

reprint

ročník 4 | 6/2008 | stránka 653–655

Ovlivnění výskytu zlomenin krčku kosti stehenní léčbou ibandronátem

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc. | III. interní klinika 1. LF UK, Praha

Ovlivnění výskytu zlomenin krčku kosti stehenní léčbou ibandronátem

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc. | III. interní klinika 1. LF UK, Praha

Osteoporóza a její komplikace

Osteoporóza (OP) je progresivní systémové onemocnění skeletu charakterizované úbytkem kostní hmoty a poruchami mikroarchitektoniky kostní tkáně s následným zvýšením fragility kostí a zvýšeným rizikem zlomenin. Nejčastější klinickou manifestací osteoporózy jsou zlomeniny těl obratlových. Předpokládá se, že více než 30 % žen mladších než 75 roků a 50 % žen starších než 75 roků má netraumatické zlomeniny těl obratlových.¹

Nejzávažnější komplikací osteoporózy jsou kompresivní zlomeniny těl obratlových, ale především krčku kosti stehenní. Nevertebrální zlomeniny představují kolem 75 % osteoporotických zlomenin zaznamenaných v klinické praxi v USA a se stoupajícím věkem nemocných se jejich počet významně zvyšuje. Počet zlomenin na podkladě osteoporózy významně převyšuje počet akutních příhod způsobených onemocněním koronárního řečiště, mozkových příhod a karcinomu prsu. Počet úmrtí na zlomeninu krčku kosti stehenní je vyšší než počet úmrtí na cévní mozkovou příhodu. Jeden rok po prodělané zlomenině krčku kosti stehenní 80 % nemocných ztratí schopnost být soběstačný, 40 % potřebuje podporu při chůzi, 30 % je celoživotně postiženo a 20 % nemocných zemře. Příčinou smrti je hypostatická pneumonie, proleženiny nebo urosepsy. V České republice stále dochází k nárůstu počtu těchto zlomenin – poslední údaje hovoří o 17 000 zlomeninách za rok. Ve Velké Británii se finanční náklady na osteoporózu za rok počítají na 1,65 miliardy liber. Krček kosti stehenní a jiné nevertebrální zlomeniny jsou hlavní příčinou zvyšujících se nákladů spojených s osteoporózou. Zatímco o zlomeninách proximálního femuru máme přesné údaje, o zlomeninách těl obratlových jsou údaje neúplné.²

Většina vertebrálních, ale i nevertebrálních zlomenin je komplikací osteoporózy a zvyšuje pravděpodobnost následné zlomeniny těla obratlového nebo zlomeniny v jiné lokalizaci. Jednou z významných charakteristik kosti je její pevnost, jež je dána strukturálními vlastnostmi kosti, vyjádřenými geometrií (strukturou) a mikrostrukturou (veličiny, které nelze měřit denzitometricky), a materiálovými vlastnostmi

kosti, vyjádřenými mineralizací a stavem kolagenu (ty je možno měřit denzitometricky). Jak strukturální, tak i materiálové vlastnosti kosti jsou ovlivňovány kostní remodelací. Kostní remodelace musí být úzkostlivě kontrolována ve fyziologickém rozmezí. Vysoký kostní obrát má za následek kost špatně mineralizovanou, se známkami mikropoškození. Nízký kostní obrát vede k hypermineralizaci a hromadění mikrotrhlin. Zvýšený kostní obrát je vyjádřen biochemicky zvýšeným vylučováním CTx (C-terminální telopeptid kolagenu I) a D-pyridinolinu a ukazuje na možné zvýšení rizika zlomenin.

Při pátrání po možné zlomenině proximálního femuru je nutné vědět o rizikových faktorech osteoporózy. Měření kostní denzity vypovídá o množství minerálu v dané oblasti. Hodnotíme proximální femur, což zahrnuje hodnocení velkého trochanteru, krčku kosti stehenní, intershaftu a Wardova trojúhelníku. Jedině denzitometrické údaje týkající se proximálního femuru a krčku kosti stehenní nejlépe vyjadřují riziko možné zlomeniny krčku kosti stehenní. Měření denzity v oblasti páteře sice určuje obsah minerálu v páteři a tím riziko zlomeniny v této oblasti, ale jen nepřímo vypovídá o riziku zlomeniny v oblasti kosti stehenní.

Vedle měření denzity ukazuje rtg vyšetření některé anomální anatomické vztahy, jako je délka krčku kosti stehenní, a četné degenerativní změny v oblasti axiálního skeletu, jako je například skolióza. V anamnéze se zaměřujeme na rodinnou anamnézu, předchozí zlomeniny, tělesnou hmotnost, nikotin a alkohol. Samozřejmě je nutné vyloučit všechny sekundární příčiny osteoporózy.

Farmakoterapie osteoporózy

V současné době se k farmakologické prevenci a léčení osteoporózy užívají jako léky hlavní antiresorpční léky. Jde o tyto kategorie: hormonální léčba, léčba selektivními modulátory estrogenových receptorů, a zejména bisfosfonáty obsahujícími dusík, jako je alendronát, risedronát a ibandronát. Řada klinických studií s perorálními bisfosfonáty (alendronátem, risedronátem a ibandronátem) ukázala, že denní podávání bisfosfonátů zvyšuje kostní denzitu, redu-

kuje kostní obrát a snižuje riziko zlomenin u nemocných s postmenopauzální osteoporózou.³ Bisfosfonáty jsou v současnosti významným lékem, výrazným způsobem snižujícím osteoresorpci a zvyšujícím kostní densitu. Antiresorpční léčba by měla normalizovat kostní obrát bez jeho nadměrného postižení. Léčba bisfosfonáty takový účinek má. Změny v kostní densitě během léčby bisfosfonáty jsou však jen jedním aspektem schopnosti kosti čelit zlomenině. Při výběru léku pro nemocné s osteoporózou bychom vedle změření density měli přihlídnout k výsledkům studií zabývajících se rizikem výskytu nových zlomenin.

Ibandronát

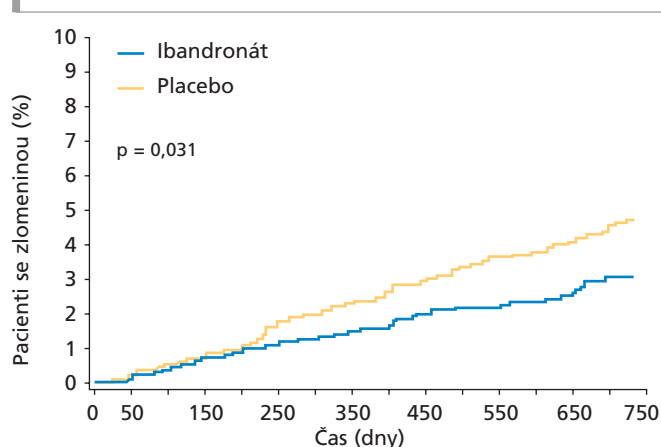
Ibandronát je bisfosfonát, který je účinným inhibitorem aktivity osteoklastů, zvyšuje kostní densitu a udržuje nebo dokonce zlepšuje pevnost a mikroarchitektoniku kosti, je-li podáván kontinuálně nebo intermitentně. Po dvou letech léčby injekčním přípravkem (3 mg) bylo pozorováno očekávané snížení kostního obrátu, kost však měla normální kvalitu a nebyla zjištěna porucha mineralizace.⁴

Velkou výhodou ibandronátu je, že se nyní podává jednou měsíčně v dávce 150 mg perorálně, nebo jednou za tři měsíce v dávce 3 mg intravenózně. V tříleté studii BONE podávání 2,5 mg ibandronátu denně per os významně zvýšilo kostní densitu v páteři a snížilo riziko zlomenin v této oblasti o 62 %.⁵ V populační studii, v níž byl ibandronát porovnáván s placebem, nebylo zaznamenáno snížení výskytu nevertebrálních zlomenin. Studie však neměla dostatečnou statistickou sílu ke zhodnocení vlivu na nevertebrální zlomeniny. Dodatečná statistická analýza ukázala, že ibandronát podávaný denně signifikantně snižuje výskyt nevertebrálních zlomenin o 69 % u podskupiny žen s nejvyšším rizikem pro zlomeniny krčku kosti stehenní – s kostní densitou vyjádřenou T-skóre menším než $-3,0$ SD.

V následné klinické studii s ibandronátem v dávce 150 mg jednou měsíčně podávané perorálně nebo v dávce 3 mg jednou za 3 měsíce podávané intravenózně bylo pozorováno větší zvýšení density než při denním podávání. Ve studii MOBILE bylo u žen, jimž byl podáván ibandronát perorálně jednou měsíčně v dávce 150 mg, zaznamenáno po dvou letech větší zvýšení BMD v oblasti bederní páteře, proximálního femuru a trochanteru ve srovnání s ženami, které užívaly 2,5 mg ibandronátu denně.⁶ Rovněž ve studii DIVA byla po dvou letech intravenózního podávání ibandronátu zjištěna signifikantně vyšší BMD v bederní páteři, proximálním femuru a trochanteru v porovnání s denním podáváním 2,5 mg perorálně. Tyto vyšší hodnoty BMD po vyšších dávkách ibandronátu samozřejmě vyvolávají myšlenku o větším snížení výskytu i nevertebrálních zlomenin.⁷

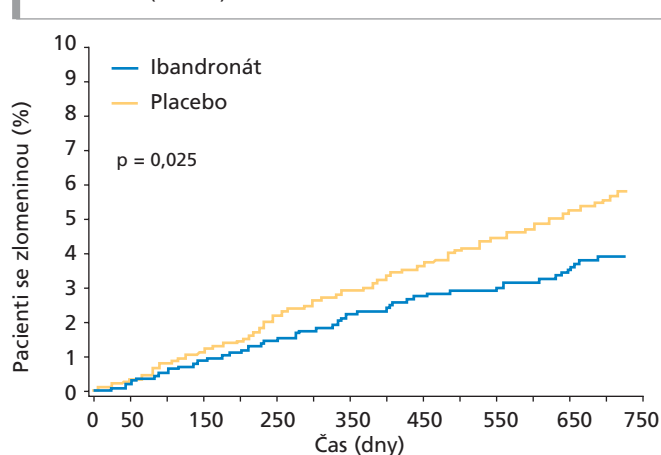
Proto byla provedena analýza několika studií s ibandronátem a nemocní byli rozděleni podle roční kumulativní dávky ibandronátu. Bylo hodnoceno šest klíčových nevertebrálních zlomenin (klíční kost, kost pažní, zápěstí, pánev, krček kosti stehenní a kost stehenní). Tato metaanalýza několika publikovaných studií s ibandronátem zahrnovala 8 719 nemocných. Bylo hodnoceno relativní riziko nové

obrázek 1 Výskyt klíčových nevertebrálních zlomenin během 2 let léčby ibandronátem u nemocných s nejvyšší kumulativní dávkou více než 10,8 mg ibandronátu za rok (Podle 8)

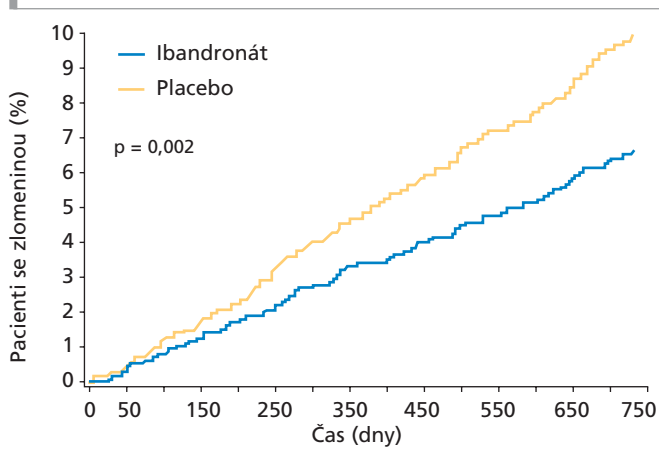


zlomeniny. Skupiny s nejvyšší roční kumulativní dávkou ibandronátu (tj. větší než 10,8 mg – to znamená 150 mg jednou měsíčně per os nebo 3 mg jednou za 3 měsíce intravenózně) vykazují oproti kontrolní skupině (placebo) signifikantní snížení relativního rizika klíčových nevertebrálních zlomenin o 34 %, všech nevertebrálních zlomenin o 29,9 % a všech klinických zlomenin o 28,8 %.⁸ V této skupině byla rovněž výrazně prodloužena doba do vzniku další zlomeniny oproti skupině kontrolní. Studie Harrise, jejíž výsledky byly zveřejněny v tomto roce, tedy ukazuje snížení rizika nevertebrálních zlomenin po ibandronátu podávanému měsíčně nebo čtvrtletně v léčbě postmenopauzální osteoporózy. Ibandronát je lék určený k prevenci a léčbě postmenopauzální osteoporózy, ke snížení rizika vertebrálních zlomenin, ale – jak ukazuje i tato poslední studie – i snížení rizika zlomenin nevertebrálních.

obrázek 2 Výskyt všech nevertebrálních zlomenin během 2 let léčby ibandronátem u nemocných s nejvyšší kumulativní dávkou více než 10,8 mg ibandronátu za rok (Podle 8)



obrázek 3 Výskyt všech zlomenin během 2 let léčby ibandronátem u nemocných s nejvyšší kumulativní dávkou více než 10,8 mg ibandronátu za rok (Podle 8)



Závěr

V současnosti podávané dávky ibandronátu 150 mg jednou měsíčně per os a 3 mg jednou za tři měsíce intravenózně zvyšují densitu v oblasti lumbální páteře signifikantně více než dávka 2,5 mg podávaná denně. Ve skupině nemocných s nejvyšší kumulativní dávkou ibandronátu více než 10,8 mg za rok bylo pozorováno největší snížení relativního rizika nevertebrálních zlomenin, a to u klíčových nevertebrálních zlomenin o 34,4 %, u všech nevertebrálních zlomenin o 29,9 % a u klinických nevertebrálních zlomenin o 28 % ve srovnání se skupinou kontrolní. Studie rovněž ukázala na mnohem delší interval do vzniku nevertebrální zlomeniny ve skupině léčené ibandronátem oproti skupině kontrolní. Ibandronát ve skupině s nejvyšší kumulativní dávkou více než 10,8 mg za rok, to znamená 150 mg jednou měsíčně per os nebo 3 mg jednou za 3 měsíce intravenózně, signifikantně příznivě ovlivnil výskyt nových nevertebrálních zlomenin. Studie Harrise a spol. je tedy další studií, v níž bylo prokázáno snížení rizika nevertebrálních zlomenin po ibandronátu podávaném měsíčně nebo čtvrtletně v léčbě postmenopauzální osteoporózy.

Literatura

- Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285:320–3.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12:989–95.
- Stafford RS, Drieling RL, Hersh AL, et al. National trends in osteoporosis visits and osteoporosis treatment, 1988–2003. *Arch Intern Med* 2004;164:1525–30.
- McClung M, Wanisch RD, Recker R, et al. Oral ibandronate study group. Daily oral ibandronate prevents bone loss in early postmenopausal women without osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:11–18.
- Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241–9.
- Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE Study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:654–61.
- 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.
- Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of nonvertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of metaanalysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin* 2008;24:237–45.
- Delmas PD, 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;54:1838–46.



Leden



Únor



Březen



Duben



Květen



Červen



Červenec



Srpen



Září



Říjen



Listopad



Prosinec



První bisfosfonát, na který stačí myslet pouze **jednou měsíčně**

JEDNOU MĚSÍČNĚ
Bonviva
Acidum ibandronicum
Je jenom jedna

ZÁKLADNÍ INFORMACE O PŘÍPRAVKU BONVIVA® 150 mg tablety

Držitel registračního rozhodnutí: Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/03/265/003, EU/1/03/265/004. **Účinná látka:** Acidum ibandronicum 150 mg ut Natrii ibandronas monohydricus 168,75 mg. **Indikace:** Léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen se zvýšeným rizikem zlomenin. Bylo prokázáno snížení rizika zlomenin obratlů, účinnost na zlomeniny krčku proximálního lemuru nebyla stanovena. **Kontraindikace:** Hypokalcémie, hypersenzitivita na ibandronovou kyselinu nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Dávkování a způsob podávání:** K perorálnímu podání. Doporučená dávka je jedna 150 mg tableta jednou měsíčně. Tableta by měla být užitá každý měsíc ve stejný kalendářní den. **Zvláštní upozornění:** Před zahájením léčby přípravkem musí být upravena hypokalcémie. Stejně by měly být léčeny jiné poruchy kostního a minerálního metabolismu. U všech pacientek je důležitý dostatečný příjem vápníku a vitamínu D. Užívání bisfosfonátů může být spojeno s dysfagií, vznikem ezofagitidy a jícnových nebo žaludečních vředů. Zvýšená opatrnost při současném užívání s NSAIDS. Přípravek není doporučován u pacientek s hodnotami clearance kreatininu pod 30 ml/min. Osteonekróza čelisti byla ojediněle hlášena u pacientů s osteoporózou, kterým byly bisfosfonáty podávány perorálně. Pacienti trpící vzácnými dědičnými problémy intolerance galaktózy, s Lappovým deficitem laktázy nebo při malabsorpci glukózy-galaktózy by neměli tento přípravek užívat. **Těhotenství a laktace:** Přípravek by neměl být podáván během těhotenství a kojení. **Klinicky významné interakce:** **Interakce s potravou:** pacientky by měly před užitím přípravku dodržet celonoční lačnost (alespoň 6 hodin) a neměly by přijímat potravu další hodinu po požití přípravku. **Interakce s ostatními léčivými přípravky:** pacientky by neměly užívat jiný perorální léčivý přípravek alespoň 6 hodin před a 1 hodinu po užití přípravku. Nebyly prokázány interakce s tamoxifinem nebo hormonální substituční terapií (estrogeny). Při podání přípravku současně s H2 blokátory nebo jinými aktivními látkami zvyšujícími pH žaludku je nutná úprava dávkování. **Klinicky významné nežádoucí účinky:** Časté nežádoucí účinky léčivého přípravku (>1/100, ≤ 1/10), které byly zaznamenány ve studiích a jejichž výskyt může dle zkoušejících souviset s léčbou přípravkem: dyspepsie, nevolnost, bolest břicha, průjem, nadýmání, gastroezofageální reflux, bolest hlavy, únava, myalgie, artralgie, vyrážka. Při podávání přípravku byly hlášeny přechodně trvající příznaky chřipkového typu, obvykle ve spojitosti s podáním první dávky. **Dostupná balení:** Bonviva 150 mg 1 nebo 3 tablety. **Podmínky pro uchování:** Žádné zvláštní podmínky uchování. **Poslední revize textu:** 10. 7. 2008.



Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Další informace o přípravku získáte na adrese: Roche, s. r. o., Dukelských hradinů 52, 170 00 Praha 7, tel.: 220 382 111, fax: 220 382 582.

