone mineral density, and increased risk of fractures. Adherence to treatment may be improved by prolonging the dosage interval. Ibandronate (Bonviva) is a new effective aminobisphosphonate in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis.

Key words: osteoporosis, adherence to treatment, ibandronate.

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 108–110

Úvod

Osteoporóza je civilizační choroba a představuje velký problém medicínský, ekonomický a sociální. Následkem osteoporózy dochází ke zlomeninám, z nichž hlavně zlomeniny obratlů a krčku stehenní kosti vedou k nárůstu morbidity a mortality (5). Velká část pacientů je výrazně postižena a dochází k rozvoji disability, závislosti na pomoci druhých osob a také ke ztrátě sociálních rolí ve společnosti. Do roku 2050 se předpokládá dvojnásobný nárůst zlomenin, především v oblasti proximálního femuru. V léčbě osteoporózy lze použít přípravky snižující kostní resorpci (bisfosfonáty, kalcitonin, selektivní modulatory estrogenních receptorů) nebo přípravky stimulující kostní formaci (parathromon 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.

Ukazuje se, že nízká adherence k léčbě je výrazný problém v péči o pacienty s osteoporózou. Adherence k léčbě orálními bisfosfonáty dramaticky klesá během

prvního roku léčby a tento pokles nadále pokračuje. Následkem je nedostatečné snížení kostního obrátu, nižší nárůst kostního minerálu a zvýšené riziko zlomenin (2, 4, 14). Prodloužením dávkovacího intervalu lze adherenci k léčbě zlepšit. Ibandronát (Bonviva) je nový účinný aminobisfosfonát v prevenci a terapii postmenopauzální osteoporózy.

Výhodou je podávání 150 mg ibandronátu 1x měsíčně, což snižuje možný výskyt nežádoucích účinků a zvyšuje adherenci pacienta k terapii.

Farmakologické vlastnosti

Ibandronát (kyselina ibandronová) (1-hydroxy-3-metylpentylamino-propylden) je nový aminobisfosfonát 3. generace. Působí selektivně na kostní tkáň a inhibuje kostní resorpci snížením aktivity osteoklastů.

Má podobné obecné vlastnosti jako ostatní aminobisfosfonáty. Absorbce kyseliny ibandronové v horní části gastrointestinálního traktu je po perorálním podání rychlá a maximální plasmatická koncentrace byla dosažena během 0,5 až 2 hodiny ve stavu nalačno. Ibandronát má nízkou střevní absorpci, absolutní biologická dostupnost je 0,6% (1). Absorbce

je výrazně redukována v přítomnosti jídla. Biologická dostupnost je při podání kyseliny ibandronové se standardní snížená o 90% ve srovnání s biologickou dostupností u lačných osob. Proto by měli pacienti 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 zbývajících podíl je rychle vyloučen v nezměněném stavu ledvinami. Nevstřebaná frakce kyseliny ibandronové je vyloučena v nezměněném stavu stolicí (7). 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.

Klinické studie s perorálním ibandronátem v prevenci osteoporózy

Pro ověření účinnosti ibandronátu v prevenci osteoporózy bylo provedeno několik klinických studií (11, 8).

V první studii byl podáván perorálně ibandronát v dávce 2,5 mg denně postmenopauzálním ženám s osteopenií (n=653). Po dvou letech trvání studie bylo dosaženo vzestupu denzity kostního minerálu (BMD) o 3,1 % a 1,8 % v oblasti lumbální páteře a krčku stehenní kosti. Tento vzestup byl spojen se signifikantním snížením markerů kostního obratu (11).

K ověření účinnosti 20 mg ibandronátu dávkovaného týdně v prevenci osteoporózy byla provedena studie, které se účastnilo 630 postmenopauzálních žen s osteopenií. Ibandronát v dávce 20 mg týdně zvyšoval BMD o 4,0 % v oblasti lumbální páteře a o 2,7 % v oblasti krčku stehenní kosti. Stejně jako v předešlé studii bylo prokázáno signifikantní snížení markerů kostního obratu (8).

Výskyt nežádoucích účinků byl stejný ve srovnání s placebem, léčba byla dobře tolerována. Na základě uvedených výsledků je zřejmé, že ibandronát je účinný v prevenci postmenopauzální osteoporózy.

Klinické studie s perorálním ibandronátem v léčbě postmenopauzální osteoporózy

Pro nalezení optimální dávky ibandronátu byla provedena klinická studie II. fáze. Zahrnuto bylo 180 postmenopauzálních žen s nízkou hodnotou BMD. Pacientky dostávaly ibandronát v dávce 0,5 mg, 1,0 mg, 2,5 mg nebo 5 mg denně. Studie byla placebem kontrolovaná a trvala 12 měsíců. Největší vzestup BMD byl zjištěn u dávky 2,5 mg a 5 mg ibandronátu. Při těchto dávkách bylo dosaženo také největšího snížení ukazatelů kostního obratu. Na základě těchto výsledků a výborné snášenlivosti léků byla vybrána dávka 2,5 mg denně pro další klinický výzkum (12).

Na základě předešlých výsledků se uskutečnila další klinická studie II. fáze, která měla za úkol posoudit účinnost a bezpečnost denně podávaného ibandronátu ve srovnání s intermitentním režimem. Do této studie bylo zahrnuto 240 žen s post-

menopauzální osteoporózou, které obdržely 2,5 mg ibandronátu perorálně denně nebo 20 mg obden po dobu 24 dní každé 3 měsíce. Celková dávka ibandronátu za 1 rok byla přibližně stejná (912 vs. 960 mg za rok). Placebem kontrolovaná studie trvala 2 roky. Primárním cílem bylo stanovení hodnoty BMD a úrovně kostních markerů. Po 2 letech trvání studie bylo dosaženo podobného výsledku v nárůstu BMD v oblasti lumbální páteře jak u denní formy 2,5 mg ibandronátu, tak u intermitentního podávání (5,6 % a 5,5 %). V oblasti krčku stehenní kosti byl vzestup BMD 3,3 % resp. 3,4 %. Pokles kostních markerů byl signifikantní oproti placebu a u obou dávkovacích režimů podobný. Snášenlivost byla velmi dobrá a srovnatelná s placebem (17).

Další studie fáze II/III byla provedena na 235 postmenopauzálních ženách s nízkou kostní hmotou. Pacientky obdržely 2,5 mg ibandronátu denně nebo 20 mg týdně. Primárním sledovaným parametrem byla BMD a úroveň markerů kostního obratu. Studie trvala 1 rok a prokázala podobný nárůst BMD v oblasti bederní páteře a krčku stehenní kosti u obou dávkovacích režimů. Pokles ukazatelů kostního obratu byl téměř identický (3, 18).

Na základě slibných výsledků z předešlých studií 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 až 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 dní každé 3 měsíce. Všechny pacientky dostávaly kalcium v dávce 500 mg a vitamin 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) a 50 % (p=0,00006; 95 % CI: 26,66) ve srovnání s placebem (9) (graf 1).

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).

Nebyla prokázána statisticky významná redukce mimoobratlových fraktur. Soubor pacientek byl v nízkém riziku 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 menším než 3 SD) režim s denním a intermitentním dávkováním vedl ke snížení incidence klinických zlomenin o 66 % (p=0,0058) a 50 % (p=0,00461) a mimoobratlových zlomenin o 69 % (p=0,013) a 37 % (p=0,22) ve srovnání s placebem (13). 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).

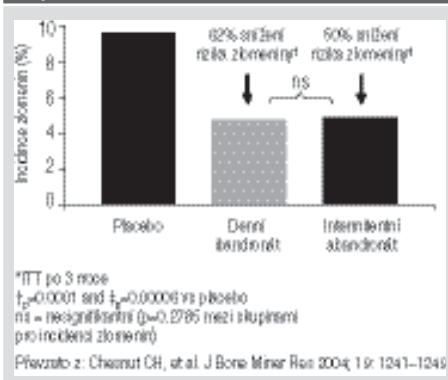
Ve skupině s intermitentním dávkováním se BMD zvýšilo o 4,4 % respektive 3,6 %. Výskyt nežádoucích účinků byl u obou dávkovacích schématech stejný jako u žen dostávajících placebo a nebyl ovlivněn věkem. Výskyt nežádoucích účinků u pacientek nad 70 let byl stejný u obou režimů jako u placeba (6).

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

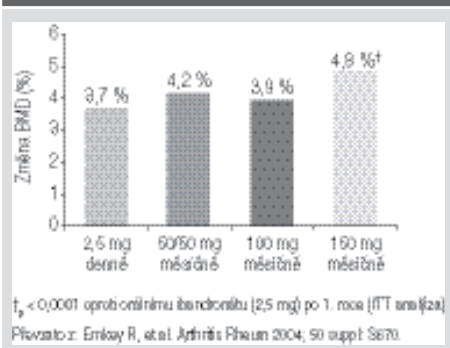
Nálezy ze studie MOPS ukázaly, že jednou měsíčně podávaný ibandronát byl dobře tolerován a měl podstatný efekt na snížení ukazatelů kostního obratu (15).

K ověření efektu měsíčně podávaného ibandronátu byla provedena klinická studie MOBILE (Monthly Oral iBandronate In LadiEs), které měla za úkol stanovit efekt měsíčně podávaného iban-

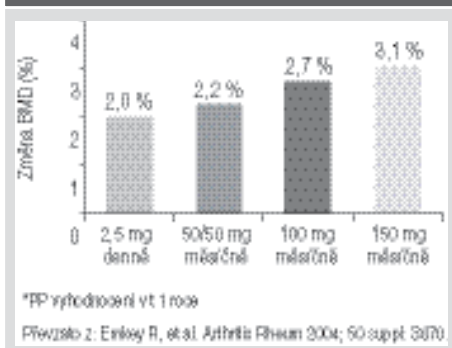
Graf 1. Snížení incidence nové vertebrální zlomeniny: orální ibandronát* denně a intermitentně



Graf 2. Změna BMD v oblasti L1–L4 při léčbě ibandronátem



Graf 3. Změny BMD v oblasti kyčle při léčbě ibandronátem*



dronátu. 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 v první den a 50 mg v druhý den studie, 100 mg nebo 150 mg ibandronátu měsíčně. Ke srovnání byla použita dávka 2,5 mg ibandronátu denně. Všechny ženy obdržely kalcium (500 mg denně) a vitamin D (400 IU). Primárním cílem byla změna BMD v oblasti lumbální páteře a krčku stehenní kosti. Po 1 roce 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 2). V oblasti krčku femuru došlo také k nárůstu BMD u všech dávkovacích schématech s největším nárůstem v režimu 150 mg ibandronátu (graf 3).

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 s porovnáním 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 (10). Tyto výsledky byly potvrzeny po dalším roce trvání této studie (16).

Bezpečnost a snášenlivost

Toxické účinky, například známky poškození ledvin, byly pozorovány u psů pouze po expozicích dostatečně převyšující 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, kde výskyt nežádoucích účinků byl podobný jako u pacientek dostávajících placebo.

K běžným nežádoucím účinkům může patřit pyróza, dyspeptické obtíže, průjem a bolest žaludku. Méně časté zahrnují kožní vyrážku, bolesti svalů a kloubů, bolest hlavy nebo mírné chřipkovité příznaky, které po užití první dávky odezní. 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 ne-

dostatek klinických zkušeností není ibandronát doporučen u pacientů s hodnotami clearance kreatininu pod 30 ml/min.

Dávkování a způsob podávání

Ibandronát byl v České republice zaregistrován k terapii postmenopauzální osteoporózy pod názvem Bonviva.

Podává se 150 mg (1 tableta) jednou za měsíc. Pacientka by měla být nalačno (alespoň 6 hodin) a tabletku zapít čistou vodou. Po spolknutí léku nesmí 1 hodinu sníst.

Závěr

Ibandronát (Bonviva) je nový účinný aminobisfosfonát v prevenci a terapii postmenopauzální osteoporózy.

Účinnost ibandronátu byla potvrzena řadou klinických studií. Ibandronát je velmi dobře tolerován. Výhodou je podávání 150 mg ibandronátu 1x měsíčně, což snižuje možný výskyt nežádoucích účinků a zvyšuje adherenci pacienta k terapii.

MUDr. Tomáš Hála

Osteocentrum, Krajská nemocnice Pardubice
Ústav zdravotnických studií Univerzity Pardubice
Kýjeveská 44, 530 12 Pardubice
e-mail: osteohala@nem.pce.cz

Literatura

- Adami S, Viapiana O. Ibandronate new option in the treatment of osteoporosis. *Drugs of today* 2003; 39 (11): 877–886.
- Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy in fracture rates in actual practise. *Osteoporos Int* 2004; 15 (12): 1003–1008.
- Cooper C, Emkey RD, McDonald RH, Hawker G, Bianchi G, Wilson K, Schimmer RC. Efficacy and safety of oral weekly ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4609–4615.
- Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (9): 1453–1460.
- Cummings SR, Melton J III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359: 1761–1767.
- Ettinger MP, Felsenberg D, Harris ST, Wasnich R, Skag A, Hiltbrunner V, Wilson K, Schimmer RC, Miller PD. Safety and tolerability of oral daily and intermittent ibandronate are not influenced by age. *J Rheumatol* 2005; 32 (10): 1968–1974.
- Epstein S, Zaidi M. Biological properties and mechanism of action of ibandronate: Application to the treatment of osteoporosis. *Bone* 2005; 37 (4): 433–440.
- Felsenberg D, Christiansen C, Czerwinski E, Tanko LB, Burdeska A. Weekly dosing of oral ibandronate is effective in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13 (suppl 1): S16–17.
- Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD. Effect of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241–1249.
- Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, Reginster JY, Recker RR, Hughes C, Lewiecki EM, Felsenberg D, Delmas PD, Kendeler DL, Bolognese MA, Mairon N, Cooper C. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1315–1322.
- McClung M, Wasnich RD, Recker RR, Cauley JA, Chesnut CH 3rd, Ensrud KE, Burdeska A, Mills T. Oral Ibandronate Study Group. Daily oral ibandronate prevents bone loss in early postmenopausal women without osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 11–18.
- 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: 527–533.
- Recker R, Stakkestad JA, Weber T. 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: S 134 Abstr. 1038.
- Reginster JY. Adherence and persistence: Impact on outcomes and health care resources. *Bone* 2006 Feb; 38 (2 Suppl 2): 18–21.
- Reginster JY, Wilson KM, Dumont E, Bonvoisin B, Barret J. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the monthly oral pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (10): 5018–5024.
- Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, Christiansen C, Rowell L, Mairon N, Bonvoisin B, Drezner MK, Emkey R, Felsenberg D, Cooper C, Delmas PD, Miller PD. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate on postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006 Jan 26; (Epub ahead of print).
- Riis BJ, Ise J, von Stein T, Bagger Y, Christiansen C. Ibandronate: a comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1871–1878.
- Tanko LB, Felsenberg D, Czerwinski E, Burdeska A, Jonkanski I, Huges C, Christiansen C. Oral weekly ibandronate prevents bone loss in postmenopausal women. *J Intern Med* 2003; 254: 159–167. The treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1997; 103: 298–307.