

Ibandronian w zapobieganiu złamaniom osteoporotycznym

Ibandronate in prevention of osteoporotic fractures

Edward Czerwiński^{1,2}, Jolanta Osieleniec²

¹Zakład Chorób Kości i Stawów Wydziału Ochrony Zdrowia Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie, kierownik Zakładu dr hab. med. Edward Czerwiński

²Krakowskie Centrum Medyczne

Słowa kluczowe: złamania, osteoporoza, ibandronian, bisfosfoniary, bisfosfoniary dożylnie.

Key words: fractures, osteoporosis, ibandronate, bisphosphonates, intravenous bisphosphonates.

Streszczenie

Bisfosfoniary należą do leków najczęściej stosowanych w osteoporozie, jednak z uwagi na małą biodostępność i uciążliwy sposób ich przyjmowania terapię cotygodniową po roku kontynuuje tylko 44,2% pacjentów. Ibandronian jest nowym aminobisfosfoniarem, który może być podawany zarówno doustnie w dawce 150 mg raz w miesiącu, jak i dożylnie w dawce 3 mg raz na 3 miesiące. W artykule omówiono badania kliniczne (BONE, MOBILE, DIVA), które wykazały, że ibandronian skutecznie redukuje ryzyko złamań kręgosłupa i złamań pozakręgowych oraz potwierdziły jego bezpieczeństwo w leczeniu osteoporozy.

Przedstawiono także wyniki badania VIBE, które wykazało brak różnicy w częstości złamań bliższego końca kości udowej i znacznie mniejszą częstość złamań kręgowych w grupie pacjentek leczonych ibandronianem raz w miesiącu w porównaniu z leczeniem alendronianem raz w tygodniu.

Prosty schemat dawkowania ibandronianu z długimi przerwami pomiędzy kolejnymi dawkami korzystnie wpływa na stopień przestrzegania procedur leczenia i czas trwania terapii osteoporozy.

Summary

Bisphosphonates are among the drugs most frequently used in osteoporosis; however, due to their low bioavailability and inconvenient way of administration, only 44.2% of patients continue the weekly therapy after a year. Ibandronate is a new aminobisphosphonate which can be administered in a dose of 150 mg orally once monthly and 3 mg intravenously once in 3 months. In the article clinical trials (BONE, MOBILE, DIVA) are discussed, which have proved that ibandronate efficiently reduces the risk of spinal and non-vertebral fractures and can be safely used in the treatment of osteoporosis.

The results of the VIBE study are also presented, showing a lack of difference in the incidence of proximal femur fractures and significantly lower incidence of vertebral fractures in the group of patients treated with ibandronate once monthly, as compared to alendronate once weekly.

The simple schema of the dosage of ibandronate with long breaks between consecutive doses has a beneficial effect on adherence to treatment procedures and length of the therapy of osteoporosis.

Wstęp

Bisfosfoniary należą do leków najczęściej stosowanych w osteoporozie. Problemem jest jednak uciążliwy sposób przyjmowania tych leków, wynikający z ich bardzo słabego wchłaniania się, oraz ryzyko wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Z tego powodu terapię codzienną po roku kontynuuje tylko

31,7%, a cotygodniową 44,2% (alendronian, risedronian) pacjentów.

W wielu opracowaniach dowiedziono, że największy odsetek przerywania leczenia występował w ciągu pierwszych 3 miesięcy [1, 2].

Wyniki przedklinicznych i klinicznych badań nad ibandronianem dowodzą, że wysoka skuteczność terapeutyczna leku pozwala na podawanie dawki zarówno

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Edward Czerwiński, Polskie Towarzystwo Osteoartrologii, ul. Kopernika 32, 31-501 Kraków, tel. +48 12 430 32 09, faks +48 12 430 32 17

raz w miesiącu doustnie, jak i raz na kwartał dożylnie. Wprowadzenie tego typu dawkowania oparto na pozytywnych wynikach badania dawki codziennej ibandronianu (BONE).

Prosty schemat dawkowania tego leku z długimi przerwami pomiędzy kolejnymi dawkami jest skuteczny w zapobieganiu złamaniom osteoporotycznym i jednocześnie bezpieczny oraz korzystnie wpływa na stopień przestrzegania procedur leczenia i czas trwania terapii.

Wpływ ibandronianu na złamania kręgosłupa i złamania pozakręgowo

Skuteczność przeciwzłamaniową ibandronianu wykazano w badaniu BONE (*Oral Ibandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe*). Było to badanie 3-letnie, wieloośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją, kontrolowane placebo. Badanie przeprowadzono w 73 ośrodkach w Europie (w tym w 5 w Polsce) i Ameryce Północnej. Do badania zakwalifikowano 2946 kobiet będących 5 lat po menopauzie, w średnim wieku 69 lat (55–80 lat), które w badaniu densytometrycznym miały T-score < -2,0 do -5,0 w co najmniej jednym kręgu L1–L4 oraz 1–4 złamania kręgowo w odcinku Th4–L4.

Chorym podawano doustnie placebo albo ibandronian w dawce 2,5 mg codziennie. Głównym celem badania było wykazanie zmniejszenia ryzyka wystąpienia nowych złamań kręgowo po 3 latach oraz ocena bezpieczeństwa terapii doustnej dawką 2,5 mg codziennie [3].

Po 3 latach u osób przyjmujących ibandronian codziennie w dawce 2,5 mg stwierdzono wzrost BMD kręgosłupa o 6,5% i o 2,8% w bliższym końcu kości udowej (szyjka). Zmniejszenie ryzyka złamania kręgowo wynosiło 62% (9,6% w grupie przyjmującej placebo i 4,7% w grupie leczonych).

Analiza *post hoc* wykazała, że w grupie chorych wysokiego ryzyka (wyjściowy wskaźnik T-score dla szyjki kości udowej < -3,0) codzienne podawanie ibandronianu zmniejszyło względne ryzyko złamań pozakręgowych o 69% ($p = 0,013$), (grupa placebo 18%, grupa leczona 6%), a podawanie w sposób przerywany o 37% ($p = 0,22$).

W ciągu 3 miesięcy w grupie leczonych ibandronianem, w porównaniu z placebo, nastąpiło znaczne zmniejszenie stężenia markerów resorpcji kości i zmiany te utrzymywały się przez 3 lata trwania badania. U chorych otrzymujących lek codziennie poziom C-telopeptydu łańcucha α kolagenu typu 1 (sCTX) zmniejszył się o 65,3%, wskaźnik N-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha α kolagenu typu I obniżył się o 68,3%, a stężenie osteokalcyny zmniejszyło się o 35,8%.

Częstość zdarzeń niepożądanych nie różniła się statystycznie pomiędzy grupą leczonych a otrzymujących placebo. Najczęstszymi objawami niepożądanymi w obu grupach były: niestrawność, nudności, ból w przewodzie pokarmowym i wymioty [3].

W badaniach histomorfometrycznych stwierdzono prawidłową strukturę kości, znaczne zmniejszenie częstości aktywacji, zmniejszenie odległości międzybeleckowych oraz zwiększenie grubości beleczek [4].

Podawanie ibandronianu raz w miesiącu

Podstawą rejestracji dawki doustnej (150 mg) podawanej raz w miesiącu było badanie MOBILE (*Monthly Oral Ibandronate in Ladies*). Zasadę badania oparto na zastosowanej przez FDA koncepcji pomostowej. Przyjmuje ona, że jeżeli substancją, która wykazała swoją skuteczność przeciwzłamaniową w dawce codziennej, wykaże podobny wzrost gęstości mineralnej oraz zmniejszenie stężenia markerów resorpcji w dawce podawanej w sposób nieciągły, to można przyjąć, że jej wpływ na ryzyko złamania kości jest podobny. Taki schemat badania był podstawą rejestracji dawki tygodniowej alendronianu (70 mg) i risedronianu (35 mg). W badaniu MOBILE dawkę 150 mg raz w miesiącu porównano zatem nie z placebo, a z dawką 2,5 mg codziennie.

Do badania MOBILE zakwalifikowano 1609 kobiet w średnim wieku 68 lat (55–80 lat), ze średnim BMD w L2–L4 wskaźnik T-score < -2,5 do -5,0. Za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto procentowy wzrost BMD kręgosłupa lędźwiowego po roku podawania ibandronianu. Drugorzędowe punkty końcowe stanowiły pomiary BMD kręgosłupa lędźwiowego i bliższego końca kości udowej po 2 latach podawania leku.

Po roku wzrost wartości BMD kręgosłupa lędźwiowego odnotowano we wszystkich grupach chorych otrzymujących ibandronian, wzrost ten był największy u chorych, którym podawano 150 mg ibandronianu co miesiąc (4,9% w porównaniu z 3,9% u chorych otrzymujących lek codziennie) [5].

Po 2 latach leczenia wykazano wzrost gęstości mineralnej kręgosłupa o 6,6% przy dawce 150 mg raz w miesiącu w porównaniu z 2,5% w dawce codziennej. W pomiarach bliższego końca kości udowej stwierdzono odpowiednio w pomiarze *total* 4,2% i 2,5%, natomiast w odcinku *neck* 3,1% i 1,9%. Wzrost BMD był wyższy w dawce miesięcznej niż w codziennej. Stwierdzono również, że zmniejszenie stężenia markerów obrotu kostnego było podobne do uzyskanego w dawce codziennej [6, 7].

Stwierdzenie satysfakcjonujących wyników po 2 latach badania spowodowało jego przedłużenie do 5 lat w grupach otrzymujących lek w dawce 100 i 150 mg.

Względny wzrost BMD kręgosłupa w grupie otrzymującej lek w dawce 150 mg wyniósł po 3 latach 7,4%, po 5 latach 8,4%. W szyjce kości udowej wzrost wyniósł odpowiednio 3,5 i 3,2%. Częstość zdarzeń niepożądanych była podobna i nie różniła się znamienne między dwiema grupami [8, 9].

Podawanie ibandronianu raz na kwartał

Podstawą do zarejestrowania ibandronianu w postaci dożylniej w dawce 3 mg raz na kwartał było przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, wieloosrodkowe badanie z randomizacją DIVA (*Dosing IntraVenous Administration*). Celem badania było określenie skuteczności dawki dożylniej 2,0 mg co 2 miesiące i 3,0 mg co 3 miesiące w porównaniu z grupą otrzymującą ibandronian w dawce 2,5 mg codziennie.

Do badania na podstawie gęstości mineralnej BMD kręgosłupa T-score od -2,5 do -5,0 zakwalifikowano 1395 kobiet w wieku 55–80 lat. Podstawowe badanie trwało 2 lata i zostało przedłużone o następne 3 lata. Podobnie jak w badaniu MOBILE zastosowano koncepcję pomostową.

W grupie osób, które otrzymywały dawkę 3 mg, wzrost BMD w kręgosłupie lędźwiowym po 2 latach wyniósł 6,3%, po 3 latach – 7%, a po 5 latach – 8,1%. W szyjce kości udowej wzrost ten wyniósł po 2 latach – 2,8%, po 3 latach – 3,3%, po 5 latach – 3,4% [10, 11].

Niezaprzeczalną zaletą dożylnego podawania leku jest możliwość stosowania go u chorych, którzy nie mogą przyjmować z różnych przyczyn leku doustnie, tj. w przypadku współwystępowania chorób przetyku opóźniających opróżnianie i wydłużających zaleganie treści pokarmowej (achalazja, zwężenie, przepuklina rozworu przetykowego), z chorobą refluksową, przy niemożności utrzymania pozycji siedzącej lub stojącej co najmniej przez 30 min po przyjęciu leku, w aktywnej chorobie wrzodowej żołądka lub dwunastnicy.

Przy stosowaniu ibandronianu podawanego raz w miesiącu doustnie lub raz na 3 miesiące dożylnie należy pamiętać o możliwości wystąpienia tzw. objawów ostrej fazy (objawów grypopodobnych). Do objawów tych zalicza się: bóle mięśni, bóle stawów, gorączkę, dreszcze, zmęczenie i bóle kości. Pojawiają się one zwykle tylko po pierwszej dawce leku, mają najczęściej łagodne natężenie i ustępują samoistnie, należy jednak poinformować pacjenta o możliwości ich wystąpienia, tak by pacjent nie zraził się do terapii [12].

Porównanie skuteczności ibandronianu podawanego raz w miesiącu z bisfosfonianami stosowanymi raz w tygodniu

W retrospektywnym badaniu VIBE (*eValuation of Ibandronate Efficacy*) porównano wyniki leczenia

ibandronianem raz w miesiącu ze stosowaniem bisfosfonianu (alendronian, risedronian) raz w tygodniu. Populacja leczonych ibandronianem raz w miesiącu wyniosła 7345 osób, natomiast bisfosfonianem raz w tygodniu 56 832 pacjentów. Częstość występowania złamań bliższego końca kości udowej i pozakręgowych u chorych leczonych ibandronianem nie różniła się od występującej u osób leczonych alendronianem co tydzień, natomiast częstość złamań kręgosłupa była znamienne mniejsza w przypadku ibandronianu podawanego raz w miesiącu w porównaniu z alendronianem [13].

Podsumowanie

Leczenie ibandronianem zmniejsza o 62% względne ryzyko złamań kręgowych w porównaniu ze stosowaniem placebo. Redukcja złamań pozakręgowych w grupie podwyższonego ryzyka wyniosła 69%. Badania kliniczne wykazały, że ibandronian skutecznie redukuje ryzyko złamań kręgosłupa i złamań pozakręgowych. Dawka doustna raz w miesiącu (150 mg) oraz dożylna raz na kwartał wykazała nawet wyższy wzrost BMD i redukcję markerów obrotu kostnego niż dawka codzienna. Wzrost BMD był stały we wszystkich lokalizacjach szkieletu w okresie 3 i 5 lat. Wykazano brak różnicy w częstości złamań bliższego końca kości udowej i znacznie niższą częstość złamań kręgowych w grupie pacjentek leczonych ibandronianem raz w miesiącu w porównaniu z alendronianem podawanym raz w tygodniu.

Możliwość stosowania leku raz w miesiącu, a nawet raz na 3 miesiące jest dalszym krokiem w kierunku zwiększenia skuteczności leczenia.

Piśmiennictwo

1. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, et al. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1453-1460.
2. Bocuzzi SJ, Foltz SH, Omar MA, et al. Adherence and persistence associated with the pharmacological treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16 Suppl. 3: S24.
3. Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241-1249.
4. Recker RR, Weinstein RS, Chesnut CH 3rd, et al. Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004; 15: 231-237.
5. Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-Year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:

- 1315-1322.
6. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1586-1592.
 7. Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 231-236.
 8. 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.
 9. Reginster JY, Neuprez A, Bruyere O. Ibandronate in profile: drug characteristics and clinical efficacy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 941-951.
 10. 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.
 11. Reginster JY. Oral and intravenous ibandronate in the management of postmenopausal osteoporosis: a comprehensive review. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 3711-3728.
 12. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol* 2008; 35: 488-497.
 13. Harris ST, Reginster JY, Harley CS, et al. Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: the eValuation of IBandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. *Bone* 2009; 44: 758-765.