

NOVINKY V LÉČBĚ POSTMENOPAUZÁLNÍ OSTEOPORÓZY

MUDr. Jiří Jenšovský, CSc.

Osteocentrum ÚVN, Praha

Vzhledem k pandemickému výskytu osteoporózy v celosvětově stárnoucí populaci se do popředí zájmu dostávají otázky adherence (kompliance a perzistence) k terapii. Jedná se typicky o chronickou chorobu a jednou z možností, jak významně zvýšit adherenci k terapii, jsou nové formy léků podávané v delších časových intervalech. V léčbě osteoporózy je zatím nejnovějším postupem z tohoto hlediska podávání 150 mg ibandronátu v 1 tbl. měsíčně. Léčba je velmi dobře tolerována a prokázala významný efekt ve snižování rizika vertebrálních fraktur. V budoucnosti se budeme jistě stále častěji setkávat i s infuzní léčbou osteoporózy, např. právě ibandronátem v ještě delších časových intervalech.

Klíčová slova: compliance, perzistence, adherence, bisfosfonáty, ibandronát.

Med. Pro Praxi 2007; 4(9): 346–347

Osteoporóza je systémové onemocnění skeletu, charakterizované nízkou kostní denzitou a poruchami mikroarchitektury kostní tkáně, které vedou k zvýšené lomivosti kostí. Prodlužující se doba života vede k tomu, že ženy prožijí více než jednu třetinu svého života v postmenopauze. V Evropě se předpokládá, že počet žen ve věku nad 50 let se zvýší mezi roky 1900–2025 o 30–40 % (16). Riziko osteoporotické fraktury pro ženy z této populace je 40 %, tj. podobně jako postižení ischemickou chorobou srdce (10). Z tohoto důvodu se výskyt fraktur krčku femoru, nejnákladnější osteoporotické zlomeniny vůbec, zvýší ve zmiňovaném období téměř trojnásobně. Je proto věnována stále větší pozornost ekonomickým a socioekonomickým parametrům jak samotné osteoporózy, tak i její léčby. Jen v roce 1995 činily přímé náklady USA na osteoporotické zlomeniny celkem 14 miliard dolarů (11). Z tohoto důvodu je také jedním z nejpodstatnějších faktorů smysluplného vynakládání prostředků určených na léčbu pandemie osteoporózy dobrá adherence pacientů k léčbě. Zpráva WHO z roku 2003 (10) vyjmenovává dva druhy faktorů, spojených se špatnou adherencí pacientů v léčbě osteoporózy. Jednak jsou to **faktory vázané na používaný lék**:

- cena léku
- nedůvěra k léku
- nevhodný režim užívání
- nežádoucí účinky
- nevhodná cesta podávání
- vzdálenost lékárny

a jednak jsou to **faktory nesouvisející s podávaným lékem**:

- nepochopení instrukcí
- nespokojenost s ošetřujícím personálem
- nedůsledné kontroly personálem
- podcenění závažnosti problému
- odmítání choroby nebo léčby jako celku

- strach z vedlejších efektů léčby
- nepřiměřená očekávání
- zapomnitelivost
- problémy spojené se specifickou kulturou či náboženstvím.

Jako možná východiska navrhuje WHO zvýšenou edukaci nejen pacientů ale o odborného personálu a používání takových forem léků, které budou adherenci k terapii zvyšovat. Pojem adherence v léčbě chronických chorob, pro které je osteoporóza klasickým modelem, přitom zahrnuje jednak složku **kompliance**, tj. podíl využitých/předepsaných tablet, a jednak složku **perzistence**, tj. doby setrvávání na léčbě. Nízká adherence k léčbě je typická pro chronická, asymptomatická onemocnění např. hyperlipidémii, hypertenzi, diabetes mellitus či právě osteoporózu. Nízká adherence vede k neuspokojivým výsledkům léčby, ohrožuje zdraví i životy pacientů a je významným ekonomickým problémem.

V loňském roce studovaly adherenci pacientů k terapii osteoporózy dvě práce. Autoři první z nich (17) analyzovaly výsledky léčby celkem 18 822 žen s osteoporózou. Tyto ženy byly léčeny buď kalcitonin, estrogény, raloxifenem nebo jednotýdenními bisfosfonáty. Riziko selhání adherence bylo 47 % ve třech měsících, 70 % v prvním roce a 84 % po třech letech. Adherence k jednotýdenním formám bisfosfonátů se při tom významně nelišila od ostatních jednodenních modalit.

Bisfosfonáty jsou zcela základním lékem v léčbě osteoporózy. Jsou velmi vhodným modelem pro posuzování adherence k terapii, protože jsou používány již mnoho let, nabízejí řadu různých biochemických variant a způsobů podávání a byly z tohoto hlediska opakovaně zkoumány. Autoři další studie (1) sledovali adherenci k terapii bisfosfonáty u postmenopauzálních žen a zjistili jen 48 % adherenci. Jednou z příčin tohoto neutěšeného stavu byly praktické po-

tíže spojené s užíváním bisfosfonátů a nutnost časté medikace. To se týkalo jak každodenní tak i týdní formy léků. Předchozí práce ale ukazovaly, že pacienti preferují raději jednotýdenní formy před každodenním užíváním bisfosfonátů (4, 14). Prodloužení intervalu podávání tedy adherenci zlepšuje, tato ale zůstává nadále neuspokojivá. Existují proto oprávněné předpoklady, že příchod nových forem bisfosfonátů s prodlouženým intervalem podávání pomůže dále zlepšit adherenci pacientek k terapii osteoporózy.

V současné době je i ČR k dispozici **ibandronát**, aminobisfosfonát III. generace, který je možné podávat v jedné tabletě měsíčně. Studie **BALTO** (15) porovnávala preference pacientů v průběhu půlroční léčby buď jednotýdenním alendronátem nebo jednoměsíčním ibandronátem. Preference jednoměsíčního podávání se ukázaly být statisticky výsoce významně vyšší ($p = 0,0001$), celkem 66,1 % pacientek preferovalo tento model léčby. Subjektivní preference pacientek ale samy o sobě nemohou zaručit i vyšší adherenci k terapii, a proto byla uspořádána studie **PERSIST** (2). Studie se zúčastnilo celkem 103 center ve Velké Británii a 1 103 pacientek. Po půl roce léčby byla porovnáвана compliance skupiny léčené jednoměsíčními tabletami ibandronátu za současné podpory patientského programu se skupinou léčenou klasicky jednotýdenní formou alendronátu. Zvláštní důraz byl kladen na to, aby byly dodržovány veškeré předpisy a postupy užívané v běžné britské klinické praxi. Výsledkem pozorování byla statisticky výsoce vyšší perzistence k jednoměsíčnímu formátu podávání ($p = 0,0001$). Perzistence byla po půl roce ve skupině léčené ibandronátem 56,6 % a ve skupině léčené alendronátem 38,6 %. V porovnání s terapií jednotýdenním bisfosfonátem došlo tedy při měsíčním režimu aplikace k 47 % relativnímu zlepšení perzistence u podskupiny pacientek léčených ibandronátem. Ani subjektivní preference pacientek ani významné zvýšení perzistence u žen léčených

ibandronátem jednou měsíčně však samy o sobě nestačí. Dalším krokem musí být prokázání „non-inferiority“ nového režimu podávání. Pro tento účel byla provedena studie **MOTION** (3). Jednalo se o jednoróční placebem kontrolovanou studii zahrnující celkem 1 786 žen z celkem 90 center po celém světě a porovnávající efekt léčby jednotýdenním alendronátem 70 mg s jednoměsíčním podáváním 150 mg ibandronátu. Po jednom roce léčby nebyly zjištěny rozdíly v hodnotách nárůstu BMD na páteři, krčku femoru celkově, samotném krčku i trochanteru mezi oběma preparáty. Také z hlediska suprese markerů kostního obratu (CTX resp. P1NP) byly výsledky shodné ve třetím měsíci od zahájení léčby a tento efekt byl udržen do konce studie.

Ibandronát byl testován v **prevenci postmenopauzální osteoporózy** v různých dávkách (2,5 mg denně, 20 mg týdně, 2 mg i. v. každé 3 měsíce) a ve všech těchto studiích byl tolerován stejně dobře jako placebo a byly registrovány významné vzestupy BMD jak na páteři, tak i na krčku kosti stehenní (6, 8, 15).

Pro hodnocení efektu ibandronátu v **léčbě postmenopauzální osteoporózy** se stala studie **BONE** (7). Jednalo se o populaci žen s postmenopauzální osteoporózou a již prodělanými zlomeninami a primárním cílem byl počet pacientek s novými morfometrickými zlomeninami po třech letech. Ibandronát v dávce 2,5 mg denně snížil riziko morfometrické fraktury obratlů o 62 % ($p = 0,0001$). Riziko klinické zlomeniny bylo sníženo o 49 % ($p = 0,012$) a riziko nevertebrálních fraktur o 69 % ($p = 0,013$) u pacientek s BMD krčku femoru pod -3 SD. Část pacientek dostávala ibandronát 12x po sobě 20 mg ob den s následnou 3měsíční pauzou. Po třech letech byla odpovídající snížení rizika obratlových zlomenin o 50 nižší pro morfometrické zlomeniny ($p = 0,0006$), klinické zlomeniny 48 % ($p = 0,014$) a nevertebrální

zlomeniny 37 % ($p = 0,22$). Základními získanými poznatky bylo za prvé to, že ibandronát dokázal snížit riziko nových morfometrických zlomenin obratlů nejvíce ze současných aminobisfosfonátů a za druhé byla poprvé prokázána účinnost antiresorbční léčby bisfosfonátem podávaným v intervalu delším než dva měsíce.

Základní terapeutickou studií s perorálním ibandronátem byla studie **MOBILE** (Monthly Oral Ibandronate in Ladies). Tato studie během dvou let porovnávala efekty různých dávek ibandronátu, z nich jako optimální vyšla dávka 150 mg podávaných 1x měsíčně. Při této dávce došlo po jednom roce k nejvyššímu nárůstu BMD o 4,9 % na páteři a současně i k nejvýznamnějšímu útlumu markerů kostního obratu. K významnému vzestupu BMD došlo i na krčku femoru celkem, samotném krčku i trochanteru (9). Tato data byla potvrzena i po dvou letech (13). Klinickým výstupem této studie bylo uvedení 150 mg tablety ibandronátu užívané 1x měsíčně do osteologické praxe.

Histomorfometrické studie při používání ibandronátu prokázaly po dvou i po třech letech zachování normální struktury kosti a žádné známky poruchy mineralizace (12). Zdá se, že delší pauzy mezi podáváním bisfosfonátu by mohly zachovat fyziologickou remodelaci a reparaci mikropoškození kostní tkáně.

Možné nežádoucí účinky při podávání jednoměsíční tablety ibandronátu zahrnovaly artralgie (5,3–6,6 % vs. 3,5 % v kontrolní skupině), závratě (1,2–2,3 % vs. 1 %) a chřipkovité příznaky (1,3–2,3 % vs. 0,5 %).

Ibandronát je distribuován pod komerčním názvem Bonviva a tablety pro jednoměsíční užívání obsahují 150 mg preparátu. K dispozici jsou balení po jedné nebo třech tabletách. Přípravek je nutné užívat na lačno, zapít čistou vodou a hodinu po jeho

požití nejíst potravu či jiné léky, pacientky by v této době neměly ulehnout (prevence regurgitace). Kontraindikací jsou kromě alergie na přípravek ještě sklon k hypokalcémii a významné omezení renálních funkcí. Podmínkou pro úspěšnou léčbu ibandronátem je vždy, stejně jako u všech bisfosfonátů, dostatečná saturace pacientek kalcie a D vitamínem.

Závěry

1. Osteoporóza je chronickou, často asymptomatickou, chorobou, vyžadující chronickou, řadu let trvající léčbu, s nutností omezujících režimových opatření. Adherence k terapii v těchto klinických situacích je velmi neuspokojivá. Vzhledem k pandemii osteoporózy spojené s prodlužujícím se věkem dožití se stává adherence (kompliance + perzistence) kritickým místem úspěšné terapie. Významným pokrokem na této cestě se stalo zavedení jednoměsíční tablety aminobisfosfonátu III. generace – ibandronátu do léčby osteoporózy. Výhody tohoto schématu podávání ověřily studie BALTO a PERSIST.
2. Dalším cílem, kromě vyšší adherence k terapii, je pochopitelně průkaz „non-inferiority“ vzhledem k referenčnímu terapeutickému schématu. Pro ibandronát se toto podařilo prokázat ve studii MOTION.
3. Základními studiemi posuzujícími terapeutickou účinnost ibandronátu byly BONE a MOBILE, které prokázaly velmi mohutný efekt v zábraně osteoporotických fraktur především na páteři.

MUDr. Jiří Jenšovský, CSc.

Osteocentrum Ústřední vojenské nemocnice
U vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6-Střešovice
e-mail: jiri.jensovsky@uvn.cz

Literatura

1. Carr AJ, Thompson PW, Cooper C. Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis – a cross-sectional survey. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1638–1644.
2. Cooper A, Drake J, Brankin E et al. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once weekly alendronate – results from the PERSIST Study. *Int J Clin Pract*. 2006; 60 (8): 896–905.
3. Cosman F, McClung MR, Rosen C J et al. Rationale and design of the MOTION Study- Monthly oral therapy with ibandronate for osteoporosis intervention. *ASBMR 2007 abstrakt*.
4. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A et al. Compliance and persistence with bisphosphonates dosing regimen among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005; 9: 1453–1460.
5. Emkey R, Koltun W, Beusterien K et al. Patient preference for one-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomised, open label, cross-over trial: the BonivaAlendronate Trial in Osteoporosis/BALTO. *Curr Med Res Opin* 2005; 12: 1895–1903.
6. Felsenberg D, Christiansen C, Czerwinsky E et al. Weekly dosing of oral ibandronate is effective in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; Suppl. 1: S 16.
7. Chesnut Ch III, 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: 1241–1249.
8. McClung M, Wasnich RD, Rocker RR et al. Daily oral ibandronate prevents bone loss in early postmenopausal women without osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 8–11.
9. 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: 1315–1322.
10. Prevention and Management of Osteoporosis. Report of a WHO Scientific Group, Ženeva 2003.
11. Ray NF. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the NOF. *J Bone Miner Res*, 1997; 12: 24–35.
12. Recker RR, Einstein RS, Chesnut CH III et al. Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis. Results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004; 15: 231–237.
13. 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: 654–661.
14. Simon JA, Lewiecki EM, Smith ME et al. Patient preference for once – weekly alendronate 70 mg versus once daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomised, open label, cross over study. *Clin Ther* 2002; 24: 1871–1886.
15. Stakkestad JA, Skag A, Norby A et al. Three monthly intravenous bolus injections: a novel treatment regimen to prevent postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 2002; Suppl: S 17.
16. The sex and age distributions of population. The 1994 revision of the [United Nations global population estimates and projections, New York, United Nations, 1995.
17. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J et al. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos. Int* 2006; 17: 1645–1652.