

¹Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

SUVREMENO LIJEČENJE OSTEOPOROZE: RAZLOZI DODAVANJA VITAMINA D ALENDRONATU

CURRENT OSTEOPOROSIS TREATMENT: REASONS FOR ADDING VITAMIN D TO ALENDRONATE

Branimir Anić¹ ♦ Simeon Grazio²

Sažetak

Posljednjih su godina brojne studije pokazale potrebu primjene D vitamina u liječenju osteoporoze. Nedostatak D vitamina dokazan je u postmenopauzalnih žena s osteoporozom. Učinci primjene D vitamina očitivali su se u smanjenju rizika za prijelome i padove te u poboljšanju neuromuskularnih performansi. Alendronat je, uz više od deset godina kliničke primjene, pokazao učinke i u brojnim dugoročnim i kratkoročnim studijama - smanjio je rizike vertebralnih i ekstravertebralnih prijeloma, povećao je BMD svih mjenjenih lokalizacija u postmenopauzalnih žena i muška-

raca s osteoporozom. Pozitivni učinci alendronata pokazani su u različitim entitetima kao što su osobe različite dobi i stupnja smanjenja mineralne gustoće kosti ili bolesnici s osteoporozom uzrokovanom glukokortikoidima. Kombiniranje D vitamina s antiresorptivnim lijekom dokazane djelotvornosti - alendronatom, rezultiralo je dobrim kliničkim učinkom. Kombinacija alendronata i D vitamina je zadržala farmakološke osobine i dokazane kliničke učinke pripravka alendronata namijenjenog tjednoj primjeni, a uz to uklonila potrebu cjelokupnog nadomještanja D vitamina.

Ključne riječi

osteoporoza, liječenje, antiresorptivni lijekovi, alendronat, D vitamin

Summary

Recently, many studies showed need to administer vitamin D in treatment of osteoporosis. Vitamin D deficiency was proved in postmenopausal women with osteoporosis. Effects of vitamin D resulted in lower risk of fractures and falls, as well as improvement of neuromuscular performances. In more than ten years of practice and several short- and long-term clinical studies alendronate lowered the risk of vertebral and extravertebral fractures, improved BMD of

all measured sites in postmenopausal women and men with osteoporosis. Positive results of alendronate were demonstrated in different entities like persons of various ages and grades of lower BMD or patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. Combination of vitamin D with efficacious antiresorptive drug alendronate maintains all pharmacological features and proves clinical effects of 1x weekly alendronate, partly eliminating need for vitamin D supplementation.

Key words

osteoporosis, treatment, antiresorptive drugs, alendronate, vitamin D

Bisfosfonat alendronat (ALN) prvi je od lijekova koje je FDA-a odobrio za primjenu u osteoporozi (OP). Lijek je u uporabi gotovo 15 godina s impresivnim rezultatima sniženja rizika za frakture i uz povoljan sigurnosni profil. Kombinacija ALN 70 mg s kolekalciferolom 2800 IJ (Fosavance[®]) temeljena je na dokazanoj učinkovitosti Fosamaxa[®]. T u prevenciji osteoporotskih fraktura te dokazanim učincima vitamina D u dozama koje preporučuje Odbor za hranu i lijekove Instituta za medicinu SAD-a (1-4).

Vitamin D (vit D) utječe na sve razine metabolizma kalcija u tijelu: apsorpciju kalcija u crijevima, ugradnju u kosti i izlučivanje. Razina vit D izravno utječe na koncentraciju PTH (5-7). Izvor vit D prvenstveno je izlaganje suncu koje osigurava većinu dnevne potrebe. Prehrana osigurava svega ≤100 IU/dan zbog slabe zastupljenosti u hrani. Brojne utemeljene studije naglašavaju neophodnost vit D za sprječavanje OP i njezinih posljedica - visoke stope prijeloma, hospitalizacija, povećanog rizika smrtnosti i invaliditeta.

Postoji suglasje da je zbog slabe zastupljenosti vit D u hrani potrebna nadoknada nadomjescima (7-10). Dokazano je da su posljedice supkliničkog nedostatka vit D smanjena apsorpcija kalcija, porast PTH i hiperparatiroidizam te smanjenje gustoće koštane mase (BMD) (5-8).

Opservacijska studija na gotovo 2600 žena u postmenopauzi s OP pokazala je da 2/3 ima razinu vit D nižu od 75 nmol/l. Visoka prevalencija nedostatka vit D je dokazana u različitim zemljopisnim područjima (10). Studija provedena na bolesnicima s netraumatskim prijelomom kuka pokazuje da gotovo svi (97,8%) imaju razine vit D niže od 30 ng/ml (11). Petogodišnja studija na ispitanicima u dobi 65-85 godina, pokazala je da unos 100.000 IJ vit D svaka 4 mjeseca (ekvivalent 800 IJ/dan) smanjuje rizik prijeloma za oko 33% (12). Nadalje, pokazano je da unos 800 IJ vit D i kalcija prepolovljuje rizik pada u odnosu na osobe koji su uzimale samo kalcij (12-tjedna studija u 122 žene na trajnoj gerijatrijskoj skrbi) (13). Različite meta-analize potvrdile su ove učinke vit D na prevenciju prijeloma (7) i pada (9). Razina vit D korelira s boljim rezultatima funkcije donjih ekstremiteta (14).

Problem većine studija je određivanje nutritivnog statusa s obzirom na vit D. Posljednjih 10-ak godina prihvaćeno je da koncentracija vit D3 (25-OH vit D) u serumu pokazuje nutritivni status vitamina D, te da je koncentracija vit D3 u serumu ispod 75 nmol/l (30 ng/ml) pokazatelj nedostatka vit D. Niže koncentracije povezane su sa smanjenom resorpcijom kalcija i porastom PTH (4,15-17). Na temelju dokumentiranih podataka može se zaključiti da je nadoknada vit D potrebna, te da smanjuje rizike za pad i prijelom, a popravlja funkciju donjih ekstremiteta u starijih osoba.

Bioraspoloživost ALN u kombiniranoj tableti ALN i vit D (Fosavance®) jednaka je bioraspoloživosti ALN u tableti Fosamaxa® T. Učinkovitost ALN u smanjenju fraktura vidljiva je iz rezultata studije FIT, prvoj prospektivnoj studiji koja je pokazala smanjenje fraktura s bilo kojim lijekom. U 3658 žena s OP, ALN je nakon 18 mjeseci snizio rizik za frakture kuka za 63%, a nakon 3 godine 59%. Tijekom 3 godine praćenja ALN je u odnosu na placebo snizio nove multiple vertebralne frakture za 90% (1,2,17,18). U žena s prethodnom vertebralnom frakturom učinak ALN je neovisan o dobi, BMD ili prethodnim nevertebralnim frakturama (19). U osteopeničnih žena s niskim BMD-

om koje ne zadovoljavaju kriterije SZO za OP, ALN snižava rizik vertebralnih fraktura, što je više izraženo u onih s prevalentnom vertebralnom frakturom i/ili s drugim čimbenicima rizika (20). ALN se pokazao učinkovitim u osoba s OP uzrokovanom glukokortikoidima, reumatoidnim artritismom, a pozitivni su rezultati i u osoba s avaskularnom nekrozom glave femura, refleksnom simpatičkom distrofijom i primarnim hiperparatiroidizmom (21-23).

Kao i kod drugih kroničnih bolesti učinkovito liječenje OP zahtijeva kontinuiranost terapije. ALN je lijek s kojim, uz iscrpne farmakokinetičke i prekliničke podatke, postoji najveće kliničko iskustvo i klinička studija trajanja 10 godina (24-26). U 10-godišnjoj studiji učinkovitosti, sigurnosti i podnošljivosti ALN je pokazao održan učinak u povišenju BMD-a slabinske kralježnice (primarni cilj) i drugih lokalizacija, uz sniženje biljega koštane pregradnje, a bez primjetnog efekta platoa (26).

U 15-tjednoj studiji muškaraca i postmenopausalnih žena s OP utvrđena je učinkovitost kombinacije ALN s vit D. Veći broj ispitanika liječenih kombinacijom ALN+vit D je imao više koncentracije vit D3 u odnosu na one liječene samo ALN (9). U 24-tjednoj ekstenziji ove studije, provedenoj u ljeto i jesen, bolesnici su primali ALN+vit D te još 1x tjedno 2800 IJ vit D ili placebo. Na kraju ekstenzije manje od 15 ng/ml je imalo 3,1% ispitanika u grupi ALN+vit D 5600 IJ i 5,6% u grupi ALN+vit D 2800 IJ (27). U jednogodišnjoj usporednoj studiji (EFFECT-INTERNATIONAL) tjedni ALN pokazao se učinkovitijim od raloksi-fena (60mg/dan) u povišenju BMD-a slabinske kralježnice i proksimalnog dijela femura (28). U jednogodišnjoj studiji s 2 godine ekstenzije (FACT) uspoređen je učinak ALN i RIS (29,30). Nakon 2 godine ALN je povisio BMD više nego RIS u području trohantera femura za 84%, ukupno na femuru za 130%, u području vrata femura za 190%, a u području slabinske kralježnice za 53%. Razlika je bila statistički značajna već nakon 6 mjeseci (30).

Zaključno, kombinacija ALN i vit D3 predstavlja napredak u (prevenciji) i liječenju OP, jer uz dokazano učinkovit antiresorptivni lijek sadrži vit D koji je potreban većini bolesnika s OP, čime se poboljšava status D vitamina. Kombinacija ALN i vit D (Fosavance®) u 1 tableti ima učinkovitost kao svaki lijek posebno, a tjednim se doziranje poboljšava adherencija.

Literatura

1. Black DM, Thompson DE, Bauer DC. i sur. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-41.
2. Black DM, Cummings SR, Karpf DB. i sur. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41.

3. European Commission. *Report on Osteoporosis in the European Community: Action on Prevention*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. 1998.

4. National Academy of Sciences Institute of medicine. *Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride*. Washington, DC: Institute of Medicine, National Academy Press. 1997.

5. Parfitt AM, Gallagher JC, Heaney RP, Johnston CC, Neer R, Whedon GD. Vitamin D and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982;36:1014-31.
6. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004;19:370-8.
7. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
8. Allain TJ, Dhesi J. Hypovitaminosis D in older adults. *Gerontology* 2003;49:273-8;
9. Bischoff-Ferrari HA, Dawson Hughes B, Willett i sur. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006.
10. Lips P, Chandler J, Lippuner K. i sur. *High prevalence of vitamin D inadequacy among community dwelling postmenopausal women with osteoporosis*. Annual meeting of ASBMR. Nashville, USA. September 23-27, 2005.
11. Gallacher SJ, McQuillan C, Harkness M, Finlay F, Gallagher AP, Dixon T. Prevalence of vitamin D inadequacy in Scottish adults with non-vertebral fragility fractures. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1355-61.
12. Trivedi D, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *Br Med J* 2003;326:469.
13. Bischoff HA, Stahelin BH, Dick W. i sur. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343-51.
14. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ. i sur. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004;80:752-8.
15. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22:477-501.
16. Heaney RP. Vitamin D: how much do we need, and how much is too much? *Osteoporos Int* 2000;11:553-5.
17. European Commission. *Report on osteoporosis in the European Community: Action on prevention*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. 1998.
18. Black DM, Thompson DE. *Int J Clin Pract Suppl* 1999;101:46-50.
19. Hochberg MC, Thompson DE, Black DM. i sur. Effect of alendronate on age-specific incidence of specific symptomatic osteoporosis fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:971-6.
20. Quandt SA, Thompson DE, Schneider DL, Nevitt MC, Black DM. Fracture Intervention Trial. Effect of alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T scores of -1,6 to -2,5 at the femoral neck: the Fracture Intervention Trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80:343-9.
21. Adachi JD, Kenneth GS, Delmas PD. i sur. Two-years effect of alendronate on bone mineral density and vertebral fractures in patients receiving glucocorticoids. *Arthritis Rheum* 2001;44:202-11.
22. Lems WF, Lodder MC, Lips P. i sur. Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis on chronic treatment with low-dose prednisolon: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Osteoporosis Int* 2006;3:1-8.
23. Agarwala S, Jain D, Joshi VR, Sule A. Efficacy of alendronate, a bisphosphonate, in the treatment of AVN of the hip. A prospective open-label study. *Rheumatology* 2005;44:352-9.
24. Rizzoli R. Long term outcome of weekly bisphosphonates. *Clin Orthop Relat Res* 2006;443:61-5.
25. Liberman UA, Weiss SR, Broll J. i sur. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
26. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP. i sur. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
27. Lippuner K, Binkley N, Delmas PD. i sur. *Effects of a once-weekly tablet containing alendronate and vitamin D for the treatment of osteoporosis*. ECCEO 6, Vienna. 2006.
28. Sambrook P, Geusens P, Ribot C. i sur. Alendronate produces greater effects than raloxifene on bone density and bone turnover in postmenopausal women with low bone density: results of EFFECT (Efficacy of FOSAMAX versus EVISTA Comparison Trial) International. *J Intern Med* 2004;255:503-11.
29. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL. i sur. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005;20(1):141-51.
30. Bonnick S, Saag K, Kagan R. i sur. *24 months of once weekly alendronate 70 mg produces greater gains in bone mineral density and greater reduction in markers of bone turnover than once weekly risedronate 35 mg with similar tolerability*. Poster presented at NAMS, September 28-October 1, 2005, San Diego, SAD.