

Alendronát: účinnost ve spektru metabolických osteopatií

J. ROSA

DC Mediscan, Praha

SOUHRN

Rosa J.: **Alendronát: účinnost ve spektru metabolických osteopatií**

Alendronát je prvním aminobisfosfonátem široce užívaným v léčbě postmenopauzální osteoporózy. Vzhledem k mechanismu účinku spočívajícím v supresi kostní remodelace zprostředkované inhibicí osteoklastické resorpce je jeho efekt zkoumán i u jiných forem osteoporózy (steroidy indukovaná osteoporóza, osteoporóza u mužů), v prevenci osteoporózy u postmenopauzálních žen a u méně častých metabolických osteopatií (Pagetova choroba, primární hyperparatyreóza, stavy po orgánových transplantacích). Článek rozebírá jeho užití v stávajících i potenciálních indikacích a uzavírá, že alendronát je nejpodrobněji prostudovaným bisfosfonátem.

Klíčová slova: alendronát, osteoporóza, metabolické osteopatie

SUMMARY

Rosa J.: **Alendronate: effectiveness in the range of metabolic diseases**

Alendronate is the first aminobisphosphonate widely used for the treatment of postmenopausal osteoporosis. With respect to its mechanism of action based on bone turnover suppression mediated by inhibition of osteoclastic resorption, the effect of alendronate has also been analyzed in other forms of osteoporosis (glucocorticoid-induced osteoporosis, male osteoporosis), prevention of osteoporosis in postmenopausal women as well as in other less frequent metabolic bone diseases (Paget's disease, primary hyperparathyroidism, posttransplant conditions). The article focuses on its use in both current and potential indications, and concludes that alendronate is the best studied bisphosphonate.

Key words: alendronate, osteoporosis, metabolic bone disease

Osteologický bulletin 2007;12(4):166–171

Adresa: MUDr. Jan Rosa, DC Mediscan, Šustova 1930, 148 00 Praha, tel.: 267 090 862, e-mail: rosaj@mediscan.cz

Došlo do redakce: 6. 7. 2007

Přijato k tisku: 9. 10. 2007

Charakteristika

Alendronát je bisfosfonátem druhé generace, jehož molekula obsahuje atom primárně vázaného dusíku.

Alendronát je v České republice dostupný od roku 1996 pod obchodním označením Fosamax® (MSD). Zpočátku pouze ve formě tablet obsahujících 10 mg sodné soli kyseliny alendronové k dennímu užívání, od roku 2001 i ve formě tablet obsahujících 70mg účinné látky k užívání 1x týdně. Alendronát je k dispozici i v generických preparátech: od roku 2004 k dennímu a od roku 2005 i k týdenní podávání.

Indikací k použití alendronátu v České republice je léčba postmenopauzální osteoporózy.

Od roku 2001 je v České republice dostupný alendronát v dávkovacím schématu 70 mg 1x týdně. Terapeutická ekvivalence alendronátu aplikovaného 1x týdně v dávce 70 mg, 35 mg 2x týdně a alendronátu v denní dávce 10 mg byla prokazována srovnáním vlivu jednotlivých terapeutických režimů na náhradní markery účinnosti, tj. na BMD a markery kostní remodelace, v roční dvojité zaslepené multicentrické studii s ženami s postmenopauzální osteoporózou s prodloužením na další rok [1]. Vzestupy BMD a míra suprese kostní remodelace byly mezi různými režimy ekvivalentní. V těchto studiích byl zjištěn obdobný výskyt klinických zlomenin v jednotlivých dávkových skupinách. Placebem kontrolovaná studie prokazující účinnost týdenní

ho podávání alendronátu na snížení rizika fraktur není k dispozici. Totéž však platí i pro další bisfosfonáty registrované v indikaci léčby postmenopauzální osteoporózy: risedronát k podávání jednou týdně a ibandronát podávaný v měsíčních intervalech.

Dalšími možnými indikacemi užití alendronátu, pro něž není preparát v České republice registrován, jsou léčba osteoporózy u mužů, prevence postmenopauzální osteoporózy, léčba kortikosteroidy indukované osteoporózy, léčba Pagetovy choroby. Účinnost preparátu je více či méně prostudována u některých dalších kostních chorob.

Mechanismus účinku

Alendronát je preferenčně vychytáván v místech skeletu, kde probíhá osteoklastická resorpce kosti. Vazba na kostní minerál patří mezi všemi bisfosfonáty k nejpevnějším. Dochází k poklesu osteoklastické resorpce kosti a následkem funkčního spřažení osteoklastů a osteoblastů i k poklesu novotvorby kostní hmoty. Hlavní mechanismus účinku alendronátu na osteoklast je zprostředkován inhibicí farnesylpyrofosfátsyntázy (FFPS) mevalonátové biosyntetické cesty, což vede k inhibici prenylace malých GTP-vázajících proteinů v osteoklastu a následnému zborcení jeho cytoskeletu [2]. Snížení úrovně kostní remodelace jako celku v ideálním případě zastaví pokles objemu kostní hmoty. Zvýšení stup-

ně mineralizace kosti vede ke zvýšení tvrdosti kosti. Tím je dosaženo vyšší pevnosti kosti a snížení rizika zlomenin.

Léčba postmenopauzální osteoporózy

Klinická účinnost alendronátu byla zkoumána řadou klinických studií III. fáze, jejichž cílem byl jak průkaz vlivu na snížení rizika zlomenin tak vlivu na náhradní markery účinnosti – denzitu kostního minerálu (BMD) a markery kostní remodelace.

Účinnost alendronátu v dávce 10 mg jedenkrát denně u postmenopauzálních žen s nízkým množstvím kostní hmoty byla zkoumána ve čtyřech dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích v trvání 2–3 roky.

Vliv na BMD a markery kostní remodelace

Průměrné nárůsty BMD po třech letech léčby ve srovnání s pacientkami užívajícími placebo činily 7–10 % na bederní páteři, 5–6 % na krčku femuru a 7–8 % v trochanterické oblasti. Léčba delší než 3 roky vedla k dalším velmi mírným nárůstům BMD (bederní páteř, trochanterická oblast) nebo její stabilizaci (krček femuru, předloktí, celotělový obsah minerálu).

Léčba alendronátem > 6 měsíců vede k dlouhodobé supresi markerů kostní remodelace na 20–30 % vstupních hodnot [3].

Vliv na výskyt zlomenin

Údaje o účinnosti alendronátu na riziko zlomenin jsou odvozeny ze tří randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií.

- 1) **Sloučená Severoamerická a Mezinárodní studie** s pacientkami s T skóre $\leq -2,5$ SD s či bez existujících zlomenin obratlových těl. Pro potřeby analýzy byly sloučeny tři dávkové skupiny (5 mg po dobu tří let, 10 mg po dobu tří let, 20 mg po dva roky resp. 5 mg třetí rok). Ve srovnání s placebem statisticky méně pacientek léčených alendronátem utrpělo ≥ 1 novou zlomeninou obratlového těla (3,2 % vs. 6,2 %; tj. snížení relativního rizika (RRR) o 48 %) [4].
- 2) **Fracture Intervention Trial – FIT (Vertebral Fracture Study)** – s původně plánovaným tříletým trváním s pacientkami s ≥ 1 existující zlomeninou obratlového těla. V rámci této studie bylo v populaci 2027 pacientek (alendronát, n = 1 022; placebo, n = 1 005) pozorováno ve srovnání s placebem statisticky významné snížení rizika zlomenin obratlových těl (RRR 47 %, primární cíl) a zlomenin distálního předloktí (RRR 48 %). Studie byla předčasně ukončena po uplynutí 2,9 roku, protože bylo dosaženo statistické významnosti ($p = 0,047$) ve snížení výskytu zlomenin proximálního femuru (RRR 51 %) [5].
- 3) Čtyřleté studie **Fracture Intervention Trial FIT (Clinical Fracture Study)** s pacientkami s nízkým množstvím kostní hmoty bez předchozích zlomenin obratlových těl. Studie se účastnilo 4 432 pacientek (alendronát, n = 2 214; placebo, n = 2 218) s osteoporózou nebo hlubším stupněm osteopenie. Primárního cíle, snížení rizika klinických zlomenin, nebylo v této studii dosaženo. Byl však prokázán vliv na snížení rizika zlomenin obratlových těl (RRR 44 %) [6].

V obou studiích FIT byla léčené skupině první dva roky podávána dávka 5 mg denně, která byla ve třetím (resp. čtvrtém) roce léčby zvýšena na dvojnásobek, tj. 10 mg denně.

Léčba alendronátem v trvání 3–4 let byla spojena se snížením rizika vícečetných zlomenin obratlových těl o 78–90 % a s menším poklesem tělesné výšky (rozdíl proti placebu 1,3–3,2 mm).

I další studie – Fosamax International Trial (FOSIT) – prokázala statisticky významné snížení rizika nevertebrálních zlomenin o 47 % ve srovnání s placebem [7].

Metaanalýza zahrnující pacientky ze studií FIT s osteoporózou dle kritérií WHO (BMD T skóre $\leq -2,5$ SD nebo přítomnost osteoporotické zlomeniny obratlového těla a nízké množství kostní hmoty), do níž bylo zařazeno 3 658 pacientek ze studií FIT, které těmito kritériím vyhověly, demonstrovala významné snížení rizika zlomenin obratlových těl, symptomatických zlomenin obratlových těl i zlomenin proximálního femuru po tříleté léčbě (graf 1) [8].

Léčba osteoporózy u mužů

Užívání bisfosfonátů v léčbě mužské osteoporózy v druhé polovině devadesátých let bylo založeno na předpokladu obdobné účinnosti jako u postmenopauzálních žen, potvrzeném několika malými nekontrolovanými observačními studiemi a zdokumentováním jeho efektu na hodnoty BMD [9,10].

Výraznější posun přinesly výsledky randomizované, placebem kontrolované studie publikované v roce 2000 [11] srovnávající vliv 10 mg alendronátu denně a placebo po dobu dvouleté léčby.

Do sledování byli zařazeni muži ve věku 30–90 let (převážná většina z nich byla starší šedesáti let) s primární osteoporózou resp. nízkou hodnotou BMD (T skóre $\leq 2,0$ proximálního femuru nebo bederní páteře podle mužské

Tabulka 1
Incidence morfometrických zlomenin obratlových těl po 24 měsících léčby* – pacienti, kteří dokončili dvouleté sledování. Podle Adachi et. al. (20)

	Placebo	Alendronát
Celkově	4/59 (6,8)	1/143 (0,7)**
Rok 1	1/59 (1,7)	1/143 (0,7)
Rok 2	3/59 (5,1)	0/143 (0,0)
Muži	0/19 (0,0)	0/46 (0,0)
Ženy	4/40 (10,0)	1/97 (1,0)
- premenopauzální	1/17 (5,9)	0/35 (0,0)
- postmenopauzální	3/23 (13,0)	1/62 (1,6)

*Počty pacientů s ≥ 1 morfometrickou zlomeninou obratle/počet pacientů s dostupným digitalizovaným skiagramem páteře (%) ve skupině placebové a kombinované skupině alendronátové (5-, 10- a 2,5/10-mg)

** $p = 0,026$ podle Fisherova exaktního testu

referenční databáze). Třetina mužů měla prevalentní zlomeninu obratle. Mezi cíli studie byly BMD, změna tělesné výšky, zlomeniny obratlů. Vzestupy BMD bederní páteře, proximálního femuru i na celotělovém scanu odpovídaly vývoji pozorovanému při léčbě postmenopauzální osteoporózy.

Léčba alendronátem vedla k významnému snížení výskytu zlomenin obratlových těl hodnocených kvantitativní vertebrální morfometrií: výskyt 0,8 % v alendronátové skupině vs. 7,1 % ve skupině placebové ($p = 0,02$). Výskyt zlomenin obratlových těl hodnocených semikvantitativně byl snížen obdobně, ovšem statisticky nevýznamně. Vliv na nevertebrální zlomeniny nebyl hodnotitelný.

Reakce BMD na léčbu se u hypogonadálních mužů se nelišila od vývoje denzitometrického nálezu mužů s normálními hladinami testosteronu. Nízký počet takových pacientů neumožnil zhodnotit vliv léčby na výskyt zlomenin. Reakce na léčbu hodnocená podle BMD nebyla závislá na věku ani hloubce osteoporózy.

Ze srovnávací studie vyplynul nižší výskyt zlomenin obratlů při užívání alendronátu ve srovnání s alfacalcidolem u mužů s primární osteoporózou [12].

Týdenní aplikace alendronátu v dávce registrované pro léčbu postmenopauzální osteoporózy (70 mg) vede i u mužů k ekvivalentním vzestupům BMD jako dávka 10 mg denně [13].

Uvedené výsledky umožňují konstatovat, že léčba alendronátem zvyšuje hodnoty denzity kostního minerálu u mužů s idiopatickou osteoporózou i u mužů s nízkými hladinami testosteronu a snižuje výskyt zlomenin obratlových těl u osteoporotických mužů [14]. U hypogonadálních mužů má vzhledem k odlišnému mechanismu účinku smysl kombinace substituce testosteronem a aplikace alendronátu [15].

Alendronát je v současné době nejlépe prostudovaným bisfosfonátem i v oblasti mužské osteoporózy. Stejně jako ostatní bisfosfonáty, není alendronát v České republice v indikaci terapie osteoporózy u mužů registrován. Z medicínského hlediska je však jeho užití dostatečně zdůvodněno a plátcí zdravotní péče v případě alendronátu nerozlišují osteoporózu postmenopauzální a mužskou. V praxi je tedy alendronát v léčbě mužské osteoporózy široce užíván, což podporují i jeho efekty na úrovni BMD a markerů kostní remodelace při aplikaci dávky 70 mg jedenkrát týdně [16].

Prevence osteoporózy postmenopauzálních žen

Vliv alendronátu u postmenopauzálních žen do 60. roku věku bez prokázané osteoporózy analyzovala studie zkoumající efekt dávek 2,5 mg a 5 mg na hodnoty BMD. Ve srovnání s placebem vedla dvouletá léčba pětimiligramovou denní dávkou k průměrným nárůstům BMD o 3,5 % na bederní páteři, o 1,9 % na proximálním femuru a o 0,7 % na celotělovém scanu. Na distálním předloktí léčba alendronátem zpomalila pokles BMD. Významné efekty, včetně vysokého procenta pacientek, které na léčbu odpovídaly, byly pozorovány i při aplikaci alendronátu v dávce 2,5 mg denně, která odpovídá čtvrtině současné terapeutické dávky [17].

Ve své době jistě průlomová práce, která nebyla dosud dostatečně doceněna, zkoumala účinky dvou různých intermitentních režimů léčby alendronátem u postmenopauzálních žen (věkové rozmezí 52–70 let) s hodnotami BMD krčku fe-

murů a/nebo bederní páteře < -2 SD bez prevalentních zlomenin obratlových těl. Šlo o aplikaci 20 mg alendronátu jednou týdně resp. o cyklickou léčbu denní dávkou 10 mg po dobu jednoho měsíce následovanou dvouměsíční pauzou. Po roce léčby byly pozorovány významné nárůsty BMD na bederní páteři (+2,2 %, resp. +2,5 %) a krčku femuru (+1,6 %, resp. +1,5 %). Léčba byla v obou případech spojena s významným poklesem kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (–25 %, resp. –28 %) a vylučování N-telopeptidu kolagenu typu I do moči (–40 %, resp. –30 %). Léčba v dávkách třetinových ve srovnání s dávkou terapeutickou tedy významně zvyšuje hodnoty BMD a snižuje markery kostní remodelace.

V době publikace výsledků studie (rok 2000) bylo konstatováno, že uvedené intermitentní režimy léčby osteoporózy mohou být prospěšné v dlouhodobé terapii/prevenzi osteoporózy, především u žen s nižší compliance při soustavném denním užívání. Tato práce předznamenala registraci týdenní dávky alendronátu (2001) a svým způsobem i registraci jiných bisfosfonátů v delších než týdenních intervalech (ibandronát 2006, risedronát 2008/?) [18].

Alendronát v redukováném dávkování tedy dokáže zabránit poklesu BMD u relativně mladších žen v postmenopauze, dosud bez prokázané osteoporózy. V uvedené indikaci však alendronát není v České republice registrován.

Prevence a léčba glukokortikoidy indukované osteoporózy

Roční placebem kontrolovaná studie s pacienty obou pohlaví (věkové rozpětí 17–83 let), kteří užívali glukokortikoidy v průměrné dávce odpovídající 10 mg prednisonu, analyzovala vliv dvou denních dávek alendronátu (5 mg a 10 mg) ve srovnání s placebem. Průměrná změna bederní páteře byla +2,1 % (5 mg denně), resp. 2,9 % (10 mg denně); u pacientů užívající placebo došlo k poklesu o 0,4 %. Významné rozdíly oproti placebo byly zjištěny i na krčku kosti stehenní (+1,2 %, resp. +1,0 % vs. –1,2 %) a celotělovém scanu.

Ačkoli primárním cílem studie bylo ovlivnění BMD bederní páteře, mezi sekundárními cíli (vedle vlivu na BMD proximálního femuru a markery kostní remodelace) bylo i ovlivnění výskytu zlomenin obratlových těl. Po roční léčbě byla celková incidence těchto fraktur statisticky nevýznamně nižší v alendronátových skupinách (2,3 %) nežli skupině placebové (3,7 %). Nebyl zjištěn významný rozdíl ani v jednotlivých podskupinách mužů a premenopauzálních žen. Pouze v podskupině postmenopauzálních žen byl metodikou binárního semikvantitativního hodnocení zjištěn statisticky významný rozdíl ve výskytu zlomenin obratlových těl (4,4 % v alendronátových skupinách, resp. 13,0 % v placebové skupině) [19]. Zhruba polovina pacientů byla sledována v extenzi této studie po dobu dalších 12 měsíců. Na bederní páteři byl zaznamenán trend k dalšímu vzestupu, na krčku femuru byl dosažen vzestup udržen. Po dvouleté léčbě byl v alendronátových skupinách souhrnný výskyt zlomenin obratlových těl ve srovnání s placebem významně nižší: 0,7 % versus 6,8 % (rozdíly v procentuální incidenci oproti údajům uvedeným výše jsou zřejmě způsobeny skutečností, že jde o analýzu pouze těch pacientů, kteří dokončili dvouleté sledování (tzv. completers); nejde o analýzu

podle léčebného záměru /intention to treat/ [20]: *tabulka 1*.

Prerušení léčby alendronátem je u pacientů užívajících ≥ 6 mg prednisonu denně spojeno s rychlým poklesem BMD [21].

Léčba postmenopauzálních žen inhalačními steroidy (ekvivalent dávky ≥ 800 $\mu\text{g}/\text{den}$) je spojena s poklesem BMD ($-0,80$ % na bederní páteři, $-0,51$ % na krčku femuru). Léčba alendronátem vedla u těchto pacientek k vzestupu BMD o $2,99$ % (bederní páteř), resp. o $0,97$ % (krček femuru) [22].

S ohledem na velmi špatnou biologickou dostupnost bisfosfonátů je vhodné zmínit i skutečnost, že pacienti s Crohnovou chorobou reagovali na léčbu alendronátem adekvátním vzestupem BMD i supresí markerů kostní remodelace, což svědčí pro neporušené vstřebávání u této choroby [23].

Léčba Pagetovy choroby

Patologicko-anatomickým základem Pagetovy choroby je lokalizovaná porucha kostní remodelace, při níž v postižených místech skeletu dochází k hyperplázii a hypertrofii osteoklastů s následkem vystupňované kostní resorpce. Ta je následována překotnou novotvorbou kostní hmoty, jejíž dez-

organizovaná hypervaskularizovaná mikroarchitektonika je biomechanicky málo kompetentní. Postižené úseky kosti jsou náchylné k deformitám a frakturám. Účinná terapie by měla redukovat osteoklastickou kostní resorpci a vést k úlevě od symptomů a snížení rizika komplikací, především zlomenin.

Stávající doporučení pro léčbu Pagetovy choroby zahrnují i aplikaci alendronátu v dávce 40mg denně po dobu 6 měsíců. Opakování kúry je indikováno při opětovném vzestupu celkové aktivity alkalické fosfatázy (ALP) nad horní hranici normálního referenčního rozmezí nebo (není-li dosaženo poklesu do normálního referenčního rozmezí) při vzestupu o > 25 % nad dosaženou nejnižší aktivitu ALP [24]. Tento postup je odvozen od výsledků severoamerické studie, kdy při uvedeném dávkování 63 % pacientů dosáhlo biochemické remise, tj. normálních hodnot ALP [25].

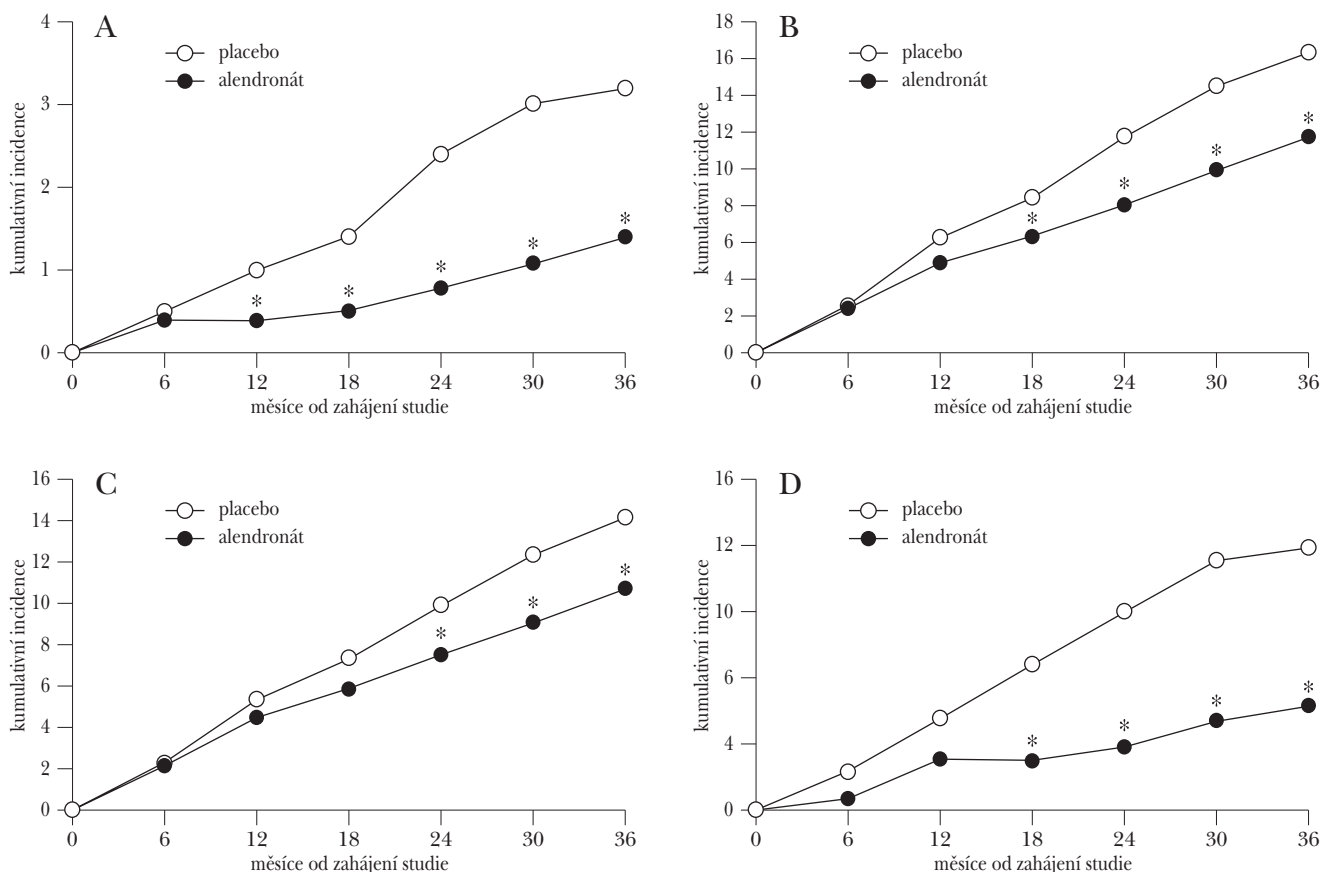
Stavy po orgánových transplantacích

U pacientů po orgánových transplantacích je běžným jevem rychlý úbytek BMD, který odráží snížený stupeň mineralizace doprovázející vysokou kostní resorpci s nedostatečně vystupňovanou kostní novotvorbou i reálný úbytek

Graf 1

Léčba alendronátem a relativní snížení rizika (RRR) symptomatických zlomenin obratlových těl (A), všech klinických zlomenin (B), nonvertebrálních zlomenin (C) a zlomenin proximálního femuru (D). Dávka alendronátu 5 mg denně (měsíce 0–24) resp. 10 mg denně (měsíce 25–36).

*Statisticky významný rozdíl alendronát vs. placebo ($p < 0,05$)



kostní hmoty. Tento pokles je nejrychlejší v prvních šesti měsících po transplantaci. V dalším období, v závislosti na snížení dávek imunosupresiv (především kortikosteroidů a cyklosporinu), se pokles BMD zmírňuje, případně se ukazuje jako částečně reverzibilní. Při selhání srdce, jater a ledvin dochází specifickými patofyziologickými procesy k ovlivnění metabolismu kosti a minerálu ještě v předtransplantačním období [26]. Při výběru léčby a hodnocení její účinnosti je na místě uvažovat jak typ orgánového selhání a s tím související změny metabolismu kostní hmoty, tak časový faktor, tedy odstup od transplantace.

Především v časném posttransplantačním období je zdokumentováno vysoké riziko zlomenin. Řada pacientů utrpí zlomeniny bez ohledu na normální pretransplantační hodnoty BMD, přičemž t.č. nejsou identifikovány klinické faktory spolehlivě predikující riziko zlomeniny na individuální úrovni. Všichni pacienti po transplantaci jsou kandidáty účinné léčby, která dokáže pokles BMD zmírnit či zvrátit.

Osmiměsíční studie (6 měsíců léčby zahájené 2 měsíce po transplantaci) s 25 pacienty po transplantaci srdce srovnávala s vývojem BMD v kontrolní skupině vliv léčby alendronátem 10mg denně, s nebo bez doprovodného programu spočívajícího v posilovacím cvičení. Kombinace alendronátu a cvičení ovlivňovala BMD bederní páteře, krčku femuru a celotělový obsah minerálu účinněji než samotné užívání alendronátu [27].

Roční studie s 149 pacienty po transplantaci srdce srovnávala efekt léčby alendronátem 10mg denně a kalcitriolem 0,50 µg denně. V léčených skupinách byl – ve srovnání s kontrolní (ovšem nerandomizovanou) skupinou po transplantaci neléčených pacientů – zaznamenán minimální trend k poklesu BMD bederní páteře a proximálního femuru. Incidence zlomenin obratlových těl byla 3,6 % v kalcitriolové a 6,8 % v alendronátové skupině – oproti 13,6 % ve skupině referenční. Tyto numerické rozdíly nebyly statisticky významné [28].

K poklesu BMD v prvním roce dochází u pacientů po transplantaci ledvin i přes standardní suplementaci aktivním metabolitem vitamínu D [29].

U 35 pacientů > 12 měsíců (v průměru 42–49 měsíců) po transplantaci ledviny byl podáván alendronát 10 mg denně nebo kalcitriol 0,5 µg denně. Léčba alendronátem i kalcitriolem vedla k významně vyšším nárůstům BMD bederní páteře (+8 % resp. +7 %) ve srovnání s kontrolami. Změny BMD krčku femuru se mezi jednotlivými skupinami nelišily, ale v alendronátové skupině byl zaznamenán významný trend k vzestupu [30].

40 pacientů > 18 měsíců po transplantaci ledviny (v průměru 61 měsíců po transplantaci) užívalo alendronát 10 mg denně v kombinaci s kalcitriolem 0,5 µg denně nebo samotný kalcitriol. BMD bederní páteře a krčku femuru byla v kalcitriolové skupině stabilní. Ve skupině užívající vedle kalcitriolu i alendronát byl zaznamenán významný vzestup BMD (5 % na bederní páteři i krčku femuru) [29].

117 pacientů po prodělané transplantaci ledvin užívalo alendronát 10 mg denně nebo kalcitriol 0,25 µg denně. Léčba byla v obou skupinách zahájena v relativně dlouhém odstupu po transplantaci (7,1 roku ve skupině alendronátové resp. 9,6 roku ve skupině kalcitriolové. Dvanáctiměsíční léčba vedla k významným nárůstům BMD na bederní páte-

ři (+4,2 % při léčbě alendronátem, +2,0 % při léčbě kalcitriolem) i krčku femuru (+3,3 % v obou skupinách). Rozdíly mezi léčenými skupinami nebyly významné [31].

Zdá se, že přínos léčby v prvních 6–12 měsících po transplantaci patrně převyšuje potenciální rizika (především rozvoj adynamické kostní choroby u pacientů po transplantaci ledvin). Bisfosfonáty by však měly být užívány pokud možno po co nejkratší dobu při současném monitoringu biochemických parametrů metabolismu kosti. [32].

Primární hyperparatyreóza

Osteoporóza je u pacientů s primární hyperparatyreózou (pHPT) běžným zjištěním [33]. Akcelerovaná endokortikální resorpce a intrakortikální porozita vede k poklesům BMD skeletu tvořeného především kortikální kostí. Přesto, že kostní remodelace může být zvýšena na několikanásobek normálních hodnot, je trámčitá kost postižena relativně méně. Prokázaná osteoporóza je u pacientů s pHPT indikací k chirurgické intervenci; paratyroidektomie vede k výrazným vzestupům BMD [34].

Primární HPT je charakterizována sníženou citlivostí buněk příštítných tělísek k sérovému vápníku, což vede k zpětnovazebnímu udržování vyšších hladin sérového vápníku [35]. Aplikace bisfosfonátů vyvíjející tlak na pokles kalcémie může vést k nežádoucímu kompenzatornímu vzestupu parathormonu [36] či dokonce k dalšímu růstu adenomu příštítného tělíska [37].

I v případě alendronátu aplikovaného v dávce 10 mg denně byl u pacientů s pHPT krátkodobý [38] nebo přetrvávající [39] vzestup sérového parathormonu pozorován.

Léčba alendronátem podle předpokladů vede k vyšším vzestupům BMD na bederní páteři ve srovnání s neléčenými pacienty. Změny BMD skeletu tvořeného převážně kortikální kostí (krček femuru) se od kontrolních skupin neliší [40] nebo jsou vzestupy při léčbě alendronátem relativně nižší [39].

Léčba alendronátem je spojena s významnými poklesy většiny markerů kostní remodelace [38–40].

Léčba alendronátem může být uvážena u pacientů s mírnou pHPT, kteří nejsou vhodnými kandidáty k chirurgickému řešení a přitom jsou ohroženi progresí osteoporózy a/nebo zlomeninami.

Závěr

Alendronát je široce užívaným lékem, který u pacientek s postmenopauzální osteoporózou snižuje výskyt zlomenin obratlových těl a některých nevertebrálních zlomenin, včetně zlomenin proximálního konce kosti stehenní.

Jeho účinek je podrobně zdokumentován u řady méně častých metabolických osteopatií. U většiny z nich přínos léčby alendronátem převyšuje potenciální rizika.

Snad ještě více než u primární osteoporózy je v těchto případech nutno monitorovat jeho působení na kostní metabolismus a výsledkům přizpůsobit výši dávek a trvání léčby.

Literatura

1. The alendronate once-weekly study group. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002;17:1988–1996.
2. van Beek ER, Cohen LH, Leroy IM et al. Differentiating the mechanisms of anti-resorptive action of nitrogen containing bisphosphonates. *Bone* 2003;33:805–811.

3. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3109–3115.
4. Liberman YA, Weiss SR, Bröll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437–1443.
5. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535–1541.
6. Cummings SR, Black DM, Thompson TE, 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;280:2077–2082.
7. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporos Int* 1999;9:461–468.
8. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118–4124.
9. Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A, et al. Alendronate treatment in men with primary osteoporosis: a three-year longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 2003;73:133–139.
10. Ho YV, Frauman AG, Thomson W, Seeman E. Effects of alendronate on bone density in men with primary and secondary osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:98–101.
11. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604–610.
12. Ringe ID, Faber H, Dorst A. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5252–5255.
13. Greenspan S, Field-Munves E, Tonino R, et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1044–1052.
14. Ringe JD, Orwoll E, Daifotis A, Lombardi A. Treatment of male osteoporosis: recent advances with alendronate. *Osteoporos Int* 2002;13:195–199.
15. Shimon I, Eshed V, Doolman R. Alendronate for osteoporosis in men with androgen-repleted Hypogonadism. *Osteoporos Int* 2005;16:1591–1596.
16. Miller PD, Schnitzer T, Emkey R, et al. Weekly oral alendronic acid in male osteoporosis. *ClinDrug Invest* 2004;24:333–341.
17. Hosking DH, Chilvers CED, Christiansen C, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med* 1998;338:485–492.
18. Rossini M, Gatti S, Girardello S, et al. Effects of two intermittent alendronate regimens in the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2000;27:119–122.
19. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TS. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292–299.
20. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids. A randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:202–211.
21. Emkey R, Delmas PD, Goemaere S, et al. Changes in bone mineral density following discontinuation or continuation of alendronate therapy in glucocorticoid-treated patients. A retrospective, observational study. *Arthritis Rheum* 2003;48:1102–1108.
22. Lau EMC, Woo J, Chan YH, Li M. Alendronate for the prevention of bone loss in patients on inhaled steroid therapy. *Bone* 2001;29:506–510.
23. Cremers SCLM, van Hozegand R, Bänffer D, et al. Absorption of the oral bisphosphonate alendronate in osteoporotic patients with Crohn's disease. *Osteoporos Int* 2005;16:1727–1730.
24. Siris ES, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ. Medical management of Paget's disease of bone: indications for treatment and review of current therapies. *J Bone Miner Res* 2007;21: 94–98.
25. Siris ES, Weinstein RS, Altman R, et al. Comparative study of alendronate vs. etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:961–967.
26. Cohen A, Shane E. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. *Osteoporos Int* 2003;14:617–630.
27. Braith RW, Magyari PM, Fulton MN, et al. Resistance exercise training and alendronate reverse glucocorticoid-induced osteoporosis in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1082–1090.
28. Shane E, Addesso V, Namerow PB, et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2004;350:767–776.
29. Giannini S, D'Angelo A, Carraro G, et al. Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients. *J Bone Miner Res* 2001;16:2111–2117.
30. Koc M, Tuglular S, Arian H, Ozener C, Akoglu E. Alendronate increases bone mineral density in long-term renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2002;34:2111–2113.
31. Jeffery JR, Leslie WD, Karpinski ME, Nickerson PW, Rush DN. Prevalence and treatment of decreased bone density in renal transplant recipients: a randomized prospective trial of calcitriol versus alendronate. *Transplantation* 2003;76: 1498–1502.
32. Cohen A, Sambrook P, Shane E. Management of bone loss after organ transplantation. *J Bone Miner Res* 2004;19:1919–1932.
33. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med*. 1999;341:1249–1255.
34. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan G, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5353–5361.
35. Brown EM. The pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002;17(Suppl 2):N24–N29.
36. Adami S, Mian M, Bertoldo F, et al. Regulation of calcium-parathyroid hormone feedback in primary hyperparathyroidism: effects of bisphosphonate treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33:391–397.
37. Strewler GJ. A 64-year-old woman with primary hyperparathyroidism. *JAMA* 2005;293:1772–1779.
38. Parker CR, Blackwell PJ, Fairbairn KJ, Hosking DJ. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 4482–4489.
39. Rossini M, Gatti D, Isaia G, et al. Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2001;16:113–119.
40. Chow CC, Chan WB, Li JKY et al. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 581–587.