

¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
³Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

**ALENDRONAT I VITAMIN D (FOSAVANCE®)
U POSTMENOPAUZALNOJ OSTEOPOROZI**
**ALENDRONATE AND VITAMIN D (FOSAVANCE®)
IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS**

Nadica Laktašić-Žerjavić¹ ♦ Branimir Anić² ♦ Simeon Grazio³

Suvremeni zahtjevi prema lijeku za liječenje osteoporoze jesu: sposobnost primarne i sekundarne prevencije prijeloma, kako prijeloma kralješka (VF - Vertebral Fracture) tako i perifernih prijeloma (NVF - Non-Vertebral Fracture) uključujući i prijelom kuka (HF - Hip Fracture), da se taj učinak održava ci-

jelo vrijeme uzimanja lijeka uz dobar sigurnosni profil, kao i da se zadržava po prekidu uzimanja lijeka te da je sam način uzimanja lijeka jednostavan i prihvatljiv za bolesnika. Navedeno se prvo mora potvrditi kliničkim istraživanjima, a potom i iskustvom u praksi. Alendronat, odnosno kombinacija alendrona-

ta 70 mg i D vitamina 2800 IJ (Fosavance®) u jednoj tableti za tjednu primjenu zadovoljava sve gore navedene zahtjeve.

Alendronat dovodi do porasta BMD. Još 1995. godine su Liberman i suradnici pokazali da alendronat (10 mg/dan, kroz 3 godine) u žena u postmenopauzi s osteoporozom ($L1-L4 T \leq -2,5 SD$) nakon 3 godine liječenja povećava BMD na slabinskoj kralježnici za 8,8% i na vratu bedrene kosti za 5,9% u odnosu na placebo (1).

Alendronat suprimira markere koštane pregradnje. FOSIT studija (2) je pokazala da alendronat (10 mg/dan, kroz 1 godinu + 1000 mg elementarnog Ca) u žena u postmenopauzi s niskim BMD (BMD na slabinskoj kralježnici $\leq 0,68 g/cm^2 \approx T \leq -2,1 SD$), za 52% snižava vrijednost koštane AP kao pokazatelja koštane izgradnje, dok se vrijednost urinarnog N-telopeptida (razgradnog produkta tip I kolagena) kao markera koštane razgradnje smanjila za 74% (2).

Alendronat u prevenciji prijeloma. U svrhu utvrđivanja snage alendronata u prevenciji prijeloma dizajnirana je FIT studija (Fracture Intervention Trial) s dva smjera istraživanja (3,4). Jedan smjer dizajniran je s ciljem utvrđivanja učinaka alendronata (5 mg/dan kroz 2 godine, potom 10 mg/dan treću godinu uz 500 mg elementarnog Ca i 250 IJ vitamina D) na prevenciju VF i NVF u žena u postmenopauzi (n 2027, 1022 alendronat, 1005 placebo) s niskim BMD (BMD na vratu bedrene kosti $\leq 0,68 g/cm^2 \approx T-2,1 SD$) i preegzistentnom VF (70% 1 VF, 30% ≥ 2 VF) (3).

Navedena studija je pokazala da je rizik od razvoja novih, morfometrijskih VF smanjen za 47% u odnosu na placebo (RR 0,53, 95% CI 0,41-0,68; 145:78 VF), uz promjenu BMD na slabinskoj kralježnici za 6,2% u odnosu na placebo. Rizik od multiplih VF smanjen je za čak 90% (RR 0,10, 95% CI 0,05-0,22, 47:5 VF) u odnosu na placebo. Rizik od razvoja klinički manifestnih VF je smanjen za 55% (RR 0,45, 95% CI 0,27-0,72; 50:23 VF). Rizik od prijeloma kuka smanjen je za 51% (RR 0,49, 95% CI 0,23-0,99; 22:11 HF) uz porast BMD na vratu bedrene kosti za 4,1% u odnosu na placebo.

Drugi smjer dizajniran je sa ciljem utvrđivanja učinka alendronata (5 mg/dan kroz 2 godine, potom 10 mg/dan iduće 2 godine uz 500 mg elementarnog Ca i 250 IJ vitamina D) na redukciju rizika od klinički manifestnih prijeloma u žena u postmenopauzi (n 4432, 2214 alendronat, 2218 placebo) s niskim BMD (BMD na vratu bedrene kosti $\leq 0,68 g/cm^2 \approx T-2,1$ do $-1,6 SD$), ali bez preegzistentne VF (4). Bilo je važno dokazati učinkovitost lijeka na prevenciju prijeloma u žena s niskim BMD, a bez VF jer one predstavljaju većinu bolesnica u svakodnevnoj praksi, obzirom da samo 10-15% žena u postmenopauzi ima VF.

Navedena studija je pokazala smanjenje rizika od razvoja novih, morfometrijskih VF za 44% u odnosu na placebo (RR 0,56, 95% CI 0,39-0,80; 78:43 VF, NNT 60), uz promjenu BMD na slabinskoj kralježnici za 6,6% u odnosu na placebo. Rizik od prijeloma kuka je smanjen za 21% (RR 0,79, 95% CI 0,43-1,44; 24:19 HF) uz porast BMD na vratu bedrene kosti za 4,6% u odnosu na placebo. Kada su izdvojene ispitanice s BMD $< -2,5$ na vratu bedrene kosti onda je rizik od VF bio smanjen za 50% (RR 0,50, 95% CI 0,31-0,82, 44:22 VF, NNT 35), a rizik od prijeloma kuka za 56% (RR 0,44, 95% CI 0,18-0,97, 18:8 HF, NNT 81) u odnosu na placebo (4).

Prema WHO osteoporoza je definirana kao BMD $< -2,5$ i/ili kao prisustvo osteoporotičnog prijeloma i tada je indicirano medikamentozno liječenje. Skupna analiza učinka alendronata u ispitanica iz FIT studije (3,4) koje su imale ili BMD $< -2,5$ ili prisustvo VF je pokazala redukciju rizika od morfometrijskih VF za 48%, kliničkih VF za 45% i prijeloma kuka za 53% u odnosu na placebo (5). Redukcija rizika od klinički manifestnih VF postala je signifikantna već nakon 12 mjeseci, a od prijeloma kuka nakon 18 mjeseci (5).

Zaključak FIT studije je da alendronat reducira rizik od prijeloma za sve glavne osteoporotične prijelome u žena u postmenopauzi s osteoporozom definiranom bilo preko BMD ili prisustvom VF te da taj učinak nastaje rano u toku liječenja uz potrebu liječenja malog broja bolesnica za prevenciju jednog prijeloma (3,4,5).

Alendronat je učinkovit u primarnoj i sekundarnoj prevenciji osteoporotičnih prijeloma žena u postmenopauzi što je pokazala i najnovija metaanaliza (Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008.) koja je obuhvatila 11 studija objavljenih od 1996. do 2007. (n=12.068). Zaključeno je da alendronat (10 mg/dan) dovodi do klinički i statistički značajne redukcije VF, NVF, prijeloma kuka i podlaktice u sekundarnoj prevenciji (žene s niskim BMD i time povećanim rizikom od prijeloma i/ili žene s osteoporotičnim prijelomom), dok u primarnoj prevenciji (žene s BMD blizu normalnih vrijednosti ili bez osteoporotičnog prijeloma) značajno smanjuje rizik od VF (6).

Desetogodišnja primjena alendronata. Proširenje studije Libermana i sur. (1) je pokazala da alendronat (10 mg/dan kroz 10 godina) dovodi do kontinuiranog porasta BMD kroz svih 10 godina liječenja s ukupnim porastom od 13,7% na slabinskoj kralježnici i 5,4% na vratu bedrene kosti u odnosu na početne vrijednosti (7). Prekid petogodišnjeg liječenja alendronatom je doveo do umjerenog pada BMD na vratu bedrene kosti uz zadržan manji porast BMD na slabinskoj kralježnici, mjereno 5 godina po prekidu liječenja (7). Također, po prekidu liječenja alendronatom, zabilje-

žen je porast markera koštane razgradnje (urinarni N-telopeptid) unutar jedne godine, uz potom stabilizaciju i održavanje vrijednosti nižom za oko 50% od početne do kraja 10-te godine praćenja (7). Vrijednost markera koštane izgradnje (koštana AP) po prekidu petogodišnjeg liječenja postepeno raste, no ostaje suprimirana za oko 30% od početne vrijednosti na kraju 10-te godine praćenja (7).

FLEX studija (8) je nastala kao proširenje FIT studije u koju su uključene ispitanice (n=1,099) koje su u FIT studiji liječene alendronatom kroz najmanje 3 godine, a koje su potom primale alendronat (10 mg/dan) kroz godinu dana u otvorenoj primjeni pod uvjetom da su pri uključanju u FLEX studiju (nakon najmanje 4 godine liječenja alendronatom) imale BMD na kuku veći od onog pri uključanju u FIT studiju i ne manji od 0,515 g/cm² (T -3,5 SD). Praćene su kroz idućih 5 godina. Raspoređene su u placebo skupinu i dvije terapijske skupine (5 i 10 mg alendronata/dan). Rezultati ukazuju na daljnji porast BMD na slabinskoj kralježnici te blagi pad BMD na vratu bedrene kosti u ispitanica koje su primale alendronat (obje terapijske skupine zajedno) tijekom narednih 5 godina (8).

U ispitanica koje su po uključanju u FLEX studiju prestale uzimati alendronat (placebo skupina) zabilježeno je zadržavanje vrijednosti BMD na slabinskoj kralježnici i blaži pad vrijednosti BMD na vratu bedrene kosti nakon 5 godina (8). Vrijednosti markera koštane pregradnje nastavkom liječenja kroz 5 godina nisu pokazale daljnji pad, a po prekidu liječenja su postepeno rasle, no ni nakon 5 godina nisu dostigle početne vrijednosti izmjerene pri uključanju u FIT studiju (8). Nakon 5 godina nije utvrđena signifikantna razlika u riziku od kliničkih prijeloma između bolesnica koje su nastavile liječenje alendronatom i onih koje su prekinule liječenje. Nakon 5 godina zabilježeno je samo nesignifikantno smanjenje rizika od novih, morfometrijskih VF u ispitanica liječenih alendronatom u odnosu na one koje su prekinule liječenje (8). Naknadna podanaliza je pokazala porast incidencije NVF i klinički manifestnih VF u podskupini ispitanica koje su prekinule liječenje alendronatom, a bile su pod većim rizikom od prijeloma (1 ≥ morfometrijski VF ili klinički prijelom) pri uključanju u FLEX studiju (8).

Navedeni rezultati ukazuju da prekid liječenja alendronatom nakon 5 godina ne podiže značajno rizik od prijeloma, s napomenom da žene pod visokom rizikom od VF trebaju nastaviti liječenje i nakon 5 godina uz sigurnu 10-godišnju primjenu (8).

Alendronat u usporedbi s drugim lijekovima za liječenje osteoporoze pokazuje najveće smanjenje rizika od prijeloma kuka (9).

Učinkovitost alendronata u drugim indikacijama. Alendronat se pokazao učinkovit u liječenju oste-

oporoze u muškaraca te glukokortikoidima inducirane osteoporoze (10,11).

Ključne riječi: postmenopauzalna osteoporoza, alendronat

Literatura

1. 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.

2. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA. i sur. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT Study. *Osteoporos Int* 1999;9:461-8.

3. Balck DM, Cummings SR, Karpp DB. i sur. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.

4. Cummings SR, Black DM, Thompson DE. i sur. Effect of alendronate on risk of fracture in Women with low Bone Density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.

5. Black DM, Thompson DE, Bauer DC. i sur. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-24.

6. Wells GA, Cranney A, Peterson J. i sur. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008. Issue 1. Art.No.: CD001155. DOI:10.1002/14651858.CD001155.pub2.

7. 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.

8. Black DM, Schwartz AV, Ensrud. i sur. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The the fracture intervention trial long-term extension (FLEX): a randomised trial. *JAMA* 2006;296:2927-38.

9. Liberman UA, Hochberg MC, Geusens P, Shah A, Lin J, Chattopadhyay A, Ross PD. Hip and non-spine fracture risk reductions differ among antiresorptive agents: evidence from randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2006;60:1394-400.

10. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S. i sur. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604-10.

11. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ. i sur. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292-9.