

¹Zavod za endokrinologiju i bolesti metabolizma ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

²Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
Klinički bolnički centar Split ♦ Marmontova 4 ♦ 21000 Split

DJELUJE LI IBANDRONAT (BONVIVA®) NA NEVERTEBRALNE PRIJELOME?

DOES IBANDRONATE (BONVIVA®) HAVE AN IMPACT ON NON-VERTEBRAL FRACTURES?

Darko Kaštelan¹ ♦ Tonko Vlasković²

Iako je ibandronat, zahvaljujući hidroksilnoj skupini na R₁ postraničnom lancu, prema rezultatima pretkliničkih istraživanja, dvostruko potentniji bisfosfonat od risendronata, a 10 puta učinkovitiji od alendronata, učinak ovog lijeka na nevertebralne prijelome predmet je mnogih rasprava.

Naime, u velikom multicentričnom, placebo kontroliranom, dvostruko slijepom kliničkom pokusu koje je uključivalo 2946 žena s postmenopauzalnom osteoporozom primjena ibandronata (Bonvive®) u dozi od 2,5 mg/dan dovela je, nakon 3 godine, do smanjenja učestalosti prijeloma kralježaka za 62%. Istovremeno, usprkos značajnom porastu mineralne gustoće kosti (BMD) nije dokazan i učinak na smanjenje broja nevertebralnih prijeloma.

Ovaj nesklad između povećanja BMD i izostalog učinka na nevertebralne prijelome može se objasniti činjenicom da je populacija ispitanika uključenih u istraživanje imala niski rizik prijeloma te što studija nije imala "dovoljnu statističku snagu" da pokaže učinak na nevertebralne prijelome. U prilog tome govori i podatak da je u subpopulaciji bolesnica s visokim rizikom prijeloma (T score ≤ -3,0) primjena ibandronata (Bonvive®) smanjila učestalost nevertebralnih prijeloma čak za 69%.

Dodatnu nedoumicu glede učinkovitosti su dodatno izazvali i rezultati drugog kliničkog istraživanja, koje je pokazalo da primjena ibandronata (Bonvive®) u dozi od 150 mg mjesečno, a što predstavlja registrirani oblik lijeka, dovodi do značajno većeg povećanja BMD i u lumbalnoj kralježnici i u proksimalnom dijelu bedrene kosti, u odnosu na dnevni oblik lijeka.

Slijedom toga, nameće se pitanje je li i utjecaj na prijelome veći nego li je to slučaj kod primjene lijeka u dnevnoj dozi od 2,5 mg? Budući da istraživanje nije bilo dizajnirano da riješi ovu dilemu, pitanje je ostalo otvoreno.

Zaključivanje o učinkovitosti ovog potentnog bisfosfonata, utemeljeno na dokazima (EBM) možda nam približe nedavno objavljena analiza Harrisa i sur. u kojoj su obrađeni podaci iz četiri velika klinička istraživanja: BONE, MOBILE, DIVA i "IV dose fracture study", tijekom kojih su bolesnice dobivale ibandronat (oralno ili intravenski) ili placebo. Cilj ove analize bio je procijeniti učinak različitih godišnjih kumulativnih doza ibandronata (Bonvive®) na smanjenje rizika nevertebralnih prijeloma. U tu svrhu, ispitanice su bile podijeljene u 4 skupine: a) visoka godišnja kumulativna doza ibandronata (≥10,8 mg) što uključuje dozu od 3 mg i.v. svaka 3 mjeseca, 2 mg i.v. svaka 2 mjeseca i 150 mg p.o. jednom mjesečno (n=1 290); b) srednja godišnja kumulativna doza ibandronata (5,5 - 7,2 mg) što uključuje 2,5 mg p.o. dnevno, 20 mg p.o. intermitentno, 50 + 50 mg p.o. jednom mjesečno i 100 mg p.o. jednom mjesečno (n=3 585); c) niska godišnja kumulativna doza ibandronata (≤4 mg) što uključuje 0,5 mg i.v. svaka 3 mjeseca i 1 mg i.v. svaka 3 mjeseca (n=1911); d) placebo skupina (n=1924).

Statistička analiza ovako grupiranih podataka pokazala je da je u skupini bolesnica liječenih visokim dozama ibandronata (što uključuje i Bonvivu® 150 mg mjesečno) došlo do značajnog smanjenja učestalosti kliničkih prijeloma (28,8%), nevertebralnih prijeloma (29,9%) i nevertebralnih prijeloma na šest tipičnih mjesta (34,4%). Uz to, vremenski period od početka liječenja do nastanka nevertebralnog prijeloma bio je značajno duži u bolesnica liječenih visokim dozama ibandronata u odnosu na placebo.

Iako ovakav pristup analizi podataka ima i određene nedostatke (npr. post-hoc analiza, nisu sve studije imale placebo skupinu), ipak nas približava odgovoru na pitanje i naslućuje odgovor - rješenje naših dilema.

Uz to, po prvi puta se ukazuje i na djelotvornost intermitentne primjene bisfosfonata na smanjenje rizika nevertebralnih prijeloma.

Navedeni rezultati Harrisa i sur. o učinku kumulativnih doza potvrđeni su i u drugoj nezavisnoj meta-analizi koju je provela "SCIENCE Meta-analysis" grupa pod vodstvom Cranney-a, Wellsa i Adachi-a, korištenjem individualnih podataka iz 8 randomiziranih kliničkih studija.

I ovdje su uspoređivane grupe bolesnika s različitim godišnjim kumulativnim dozama ibandronata: visokim ($\geq 10,8$ mg), srednjim (7,2 mg) i niskim (5,5 mg).

Navedene doze uključuju oralnu i intravenoznu primjenu, a procjenjivano je smanjenje relativnog rizika nastanka nevertebralnih prijeloma. Analiza ovako grupiranih bolesnika - doza ($\geq 10,8$ mg u odnosu na 5,5 mg) te ($\geq 10,8$ mg u odnosu na 7,2 mg.) pokazala je da u grupi na visokoj kumulativnoj dozi postoji smanjenje relativnog rizika (38%) u odnosu na nisku kumulativnu dozu.

Zaključak provedene meta-analize je da je učinak na nevertebralne prijelome ovisan o dozi ibandronata, a značajno smanjenje relativnog rizika postiže se visokim kumulativnim dozama ibandronata ($\geq 10,8$ mg), koje odgovaraju primjeni pripravaka istovjetnim onima što imaju dozvole za legalno korištenje ovog lijeka (Bonviva[®] 150 mg tableta, Bonviva[®] 3 mg/3 ml otopina za injekciju).

Literatura

1. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C. et al.; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral

ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:241-9.

2. Harris ST, Watts NB, Genant HK. et al.; Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy. *JAMA* 1999 Oct 13;282(14):1344-52.

3. 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 Aug;20(8):1315-22.

4. Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD. et al.; Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin* 2005 Mar;21(3):391-401.

5. Recker R, Stakkestad JA, Chesnut CH. 3rd et al. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2004 May;34(5):890-9.

6. 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 Jun;54(6):1838-46.