

¹Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
 Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb
²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
 Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

ALENDRONAT I D VITAMIN (FOSAVANCE®): PERZISTENCIJA, ADHERENCIJA I ZNAČAJ D VITAMINA

ALENDRONATE AND VITAMIN D (FOSAVANCE®): PERSISTENCE, ADHERENCE AND IMPORTANCE OF VITAMIN D

Simeon Grazio¹ ♦ Jadranka Morović-Vergles²

Sažetak

Perzistencija i adherencija značajno utječu na optimalne rezultate liječenja osteoporoze. U svrhu poboljšanja učinkovitosti antiresorptivnih lijekova uvedeni su lijekovi s rjeđom primjenom, što za posljedicu ima manje zahtijeva na pacijente i poboljšava adherenciju liječenja. Studije su pokazale ekvivalenciju peroralnih bisfosfonata koje se primjenjuje jedan put tjedno i mjesečno s dnevnim oblicima tih lijekova. Rezultati usporedbe perzistencije i adherencije između lijekova koji se primjenjuju jedan put tjedno ili jedan put mjesečno su proturječni. U Hrvatskoj izgleda da su perzistencija

i adherencija primjenom tjednog alendronata bolje nego u drugim zemljama. U svjetlu problema suradljivosti postoji potreba za osiguranjem odgovarajućeg unosa D vitamina, jer je on vrlo važan u prevenciji i liječenju osteoporoze i osteoporotskih fraktura. D vitamin ima i druge pozitivne učinke, poglavito na neuromuskularne performanse. Visoka prevalencija neodgovarajuće razine D vitamina nađena je u svim zemljopisnim područjima. Tjedni alendronat i D vitamin u jednoj tableti omogućuje dokazanu prevenciju fraktura kralježnice i kuka i osigurava da pacijenti dobiju tjednu dozu D vitamina.

Ključne riječi

osteoporoza, alendronat, D vitamin, bisfosfonati, perzistencija, adherencija

Summary

Persistence and adherence are major determinants of optimal results in the treatment of osteoporosis. In order to improve the efficacy of antiresorptive drugs, fewer demands on patients and better adherence were obtained with less frequent dosing schedule. Once-weekly and once-monthly oral bisphosphonates showed equivalency with once daily medications. Comparison of persistence and adherence between weekly and monthly bisphosphonate regimens revealed conflicting results. In Croatia, persistence and adherence of weekly alendronate seem to be

better than in other countries. In the light of compliance problems there is a need to assure adequate intake of vitamin D, because it is essential for prevention and treatment of osteoporosis and osteoporotic fractures. Vitamin D has other beneficial effects, particularly on neuromuscular performances. A high prevalence of vitamin D inadequacy was seen across all geographic regions. Weekly alendronate and vitamin D in one tablet provides proven fracture prevention at the spine and hip, and assure that patients receive a weekly dose of vitamin D.

Key words

osteoporosis, alendronate, vitamin D, bisphosphonates, persistence, adherence

Bisfosfonati koji sadrže dušik danas su standard liječenja osteoporoze. Za optimalne rezultate u prevenciji i liječenju osteoporoze, kao kronične asimptomatske bolesti, važni su perzistencija i adherencija. Potonja se ponekad označava i kao suradljivost (engl. compliance). Iako se obje mjere koriste, vjerojatno je per-

zistencija vrijednija glede glavnih ishoda liječenja (klinička dobrobit i sniženje pojavnosti prijeloma) (1). Bolestnici sa slabom perzistencijom i adherencijom imaju manje sniženje stope koštane pregradnje (2), nižu mineralnu gustoću kosti (BMD - engl. bone mineral density) (3) i značajno viši rizik za prijelome (4). Suradljivi-

viji pacijenti koriste manje usluga liječnika, izvanbolničke i bolničke zdravstvene zaštite (5). Na adherenciju i perzistenciju utječu brojni čimbenici koji se odnose na samo liječenje (način primjene, učestalost primjene, nuspojave, pakiranje lijeka), na pacijenta (simptomi bolesti, uvjerenja o zdravlju, spoznaja, komorbiditet, psihosocijalni profil) i ostali (odnos pacijent-liječnik, specijalnost liječnika, dostupnost zdravstvene skrbi i lijeka, socijalna podrška) (6).

Rezultati studija s dnevnim pripravcima lijekova protiv osteoporoze pokazale su nedostatnu perzistenciju i adherenciju (7). Stoga su u cilju poboljšanja uzimanja antiresorptivnih lijekova razvijeni tjedni, a u novije vrijeme i mjesečni oblici bisfosfonata, koji su pokazali ekvivalentnost s dnevnim oblicima (8). Bolesnici s rjeđim uzimanjem bisfosfonata imaju bolju perzistenciju i adherenciju, iako su, općenito, rezultati još nezadovoljavajući (9). Međutim, pozitivno je da, prema istraživanjima za alendronat (ALN), među onima koji prekidaju s uzimanjem lijeka u roku od šest mjeseci oko trećina njih ponovno započinje terapiju ALN-om ili nekim drugim antiresorptivnim lijekom (10). S obzirom na ciklus pregradnje kosti, a prema rezultatima kliničkih studija, produženje vremena bez lijeka na više od 2 tjedna mora se nadomjestiti dozom koja je viša od kumulativne dnevne doze lijeka (11).

Brojne su poteškoće u objektivnom utvrđivanju optimalnog režima uzimanja antiresorptivnih lijekova. U usporedbi učinka različitih režima uzimanja lijekova upotrebljavaju se različiti nacrti studija ali svi imaju određene nedostatke. Primjerice, studije ekvivalencije ili premostne studije neinferiornosti uspoređuju novi režim liječenja u odnosu na etablirani režim istog antiresorptivnog lijeka (aktivnog komparatora). Do danas su objavljeni rezultati za četiri takve studije a u svrhu registriranja novog, pacijentima prihvatljivijeg načina doziranja (12). Drugi način ispitivanja je aktivna usporedba jednog antiresorptivnog lijeka s najčešće propisanim tjednim bisfosfonatom. Na taj je način, na primjer, pokazan značajno bolji učinak tjednog ALN u odnosu na tjedni risedronat (RIS) glede porasta mineralne gustoće kosti (13). Razlike postoje i između opservacijskih i prospektivnih studija. Najvažnija prednost opservacijskih studija, koje se osnivaju na analizi postojećih baza podataka, je da se mogu dobiti podaci o velikom broju pacijenata, ali istodobno se radi o retrospektivnim studijama u kojih na rezultat mogu utjecati brojni poremećujući čimbenici. S druge strane prospektivne studije su s metodološkog staništa bolje, ali za dokaz razlika je potreban velik broj ispitanika (14). Stoga se češće koriste indirektno mjere: BMD, mjereno denzitometrijom skeleta i/ili biljezi koštane pregradnje. Povezanost smanjenja koštane mase i rizika za prijelome dobro je poznata, iako i drugi čimbenici kao što su dob, sklonost padu, geometrija kosti itd. utječu na prijelome. Biljezi koštane pregradnje, također,

moгу poslužiti kao prediktor rizika za frakture. U kliničkim studijama s antiresorptivnim lijekovima vidljiv je pad vrijednosti biljega razgradnje kosti od oko 50% već nakon 3 mjeseca od početka liječenja. Nakon prekida terapije biljezi koštane pregradnje ostaju više mjeseci na niskoj razini. Ovo je pokazano za ALN, ali možda nije točno u slučaju RIS, kod kojeg je nađen brzi porast vrijednosti biljega nakon prekida liječenja (2). Postoji i korelacija između promjena vrijednosti biljega koštane pregradnje (u apsolutnoj vrijednosti ili u postotku smanjenja) i povišenja vrijednosti BMD-a (15).

Za mjerenje adherencije mogu se koristiti direktne i indirektno metode, a većina se osniva na brojanju tableta i samoizvještavanju. To obično daje lažno pozitivnu sliku, a ne dobijaju se niti podaci o okruženju koje utječe na neuzimanje lijeka (16). U novije se vrijeme u studijama koriste elektronički uređaji praćenja uzimanja lijekova, ali oni ne mogu provjeriti je li bolesnik zaista uzeo lijek. Osim toga, za svakodnevnu praksu su preskupi. Neka su istraživanja pokazala da monitoriranje od strane medicinske sestre ili poznavanje podatka o vrijednostima biljega koštane pregradnje pozitivno utječe na adherenciju uzimanja antiresorptivnog lijeka (17). Isto se može reći i za poznavanje podataka o antifrakturnom učinku (18). Jedan od razloga prekida uzimanja lijeka može biti i nepodnošljivost lijeka. Ako se uzimaju kako je propisano, peroralni antiresorptivni lijekovi imaju dobru podnošljivost, koja je sličnu placebo (19). Na primjer relativni rizik nuspojava kao čimbenika prekida terapije za ALN iznosi 1,15 (95% CI=0,93-1,42).

Glede usporedbe tjednih i mjesečnih tableta bisfosfonata rezultati su raznoliki. U velikoj bazi s podacima za više od 270.000 žena dobi 50 i više godina kojima je propisan ALN, alendronat u kombinaciji s D vitaminom (ALN/D vit), RIS, rizedronat s kalcijem (RIS/Ca) ili ibandronat (IBN) kroz jednogodišnje praćenje nađene su značajne razlike između tri bisfosfonata s najboljim rezultatima za ALN (20). Druga studija na skoro 45.000 žena iste dobi, a nakon najmanje 5 mjeseci praćenja je pokazala višu perzistenciju za tjedni ALN (35,1%) u odnosu na tjedni RIS (32,5%) ili mjesečni IBN (30,4%) (21). Slično je pokazano i u velikoj multicentričnoj studiji adherencije (n= 9851) gdje su usporedni rezultati bili najbolji za ALN (bez IBN) (22). S druge strane u analizi podataka dvije baze zdravstvene zaštite, nakon 9 mjeseci praćenja, perzistenacija za IBN je bila viša u odnosu na tjedne bisfosfonate (23). Šestomjesečno, prospektivno, randomizirano istraživanje u Velikoj Britaniji (n=1103) je pokazalo bolju perzistenciju za IBN u odnosu na tjedni ALN, ali uz program podrške bolesniku s telefonskim podsjećanjem bolesnika (24).

S obzirom na brojne razlike u uvjetima zdravstvene zaštite i života, uopće, između naše zemlje i visokorazvijenih zemalja za nas je od izuzetne važnosti pozna-

vanje stanja u Hrvatskoj. Studija na uzorku ispitanika iz naše populacije pokazala je da je samo 2 od 102 pacijenta propustilo 1-2 tablete tjednog alendronata prethodni mjesec, dok 86,3% pacijenata nije propustilo niti jednu tabletu u jednogodišnjem razdoblju (25). Stariji su pacijenti propustili više tableta (Spearman's test $p=0,038$). Provjeren je i broj izdatih recepata kod liječnika obiteljske medicine, te je utvrđeno da je u prethodnoj godini 65,7% pacijenata dobilo svih 52 tableta. Ti su rezultati bolji nego oni za tjedne bisfosfonate u studijama Reckera i sur (55%) i Cramera i sur (44,2%) (26,27). Bolesnici koji su duže na antiresorptivnoj terapiji uzeli su manje tableta tjednog ALN, dok koterapija ili komorbiditet nisu utjecali na rezultate. Dakle, u usporedbi s drugim, mahom razvijenijim zemljama, rezultati za hrvatsku populaciju pokazuju bolju perzistenciju u tjednoj primjeni bisfosfonata. Na to mogu utjecati brojni, vjerojatno dominantno socio-kulturalni čimbenici.

U svjetlu perzistencije i adherencije za dobar učinak bisfosfonata ključan je odgovarajući unos D vitamina, koji se postiže kombiniranom tabletom tjednog ALN i D vitamina. Osim što je neophodan za apsorpciju kalcija u crijevima, D vitamin utječe i na ostale razine metabolizma kalcija u tijelu: ugradnju u kosti i izlučivanje. Pored toga, jednako je važan i za održavanje normalne funkcije mišića i održavanje ravnoteže, odnosno u prevenciji padova, a time i prijeloma (28). Najnovija meta-analiza upućuju na to da je uzimanje uobičajenih doza D vitamina povezano sa smanjenim rizikom za sve vrste smrti (RR=0,93; 95% CI=0,87-0,99) (29).

Literatura

1. Cramer J, Lynch NO, Middelhoven H. Methodological issues when measuring compliance and persistence with bisphosphonates for osteoporosis in claims databases. *Osteoporos Int* 2007;18(Suppl 1):S141.
2. Eastell R, Garnero P, Vrijens B. i sur. Influence of patient compliance with risedronate therapy on bone turnover marker and bone mineral density response: the impact study. *Calc Tissue Int* 2003;72:408.
3. Sebaldt RJ, Shane LG, Pham BZ. i sur. Impact of non-compliance and non-persistence with daily bisphosphonates on longer-term effectiveness outcomes in patients with osteoporosis treated in tertiary specialist care. *Ann Rheum Dis* 2004;63(Suppl 1):96.
4. Penning-van Beest FJA, Olson M, Herings RMC. Duration of compliant bisphosphonate use and risk of osteoporotic fractures *Osteoporos Int* 2007;18(Suppl 1): S122-S123.
5. McCoombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004;48:271-287.
6. Cortet B, Benichou O. Adherence, persistence,

and concordance: do we provide optimal management to our patients with osteoporosis? *Joint Bone Spine* 2006;73:e1-e7.

Najdostupniji izvor vitamina D je izlaganje suncu čime bi se mogla osigurati većina dnevne potrebe. U hrani je D vitamin slabo zastupljen, pa se prehranom osigurava tek do 100 IU/dan. Studije su dokazale visoku prevalenciju nedostatka D vitamina neovisno o različitim zemljopisnim područjima (30). Rezultati ispitivanja provedenih na bolesnicima s netraumatskim prijelomom kuka pokazali su da je gotovo u svih (97,8%) razina D vitamina niža od 30 ng/ml, vrijednosti D vitamina (25-OH vit D) u serumu koja je pokazatelj njegovog nedostatka (31). Upravo je kombinacija ALN 70 mg s kolekalciferolom 2800 IU optimalan spoj dvije aktivne tvari u jednoj tableti tjedno. Kombinacija ALN/Dvit osniva se na dokazanoj učinkovitosti ALN u prevenciji osteoporotskih prijeloma kralježnice i kuka i dokazanim učincima D vitamina. U desetogodišnjoj 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 učinka platoa (32). U 15-tjednoj studiji muškaraca i postmenopausalnih žena s osteoporozom, te u 28. tjednoj ekstenziji, utvrđena je učinkovitost, sigurnost i podnošljivost kombinacije ALN s D vitaminom (33). Potrebno je istaći, da bioraspoloživost ALN u kombiniranoj tableti ALN/Dvit jednaka je bioraspoloživosti tableti tjednog ALN.

Zaključno, kombinacija alendronata i D vitamina u jednoj tableti (Fosavance®) koja se uzima jedan put tjedno, omogućuje dokazanu prevenciju fraktura kralježnice i kuka i osigurava da pacijenti dobiju D vitamin.

7. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Finkelstein JS, Arnold M, Polinski JM, Brookhart MA. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med* 2005;165:1414-9.

8. Pyon EY. Once-monthly ibandronate for postmenopausal osteoporosis: review of new dosing regimen. *Clin Ther* 2006;28:475-490.

9. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17:1645-1652.

10. Lo JC, Pressman AR, Omar MA, Ettlinger B. Persistence with weekly alendronate therapy among postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006;17:922-928.

11. Papapoulos SE, Schimmer RC. Changes in bone remodelling and antifracture efficacy of intermittent bisphosphonate therapy: implications from clinical studies with ibandronate. *Ann Rheum Dis* 2007;66:853-858.

12. Borges JL, Curiel MD. Clinical evaluation of novel bisphosphonate dosing regimens in osteoporosis: the role of comparative studies and implications for future studies. *Clin Ther* 2007 29:1116-27.
13. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL. i sur. Fosamax Actonel Comparison Trial Investigators: treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005;20:141-151.
14. Hosking D, Miller P, Comparing osteoporosis treatments in head-to-head trials: design considerations. *Osteoporos Int* 2005;16(Suppl 3):S99.
15. Delams PD, Eastell R, Garnero P, Siebel MJ, Stepan J. for the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11(Suppl 6):S2-S17.
16. Lekkerkerker F Adherence to treatment of osteoporosis, a need for study. *Osteoporos Int* 2007;18(Suppl 1): S190-S191.
17. Clowes JA, Peel NFA, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with anti-resorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1117-1123.
18. Gold DT, Safi W, Trinh H. Patient preference and adherence: comparative US studies between two bisphosphonates, weekly risedronate and monthly ibandronate. *Curr med Res Opin* 2006;22:2383-2391.
19. Hosking DJ, Geusens P, Rizzoli R. Osteoporosis therapy: an example of putting evidence - based medicine into clinical practice. *QJ Med* 2005;98:403-413.
20. Weiss TW, Henderson SC, McHorney CA, Cramer JA. Persistence across weekly and monthly bisphosphonates: analysis of US retail pharmacy prescription refills. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2193-2203.
21. Zhang Q, Sautner Z, Sen SS. Real-life persistence with Fosamax® once weekly, Actonel® once weekly, and Bonviva® once monthly among postmenopausal women in the USA. *28th Annual Meeting of the ASBMD*, Philadelphia, Sep 15-19, 2006. Poster br. 1328.
22. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O. i sur. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporosis Int* 2006;17:914-921.
23. Hadji P, Cziraky M, Harley C. i sur. Monthly ibandronate improves persistence vs. weekly bisphosphonates after 9 months of treatment. *Osteoporos Int* 2007;18(Suppl 1):S 141-142.
24. Cooper A, Drake J, Brankin E, the PERSIST investigators. Treatment of persistence with once monthly ibandronate and patient support vs. Once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract* 2006;60:896-905.
25. Grazio S, Ćurković B, Babić-Naglić D i sur. Persistence of weekly administered alendronate in Croatia. *Osteoporosis Int* 2006;17(Suppl 2):S264
26. Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency of bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc* 2005;80:856-861.
27. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1453-1460.
28. Bischoff-Ferrari HA, Dawson Huges B, Willet i sur. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006.
29. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-1737
30. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
31. Gallagher 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.
32. 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.
33. Lippuner K, Binkley N, Delmas PD i sur. Effect of a once-weekly tablet containing alendronate and vitamin D₃ for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17(Suppl 1):S9.