

L46

SKUTECZNOŚĆ

PRZECIWZŁAMANIOWA

IBANDRONIANU

III Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XV Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków 24-26.09.2009

Streszczenia:

Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2009, vol 11 (Suppl. 2), s:102-105.

L46

SKUTECZNOŚĆ PRZECIWZŁAMANIOWA IBANDRONIANU

Czerwiński E.^{1,2}, Osieleniec J.²

¹ Zakład Chorób Kości i Stawów, WUZ, Coll. Med. Uniwersytetu Jagiellońskiego

² Krakowskie Centrum Medyczne, ul. Kopernika 32, 31-501 Kraków, www.kcm.pl

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

Wstęp. Bisfosfoniary należą do leków najczęściej stosowanych w osteoporozie. Problemem jest jednak uciążliwy sposób przyjmowania wynikający z ich bardzo słabego wchłaniania się oraz ryzyka wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Powoduje to, że terapię codzienną po roku kontynuuje tylko 31,7% a tygodniową 44,2% (alendronian, risedronian). Wysoka skuteczność terapeutyczna ibandronianu pozwala na podawanie dawki raz w miesiącu doustnie jak i raz na kwartał dożylnie. Wprowadzenie tego typu dawkowania oparto na pozytywnych wynikach badania dawki codziennej ibandronianu (BONE).

Wpływ ibandronianu na złamania kręgosłupa i złamania pozakręgowie

W badaniu BONE (*Oral Ibandronate Osteoporosis vertebral*

fracture trial in North America and Europe) wykazano skuteczność przeciwzłamaniową ibandronianu. Było to badanie 3-letnie, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo. Badanie przeprowadzono w 73 ośrodkach w Europie (w tym w 5 w Polsce) i Ameryce Północnej. Do badania włączono 2.946 kobiet będących 5 lat po menopauzie w średnim wieku 69 lat (55-80), które w badaniu densytometrycznym miały T-score < -2,0 do -5,0 w co najmniej jednym kręgu L1-L4 oraz 1-4 złamania kręgowe w odcinku Th4-L4. Głównym celem badania było wykazanie zmniejszenia ryzyka nowych złamań kręgów po 3 latach oraz ocena bezpieczeństwa terapii doustnej 2,5 mg codziennie. Po okresie 3 lat stwierdzono wzrost BMD kręgosłupa o 6,5% i o 2,8% w bliższym końcu kości udowej (szyjka). Zmniejszenie ryzyka złamania kręgów wynosiło 62% (9,6% w grupie placebo i 4,7% w grupie leczonych). Ryzyko złamań pozakręgowych u osób z BMD bliższego końca kości udowej T-score < -3,0 było obniżone o 69% (grupa placebo 18%, grupa leczona 6%). Wykazano znamienne wpływ ibandronianu na obniżenie poziomu markerów obrotu kostnego: C-telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu 1 (sCTX) zmniejszył się o 65,3%, zaś osteokalcyna o 35,8%. Częstość zdarzeń niepożądanych nie różniła się znamienne statystycznie pomiędzy grupą leczonych, a placebo. Najczęstszymi objawami niepożądanymi w obu grupach były: niestrawność, nudności, ból w przewodzie pokarmowym, wymioty.

Podawanie ibandronianu raz w miesiącu

Bezpieczeństwo i skuteczność dawki stosowanej raz w miesiącu i raz na kwartał wykazano na zasadzie koncepcji pomostowej. Oparta jest ona na fakcie, że efekt przeciwzłamaniowy zależy przede wszystkim od wzrostu BMD i obniżenia resorpcji kości udokumentowanej zmniejszonym poziomem markerów obrotu kostnego. Przyjmuje się zatem że, jeżeli pewna dawka tego samego leku podawana w sposób przerywany (np. raz w tygodniu) ma podobny wpływ na gęstość mineralną kości i na poziom markerów obrotu kostnego jak dawka codzienna, której skuteczność przeciwzłamaniowa jest udowodniona, to można przyjąć, że skuteczność dawki przerywanej będzie podobna.

Skuteczność lecznicza dawki ibandronianu stosowanego doustnie raz w miesiącu oceniono w badaniu MOBILE (*Monthly Oral IBandronate in Ladies*), w którym wzięło udział

1.609 kobiet w wieku 68 lat (55-80 lat), ze średnim BMD w L2-L4 wskaźnik $T < -2,5$ do $-5,0$. Kryteriami wyłączeniowymi były tylko ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe tj. wymagające hospitalizacji lub transfuzji, zaś udziału w badaniu nie wykluczały obecne słabo nasilone zaburzenia żołądkowe np. niestrawność opanowane leczeniem lub wygojone owrzodzenie. Porównano wynik leczenia w grupach chorych przyjmujących dawki 100 mg i 150 mg raz w miesiącu do grupy otrzymującej 2,5 mg codziennie. Po uzyskaniu satysfakcjonujących wyników po dwóch latach badanie przedłużono do 5 lat w grupach otrzymujących 100 i 150 mg. Względny wzrost BMD kręgosłupa w grupie otrzymującej 150 mg wynosił po 2 latach 6,4% po 3 latach 7,4 po 5 latach 8,4%. W szyjce kości udowej wzrost wynosił odpowiednio 2,7%; 3,5%, 3,2 %. Częstość zdarzeń niepożądanych była podobna i nie różniła się znamienne między dwoma grupami.

Podawanie ibandronianu raz na kwartał

Skuteczność terapeutyczna dawki i.v. 2 mg co 2 miesiące lub 3 mg co 3 miesiące porównano do wyników leczenia w dawce codziennej p.o. 2,5 mg. w badaniu DIVA (*Dosing IntraVenous Administration*) w którym wzięło udział 1.395 osób. 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 wynosił po 2 latach – 2,8%, po 3 latach – 3,3%, po 5 latach 3,4%.

Porównanie skuteczności ibandronianu raz w miesiącu do bisfosfonianów raz w tygodniu

W retrospektywnym badaniu VIBE (*eValuation of Ibandronate Efficacy*) porównano wyniki leczenia ibandronianem raz w miesiącu do bisfosfonianu (alendronian, risedronian) raz w tygodniu. Populacja leczonych ibandronianem raz w miesiącu wynosiła 7.345, natomiast bisfosfonianem raz w tygodniu 56.832. Częstość złamań bliższego końca kości udowej i pozakręgowych u chorych leczonych ibandronianem nie różniła się od osób leczonych alendronianem co tydzień. Natomiast częstość złamań kręgosłupa była znamienne niższa w przypadku ibandronianu raz w miesiącu w porównaniu do bisfosfonianów raz w tygodniu.

Podsumowanie. Leczenie ibandronianem zmniejsza o 62% względne ryzyko złamań kręgowych w porównaniu do placebo. Redukcja złamań pozakręgowych w grupie podwyższonego ryzyka

wyniosła 69%. Dawka doustna raz w miesiącu (150 mg) wykazała podobny wzrost BMD w kręgosłupie i szyjce kości udowej w porównaniu do dawki dziennej a dawka dożylna raz na kwartał (3.0mg) powodowała nawet wyższy wzrost BMD niż dawka dzienna. Redukcja poziomu markerów obrotu kostnego była podobna we wszystkich grupach. W okresie 5 lat leczenia dawka miesięczną oraz kwartalną obserwowano stały wzrost BMD we wszystkich lokalizacjach. W badaniu prospektywny udokumentowano brak różnicy w częstości złamań bliższego końca kości udowej i niższą częstość złamań kręgowych w grupie pacjentek leczonych ibandronianem raz miesiącu w porównaniu z bisfosfonianem raz w tygodniu.

L46

ANTIFRACTURE EFFICACY OF IBANDRONATE

Czerwiński E.^{1,2}, Osieleniec J.²

¹ Department of Bone and Joint Diseases, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

² Krakowskie Centrum Medyczne, ul. Kopernika 32, 31-501 Krakow, Poland, www.kcm.pl

Key words: *fractures, osteoporosis, ibandronate, bisphosphonate i.v.*

Introduction. Bisphosphonates belong to the medications most often prescribed to treat osteoporosis. The problem however is the inconvenient method of administration due to their very low absorption and risk of gastrointestinal complications. This causes that daily therapy after a year continues only 31.7% and weekly 44.2% of patients (alendronate, risendronate). High therapeutic efficacy of ibandronate allows to administer it once monthly p.o. as well as once quarterly p.o. Introduction of this method of dosing was based on the positive results of the study of daily ibandronate (BONE).

Effect of ibandronate on spinal fractures and non-spinal fractures

Antifracture efficacy of ibandronate was proved in BONE

study (*Oral Ibandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe*). This was a 3-year, multi-centered, double blind, randomized, placebo controlled study. The study was carried out in 73 centers in Europe (including 5 in Poland) and North America. Enrolled were 2,946 women after menopause of average age 69 years (55-80), whose densitometry measurements showed T-score $<-2,0$ to -5.0 in at least one vertebra L1-L4 and had from 1 to 4 vertebral fractures in section Th4-L4. The main aim of the study was to prove a decrease in risk of spinal fractures after 3 years and estimation of safety of oral therapy 2.5 mg daily. After 3-year period of treatment it was stated that there was an increase of BMD in spine by 6.5% and by 2.8% in proximal femur (neck). A decrease of vertebra fracture risk was 62% (9,6% in placebo group and 4,7% in treatment group). The risk of non-vertebral fractures in persons with BMD in proximal femur T-score <-3.0 was reduced by 69% (placebo group 18%, treatment group 6%). A significant effect of ibandronate on a decrease of bone turnover marker levels was shown. C-telopeptide of alpha collagen type 1 chain (sCTX) was reduced by 65.3%, and osteocalcin by 35.8%. The frequency of adverse events was not characteristically statistically different between the treatment and placebo groups. The most frequent adverse events in both these groups were: indigestion, nausea, pain in gastrointestinal track, vomiting.

Ibandronate once monthly

Evaluation of efficacy and safety of once monthly and once quarterly dose was proved on the basis of bridging concept. It is based on the fact that antifracture efficacy depends mostly on an increase of BMD and a decrease of bone resorption documented by a reduced level of bone turnover markers. It is assumed that if a certain dose of the same medication administered in an intermittent way (e.g. once weekly) has a similar effect on bone mineral density and on a level of bone turnover markers as a daily dose, which antifracture efficacy is proved, it can be accepted that the efficacy of intermittent dose will be similar.

Treatment efficacy of ibandronate once monthly p.o. was estimated in MOBILE (*Monthly Oral Ibandronate in Ladies*) study in which participated 1,609 women aged on average 68 years (55-80) with an average BMD in L2-L4, T-score

<-2.5 to -5.0. The exclusion criterion was only gastrointestinal disturbances requiring hospitalization or transfusion, whereas the participation in the study did not exclude current stomach disturbances such as indigestion controlled with treatment, cured ulceration. The result of treatment compared in groups of patients receiving doses of 100 mg and 150 mg once monthly and the group receiving 2.5 mg daily. After obtaining satisfying results after 2 years the study was extended to 5 years in groups receiving 100 and 150 mg. Relative increase of BMD in spine in a group receiving 150 mg after 2 years was 6.4%, after 2 years – 7.4%, after 5 years – 8.4%. In femoral neck the increase was relatively 2.7%, 3.5%, 3.2%. The frequency of adverse events was similar and did not significantly differ between both groups.

Ibandronate once quarterly

Therapeutic efficacy of dose i.v. 2 mg every 2 months or 3 mg every 3 months was compared to the results of treatment with daily oral p.o. dose 2.5 mg in DIVA (*Dosing IntraVenous Administration*) study in which participated 1,395 persons. In a group of persons who received 3 mg dose the increase of BMD in lumbar spine after 2 years was 6.3%, after 3 years 7% and after 5 years 8.1%. In the femoral neck this increase was after 2 years – 2.8%, 3 years – 3.3%, after 5 years 3.4%.

Comparison of the efficacy of ibandronate once monthly to bisphosphonates once weekly

In the retrospective VIBE study (*eValuation of Ibandronate Efficacy*) the results of treatment with ibandronate once monthly to bisphosphonate (alendronate, risedronate) once weekly was compared. The population treated with ibandronate once weekly was 7345 and with bisphosphonate once weekly – 56832. The incidence of proximal femur fractures and non-vertebral fractures in patients treated with ibandronate did not differ from patients treated with alendronate every week. However, the incidence of vertebral fractures was significantly lower in the case of ibandronate once monthly, as compared to bisphosphonates once weekly.

Summary. Treatment with ibandronate decreases the relative risk of vertebral fractures by 62%, as compared to placebo. Reduction of non-vertebral fractures in the high risk group amounted to 69%. Oral dose once monthly (150 mg) showed a similar increase of BMD in the spine and femoral neck as

compared to the daily dose, and the intravenous dose one a quarter (0.3 mg) caused an even greater increase of BMD than the daily dose. The reduction of bone turnover markers was similar in all groups. In the period of 5 year treatment with the daily and quarterly dose, a constant increase of BMD was observed in all localizations. The lack of difference in the incidence of proximal femur fractures and lower incidence of vertebral fractures in the group of patients treated with ibandronate once monthly as compared to bisphosphonates once weekly was documented in the prospective study.