

Účinnost a bezpečnost dlouhodobé terapie bisfosfonáty u postmenopauzální osteoporózy

P. HORÁK

III. interní klinika, FN a LF Olomouc

SOUHRN

Horák P.: Účinnost a bezpečnost dlouhodobé terapie bisfosfonáty u postmenopauzální osteoporózy

Data prokazující účinnost bisfosfonátů v prevenci zlomeniny u postmenopauzální osteoporózy pokrývají období 3–5 let. Pro delší dobu podávání neexistuje dostatek údajů, které by snížené riziko prokazovaly zejména v ne-vertebrálních oblastech. Dle dostupných údajů dochází při dlouhodobé terapii bisfosfonáty ke kontinuálnímu nárůstu kostní denzity v oblasti bederní páteře, zatímco v oblasti proximálního femuru se ustaluje určité plato. Po dobu podávání jsou také suprimovány biochemické ukazatele kostního obratu. Přerušení terapie bisfosfonáty vede k postupnému nárůstu kostní resorpce, rychlost nárůstu se liší dle jednotlivých typů preparátů. Při vysazení bisfosfonátů dochází k poklesu kostní denzity, i zde se situace liší mezi jednotlivými preparáty. Riziko zlomenin však zůstává přinejmenším v průběhu prvního roku snížené, a to zejména u vysoce compliantních pacientek. Bezpečnost dlouhodobé terapie bisfosfonáty je poměrně dobrá; případy popisující výrazné snížení kostní formace vedoucí ke zhoršení mechanických vlastností kostí jsou spíše kazuistické, je jim však třeba věnovat pozornost. Riziko osteonekrózy čelisti je v případě postmenopauzální osteoporózy poměrně nízké, nicméně i zde je třeba při plánování dlouhodobé terapie bisfosfonáty zajistit sanaci chrupu. Dlouhodobá terapie musí být zvažována individuálně dle hodnocení rizika zlomeniny na konci 3–5 leté periody úvodní léčby při zvážení všech případných rizik a benefitů.

Klíčová slova: osteoporóza, bisfosfonáty, alendronát, risedronát, ibandronát, zoledronát, dlouhodobá léčba, účinnost, bezpečnost

SUMMARY

Horák P.: Efficacy and safety of long-term bisphosphonate therapy in postmenopausal osteoporosis

Data proving the efficacy of bisphosphonates in preventing postmenopausal osteoporotic fractures cover a period of 3–5 years. For longer periods of administration, there are no sufficient data confirming a decreased risk, especially in non-vertebral areas. According to the available evidence, long-term bisphosphonate therapy results in a continuous increase in bone density in the lumbar spine region. However, a certain plateau is observed in the proximal femur region. Moreover, biochemical bone turnover markers are also suppressed during the administration. If bisphosphonate therapy is interrupted, bone resorption gradually increases at various rates, depending on the types of individual preparations used. Bisphosphonate withdrawal leads to decreases in bone mineral density, once again depending on the preparations. However, the risk of fractures remains decreased, at least during the first year and especially in highly compliant female patients. Long-term bisphosphonate therapy is relatively safe. Although only a few case reports have stated significant decreases in bone formation, these must be taken into consideration. In postmenopausal osteoporosis, the risk of osteonecrosis of the jaw is relatively low. However, this must be considered when planning long-term bisphosphonate therapy. Long-term therapy must be considered individually, according to the fracture risk assessment at the end of 3–5-year initial therapy and bearing in mind all potential risks and benefits.

Keywords: osteoporosis, bisphosphonates, alendronate, risedronate, ibandronate, zoledronate, long-term therapy, efficacy, safety

Osteologický bulletin 2009;14(3):101–107

Adresa: Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc., III. interní klinika FN a LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 6, 772 00 Olomouc, Česká republika, e-mail: horakp@fnol.cz

Došlo do redakce: 23. 7. 2009

Přijato k tisku: 12. 8. 2009

Úvod

Osteoporóza je časté metabolické onemocnění skeletu spojené s velkou zdravotní a ekonomickou zátěží jednotlivce i společnosti. Díky prodlužující se střední délce života populace v rozvinutých zemích se rovněž prodlužuje doba zvýšeného rizika osteoporotických fraktur. Takřka jedna třetina žen utrpí během života alespoň jednu osteoporotickou zlomeninu. Hlavní příčina tohoto stavu, postmenopauzální osteoporóza, se stává významným zdravotním i sociálním problémem. Léčba osteoporózy a osteoporotických

fraktur představuje navíc i nemalou ekonomickou zátěž společnosti. U řady léků byla prokázána účinnost ve snižování rizika vertebrálních i periferních fraktur u žen s postmenopauzální osteoporózou. Většina léků byla podrobně studována ve 3–5 letech randomizovaných, dvojité slepých a placebem kontrolovaných klinických studiích většinou u starších žen (nad 65 let věku) s vyšším rizikem zlomeniny. Klesající používání hormonální substituce u postmenopauzálních žen v odpovědi na některá varovná data z klinických studií [1,2] však vede k zvýšenému používání jiných antiresorpčních

léků i v mladší populaci raně postmenopauzálních žen. Stále častěji jsou nemocné a jejich lékaři konfrontováni s otázkou potřeby, účinnosti a bezpečnosti dlouhodobé antioporotické terapie. Na druhou stranu chybí ve větší míře data o dlouhodobé účinnosti i bezpečnosti antiresorpčních léků.

Bisfosfonáty představují skupinu léků, která má již řadu let pevné postavení v léčbě postmenopauzální osteoporózy a také dalších závažných kostních chorob (Pagetova choroba, kostní metastázy nádorů, kostní postižení u mnohočetného myelomu). Bisfosfonáty jsou analoga pyrofosfátu (P-O-P), která se používají v léčbě chorob spojených se zvýšenou kostní resorpcí a se ztrátou kostní hmoty. Mají podobné vlastnosti zejména z hlediska farmakokinetiky. Inhibují kostní resorpci prostřednictvím svého účinku na osteoklasty a jejich prekursorů. Pevně se váží na kostní hydroxyapatit pomocí chemické struktury zvané pro její vysokou afinitu k hydroxyapatitu „kostní háček“ a v kostech se rovněž dlouhodobě akumulují. Na základě molekulárního mechanismu působení a chemické struktury lze bisfosfonáty dělit do dvou skupin: aminobisfosfonáty obsahují v molekule dusík a bisfosfonáty neobsahující dusík. Každá skupina indukuje apoptózu jiným mechanismem. Aminobisfosfonáty tak činí prostřednictvím inhibice intracelulární mevalonátové cesty syntézy cholesterolu a izoprenylací proteinů. Dusíkaté bisfosfonáty inhibují v osteoklastech syntézu cholesterolu prostřednictvím blokace enzymu farnesylpyridofosfát syntázy [3]. To v konečném důsledku vede k zániku aktivní zóny osteoklastu anglicky zvané „ruffled border“, k inaktivaci a apoptóze této buňky. Bisfosfonáty neobsahující molekulu dusíku pak působí prostřednictvím cytotoxických metabolitů ATP analog. Velmi potentní aminobisfosfonáty (kyselina ibandronová, kyselina zoledronová) stimulují rovněž tvorbu recentně popsáno analogu ATP ApppI [4]. ApppI inhibuje mitochondriální ADP/ATP translokázu a způsobuje apoptózu osteoklastů. Tyto nálezy přinášejí nový pohled na mechanismus účinku aminobisfosfonátů třetí generace, které tedy mohou zřejmě působit jak prostřednictvím inhibice mevalonátové cesty, tak blokádou mitochondriální ADP/ATP translokázy, čímž se rovněž podílí na apoptóze [4].

Dle cesty podání lze bisfosfonáty používané v léčbě osteoporózy rozdělit na léky podávané pouze perorálně (alendronát, rizedronát), parenterálně (kyselina zoledronová) a na bisfosfonáty s možností obojího podání (ibandronát) [5].

Dlouhodobá účinnost bisfosfonátů:

Většina registračních studií bisfosfonátů zahrnovala období 3–4, maximálně pěti let léčby kontrolované placebem. Z těchto studií pochází naprostá většina údajů o účinnosti léčby ve snižování rizika fraktur. Na studii III. fáze v mnoha případech navazují různé koncipované extenze, které však bohužel ve většině případů již postrádají dostatečnou statistickou sílu prokázat přetrvávající účinnost ve snižování incidence fraktur. Poskytují však náhled na změny kostní denzity, ovlivnění biochemických parametrů kostního obrátu a údaje o dlouhodobé bezpečnosti. Některé studie se také zabývaly vývojem rizika zlomenin, kostní denzity a osteomarkerů po vysazení bisfosfonátů. Na příkladech čtyř zástupců léčivé skupiny lze ukázat data známá v současnosti.

Alendronát

Dle základních registračních, placebem kontrolovaných studií (FIT1, FIT2) v trvání 3 a 4 roky léčba alendronátem snižuje riziko vertebrálních fraktur o 44–47 %, zlomenin proximálního femuru o 51 % a riziko fraktur distálního předloktí o 48 % [6,7,8]. Tříletá léčba alendronátem v dávce 10 mg denně vede k nárůstu BMD o 8,8 % v oblasti bederní páteře a o 5,9 % v oblasti proximálního femuru [7]. Alendronát snižuje hladinu ukazatelů kostní resorpce o 50–80 % [9,10].

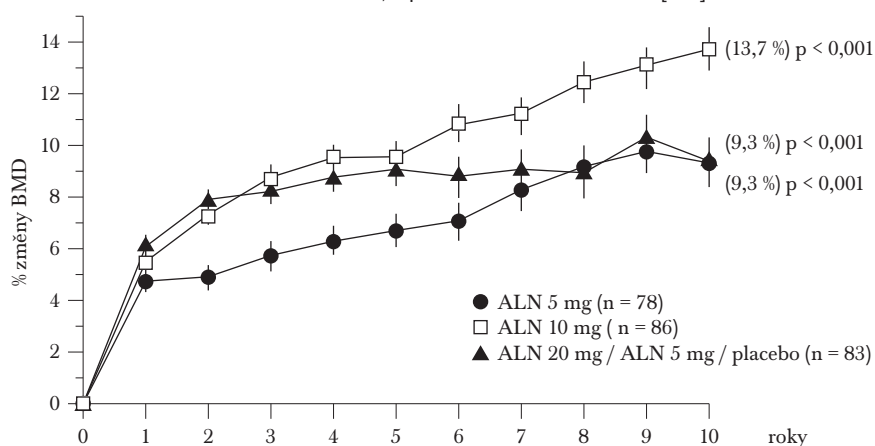
Do extenzních studií vstupovalo 994 žen [7], 350 žen bylo sledováno 7 let [11] a 247 10 let [12]. Pacientky užívaly 10 či 5 mg alendronátu denně, popřípadě 20 mg denně, následované 5 mg a pak 4 roky podávání placeba. Studie hodnotily primárně kostní denzitu, která se v oblasti bederní páteře kontinuálně zvyšuje (+13,7 % po 10 letech při podávání 10 mg denně, obr. 1), zatímco v oblasti proximálního femuru dosahuje po 3 letech určitého, dále se nezvyšujícího platu, a kostní markery, které zůstávají dlouhodobě potlačeny [8,11]. K signifikantnímu nárůstu BMD docházelo i ve sku-

pině dlouhodobě léčené menší dávkou alendronátu, než bývá běžně doporučováno (5 mg denně).

Ačkoliv incidence fraktur byla během dlouhodobého podávání mírně vyšší než v prvních třech letech terapie, nelze v tomto ohledu jednoznačně posoudit dlouhodobou účinnost léku, jelikož klinická i radiografická data ohledně výskytu zlomenin byla hodnocena jako součást hodnocení bezpečnosti, nikoliv efektu.

Studii Fracture Intervention Trial (FIT) následovala rovněž 5 letá extenze (studie FLEX), do které bylo zahrnuto 1 099 žen sledovaných v průměru 8,6 roku [13]. Většina žen užívala v průměru 1,9 roku (1–3 roky) nezalespený alendronát bez ohledu na to,

Obr. 1
Kontinuální nárůst BMD v oblasti L páteře při desetileté terapii 10 mg alendronátu denně, upraveno dle Bone et al [12]



zda byly původně v placebové či aktivní skupině. Následovala randomizovaná, dvojitě slepá extenze srovnávající dvě skupiny, z nichž první pokračovala v léčbě alendronátem, ve druhé skupině byla léčba ukončena. V soustavně léčené skupině byl patrný pozitivní efekt na BMD, riziko morfometricky hodnocených vertebrálních ani nevertebrálních zlomenin nebylo ve skupině léčené 5 let s následnou přestávkou zvýšené, riziko klinicky manifestních vertebrálních zlomenin bylo sníženo v soustavně léčené skupině [6]. Je třeba si ale uvědomit omezenou výpovědní hodnotu této studie, byly zařazeny rovněž pacientky s osteopenií, řada nemocných studií nedokončila, což významně oslabuje její statistickou sílu, mezi zaslepenou randomizovanou extenzí a studií FIT byla nekontrolovaná fáze a data ohledně účinnosti byla publikována zatím pouze formou kongresových abstrakt [14,15].

Rizedronát

Rizedronát v dávce 5 mg denně snížil v obou větvích tříleté registrační studii VERT-NA a VERT-MN (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy) riziko nových zlomenin obratlů o 61–65 % po prvním roce, tříleté riziko bylo sníženo o 41–49 %. Riziko non-vertebrálních zlomenin bylo sníženo o 39 % v jedné větvi, ve druhé nedosáhlo statistické významnosti. Studie HIP zaměřená na hodnocení rizika fraktur proximálního femuru prokázala 40% snížení jejich incidence ve skupině žen s těžkou osteoporózou v oblasti proximálního femuru ve věku 70–79 let po 2 letech léčby. Rizedronát v těchto studiích rovněž zvyšoval kostní denzitu v bederní páteři o 5,4–5,9 %, u krčku femuru o 1,6–3,1 % a u trochanteru o 3,3–6,4 % [16,17,18].

Mezinárodní větev studie VERT (VERT-MN) následovala dvojitě slepá extenze, kdy 260 žen bylo rerandomizováno k podávání placebo či 5 mg rizedronátu denně po další 2 roky [19]. Na konci pětiletého období bylo všem účastnicím studie nabídnuto dvouleté otevřené podávání rizedronátu. Sedmiletou účast ve studii dokončilo celkem 164 žen.

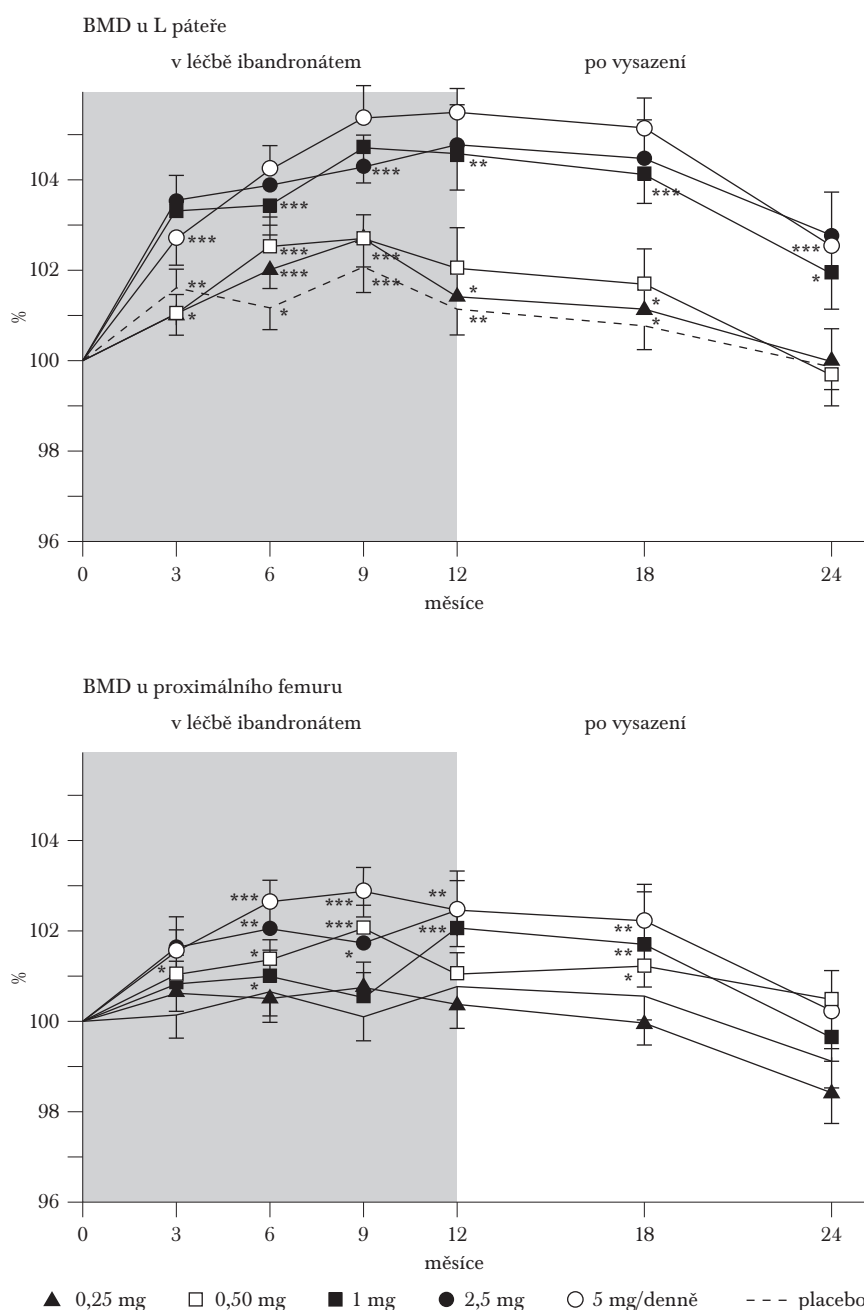
Na konci 2leté extenze (po 5 letech účasti ve studii) byla incidence vertebrálních zlomenin o 59 % nižší ve skupině léčené rizedronátem proti placebo, pětiletá redukce rizika nonvertebrálních zlomenin byla sice 41 %, což však nedosáhlo díky již redukováným počtům zúčastněných nemocných statistické významnosti. V 6. a 7.

roce trvání studie byla incidence vertebrálních fraktur 3,8 %, což se statisticky neliší od incidence v 1.–3., resp. 4. a 5. roce sledování. Počty nonvertebrálních zlomenin byly nízké a srovnatelné s incidencí v letech 0–3 [20].

Po 5 letech se BMD zvýšilo o 9,3 % u páteře a o 2,2 % u krčku femuru proti úvodu (v placebové větvi se BMD navýšilo o 2 % u L páteře a snížilo o 2 % u krčku femuru, $P < 0,05$) [19]. Po 7 letech činil nárůst BMD 11,5 % u L páteře proti navýšení o 6,1 % u nemocných, kterým bylo 5 let podáváno placebo s následnou 2letou terapií rizedronátem. Denzitometrie proximálního femuru při hodnocení po 7 letech nezjistila další významné zvýšení BMD [20].

Obr. 2

Vývoj BMD v oblasti L páteře a proximálního femuru během roční terapie různými dávkami ibandronátu (0,25 mg, 0,50 mg, 2,5 mg, 5 mg denně) a placebem a během roku po jeho vysazení, upraveno dle Ravn et al [31]

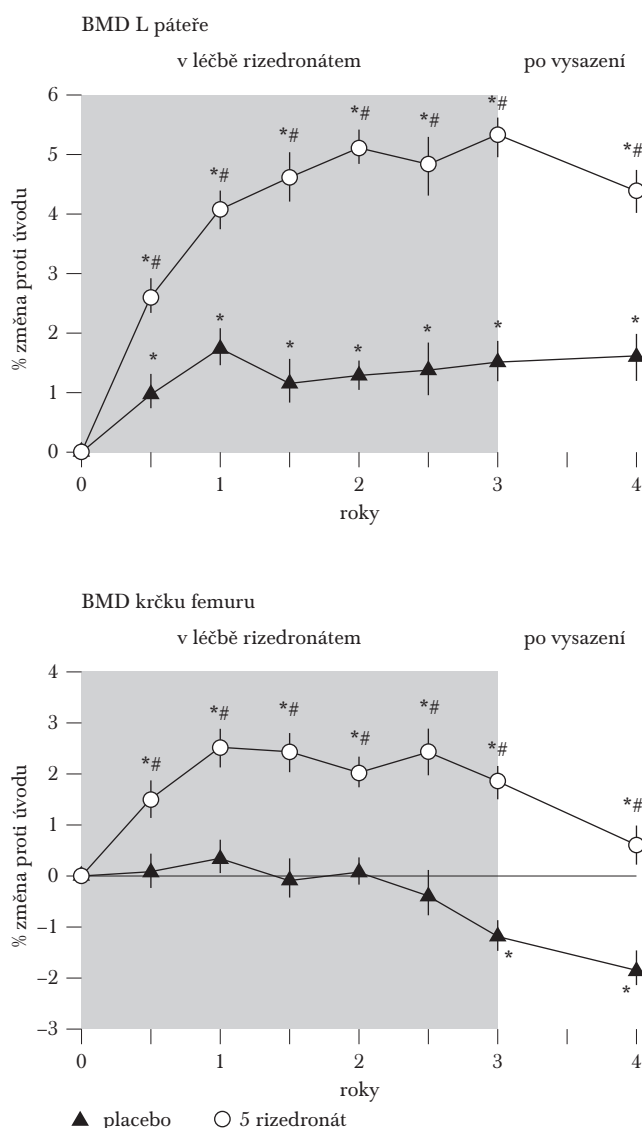


Ibandronát

Ibandronát v dávce 2,5 mg denně po třech letech podávání snižuje riziko vertebrální zlomeniny o 62 % [21,22]. Údaje o účinku ibandronátu na riziko zlomenin proximálního femuru chybí vzhledem k poměrně nízkému průměrnému věku účastnic studie (69 let), kdy ještě není riziko těchto fraktur podstatně zvýšeno. *Posthoc* analýza studie BONE prokázala významnou redukci rizika nevertebrálních zlomenin v podskupině vysoce rizikových nemocných s $T < -3,0$ SD v krčku stehenní kosti. Ve studii byl rovněž prokázán signifikantní nárůst BMD indexu v oblasti L páteře (+6,5 %, respektive +5,7 % pro intermitentní podávání) i proximální-

Obr. 3

Průměrné změny BMD u L páteře a proximálního femuru během 3 let zaslepené léčby rizedronátem 5 mg denně proti placebo následované rokem otevřené léčby pouze vápníkem. Křížek označuje signifikantní změnu proti počátku, hvězdička signifikantní rozdíl mezi placebovou a aktivně léčenou skupinou dle párového t-testu, upraveno dle Watts et al [35].



ho femuru (+3,4 %, +2,9 % pro intermitentní podávání) proti placebo [22]. Vyšší dávky ibandronátu (150 mg měsíčně perorálně či 3 mg 1x 3 měsíce i.v.) signifikantně snižují riziko nonvertebrálních zlomenin dle metaanalýzy osmi randomizovaných studií [23]. Dvouletá studie DIVA s cílem hodnocení non-inferiority intravenózně podaného ibandronátu vzhledem k perorálnímu dennímu (2,5 mg) podávání prokázala signifikantně vyšší nárůstu BMD u L páteře i kyčle u pacientek léčených intravenózním ibandronátem v dávkách 2 mg (po dvou měsících) i 3 mg (po třech měsících) [24,25]. Pacientky, které dokončily dvouleté studie DIVA a MOBILE (non-inferioritní studie), mohly vstoupit do částečně randomizovaných, dvojité slepých [26] i otevřených tříletých extenzí těchto studií [27] s perspektivou dalšího prodloužení sledování. Nemocní užívající 150 či 100 mg ibandronátu měsíčně nebo 3 mg za tři měsíce i.v. či 2 mg co 2 měsíce i.v. v původních studiích pokračují ve stejném dávkovacím schématu dále. Pacientky užívající ve studii MOBILE jiné dávky ibandronátu (2,5 mg denně, či 50 mg + 50 mg ve dvou následujících dnech měsíčně) byly znovu randomizovány k užívání 100 či 150 mg měsíčně, pacientky ze studie DIVA užívající 2,5 mg ibandronátu denně byly rerandomizovány k užívání buď 3 mg 1x za tři měsíce či 2 mg 1x za dva měsíce i.v. V případě perorálně dávkovaného ibandronátu se BMD L páteře dále zvyšovala po dalším roce trvání studie (1,5 a 1,1 % v 150 a v 100 mg větvích) při porovnání s výsledky po 2 letech. V *posthoc* analýze bylo 3 leté zvýšení BMD L páteře signifikantní v obou dávkovacích režimech (7,6 %; $p < 0,0001$ vs. počátek, či 6,4 %; $p < 0,0001$ vs. počátek studie). Obě skupiny dosáhly také nárůstu denzity v oblasti celkového proximálního femuru při srovnání s počátkem (3,4 %, 100 mg; 4,1 %, 150 mg; $p < 0,0001$). Sérový C-telopeptid kolagenu-1 (CTX) byl významně snížen po celou dobu trvání studie a pohyboval se v premenopauzálním rozmezí hodnot. Jedná se zatím o předběžné výsledky, konečná analýza extenzí studie MOBILE a DIVA zatím nebyla publikována *in extenso*.

Kyselina zoledronová

Základní tříleté registrační studie kyseliny zoledronové studie HORIZON PFT (Pivotal Fracture Trial) a HORIZON RFT (Recurrent Fracture Trial) prokázaly 70% redukci rizika vertebrálních, 25% snížení rizika nonvertebrálních zlomenin a 41% snížení rizika zlomenin proximálního femuru a snížení rizika dalších zlomenin po fraktuře krčku femuru [28,29]. Podání tohoto léku také dle výsledků ze studie HORIZON RFT snižuje riziko úmrtí u nemocných po fraktuře krčku femuru o 28 % oproti placebo po třech letech podávání. S klinickým nálezem korelovala i zjištěná hodnota kostní denzity: ve skupině léčené zoledronátem došlo v oblasti celé kyčle po 3 letech k navýšení o 5,5 % (o 3,6 % v krčku femuru) oproti výchozím hodnotám, zatímco u placebo byl zaznamenán pokles o 0,9 % (stejně tak v krčku femuru) oproti stavu před léčbou. Srovnání rozdílů ve změně BMD mezi zoledronovou a placebovou skupinou ukázalo signifikantní změny v lokalitách ($p < 0,001$).

V současné době probíhá dvojité slepá tříletá extenze studie HORIZON-RFT primárně hodnotící změny BMD a sekundárně také incidenci zlomenin.

Změny kostní denzity a markerů kostního obratu po ukončení terapie bisfosfonáty

Při podávání placebo po dobu 2 až 5 let po ukončení léčby alendronátem ve studii FLEX zůstávala kostní denzita v oblasti L páteře stabilní (+8,9 % po 2 letech a +9,8 % po 5 letech podávání placebo oproti hodnotám při vstupu do studie FIT). V oblasti proximálního femuru však došlo k signifikantní poklesu BMD proti hodnotám při ukončení léčby alendronátem, hodnoty však byly stále signifikantně vyšší proti době před zahájením léčby. Po roce účasti v placebovém rameni dochází také k elevaci léčbou potlačených ukazatelů kostního obratu (močová hladina NTX a kostní alkalická fosfatáza), ačkoliv i zde se vyskytují hodnoty významně nižší než před vstupem do studie FIT [12,13].

Ukončení léčby rizedronátem po dvou letech léčby ve skupině mladších postmenopauzálních žen (51–52 let) vede k poměrně rychlému poklesu BMD (–3,7 %) během jednoho roku, srovnatelného s poklesem v placebové skupině v počátečním roce studie [30]. Na konci této tříleté studie bylo BMD u bederní páteře žen, které dva roky užívaly rizedronát a rok placebo, vyšší než ve skupině exponované placebo 3 roky, ale proti počátku studie pokleslo (–2,3 % ± 0,8 % vs. 5,6 % ± 1 %) ($P < 0,05$). Podobný trend je patrný rovněž v oblasti proximálního femuru. Pokles BMD po ukončení léčby rizedronátem odpovídá velmi rychlému návratu ukazatelů osteoresorpce i formace k normě (močový deoxypyridinolin a alkalická fosfatáza).

Studie hodnotící změny kostní denzity a kostních markerů po vysazení roční perorální terapie ibandronátem vykazala lineární pokles BMD u L páteře i femuru asi o 2 % ročně podobný normálnímu průběhu poklesu kostní denzity v menopauze (obr. 2). Ukazatelé kostní resorpce v moči (CrossLaps) a celková alkalická fosfatáza se vracely během roku k normě, zatímco hladiny osteocalcinu a specifické kostní alkalické fosfatázy byly ještě i po roce lehce suprimovány (o 10–25 %) u nemocných léčených vyššími dávkami ibandronátu [31].

Nárůst BMD dosažený po 24 či 36 měsících terapie zoledronovou kyselinou i.v. (2, resp. 3 infuze) zůstával zachovaný po 60 měsících od zahájení a nelišil se signifikantně od nárůstu BMD po podání 5 infuzí. Ukazatele kostního obratu (CTX a specifická kostní alkalická fosfatáza) zůstávaly i po ukončení podávání léčiva snižené do oblasti premenopauzálního období s pomalým postupným trendem k nárůstu [32]. Výpovědní hodnota výsledků této studie může být negativně ovlivněna podáváním nižší dávky léku (4 mg i.v. ročně oproti 5 mg i.v.). Analogický obraz poskytuje menší studie účinnosti zoledronátu u osteoporózy při talasemii [33], kdy byly podávány 4 mg i.v. co 6 měsíců či 4 mg i.v. co 3 měsíce po dobu jednoho roku, pak bylo podáváno placebo i.v. ve stejných intervalech po dobu dalšího roku a ve třetím roce znovu aktivní léčba či placebo. U nemocných s ročním podáváním aktivní látky dochází k nárůstu BMD i po 36 měsících od počátku studie, s čímž koresponduje přetrvávající redukce hladiny CTX i specifické kostní alkalické fosfatázy.

Riziko fraktur po ukončení či přerušení léčby bisfosfonáty

I přes pokles BMD (obr. 3) a zvýšení kostního obratu mě-

řeného kostními markery, zůstává riziko morfometricky zjištěných fraktur obratlových těl po vysazení rizedronátu nízké, je o 46 % nižší než ve skupině léčené původně placebem (RR 0,54 [95 % CI, 0,34, 0,86, $p = 0,009$] [34] (obr. 4).

Kohortová studie založená na hodnocení velkého množství nemocných z registru zdravotních pojišťoven sledovala riziko zlomenin proximálního femuru po ukončení léčby bisfosfonáty (alendronát, rizedronát) u 9,063 žen. U žen, které ukončily po dvou letech terapii bisfosfonáty byla incidence těchto fraktur 8,43/1 000 pacientoroků, u žen pokračujících v léčbě 4,67/1 000 pacientoroků ($p = 0,016$). Adjustované riziko zlomeniny je během devadesáti dnů po ukončení léčby 1,2 (1,1–1,3). Nicméně riziko zlomenin kyčle není statisticky zvýšeno u žen, které vykazovaly po dva či tři roky vysokou compliance (nad 80 %) s léčbou. Jinými slovy, čím vyšší byla compliance s léčbou bisfosfonáty během dvou či tří let, tím nižší je riziko fraktury kyčle po jejím ukončení [35].

Bezpečnost dlouhodobé léčby bisfosfonáty

Celková bezpečnost

I dlouhodobá léčba bisfosfonáty je všeobecně dobře tolerovaná. Incidence závažných vedlejších účinků léčby se s časem podání nezvyšuje. V extenzích klinických studií, kdy rozsáhlejšími údaji disponují alendronát a rizedronát, vyplývá, že incidence gastrointestinálních vedlejších účinků či dalších reakcí je podobná placebové skupině [11,13, 20,30].

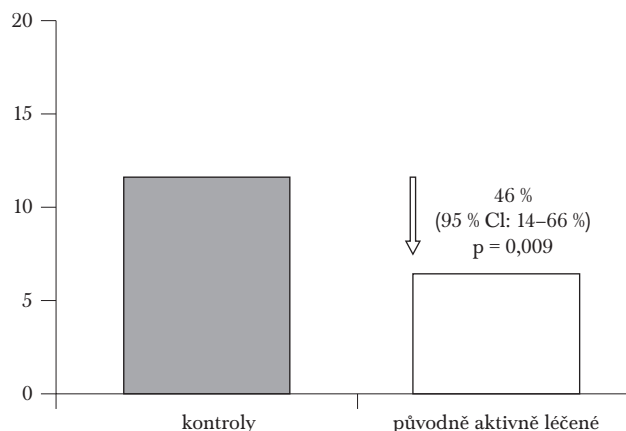
Bezpečnost pro kost

Farmakokinetika bisfosfonátů po vazbě na hydroxyapatit je charakterizovaná velmi dlouhým poločasem, který se mezi jednotlivými preparáty liší.

Ve zvířecích modelech je inhibice osteoresorpce indukovaná bisfosfonáty spojena s nárůstem kostní mineralizace normálními krystaly. [36,37,38], ale v případě psů, kteří dostávali farmakologické dávky alendronátu zachytily histologické studie vyšší incidenci mikrofraktur v oblasti žeber.

Obr. 4

Nové vertebrální fraktury během roku přerušení léčby u nemocných léčených původně rizedronátem 5 mg p.o. či placebem, upraveno dle Watts et al [35]



Je obtížné interpretovat tento nálezný, psí skelet se podstatně liší od lidského a klinický význam toho nálezu zůstává nejasný, zejména z toho důvodu, že i přes přítomnost mikrofraktur zůstávala mechanická odolnost žebíků zvýšená [14,39,40].

Léčba alendronátem vedla k zvýšené pevnosti v důsledku zlepšené kostní mineralizace také ve skupině 231 žen s osteoporózou léčených po 2–3 roky [41]. Trabekulární architektura zůstává také normální při roční terapii rizedronátem u postmenopauzálních žen s osteopenií [42]. Párové biopsie v oblasti kyčelní kosti byly prováděny také u 19 nemocných ve studii VERT-NA a prokázaly zvýšenou mineralizaci kosti jak po třech, tak po pěti letech terapie rizedronátem bez zvýšené incidence mikrofraktur [43]. Incidence mikrofraktur byla nízká a nelišila se od kontrol rovněž ve studii u 50 žen léčených perorálním alendronátem, rizedronátem či intravenózním pamidronátem. Nálezy byly srovnávány s kadaverozními biopsiemi. Mikrofraktury se vůbec nevyskytly u 54 % léčených žen a u 58 % kontrol. Studie rovněž neprokázala vztah mezi incidencí mikrofraktur a délkou terapie bisfosfonáty či věkem zařazených nemocných [40].

Vztah mezi mikrofrakturami a klinickými zlomeninami je nejasný. Přítomnost mikrofraktur nelze vysvětlit zvýšenou mineralizací, jelikož ta dosahuje premenopauzální úrovně [44,45,46].

Odvina et al. popisují přítomnost fraktur v nezvyklých lokalizacích (pánevní kosti, diafýza kosti stehenní, křížová kost, žebra) ve skupině 9 žen léčených 3–8 let alendronátem [47]. Kostní biopsie ukázala přítomnost významného snížení kostní formace pomocí labellingu tetracyklinem. Souvislost tohoto nálezu a terapie alendronátem je však nejasná, protože neexistuje longitudinální sledování těchto nemocných, a klinické rysy osteoporózy se v této skupině devíti žen podstatně lišily.

Incidence mikrofraktur nebyla při léčbě alendronátem v rámci základního hodnocení proti kontrolám vyšší ani ve studii Štěpána et al., ačkoliv podrobnější analýza rizika mikrofraktur prokázala, že nízká kostní denzita v oblasti proximálního femuru může představovat rizikový faktor jejich tvorby [50].

Osteonekróza čelisti komplikující dlouhodobou terapii bisfosfonáty [51] se vyskytuje v naprosté většině případů při vysokodávkované intravenózně podávané terapii bisfosfonáty v léčbě kostního metastatického postižení či u mnohočetného myelomu. V pětileté studii s intravenózní zoledronovou kyselinou v léčbě postmenopauzální osteoporózy zaznamenána nebyla [32]. Rozsáhlá populační analýza publikovaná v roce 2007 [52] hodnotící frekvenci osteonekrózy u nemocných léčených bisfosfonáty nachází tuto komplikaci v 72 % ve spojitosti s malignitou a v 73 % s extrakcí zubu. Frekvence osteonekrózy čelisti u nemocných léčených pro postmenopauzální osteoporózu především týdně alendronátem byla jeden případ na 2 260 až 8 470 (0,01 %–0,04 %) léčených pacientů. Po extrakci zubu se frekvence zvyšuje na jeden případ na 296 až 1 130 léčených nemocných (0,09 %–0,34 %). Medián nástupu osteonekrózy čelisti byl v tomto sledování 12 měsíců pro zoledronát a 24 měsíců pro pamidronát a alendronát [52]. Na základě těchto dat se doporučuje provést sanaci chrupu před počát-

kem každé dlouhodobé terapie bisfosfonáty k minimalizaci potřeby provádění extrakcí v průběhu léčby.

Závěry:

- Při dlouhodobé terapii alendronátem či rizedronátem narůstá kostní denzita bederní páteře rovnoměrně, zatímco v oblasti proximálního femuru dosahuje po třech letech určitého platu.
- Data prokazující účinnost bisfosfonátů v prevenci zlomeniny pokrývají období 3–5 let. Pro delší dobu podávání neexistuje dostatek údajů, které by snížené riziko prokazovaly zejména v nevertebrálních oblastech. Vzhledem k obtížnosti provedení patřičných studií však nelze v blízké budoucnosti tato data očekávat.
- Přerušování terapie bisfosfonáty vede k postupnému nárůstu kostní resorpce, rychlost nárůstu se liší dle jednotlivých typů preparátů.
- Při vysazení bisfosfonátů dochází k poklesu kostní denzity, i zde se situace liší mezi jednotlivými preparáty. Riziko zlomenin zůstává přinejmenším v průběhu prvního roku snížené, a to zejména u vysoce compliantních pacientek a těch, které dosáhly T skóre nad –2,5 SD [53], což umožňuje zařadit individuálně do plánu léčebnou „přestávku“ (drug holiday).
- Bezpečnost dlouhodobé terapie bisfosfonáty je poměrně dobrá – případy popisující výrazné snížení kostní formace vedoucí ke zhoršení mechanických vlastností kostí jsou spíše kazuistické, je jím však třeba věnovat pozornost. Vzácně jsou popsány v souvislosti s dlouhodobou léčbou bisfosfonáty fraktury neobvyklých lokalit skeletu, jedná se však zřejmě o raritní jevy ve srovnání s velkými počty nemocných vystavenými dlouhodobé terapii těmito přípravky.
- Riziko osteonekrózy čelisti je v případě postmenopauzální osteoporózy poměrně nízké, nicméně i zde je třeba při plánování dlouhodobé terapie bisfosfonáty doporučit sanaci chrupu.
- Dlouhodobá terapie musí být zvažována individuálně dle hodnocení rizika zlomeniny na konci 3–5leté periody úvodní léčby při zvážení všech případných rizik a benefitů. Je třeba zvažovat fakt nárůstu absolutního i relativního rizika zlomeniny v závislosti na věku při dané denzitě, jak prokazují výsledky studie NORA [54], a to i v případě hodnot osteopenických.

Literatura

1. National Institutes of Health (2003). Women's Health Initiative. Available online: <http://www.nhlbi.nih.gov/whi/>.
2. Fletcher SW, Colitz GA. Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. JAMA 2002;288:366–368.
3. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase *in vitro* and inhibition of bone resorption *in vivo* by nitrogen-containing bisphosphonates. J Pharmacol Exp Ther 2001; 296:235–242.
4. Monkkonen H, Auriola S, Lehenkari P et al. A new endogenous ATP analog (AppI) inhibits the mitochondrial adenine nucleotide translocase (ANT) and is responsible for the apoptosis induced by nitrogen-containing bisphosphonates. Brit J Pharmacol 2006;147: 437–445.
5. Epstein S, Zaidi M. Biological properties and mechanism of action of ibandronate: Application to the treatment of osteoporosis. Bone 2005;37:433–440.
6. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996;348:1535–1541.

7. Liberman UA, Weiss SR, Broll 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.
8. Cummings SR, Black DM, Thompson D 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.
9. Garnero P, Shin WJ, Gineyts E, et al. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic woman in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1693–1700.
10. Štěpán JJ, Vokrouhlická J. Comparison of biochemical markers of bone remodeling in the assessment of the effects of alendronate on bone in postmenopausal osteoporosis. *Clinica Chimica Acta* 1999;288:121–135.
11. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R et al. Skeletal benefits of alendronate: a 7-year treatment of postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3109–3015.
12. Bone HG, Hosking DH, Devogelaer JP et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189–1199.
13. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res* 2004;19:1259–1269.
14. Briot K, Tre'mollières F, Thomas T, Roux C. How long should patients take medications for postmenopausal osteoporosis? *Joint Bone Spine* 2007;74:24–31.
15. Black D, Schwartz A, Ensrud K et al. A 5 year randomized trial of the long-term efficacy and safety of Alendronate: the FIT Long-Term Extension (FLEX). *J Bone Miner Res* 2004;19:S45.
16. Harris ST, Watts NB, Genant HK. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344–1352.
17. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000;11:83–91.
18. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Hip intervention program study group: effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip intervention program study group. *N Engl J Med* 2001;344:333–340.
19. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo controlled clinical experience. *Bone* 2003;32:120–126.
20. Mellstrom D, Sorensen OH, Goemaere S et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:462–468.
21. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporosis Int* 2004;15:792–798.
22. 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.
23. Cranney A, Wells GA, Yetisir E et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporosis Int* 2009;20:291–297.
24. 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;54:1838–1846.
25. Eisman JA, Civitelli R, Adami S et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injection in postmenopausal osteoporosis: 2 years results from DIVA study. *J Rheumatol* 2008;38:488–497.
26. Stakkestad JA, 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.
27. Recknor C, Lillestol M, Grant R et al. Quarterly intravenous ibandronate injection provide continuing benefits in women with postmenopausal osteoporosis: DIVA study long term extension. *J Bone Miner Res* 2007;22(Suppl 1): S453.
28. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–1822.
29. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magazine JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799–1809.
30. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ et al. Risedronate increases bone mass in early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:396–402.
31. Ravn P, J. Christiansen O, Baumann M, Clemmesen B. Changes in Biochemical Markers and Bone Mass After Withdrawal of Ibandronate Treatment: Prediction of Bone Mass Changes During Treatment. *Bone* 1998; 22:559–564.
32. Devogelaer JP, Brown JP, Burckhardt P et al. Zoledronic acid efficacy and safety over five years in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2007;18:1211–1218.
33. Voskaridou E, Christoulas D, Konstantinidou et al. Continuous improvement of bone mineral density two years post zoledronic acid discontinuation in patients with thalassemia-induced osteoporosis: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Haematologica* 2008; published online ahead of print on 12 Aug 2008, doi: 10.3324/haematol.12849.
34. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H et al. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporosis Int* 2008;19:1613–1620.
35. Watts NB, Chines A, Olszynski P et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporosis Int* 2008;19:365–372.
36. Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J et al. Alendronate increases degree and uniformity of mineralization of cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone* 2001;29:185–191.
37. Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA et al. Risedronate preserves trabecular architecture and increases bone strength in vertebra of ovariectomized minipigs as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *J Bone Miner Res* 2002;17:1139–1147.
38. Otomo H, Sakai A, Ikeda S et al. Regulation of mineral-to-matrix ratio of lumbar trabecular bone in ovariectomized rats treated with risedronate in combination with or without vitamin K2. *J Bone Miner Metab* 2004;22:404–414.
39. Rodan G, Reszka A, Golub E, Rizzoli R. Bone safety of long term bisphosphonates treatment. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1291–1300.
40. Chapurlat RD, Arlot M, Burt-Pichat B et al. Microcrack frequency and bone remodeling in postmenopausal osteoporotic women on long-term bisphosphonates: A bone biopsy study. *J Bone Miner Res* 2007;10:1502–1509.
41. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC et al. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000;27:686–694.
42. Dufresne TE, Chmielewski PA, Manhart MD et al. Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Calcif Tissue Int* 2003;73:423–432.
43. Ste-Marie LG, Sod E, Johnson T, Chines A. Five years of treatment with risedronate on its effects on bone safety in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:469–476.
44. Mashiba T, Turner CH, Hirano T et al. Effects of high-dose etidronate treatment on microdamage accumulation and biochemical properties in beagle bone before occurrence of spontaneous fractures. *Bone* 2001;29:271–278.
45. Mashiba T, Turner CH, Hirano T et al. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biochemical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* 2001;28:524–531.
46. Akkus O, Polyakova-Akkus A, Adar F, Schaffler MB. Aging of microstructural compartments in human compact bone. *J Bone Miner Res* 2003;18:1012–1019.
47. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294–1301.
48. Schneider JP. Should bisphosphonates be continued indefinitely? An unusual fracture in a healthy woman on long-term alendronate. *Geriatrics* 2006;61:31–33.
49. Lee P, van der Wall H, Seibel MJ. Looking beyond low bone mineral density: multiple insufficiency fractures in a woman with postmenopausal osteoporosis on alendronate therapy. *J Endocrinol Invest* 2007;30:590–597.
50. Štěpán JJ, Burr D, Pavo I et al. Low bone mineral density is associated with bone microdamage accumulation in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2007;41:378–385.
51. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527–534.
52. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415–423.
53. Sebba A. Osteoporosis: how long should we treat? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:502–507.
54. Siris ES, Brenneman SK, Barrett-Connor E. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50–99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporosis Int* 2006;17:65–74.