

Závěr

Hyperkalcémie je nejčastějším metabolickým paraneoplastickým syndromem, který svými projevy může ohrozit pacienta na životě. Existuje řada léčebných prostředků ke snížení kalcémie, nejdůležitějšími jsou hydratace, kličková diuretika, bisfosfonáty a hemodialýza.

Kazuistika prezentuje průběh diagnostiky a léčby u nemocné s hematologickou malignitou, kde v popředí klinické symptomatologie stály projevy hyperkalcémie. Největší důraz v diagnostice byl kladen na přesné určení základní nemoci, které by umožnilo adekvátní kauzální léčbu a nepřímo zásadní stabilizaci kalcémie. K bezprostřednímu ovlivnění těžké hyperkalcémie byly opakovaně využity

všechny dostupné prostředky. Recidivující hyperkalcémie rezistentní na léčbu však korespondovala s nepříznivým vývojem základního onemocnění.

Literatura

1. Sláma O. Hyperkalcémie u maligních onemocnění. Paliativní medicína a léčba bolesti 2009;2:84–85.
2. Sulková S. Hypokalcémie a hyperkalcémie. Postgraduální medicína 2010;12: 579–583.
3. Broulík P. Hyperkalcémie: na co je třeba myslet a jaká vyšetření provést? Interní medicína pro praxi 2011;13:314–317.
4. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005;352: 373–379.
5. Paulíková S, Petera J, Paulík A. Metastatické postižení kostí. Postgraduální medicína 2011;13:753–759.

Adherence k SPC přípravku Aclasta®: výsledky neintervenční klinické studie

V. PALIČKA¹, R. KODYM², Z. BORTLIČEK³, Z. ZBOŽÍNKOVÁ³, L. PAVLÍKOVÁ¹

¹Osteocentrum, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta, Karlova univerzita Hradec Králové;

²Novartis, s. r. o., Česká republika; ³Institut biostatistiky a analýz, Masarykova Univerzita, Brno

SOUHRN

Palička V., Kodym R., Bortlíček Z., Zbožínková Z., Pavlíková L.: **Adherence k SPC přípravku Aclasta®: výsledky neintervenční klinické studie**

Cíl: Studie Adherence k SPC přípravku Aclasta® (Adherence To Aclasta® Summary of Product Characteristics (SPC) – ATLAS) hodnotila vliv adherence k léčebným specifikacím uvedeným v souhrnu údajů o přípravku na redukci potenciálních nežádoucích příhod (NP) u pacientů s osteoporózou.

Materiál a metody: Jednalo se o 24měsíční, multicentrickou, neintervenční studii hodnotící pacienty (> 18 let) s diagnózou postmenopauzální nebo glukokortikoidy indukované osteoporózy, u nichž byla indikována léčba kyselinou zoledronovou. Během čtyř následných sledování v průběhu 2 let byly pacientům podány tři infuze kyseliny zoledronové (jednou ročně) v souladu se standardní klinickou praxí. Primární hodnocení zahrnovala procentuální podíl pacientů, u kterých byly dodrženy standardní postupy uvedené v souhrnu údajů o přípravku (SPC), jako je například měření hladiny sérového kreatininu a kalcia, adekvátní hydratace a hodnocení potřeby akutního stomatologického ošetření. Dále byla hodnocena doba infuze kyseliny zoledronové a podávání paracetamolu nebo ibuprofenu. Sekundární hodnocení zahrnovala incidenci nežádoucích příhod (NP), možný vztah mezi nežádoucími příhodami a adherencí k SPC a hodnocení kvality života.

Výsledky: Z celkového počtu 585 pacientů zařazených do studie bylo hodnoceno 569 pacientů. Hladina sérového kreatininu před první, druhou a třetí infuzí byla stanovena u 515 (90,5 %), resp. 252 (85,7 %), resp. 101 (78,3 %) pacientů; hladina kalcia v séru před první, druhou a třetí infuzí byla vyšetřena u 500 (87,9 %), resp. 245 (83,7 %), resp. 102 (79,1 %) pacientů. U všech pacientů byl před každou infuzí posouzen stav hydratace. Téměř všem pacientům byla podávána infuze kyseliny zoledronové po dobu nejméně 15 minut. Pouze několika pacientům byl krátce po infuzi kyseliny zoledronové podán paracetamol nebo ibuprofen. Po první infuzi bylo hlášeno celkem 48 nežádoucích příhod, po druhé infuzi dvě nežádoucí příhody a po třetí infuzi nebyly hlášeny žádné nežádoucí příhody.

Závěr: Výsledky ukazují uspokojivé dodržování pokynů uvedených v souhrnu údajů o přípravku Aclasta®. Incidence nežádoucích příhod byla nízká a dále se snižovala s opakovanými infuzemi kyseliny zoledronové.

Klíčová slova: osteoporóza, adherence k SPC, bisfosfonáty, Aclasta®, studie ATLAS, hodnocení bezpečnosti

SUMMARY

Palička V., Kodym R., Bortlíček Z., Zbožínková Z., Pavlíková L.: **Adherence to Aclasta® (SPC): results of a non-interventional clinical trial**

Aim: The Adherence To Aclasta® Summary of Product Characteristics (SPC) study (ATLAS) evaluated the effect of adherence to treatment specifications provided in SPC in reducing the potential adverse events (AEs) in patients with osteoporosis.

Materials and Methods: This was a 24-month, multicentre, non-interventional study designed in patients (> 18 years) diagnosed with post-menopausal or glucocorticoid-induced osteoporosis indicated to zoledronic acid treatment. During four follow-ups in 2 years, patients were given three infusions of zoledronic acid (once yearly) in accordance with standard clinical practice. Primary assessments were percentage of patients who underwent standard procedures specified in SPC, such as measurement of serum creatinine and calcium, adequate hydration and need for acute dental surgery/treatment. Time of zoledronic acid infusion and administration of paracetamol or ibuprofen were also measured. Secondary assessments were incidence of AEs, possible relation between AEs and adherence with the SPC and the quality of life.

Results: Of the 585 patients enrolled in the study, 569 patients were analysed. Serum creatinine was examined in 515 (90.5 %), 252 (85.7 %) and 101 (78.3 %) patients and serum calcium in 500 (87.9 %), 245 (83.7 %) and 102 (79.1 %) patients before first, second and third infusions, respectively. All the patients were examined for hydration before each infusion. Almost all patients were given zoledronic acid infusion for at least 15 minutes. Only few patients were administered with paracetamol, ibuprofen shortly after zoledronic acid infusion. A total of 48 AEs were reported after the first infusion, two AEs after the second infusion and none after the third infusion.

Conclusion: The results show a satisfactory compliance with instructions specified in Aclasta® SPC. The incidence of AEs was low and decreased on repeated infusion of zoledronic acid.

Keywords: osteoporosis, adherence to Summary of Product Characteristics (SPC), bisphosphonates, Aclasta®, study (ATLAS)

Osteologický bulletin 2014;19(2–3):52–60

Adresa: Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Osteocentrum, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta, Sokolská 581, 500 09 Hradec Králové, e-mail: palicka@lfhk.cuni.cz

Došlo do redakce: 8. 4. 2014

Přijato k tisku: 12. 8. 2014

Úvod

Kyselina zoledronová (Aclasta®) patří do skupiny bisfosfonátů, obsahujících dusík a je schváleným lékem pro léčbu postmenopauzální osteoporózy, Pagetovy choroby, osteoporózy u mužů, glukokortikoidy indukované osteoporózy a prevence klinických fraktur po zlomenině kyčle [1,2]. Souhrn údajů o přípravku (SPC) Aclasta® obsahuje zvláštní upozornění a opatření, která je třeba dodržovat před infuzí kyseliny zoledronové. Kyselina zoledronová je kontraindikována u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 35 ml/min, tedy 0,58 ml/s) vzhledem ke zvýšenému riziku selhání ledvin u této populace [3]. SPC proto uvádí, že je třeba sledovat hladinu sérového kreatininu a clearance kreatininu u rizikových pacientů před každou dávkou kyseliny zoledronové [3]. Infuze kyseliny zoledronové by mohla vyvolat přechodnou hypokalcemii v důsled-

ku rychlého nástupu účinku na kostní přestavbu. Proto se pacientům doporučuje dostatečný příjem kalcia a suplementace vitamínu D a vyšetření hladiny kalcia v séru. Před infuzí kyseliny zoledronové u pacientů se souběžně se vyskytujícími rizikovými faktory, zejména u pacientů s nádorovým onemocněním, se doporučuje stomatologické vyšetření, protože osteonekróza čelisti je hlášenou nežádoucí příhodou především u těchto pacientů [3]. Pacienti musí být před podáním kyseliny zoledronové dostatečně hydratováni, což platí zejména pro pacienty s diuretickou léčbou.

Několik klinických studií hlásilo výskyt mírných až středně těžkých nežádoucích účinků, jako jsou horečka, bolesti svalů a kloubů, příznaky podobné chřipce, bolesti hlavy do 3 dnů od první infuze kyseliny zoledronové [4–6]. Riziko těchto nežádoucích účinků lze minimalizovat podáváním paracetamolu nebo ibuprofenu krátce po infuzi jako preven-

Tabulka 1
Přehled jednotlivých vyšetření pacientů a jejich souhlas

Vyšetření	Úvodní (návštěva 1)	Po 6 měsících (návštěva 2)	Po 12 měsících (návštěva 3)	Po 24 měsících (návštěva 4)
Posouzení vstupních kritérií pro studii	X			
Podepsání informovaného souhlasu	X			
Demografické údaje (datum narození, pohlaví, etnická skupina)	X			
Diagnóza	X			
Výška, hmotnost, BMI	X			
Léčba bisfosfonáty	X	X	X	X
případné další léčby	X	X	X	X
Suplementace kalcia/vitamínu D	X	X	X	X
Zaznamenání incidence fraktur	X	X	X	X
Fyzikální vyšetření (TK, TF)	X	X	X	X
BMD (kostní denzitometrie)	X	X	X	X
Podání přípravku Aclasta®	X		X	X
Nežádoucí příhody (NP) a jejich zaznamenání	X	X	X	X
Dotazník Qualeffo	X	X	X	X

V tabulce je uveden přehled návštěv a předepsaných vyšetření. Symbol X znamená, že dané vyšetření nebo hodnocení bylo během příslušné návštěvy provedeno.

NP = nežádoucí příhody; TK = krevní tlak; TF = tepová frekvence; BMD = kostní minerální denzita; BMI = body mass index

tivním opatřením [7]. Tyto informace jsou sice uvedeny v souhrnu údajů o přípravku, je však důležité vyhodnotit dodržování těchto postupů v každodenní klinické praxi.

Adherenční studie obvykle hodnotí, jak pacienti dodržují předepsanou léčbu, léčebné režimy a pokyny lékaře. K měření adherence pacienta se často používají systémy pro monitorování zdravotních událostí nebo dotazníky pro samostatné vykazování nežádoucích příhod [8]. Tyto údaje jsou spojeny s významnými chybami a zpravidla je nelze plně objektivizovat. Adherenční studie jen zřídka sledují adherenci k souhrnu údajů o přípravku ze strany lékaře a to, zda je každá aplikace léku prováděna v souladu s těmito pokyny. Cílem popisované neintervennční studie Adherence To Aclasta® SPC (ATLAS) bylo stanovit účinek adherence k pokynům uvedeným v souhrnu údajů o přípravku ze strany lékařů na snižování nebo předcházení riziku potenciálních nežádoucích účinků během léčby kyseliny zoledronové.

Materiál a metody

Uspořádání studie

Jednalo se o 24měsíční, neintervennční, multicentrickou prospektivní a otevřenou studii, která byla prováděna v České republice. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku > 18 let s diagnostikovanou postmenopauzální osteoporózou nebo glukokortikoidy indukovanou osteoporózou a vysokým rizikem fraktur, u nichž byla indikována léčba kyselinou zoledronovou. Pacienti byli léčeni podle standardní klinické

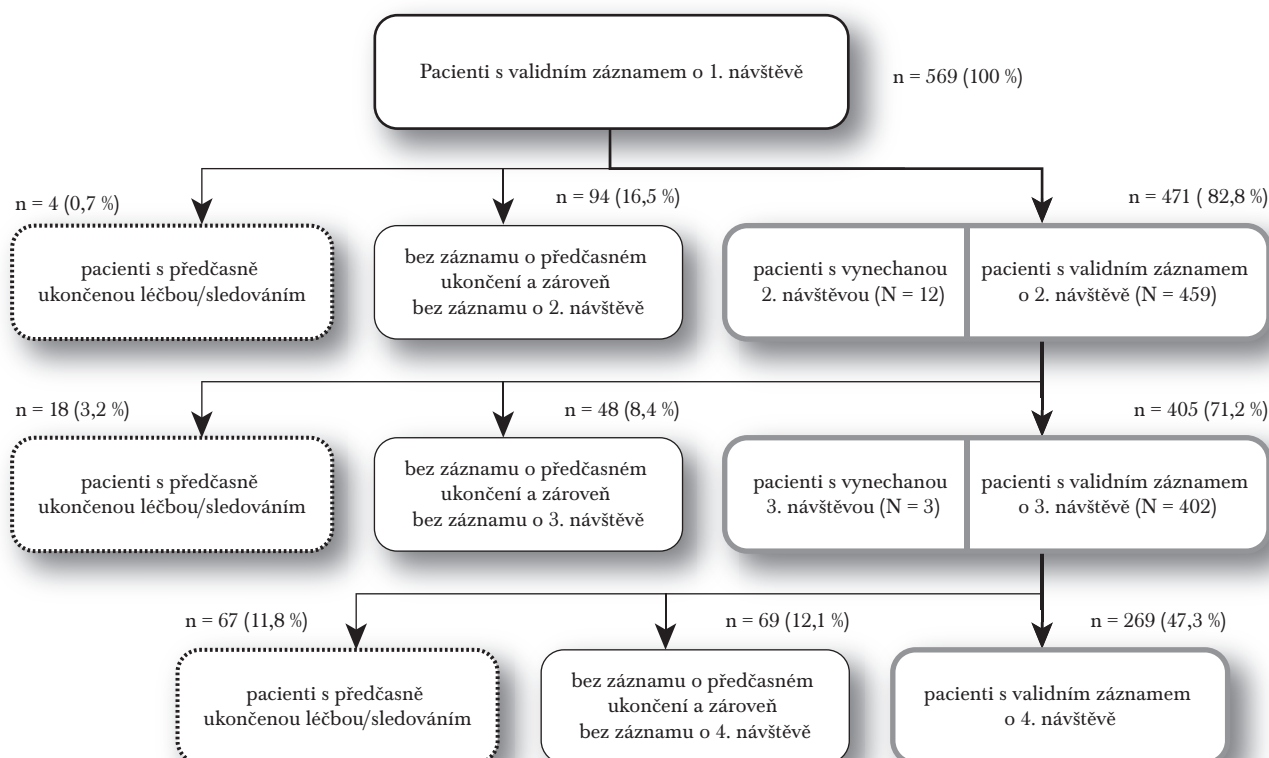
praxe. Lékaři byli vyzváni, aby na základě nejlepšího klinického úsudku identifikovali a realizovali opatření, o nichž

Tabulka 2
Osteoporotické fraktury v anamnéze pacientů

Místo*	N	% všech pacientů	% pacientů s frakturou
Celkem	290	51,0 %	–
Obratel	144	25,3 %	49,7 %
Distální předloktí	93	16,3 %	32,1 %
Proximální femur	41	7,2 %	14,1 %
Paže, klíční kost, lopatka	16	2,8 %	5,5 %
Žebro	13	2,3 %	4,5 %
Kotník	11	1,9 %	3,8 %
Holeň	8	1,4 %	2,8 %
Pánev	7	1,2 %	2,4 %
Prst	5	0,9 %	1,7 %
Zápěstí	3	0,5 %	1,0 %

*V tabulce jsou uvedena pouze místa, která se vyskytla alespoň u tří pacientů.

Obr. 1
Počty pacientů při jednotlivých návštěvách



se domnívali, že přispějí k nejlepšímu výsledku. Kyselina zoledronová byla podána při první návštěvě a mohla být podána znovu při třetí (12 měsíců) a čtvrté návštěvě (24 měsíců). Během druhé návštěvy (6 měsíců) byly pouze zaznamenány anamnestické informace a údaje z vyšetření pacienta. Současně užívané léky a léčebné postupy mimo protokol byly podávány a prováděny na základě uvážení zdravotnického pracovníka. Pacienti s alergií na léčbu bisfosfonáty a pacienti s hypokalcemií byli ze studie vyloučeni.

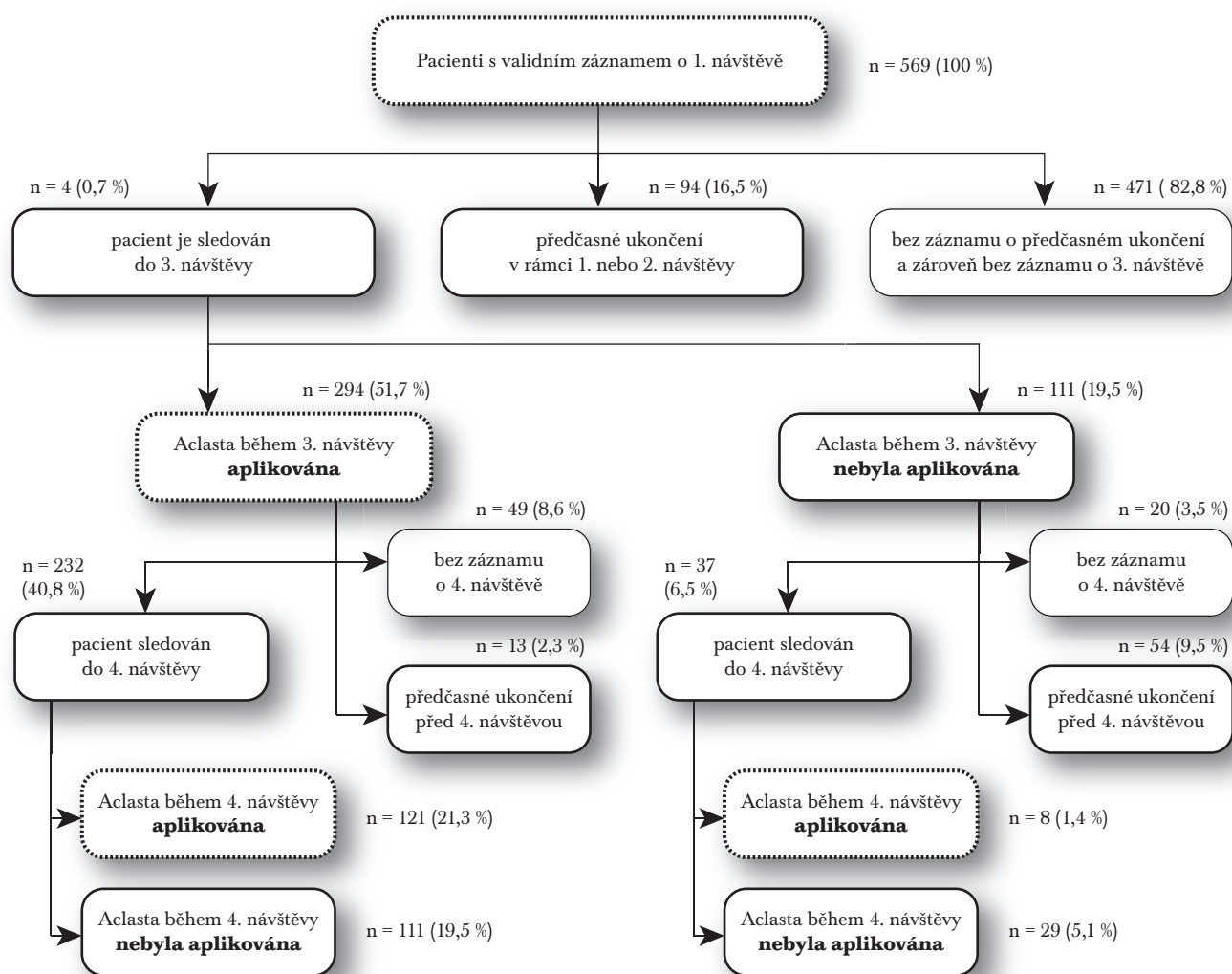
Návštěvy v rámci studie a hodnocení prováděná při každé návštěvě jsou popsány v *tabulce 1*. Údaje o pacientech byly zapsány po rozhodnutí lékaře o léčbě a podle každodenní klinické praxe a v souladu s českými zákony. Pacienti byli vyšetřeni čtyřikrát v průběhu studie. Studie byla provedena v souladu s etickými principy Helsinské deklarace. Všichni pacienti vstupující do studie byli informováni o jejím průběhu i cíli a podepsali informovaný souhlas. Studie je registrována u Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) pod identifikačním číslem 1002110000.

Cíle

Primárním cílem této studie bylo zjištění procentuálního podílu pacientů, u kterých byly dodrženy následující parametry podle SPC přípravku Aclasta®: stanovení hladiny sérového kreatininu a kalcia, zajištění dostatečné hydratace, zjištění potřeby akutní stomatologické operace/ošetření před podáním kyseliny zoledronové, dodržení doby infuze kyseliny zoledronové a podání paracetamolu nebo ibuprofenu krátce po infuzi.

V rámci studie byly hodnoceny následující sekundární cíle: vyhodnocení výskytu a četnosti nežádoucích příhod (NP), možný vztah mezi nežádoucími příhodami a adheencí k SPC a kvalita života posuzovaná během každé kontrolní návštěvy pomocí dotazníku Qualeffo-41 [9]. NP vedoucí k život ohrožujícímu stavu (nebo úmrtí), dočasná nebo trvalá invalidita, těhotenství nebo vrozená anomálie nebo NP vyžadující hospitalizaci pacienta a interní nebo chirurgické ošetření byly považovány za závažné nežádoucí příhody (ZNP).

Obr. 2
Aplikace kyseliny zoledronové při jednotlivých návštěvách



Statistická analýza

Všechny údaje byly sledovány a zpracovávány Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně. Studie byla navržena tak, aby byl získán vzorek o velikosti 600 pacientů. Byla použita analýza s optimální statistickou silou na hladině statistické významnosti $\alpha = 0,05$. Demografické údaje a výsledky pacientů byly prezentovány pomocí popisné statistiky. Porovnání celkového skóre z dotazníku Qualleffo-41 mezi první návštěvou a následnými kontrolními návštěvami bylo provedeno pomocí Friedmanova testu. Všechny výsledky byly interpretovány popisným způsobem.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno celkem 585 pacientů. Po úvodním vyšetření bylo ze studie vyloučeno 16 pacientů (2,7 %; u 11 pacientů nebyly k dispozici úplné údaje o prvním následném sledování a pět pacientů nesplnilo diagnostická kri-

teria). V období mezi únorem 2010 a dubnem 2011 bylo tedy do studie zařazeno celkem 569 pacientů ve 23 centrech. První, druhé, třetí a čtvrté následné sledování dokončilo celkem 569 (100 %), resp. 471 (82,8 %), resp. 405 (71,2 %), resp. 269 (47,3 %) pacientů. Data pacientů jsou shrnuta na obr. 1 a 2.

Z 569 pacientů mělo 455 (80 %) pacientů postmenopauzální osteoporózu a většina pacientů (93,3 %) byly ženy. Průměrný věk pacientů činil 69 roků. 438 pacientů (77,0 %) bylo léčeno bisfosfonáty již před vstupem do studie (165 pacientů alendronátem; 153 pacientů ibandronátem a 55 pacientů risedronátem). Přibližně polovina pacientů ($n = 290$) měla osteoporotickou frakturu před začátkem studie. V tabulce 2 je uveden výskyt osteoporotických zlomenin v anamnéze pacientů.

Hladina sérového kreatininu byla změřena před podáním léku při první, druhé a třetí infuzi u 515 (90,5 %), resp. 252 (85,7 %), resp. 101 (78,3 %) pacientů. Průměrná (minimum–maximum) glomerulární filtrace (eGFR) činila 1,30

Tabulka 3
Adherence k vyšetřením specifikovaným v SPC přípravku Aclasta®

Vyšetření/Hodnocení	První infuze N = 569	Druhá infuze N = 294	Třetí infuze N = 129
Vyšetření sérového kreatininu	515 (90,5 %)	252 (85,7 %)	101 (78,3 %)
Vyšetření sérové hladiny kalcia	500 (87,9 %)	245 (83,3 %)	102 (79,1 %)
Není zapotřebí akutní dentální ošetření	564 (99,1 %)	289 (98,3 %)	127 (98,4 %)
Trvání infuze alespoň 15 minut	567 (99,6 %)	292 (99,3 %)	129 (100 %)
Dostatečná hydratace	569 (100 %)	294 (100 %)	129 (100 %)
Podání paracetamolu a/nebo ibuprofenu	168 (29,5 %)	38 (12,9 %)	15 (11,6 %)

V tabulce jsou uvedeny procentuální podíly pacientů, kteří dodržovali různé parametry specifikované v souhrnu údajů o přípravku Aclasta®.

SPC = souhrn údajů o přípravku

Tabulka 4
Vztah mezi doporučeným postupem podle SPC a výskytem nežádoucích účinků ($n = 471$)

Stav	Pacienti bez NP N = 432	Pacienti s NP N = 39	Fisherův exaktní test, hodnota p
	Splněno N (% pacientů)	Splněno N (% pacientů)	
Vyšetření hladiny sérového kreatininu	398 (92,1 %)	34 (87,1 %)	0,355
Vyšetření kalcia	393 (91,0 %)	36 (92,3 %)	0,999
Není zapotřebí akutní stomatologická operace nebo ošetření	428 (99,1 %)	38 (97,4 %)	0,352
Doba trvání infuze alespoň 15 minut	430 (99,5 %)	39 (100 %)	0,999
Dostatečná hydratace	432 (100 %)	39 (100 %)	–

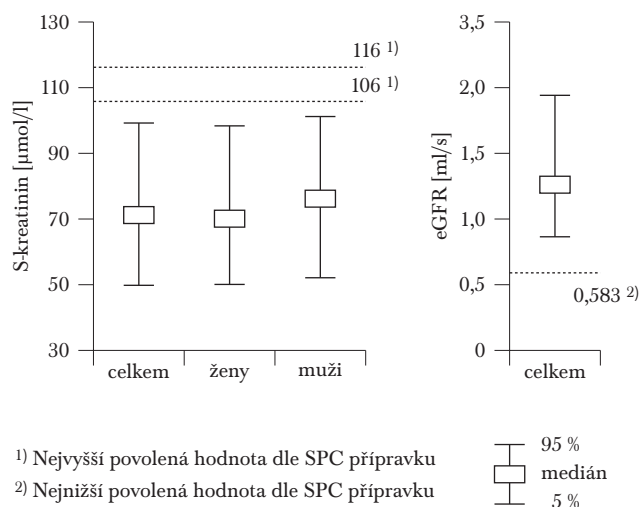
Procentuální podíl pacientů (kteří absolvovali alespoň dvě návštěvy) s výskytem, resp. bez výskytu NP ve vztahu k plnění podmínek uvedených v souhrnu údajů o přípravku.

(0,37–3,12) ml/s. Sérová hladina kalcia při první, druhé a třetí infuzi byla měřena u 500 (87,9 %) resp. 245 (83,7 %) resp. 102 (79,1 %) pacientů. Na *obrázku 3* a *4* je znázorněna sérová hladina kreatininu a kalcia před první infuzí kyseliny zoledronové. Všichni pacienti byli podle vyjádření ošetřujícího lékaře před podáním infuze dostatečně hydratováni.

Obr. 3

Hladina sérového kreatininu a vypočtená glomerulární filtrace před první infuzí kyseliny zoledronové.

Obrázek znázorňuje sérové hladiny kreatininu v $\mu\text{mol/l}$ a hodnotu eGFR v ml/min společně s popisnými statistikami. eGFR = odhadovaná rychlost glomerulární filtrace.



	N	průměr	medián	5–95 %	min – max
S-kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]	515	72,8	71,0	0,860; 1,932	0,373; 3,125
- ženy	481	72,4	70,0	50,0; 98,0	38,7; 196,0
- muži	34	77,6	76,0	52,0; 101,0	48,0; 104,4
eGFR [ml/s]	511	1,298	1,257	0,860; 1,932	0,373; 3,125

U více než 90 % pacientů nebylo zapotřebí akutní stomatologické ošetření. Téměř všem pacientům byla infuze podávána po dobu nejméně 15 minut. Po první, druhé a třetí infuzi byl podán paracetamol nebo ibuprofen 29,5 %, resp. 12,9 %, resp. 11,6 % pacientů. 468 pacientů (82,2 %) bylo dodrženo všech šest výše uvedených parametrů (*tabulka 3*). Naproti tomu při první infuzi kyseliny zoledronové u 34 pacientů nebyly dodrženy dvě základní podmínky (vyšetření hladiny sérového kreatininu a kalcia).

Před zahájením studie užívalo suplementaci kalcia a vitamínu D celkem 541 (95 %) pacientů. Při druhé návštěvě užívalo 441 (96,1 %) pacientů suplementaci kalcia a 448 (97,6 %) pacientů suplementaci vitamínu D. Podobně při třetí návštěvě užívalo 390 (97,0 %) pacientů suplementaci kalcia a 398 (99,0 %) pacientů suplementaci vitamínu D. Počet pacientů, kteří užívali suplementaci kalcia [265 (98,5 %)] a vitamínu D [267 (99,3 %)] navíc k léčbě kyselinou zoledronovou byl vysoký i při poslední návštěvě.

Po první infuzi kyseliny zoledronové bylo hlášeno 48 NP u 39 pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly příznaky podobné chřipce (2,5 %), horečka (vyšší než 38°C , 1,6 %), myalgie (0,9 %), artralgie (0,7 %) a bolest hlavy (0,5 %). Po druhé infuzi byly hlášeny dvě nežádoucí příhody (syndrom podobný chřipce) a po třetí infuzi nebyly hlášeny žádné nežádoucí příhody. V průběhu studie byla hlášena jedna závažná nežádoucí příhoda (ZNP) (osteoporotická zlomenina tibie); nicméně u této příhody nebylo vysloveno podezření na souvislost s léčbou. Devět pacientů v průběhu studie zemřelo a v žádném z těchto případů neexistovala příčinná souvislost mezi úmrtím a léčbou osteoporózy. Mezi skupinou pacientů s výskytem nežádoucích příhod (NP) a bez výskytu nežádoucích příhod (NP) nebyl zjištěn žádný významný rozdíl související s adherencí k podmínkám uvedeným v SPC (*tabulka 4*). Ve většině případů lékař vyhodnotil vztah mezi NP a infuzí kyseliny zoledronové jako pravděpodobný nebo možný důvod.

Během studie se u 31 pacientů vyskytla nová osteoporotická zlomenina (hodnotu nelze statisticky posoudit kvůli poklesu počtu pacientů mezi návštěvami a existenci období bez sledování před zahájením terapie). Devět pacientů utrpělo osteoporotickou zlomeninu mezi první a druhou ná-

Tabulka 5
T-skóre hodnocených oblastí při jednotlivých návštěvách

Oblast	Návštěva	T-skóre			
		N	Průměr	Medián	5 %; 95 %
Bederní páteř	První návštěva	538	-2,5	-2,7	-4,2; -0,3
	Třetí návštěva	263	-2,2	-2,4	-3,7; 0,3
	Čtvrtá návštěva	152	-2,0	-2,3	-3,5; 0,2
Celá kyčel na nedominantní straně	První návštěva	501	-1,9	-1,9	-3,4; -0,3
	Třetí návštěva	245	-1,8	-1,8	-3,3; -0,5
	Čtvrtá návštěva	133	-1,7	-1,8	-3,1; -0,1
Krček femuru na nedominantní straně	První návštěva	515	-2,2	-2,3	-3,6; -0,8
	Třetí návštěva	244	-2,1	-2,1	-3,5; -0,9
	Čtvrtá návštěva	127	-2,0	-2,0	-3,3; -0,6

vštěvou, nejčastější byla zlomenina distálního předloktí. Pět pacientů utrpělo osteoporotickou zlomeninu mezi druhou a třetí návštěvou; v tomto období byla nejčastější zlomenina distálního předloktí nebo těla obratle. Mezi třetí a čtvrtou návštěvou utrpělo osteoporotickou zlomeninu 17 pacientů, ve většině případů se jednalo o vertebální frakturu.

Kvalita života byla hodnocena pomocí dotazníku Qualeffo-41 k posouzení subjektivního vnímání bolesti, každodenní aktivity, domácí práce, mobility, volnočasových a společenských aktivit, vnímání celkového zdravotního stavu a nálady. Medián (5., 95. percentil) celkového skóre činil 50 (20, 88) při první návštěvě, 35 (15, 66) při druhé návštěvě, 34 (13, 66) při třetí návštěvě a 37 (15, 81) při čtvrté návštěvě (obrázek 5).

BMD byla vyšetřena u 279 pacientů při třetí návštěvě a u 162 pacientů při čtvrté návštěvě. Změny T-skóre pro bederní páteř, celou kyčel a proximální femur jsou znázorněny v tabulce 5.

Diskuze

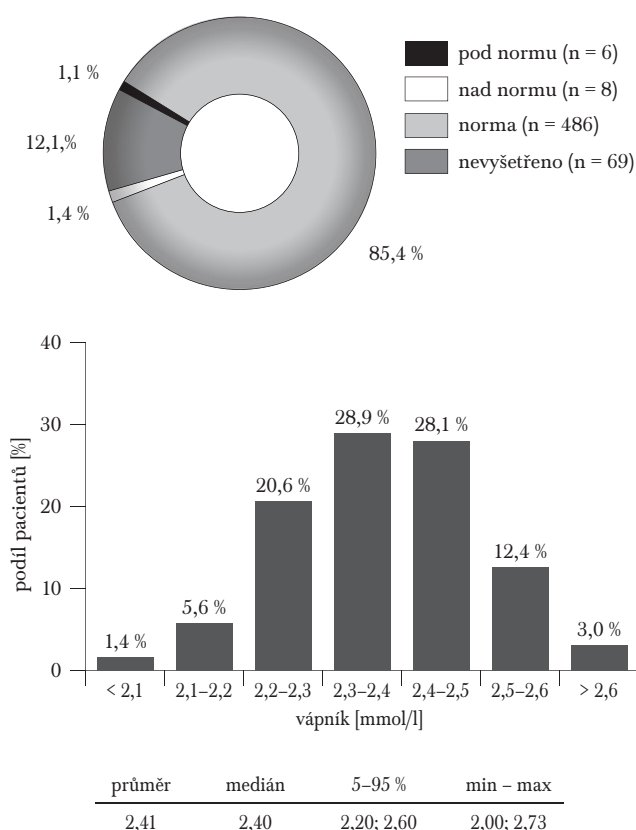
Většina klinických neintervenciálních studií zaměřených na hodnocení adherence sleduje chování pacientů, jejich spolupráci s lékařem, adherenci k léčebným pokynům a dobu, po kterou pacient dodržuje tato doporučení. Klinické studie jen zřídka sledují adherenci lékaře k souhrnu údajů o přípravku, který poskytuje informace o bezpečném a efektivním použití léků [10]. Adherence k pokynům uvedeným v souhrnu údajů o přípravku je pro ošetřujícího lékaře povinností. Nedodržení těchto pokynů musí být lékařem hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. SPC přípravku Aclasta® obsahuje zvláštní upozornění a opatření, která je třeba dodržovat před infuzí kyseliny zoledronové. Studie ATLAS je jedna z prioritních studií zaměřených na hodnocení adherence k základním požadavkům pro podání kyseliny zoledronové lékařem u pacientů s postmenopauzální nebo glukokortikoidy indukovanou osteoporózou.

Bisfosfonáty, včetně nitrozilně podávané kyseliny zoledronové, mají potenciál ke zvyšování hladiny sérového kreatininu, které vede ke snížení funkce ledvin; proto je třeba dodržovat hodnocení hladiny sérového kreatininu před infuzí [3,11,12]. Před infuzí bisfosfonátů by pacienti navíc měli být dostatečně hydratováni. Dále se doporučuje vyšetření hladiny sérového kalcia nebo podání 500 mg kalcia dvakrát denně po dobu 10 a více dnů (k zamezení hypokalcemie) [13]. V této studii nebyla při první infuzi kyseliny zoledronové stanovena koncentrace kreatininu v séru přibližně u 10 % pacientů, a přibližně u 10 % pacientů tak nebyla vypočítána hodnota eGFR. Při opakované infuzi po 12 měsících se počet pacientů bez vyšetření renální funkce zvýšil až na 20 %. Podobný trend byl pozorován u měření sérového kalcia. Důležité je také zjištění, že kyselina zoledronová byla podávána i pacientům s hodnotou eGFR nižší než povolená mez, a pacientům s hypokalcemií. Renální dysfunkce nebo hypokalcemie během studie nebyla pravděpodobně spojena s žádným případem závažné nežádoucí příhody (ZNP), vysoké procento non-adherencí k důležitým pokynům uvedeným v souhrnu údajů o přípravku je však znepokojující. V této studii byla hodnocena hydratace pacienta podle standardního klinického protokolu a pacienti byli

Obr. 4

Hladina sérového kalcia před první infuzí kyseliny zoledronové.

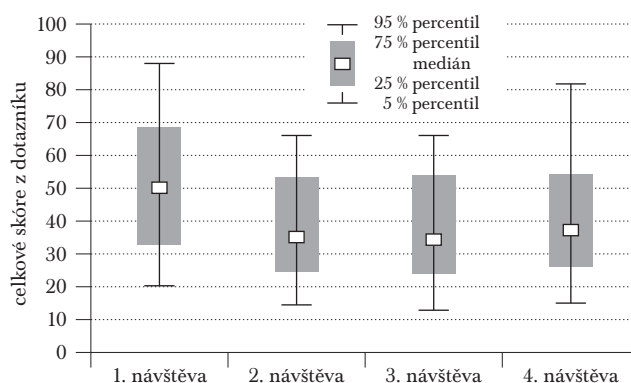
Obrázek 4 (vlevo) znázorňuje podíl pacientů s nižší než normální, normální, a vyšší než normální hladinou kalcia v séru (mmol/l), a dále podíl pacientů, kterým nebyla vyšetřena hladina sérového kalcia. Obrázek 4 (vpravo) znázorňuje podíl pacientů se sérovou hladinou kalcia v různých rozmezích společně s popisnými statistikami.



Obr. 5

Celkové skóre dotazníku Qualeffo-41 vyplňovaného při jednotlivých návštěvách.

Obrázek znázorňuje medián a 5., 25., 75., a 95. percentil celkové skóre dotazníku Qualeffo-41 při první návštěvě a při následujících kontrolních návštěvách.



podle vyjádření ošetřujícího lékaře před infuzí kyseliny zoledronové dostatečně hydratováni.

Adherence k technickým parametrům podání přípravku byla ve studii vysoká. Doporučuje se, aby délka trvání infuze kyseliny zoledronové nebyla kratší než 15 minut [12]. Výsledky ukazují, že minimální doba pro infuzi přípravku byla ve většině případů dodržena.

Bylo prokázáno, že výskyt symptomů po podání dávky souvisejících s infuzí kyseliny zoledronové může být snížen podáním paracetamolu nebo ibuprofenu [14,15]. V této studii bylo preventivní podání paracetamolu či ibuprofenu nebo podání paracetamolu či ibuprofenu ihned po infuzi provedeno pouze u 29,5 % pacientů při první infuzi, a toto číslo se dále snížilo na cca. 10 % při dalších infuzích. Z parametrů, sledovaných v této studii nelze rozlišit, zda bylo podání paracetamolu nebo ibuprofenu provedeno jako preventivní opatření v souladu se souhrnem údajů o přípravku (SPC), nebo k řešení vzniklých nežádoucích účinků.

Výsledky hodnocení bezpečnosti přinesly zajímavé zjištění o výskytu nežádoucích účinků. I když se po první infuzi objevily mírné nežádoucí účinky potenciálně související s kyselinou zoledronovou, při opakovaném podávání kyseliny zoledronové v příslušných intervalech se počet nežádoucích účinků postupně snížil. Ve studii nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky související s léčbou.

Závěr

Výsledky ukazují pouze uspokojivé dodržování léčebných pokynů uvedených v souhrnu údajů o přípravku Aclasta®. Ve studii nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky související s léčbou. I když rozdíl mezi výskytem nežádoucích účinků a adherencí k požadavkům stanoveným v souhrnu údajů o přípravku nebyl statisticky významný, počet nežádoucích účinků se snižoval s opakovanými infuzemi. Je důležité věnovat výrazně větší pozornost adherenci k SPC.

Poděkování

Autoři si dovoluují vyjádřit svůj dík následujícím pracovníkům a zkoušejícím (řešitelům) jednotlivých osteocenter: Ladislav Bortlík (Ostrava), Renata Čápková (Nový Jičín), Eva Dokoupilová (Uherské Hradiště), Vladimír Dvořák (Brno), Lenka Franeková (Praha), Jakub Gorgol, (Ostrava), Pavel Horák (Olomouc), Andrea Houzarová (Jihlava), Petr Hrdý (Zlín), Petr Kasalický (Praha), Irena Kučerová (České Budějovice), Jiří Máslo (Náchod), Petr Němec (Brno), Dagmar Opichalová (Olomouc), Šárka Ožanová (Ostrava),

Jana Rolová (Ostrava), Olga Růžicková (Praha), Aleš Skřivánek (Olomouc), František Šenk (Havlíčkův Brod), Jan Šlesinger (Brno), Miroslav Vdovák (Karlovy Vary), Vít Zikán (Praha) a Lenka Zouharová (Praha) za spolupráci v rámci studie a analýzu dat pro tento článek.

Autoři děkují zaměstnancům společnosti Novartis Healthcare: Srujana Takkallapally a Arvind Semwal za poskytnutí pomoci při psaní tohoto článku a za redakční podporu.

Literatura

1. Ringe JD. Development of clinical utility of zoledronic acid and patient considerations in the treatment of osteoporosis. *Pat Pref Adher* 2010;4:231–245.
2. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1032–1045.
3. Aclasta® SPC. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000595/WC500020940.pdf.
4. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–1822.
5. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA, Lavecchia C, Zhang J, Mesenbrink P, Hodgson PK, Abrams K, Orloff JJ, Horowitz Z, Eriksen EF, Boonen S. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799–1809.
6. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, Papanastasiou P, Ferreira A, Hartl F, Fashola T, Mesenbrink P, Sambrook PN. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253–1263.
7. Hamdy RC. Zoledronic acid: clinical utility and patient considerations in osteoporosis and low bone mass. *Drug Des Devel Ther* 2010;4:321–335.
8. Shi L, Liu J, Fonseca V, Walker P, Kalsekar A, Pawaskar M. Correlation between adherence rates measured by MEMS and self-reported questionnaires: a meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:99.
9. Yilmaz F, Doğu B, Sahin F, Sirzai H, Kuran B. Investigation of responsiveness indices of generic and specific measures of health related quality of life in patients with osteoporosis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2014 [Epub ahead of print].
10. European Commission. A Guideline on Summary of Product Characteristics. Available at http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf.
11. Boonen S, Sellmeyer DE, Lippuner K, Orlov-Morozov A, Abrams K, Mesenbrink P, Eriksen EF, Miller PD. Renal safety of annual zoledronic acid infusions in osteoporotic postmenopausal women. *Kidney Int* 2008;74:641–648.
12. Lambrinoudaki I, Vlachou S, Galapi F, Papadimitriou D, Papadakis K. Once-yearly zoledronic acid in the prevention of osteoporotic bone fractures in postmenopausal women. *Clin Interv Aging* 2008;3:445–451.
13. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, Crinò L, Dirix L, Gnant M, Gralow J, Hadji P, Hortobagyi GN, Jonat W, Lipton A, Monnier A, Paterson AH, Rizzoli R, Saad F, Thürlimann B. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008;19:420–432.
14. Berenson JR. Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases. *Oncologist* 2005;10:52–62.
15. Wark JD, Bensons W, Recknor C, Ryabitsva O, Chiodo J 3rd, Mesenbrink P, de Villiers TJ. Treatment with acetaminophen/paracetamol or ibuprofen alleviates post-dose symptoms related to intravenous infusion with zoledronic acid 5 mg. *Osteoporos Int* 2012;23:503–512.