

IBANDRONAT – PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

IBANDRONAT – REVIEW

POUR L., ADAM Z., HÁJEK R.

INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO

Souhrn: Léčba bisfosfonáty je standardem v podpůrné léčbě osteoporózy, do kostí metastazujících karcinomů, Pagetovy choroby a mnohočetného myelomu. I přes poměrně krátkou historii léčby je na trhu množství preparátů z této lékové skupiny. Jedním z novějších preparátů je i ibandronat. Preparát je pro přítomnost dusíku v postranním řetězci jeho molekuly řazen do skupiny aminobisfosfonátů, některými autory je řazen do skupiny bisfosfonátů třetí generace, autoři tohoto referátu se dělení na jednotlivé generace nedrží. Je dostupný v intravenózní i perorální lékové formě. Byla prokázána stejná účinnost obou lékových forem. Nežádoucí účinky léku jsou charakteristické pro skupinu aminobisfosfonátů. Perorální varianta má podle dostupných dat zatím nejmenší procento nežádoucích účinků ze všech vyráběných bisfosfonátů. Nebyl prokázán toxický efekt na ledvinový parenchym a zhoršení renálních funkcí. Ibandronat je účinný při léčbě hyperkalcémie, maligní osteolýzy, osteoporózy a má i analgetický efekt při metastatickém kostním postižení. Následující přehledný článek přináší detailní popis tohoto bisfosfonátu.

Klíčová slova: bisfosfonáty, ibandronat.

Abstract: Treatment with bisphosphonates is a standard supportive care in osteoporosis, Paget disease, metastatic bone disease and in multiple myeloma. One of the newest members of this group is ibandronate. The molecule of ibandronate contains nitrogen, therefore, some authors classify it as aminobisphosphonate. Both peroral and intravenous forms are available. The same efficacy was confirmed in both drug forms. Adverse reactions of ibandronat are the ones characteristic for aminobisphosphonates. The peroral form reportedly has the lowest rate of adverse reactions from all commercially available peroral bisphosphonates. No toxic effect on renal parenchyma and no renal function alteration were registered. Ibandronate is effective in treatment of hypercalcaemia, malignant osteolysis, and osteoporosis; it also reduces pain in metastatic bone disease.

Key words: bisphosphonates, ibandronat.

Úvod

Standardní indikací bisfosfonátů je postižení kostí neoplastickým procesem: osteolytické, smíšené či osteoplastické metastázy karcinomů, osteolýza způsobená infiltrací kosti maligními krevními chorobami (lymfomy, chronická lymfatická leukémie, Langerhansova histiocytóza a mnohočetný myelom). Nejčastější nemaligní indikací je postmenopauzální a senilní osteoporóza. Indikací je také iatrogeně způsobená osteoporóza (osteoporóza způsobená hormonální léčbou karcinomu prsu, osteoporóza způsobená hormonální léčbou karcinomu prostaty, osteoporóza způsobená glukokortikoidy. Mimo těchto standardních indikací existují ještě další, méně časté nemoci, u nich mají bisfosfonáty také pozitivní efekt, které uvádíme v tabulce 1 převzatou z publikace (1)

I přes poměrně krátkou historii léčby (od roku 1980) je na trhu množství preparátů z této lékové skupiny, v ČR jsou dostupné 4 preparáty pro maligní osteolýzu (klodronat, pamidronat, zoledronat a ibandronat. Tyto preparáty lze použít v menších dávkách i pro osteoporózu, zatím aledronat a risedronat je indikován pouze pro osteoporózu, perorální forma těchto léků nemá dostatečný účinek pro osteolýzu způsobenou maligním procesem, takže v této indikaci nebyly tyto preparáty perorálně testovány. Pouze nitrožilní forma aledronatu, která není v ČR dostupná, byla použita pro léčbu hyperkalcémie.

Ibandronat je nejnovějším lékem z této skupiny. Přítomnost dusíku v postranním řetězci jej zařazuje do skupiny dusík obsahujících bisfosfonátů. Některými autory je řazen do skupiny bisfosfonátů takzvané třetí generace. Dělení bisfosfonátů

Tabulka č 1.: Patologické stavy, u nichž byly podány bisfosfonáty v rámci individuálního řešení situace a výsledky zveřejněny formou popisu případu (1)

Hyperkalcémie a maligní nádory
imobilizace, hyperparathyreóza, podkožní tuková nekróza u novorozence familiární hypokalciurická hyperkalcémie hyperkalcémie způsobená tvorbou PTHrP hyperkalcémie po transplantaci orgánů intoxikace vitaminem D
Osteopatie
osteogenesis imperfecta juvenilní osteoporóza juvenilní revmatoidní artritida fibrózní dysplasie Mc Cune Albright hyperfosfatázie steroidní osteoporóza mukolipidóza M. Gaucher fraktura při angiomasitě nebo lipomasitě skeletu SAPHO syndrom
kalcinóza
myositis/fibrodysplasia ossificans infantilní arteriální kalcifikace dermatomyositis s osteoporózou slerodermie s osteoporózou

buněk in vitro a sníženou adhezi nádorových buněk na kostní tkáň (2).

Ibandronat existuje ve dvou lékových formách 1. injekční - Bondronat (Roche) injekční lahvičky 6 mg/6ml a 2. perorální Bondronat (Roche) potahované tablety 50 mg.

Perorální ibandronat se podobně jako ostatní perorální zástupci této skupiny obtížně vstřebává z gastrointestinálního traktu v množství okolo 1 % podané dávky. Dostupnost je zhoršována stravou či tekutinou s dvojnásobnými ionty (Ca^{2+}). Autoři klinických studií tvrdí, že i přes nízkou biologickou dostupnost je možné dostatečně vysokou perorální dávkou ibandronatu dosáhnout přibližně stejného účinku jako nitrožilní aplikací (4, 5).

Nežádoucí účinky ibandronatu

Vzhledem ke známým nežádoucím účinkům pamidronatu a zoledronatu na ledviny byla logickým krokem monitorace nefrotoxicity v průběhu léčby. Z četných sdělení, která byla publikována na 15. meetingu MASCC 2003 vyplynulo, že ibandronat nemá nepříznivý vliv na ledviny. Dvě nejzásadnější sdělení pocházejí od ruských a rakouských autorů. První skupina sledovala u 74 nemocných dostávajících 2 a 6 mg ibandronatu proteinurii, albuminurii, alfa-1 mikroglobulin, N-acetyl-beta-D-glukosaminidázu, hematurii a sérový kreatinin. Podávání ibandronatu nevedlo k statisticky signifikantnímu zhoršení žádného z parametrů (16). Podobně rakouská skupina sledovala skupinu 57 zdravých dobrovolníků. Stejně parametry jak uvedeno výše se signifikantně nelišily a nebyl prokázán nežádoucí vliv ibandronatu na ledviny. Jeho práce však zatím nevyšla in extenso, byla pouze prezentována jako poster na konferenci MASCC Berlín 2003 (20). Vzhledem k tomu, že ibandronat patří do skupiny dusík obsahujících bisfosfonátů, má podobně jako všechny léky této skupiny obdobný výskyt „flu like syndromu“ po i.v. podání. Na rozdíl od dalších léků této skupiny, pamidronatu a zoledronatu, nebyly popsány případy osteonekrózy čelisti, které jsou formou popisů případů zaznamenány nejčastěji v průběhu podání pamidronatu či zoledronatu (ne však klodronatu). Perorální varianta má podle dostupných dat zatím nejmenší procento nežádoucích účinků ze všech perorálně podávaných bisfosfonátů. Z nežádoucích účinků byla v průběhu intravenózní léčby zaznamenána rovněž hypokalcémie. Při perorální léčbě bylo popsáno nízké procento očekávaných nežádoucích účinků, dyspepsie 2,6 %, hypokalcémie, 2,6 % a esofagitida. Tato čísla jsou nižší než u prvních používaných bisfosfonátů (5).

U ibandronatu byly také testovány lékové interakce včetně interakce s H_2 blokátory (ranitidin), estrogeny, tamoxifenem, melfalanem a prednisonem. Nebyly zjištěny žádné závažnější interakce.

Dávkování ibandronatu

Pro léčbu hyperkalcémie se doporučuje od 2 mg do 6 mg ibandronatu v nitrožilní infuzi. Rozhodnutí o výši dávky je nutno udělat dle hodnoty kalcémie. Dle firemního doporučení lze za dostatečnou dávku pro pacienty s mírnou hyperkalcémií do 3 mmol/l považovat 2 mg, pro pacienty s kalcémií nad tento limit alespoň 4 mg. Při závažné hyperkalcémii lze podat 6 mg ibandronatu. Výrobce je doporučeno 1 hodinové trvání infuze a zároveň se v ní uvádí, že u dobrovolníků bolusová injekce 2 mg a 30-ti minutová infuze 4 mg nezpůsobila žádné nežádoucí účinky (26). V literatuře se objevují další sdělení potvrzující dobrou toleranci 15 minutové infuze, zatím jsou dostupná ve formě abstraktů (6). Současně probíhající klinické studie již mají v protokolu aplikace v délce 15 minut.

Standardní doporučenou dávkou pro nemocné s maligní osteolýzou je v současnosti 6 mg nitrožilně v intervalu 3-4 týdnů a 1 potahovaná 50 mg tableta denně. Autoři klinických studií uvádějí, že takové dávkování je přibližně ekvivalentní výše zmíněným 6mg i.v. 1x za tři týdny (4, 5). Tabletou je nutno spolknout ráno nalačno a nejíst nejméně dalších 30 minut. V případě klodronatu se doporučuje po spolknutí tab-

lety sníst až po 120 minutách od spolknutí tablety, což není zásadní rozdíl.

Podobně jako u všech dusík obsahujících bisfosfonátů má člověk po spolknutí tablety ibandronatu zůstat ve vzpřímené poloze a tableta má být zapita dostatečným množstvím čisté vody.

Úprava dávek při renálním selhání

Dle firemní publikace z roku 2004 není nutné upravovat dávku u pacientů s mírným a středním snížením funkce ledvin (kreatininová clearance nad 30 ml/minutu 0,5 ml/sec).

Při clearanci pod 30 ml/min (0,5 ml/s) se doporučuje podávat 2 mg v intervalu 3 - 4 týdnů a infuze by měla trvat nejméně 1 hodinu. V případě perorální léčby 50 mg tabletou se v těchto případech doporučuje její podání 1x týdně.

Vliv poškození ledvin na farmakokinetiku Bondronatu byl analyzován v rámci studie MF 7148. Orální i nitrožilní aplikace byla tolerována jak 14 osobami s normální funkcí ledvin, tak 20 osobami s různým stupněm poškození ledvin. Mezi hodnotami clearance kreatininu a clearance ibandronatu byla lineární závislost. To je první zpráva, která naznačila možnost podávat ibandronat i osobám se zhoršenou funkcí ledvin. Klíčovým sdělením je skutečnost, že ibandronat nezvyšuje incidenci renální insuficience v porovnání s placebem (16,19,26). Vzhledem k nepřítomnosti nefrotoxicity je reálné, že pacienti s renálním selháním budou dobře tolerovat i vyšší dávky a je možné, že v budoucnu bude doporučení pro redukci mírnější. Usuzujeme tak z analogie s pamidronatem, kde také byly zpočátku restriktive při renálním selhání, ale klinické zkušenosti u pacientů se závažným renálním selháním nakonec prokázaly, že redukce není nutná a pouze nutno počítat s intenzivnějším inhibičním účinkem na osteolýzu (hypokalcémii).

Léčebný efekt ibandronatu

Ve shodě se zásadami „evidence based medicine“ vybíráme informace převážně z publikací in extenso.

Léčba hyperkalcémie

Opakovaně bylo potvrzeno klinickou studií že dávka 6 mg a 4 mg ibandronatu je účinnější než 2 mg v léčbě hyperkalcémie (26,22). Pecherstorfer (2003) zveřejnil srovnání ibandronatu (v dávce 2-4 mg) s pamidronatem (v dávce 15, 30, 60 a 90 mg) u 72 nemocných s hyperkalcémií. Dávky bisfosfonátů závisely na koncentraci kalcia v séru. Nejčastěji použitou dávkou byly 4 mg ibandronatu (78 %) a 60 mg pamidronatu (50 %). Vzhledem k nestejným dávkám je interpretace výsledků obtížnější, ale přesto výsledky uvedeme. Čtvrtý den poklesla kalcémie po ibandronatu v průměru o 0,6 mmol/l a po pamidronatu o 0,41 mmol/l, počet pacientů s léčebnou odpovědí byl v obou skupinách bez rozdílu, 76,5 % a 78,8 %. Signifikantní rozdíl byl v mediánu intervalu do opakovaného vzestupu kalcémie 14 dní po ibandronatu a 4 dny po pamidronatu ($p = 0,0303$). V podskupině 17 pacientů se vstupní kalcémií nad 3,0 mmol/l byl ibandronat účinnější (20).

Léčba osteolytického kostního postižení

První klinická studie III. fáze srovnávala 2 mg ibandronatu s placebem u pacientů s mnohočetným myelomem a nenalezla statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami, rozdíl byl zaznamenán pouze v laboratorních hodnotách hodnotící kostní metabolismus (18). Dále byly zkoušeny i vyšší dávky. V další studii bylo testováno 4 mg ibandronatu a porovnáno 90 mg pamidronatu. Tato studie měla krátké trvání, takže nebylo možné hodnotit důležité klinické výstupy. Autoři se spokojili s hodnocením biochemických parametrů ve skupinách po 20 pacientech. Svoje hodnocení uzavřeli slovy: parametry osteolýzy tlumil výrazněji pamidronat v dávce 90 mg/měsíc než ibandronat v dávce 4 mg/měsíc (29). Malá účinnost nedostačné dávky je problémem i další práce (33).

Tabulka č. 3.: Srovnání ibandronatu a placeba, vyjádřená celkovým počtem kostních komplikací (skeletal related events) na pacienta a pomocí SMPR.

Body, J. J. et al.: Intravenous ibandronat reduces the incidence of skeletal complication in patients with breast cancer and bone metastases Ann. Oncol., 14, 2003, 1399-1405				
Sledovaný parametr	Placebo N = 158	2 mg ibandronatu /měsíc m = 154	6 mg ibandronatu /měsíc n = 154	p ve skupině placebo versus 6 mg ibandronatu
Nové kostní komplikace – jejich průměrný počet na 1 pacienta v průběhu sledování	3,64	4,24	2,65	p = 0,032
Pacienti s kostní komplikací	62 %	62,3 %	50,6 %	p = 0,052
Medián intervalu do první kostní komplikace	33,1 týdnů	44,6 týdnů	50,6 týdnů	P = 0,018
Vertebrální fraktury (SMPR)	0,82	0,70	0,71	P = 0,023
Nevertebrální fraktury (SMPR)	0,81	0,70	0,72	P = 0,421
Radioterapie (SMPR)	1,09	0,95	0,91	P = 0,012
Kostní operace	0,62	0,50	0,56	P = 0,060
Body, J. J. et al.: Oral ibandronat reduces the risk of skeletal complication in breast cancer with metastatic bone diseases. results from two randomised, placebo controlled phase III trials. Brit. J. Cancer, 90, 2004, 1133-1137.				
	Placebo N = 277	Ibandronat 50 mg p.o. N = 287		
Nové kostní komplikace – jejich průměrný počet na 1 pacienta v průběhu sledování	1,85	1,15		P = 0,008
Počet pacientů s kostní komplikací	52,2	45,3		P = 0,122
Medián intervalu do první kostní komplikace	64 týdne	90,3 týdne		P = 0,089
Počet 12 týdenních period s novou kostní komplikací/pacienta (SMPR)	0,99	0,71		P = 0,015
Celkový počet kostních komplikací (SMPR)	1,15	0,99		P = 0,041
Vertebrální fraktury SMPR	0,52	0,49		P = 0,145
Nevertebrální fraktury SMPR	0,52	0,51		P = 0,330
Radioterapie SMPR	0,98	0,80		P < 0,004
Kostní operace SMPR	0,44	0,40		P = 0,098
Tripathy D et al.: Oral ibandronate for the treatment of metastatic bone disease in breast cancer. Ann. Oncol., 15, 2004, 743-750				
	Placebo N = 143	Ibandronat 20 mg p.o. N = 144	Ibandronat 50 mg p.o. N = 148	
Interval do nové kostní komplikace od randomizace	48 týdnů	54 týdnů	76 týdnů	P = 0,297
Průměrný počet všech komplikací/pacienta	2,23	1,36	1,43,	P = 0,017
Počet pacientů s kostní komplikací	61,5	46,5	52,0	P = 0,036
Celkový počet kostních komplikací (SMPR)	1,20	0,97	0,98	P = 0,044
Nevertebrální fraktury (SMPR)	0,52	0,54	0,54	P = 0,887
Vertebrální fraktury (SMPR)	0,51	0,52	0,52	P = 0,730
Radioterapie (SMPR analýza)	0,99	0,81	0,77	P = 0,004
Ortopedické výkony	0,44	0,50	0,43	P = 0,643
SMPR – skeletal morbidity period rate je počet 12-týdenních period s novou kostní komplikací (vertebrální, nevertebrální fraktura, radioterapie či kostní operace) dělený počtem period ve studii. Vypočítává se dle následujícího vzorce SMPR počet kostní komplikací + 1/ počet 12-týdenních period +0,5 (Tripathy, 2004)				

V roce 2003 byla zveřejněna studie srovnávající placebo, 2 mg a 6 mg ibandronatu intravenózně v souboru 466 nemocných s karcinomem prsu a kostními metastázemi. Pacienti dostávali ibandronat po dobu 2 let. Medián sledování pacientů s ibandronatem byl 18,1 měsíce. Primárním parametrem hodnoceným v této studii byl počet nových kostních komplikací v průběhu 12-ti týdenních period léčby. Prokázala přednost 6 mg ibandronatu před placebem, ale také prokázala snížení spotřeby analgetik a analgetické radioterapie ve skupině dostávající 6 mg ibandronatu a snížení počtu nových kostních komplikací o 38 %. Medián intervalu do další kostní komplikace ve skupině byl ve skupině s i.v. ibandronatem delší: 50,6 týdne oproti placebu - 33,1 týdne. Výsledný efekt je hodnocen podobně i parametrem skeletal morbidity period rate, neboli poměrem počtu kostních komplikací za sledovanou periodu, který činil 1,19 u ibandronatu 6 mg versus 1,48 u skupiny s placebem. Studie srovnávající placebo s p.o. aplikací 50 mg

ibandronatu denně v souboru 564 pacientů s karcinomem prsu a kostním postižením prokázala snížení četnosti kostních komplikací vlivem ibandronatu (4). Výsledný efekt je hodnocen podobně jako v předchozí studii parametrem skeletal morbidity period rate, který byl 0,95 versus 1,18 (p=0,004). Medián intervalu do první kostní komplikace byl ve skupině s p.o. ibandronatem 90,3 týdne a ve skupině s placebem 64,9 týdne. Tato fakta statisticky převedli do výsledné formulace: snížení rizika nových kostních komplikací pod vlivem perorální léčby ibandronatem na 0,62 %, neboli o 38 %, což je stejné jako v předchozí studii s nitrožilní aplikací. Orální léčba ibandronatem snížila nutnost analgetické radioterapie (0,73 versus 0,98, p < 0,001) a nutnost ortopedického výkonu (0,47 versus 0,53, p = 0,037) (5). Druhá studie, srovnávající perorální aplikaci placeba s ibandronatem v dávce 20 nebo 50 mg probíhala v USA. Autoři uvádějí, že podání 50 mg snižuje relativní riziko kostních komplikací o 38 %. Medián sledování je kolem 73 týdnů (32). Výsledky

těchto klinických studií uvádí tabulka 3. Musíme konstatovat, že zatímco ve starších studiích srovnávajících bisfosfonáty s placebem se hodnotil odděleně rozdíl v počtu jednotlivých typů skeletal related events za určité období (počet vertebrogenních, nevertebrogenních fraktur, ortopedických zákroků, radioterapií, případně hyperkalcemických episod v průběhu jednoho roku a v přepočtu na jednoho pacienta), tak zde se setkáváme s novým typem statistického hodnocení výsledků skeletal morbidity period rated, podrobnější analýzu uvádí publikace (1).

Průkaz přímého analgetického účinku

Obě výše zmíněné studie prof. Bodyho potvrdily analgetický efekt bisfosfonátů. Další studie, potvrzující analgetickou účinnost těchto dávek, byly v roce 2004 publikovány zatím jen ve formě abstraktů. Nicméně tyto zprávy považujeme ze však klinických studií za nejzajímavější a domníváme se, že otvírají cesty k zatím nepoznanému potencialemu přínosu ibandronatu. Citujeme jednu z těchto prací. Pacienti s bolestivými kostními metastázami dostávali buď 4 mg ibandronatu i.v. 4 dny po sobě, nebo 6 mg ibandronatu i.v. tři dny po sobě s následným podáváním 6 mg i.v. v 4 týdenních intervalech. Překvapujícím a nečekaným výsledkem této studie bylo rychlé a výrazné snížení intenzity bolesti a zlepšení hybnosti. Výrazně se zlepšila kvalita života (6, 14).

Ibandronát má mnohaletou historii, ač preparát je známý již dávno, jeho přínos je odhalován teprve v posledních letech. V prvních klinických studiích byl totiž výrazně poddáván. Když 2 mg nebyly účinné, došlo ke zdvojnásobení dávky na 4 mg, ale při dalším zvyšování si již autoři nedovolili neúčinné 4 mg zdvojnásobit na 8 mg, ale pouze dávku navýšili o 50 % tedy ze 4 na 6 mg. Tato šestimiligramová dávka konečně prokázala signifikantní klinický efekt. Nicméně vzhledem k absenci nefrotoxicity a dalších nežádoucích účinků stejně stále před otázkou jaká je vlastně optimální dávka ibandronatu. Citované práce, v nichž bylo v prvním měsíci podáno trojnásobné množství ibandronatu (18 mg) bez nežádoucích účinků prokazují, že zvyšování je možné. A tak v případě ibandronátu vidíme stále nezodpovězenou otázku: jaký bude poměr žádoucích a nežádoucích účinků při podávání vyšších dávek než 6 mg/den a jaká je vlastně optimální dávka pro pacienta s maligní osteolýzou? Domníváme se, že zde je pole doširoka otevřené klinickým studiím. Za velmi vhodné pro klinické srovnání by byly studie srovnávající maximální tolerovanou dávku zoleidronatu (4mg) se standardní dávkou ibandronatu 6 mg ale i se zvýšenou dávkou 8 či více mg ibandronatu/měsíc, neboť maximální dávka ibandronatu pro dlouhodobé podávání není zatím definována. Klinické studie s 16 mg/měsíc prokázaly, že je aplikovatelná i vyšší dávka.

Účinnost v léčbě postmenopauzální osteoporózy

Již v roce 1996 byla zveřejněna studie testující 0,25, 0,5, 1,0, 2,5 a 5 mg ibandronatu denně a placebo. Cílem této studie bylo najít účinnou dávku. Jedině 2,5 a 5,0 mg denně byly účinné z hlediska nárůstu kostní denzity (23). Při léčbě postmeno-

pauzální osteoporózy je tendence zjednodušit léčbu na podávání 1x týdně a to u všech aminobisfosfonátů. Proto i u ibandronatu bylo testováno podávání 5, 10 a 20 mg p.o. 1x týdně a srovnáváno s placebem. Pouze dávka 20 mg způsobila statisticky významné zlepšení kostní hustoty (28). Dále nitrožilní bolusová injekce 2 mg ibandronatu 1x za 3 měsíce měla pozitivní vliv na kostní denzitu (24,30).

Závěr

Ibandronat patří do skupiny velice účinných aminobisfosfonátů. Z dosavadních výsledků lze konstatovat, že je v léčbě hyperkalcémie a osteolytického postižení u nádorů osteoporózy srovnatelně účinný s ostatními bisfosfonáty, i když přímé srovnání chybí.

Velmi pozitivní je skutečnost, že ibandronat na rozdíl od jiných aminobisfosfonátů nezvyšuje incidenci renální insuficience a nezhoršuje stávající renální poškození. Podle dostupných farmakokinetických dat je pravděpodobné, že bude moci být podáván i pacientům s výrazně porušenou funkcí ledvin.

Klinicky ověřená možnost podávat vyšší dávky, které jsou následovány analgetickým účinkem, dávají naději, že dávku ibandronatu pro pacienty s kostními metastázami bude možné dále zvyšovat nad dnešní doporučení, 6 mg v intervalu 3-4 týdnů, a tím dále zvyšovat přínos léčby.

Výhodou je skutečnost existence intravenózní i perorální formy, která dosud u aminobisfosfonátů chyběla, nebo měla velké množství nežádoucích účinků. Perorální léčba naráží na problém vstřebatelnosti.

A postavení ibandronatu ve srovnání s ostatními preparáty? Vzhledem k tomu, že většina prospektivních randomizovaných studií srovnávala bisfosfonát s placebem a prokazovala superioritu bisfosfonátu nad placebem (s výjimkou studie srovnávající pamidronat a zoleidronat) lze pouze konstatovat, že v roce 2005 lze považovat všechny preparáty s indikací maligní osteolýzy za přibližně podobně účinné. Spekulace, vyplývají ze srovnávání výsledků několika studií typu bisfosfonát versus placebo, jsou nevědecké a nelze jimi argumentovat a prokazovat superioritu jednoho bisfosfonátu oproti druhému, neboť jediným přijatelným argumentem pro toto tvrzení jsou výsledky prospektivním randomizovaných klinických studií srovnávajících různé bisfosfonáty. Těmto typům klinických studií se jejich organizátoři zatím vyhýbali.

Přesto lze závěrem tvrdit, že dosavadní výsledky klinických studií testujícím nitrožilní ibandronat odhalují několik jednoznačných předností tohoto preparátu

1) absence nefrotoxicity.

2) průkaz možného navýšení dávky v prvním měsíci na 16 mg bez nežádoucích projevů

A z toho vyplývající možnost dále zvýšit klinický účinek ibandronatu podáváním vyšších dávek, než jsou t.č. doporučovány, samozřejmě v rámci prospektivních klinických studií.

A tak s napětím můžeme očekávat, co nového se o tomto nadějném léku dozvíme za pár let.

Literatura:

1. Adam, Z., Vorlíček, J., Ševčík, P. a kol.: Nádorová kostní choroba. Grada Publishing, Praha, 2005. v tisku.
2. Beek, E. R., Cohen, L. H., Leroy, I. M. et al.: Differentiating mechanism of antiresorptive action of nitrogen containing bisphosphonates. Bone 33, 2003, 805-811.
3. Body J. J., Tripathy, D., Bergström, B.: Relief from metastatic bone pain with standard and intensive ibandronate dosing. Bone, 34, 2004, Suppl. 1, S. 83
4. Body, J. J., Diel, I. J., Lichinitser, M. R. et al.: Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. Ann. Oncol., 14, 2003, s. 1399-1405
5. Body, J. J., Diel, I. J., Lichinitser, M. R. et al.: Oral ibandronat reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results of two randomized placebo-controlled phase III studies. Brit. J. Cancer, 90, 2004, 1133-1137
6. Body, J. J., Diel, I., Bell, R.: Profiling the safety and tolerability of bisphosphonates. Semin Oncol., 31, 2004, 5, Suppl 10, 73-8.
7. Brychta, M.: Bisfosfonáty v onkologii - analgetický efekt u kostních metastáz karcinomu prsní žlázy. Bolest, 4, 2001, 3, s. 160-163.
8. Carter, G. D., Goss, A. N.: Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. Aust Dent J. 48, 2003, 4, 268.
9. Cooper, C., Emkey, R. D., McDonald, R. H. et al.: Efficacy and safety of oral weekly ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 88, 2003, s. 4609-15.

10. Diel, I. J., Body, J. J., Lchinitser, M. R. et al.: Improved quality of life after long term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur. J. Cancer*, 40, 2004, 1704-1712.
11. Fleisch, H., Bisphosphonate in bone disease. Academic press, San Diego, San Francisco, 2000, 212 s.
12. Grotz, W., Nagel, C., Poeschel, D. et al.: Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J. Amer. Soc. Nephrol.*, 12, 2001, s. 1530-7.
13. Heidenreich, A., Elert, A., Hofmann, R.: Ibandronate in the treatment of prostate painful osseous metastases. *Prostate Cancer, Prostatic Diseases*, 5, 2002, 231-235.
14. Heidenreich, Ohlmann, C., Olbert, P.: et al.: High dose ibandronat is effective and well tolerated in the treatment of pain and hypercalcaemia due to metastatic urologic cancer. *Eur. J. Cancer.*, 2003. Suppl. 5, S 271
15. Christiansen, C., Tanko, L. B., Warming, L. et al.: Dose dependent effects on bone resorption and formation of intermittently administered intravenous ibandronate. *Osteoporos Int.*, 14, 2003 s. 609-13.
16. Lyubimova, B. V., Kushlinsky, N. E., Kucubutserm N et al.: Renal safety of intravenous ibandronat in breast cancer. *Clin. Drug Invest.*, 23, 2003, 707-716.
17. Mancini, L., Dumon, C., Body, J. J.: Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of opioid resistant bone pain. associated with metastatic bone disease. *Bone*, 30, 2002, Suppl.3, s.51 Abstr. B56. a *J. Clin. Oncol.*, in press.
18. Menssen, H. D., Sakalova, A., Fontana, A., et al.: Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 20, 2002 s. 2353-9.]
19. Neugebauer, G., Köhler, W., Akinkunmi, L. et al.: Influence of peak ibandronic acid concentrations after 6 mg i.v. administration with shortened infusion time 15 and 30 minutes, on renal safety in a man *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.*, 20, 2001, s. 122 Abstr. 486.
20. Pecherstorfer, M., Steinhauer, E. U., Rizzoli, R., et al.: Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. *Support Care Cancer.*, 11, 2003 s. 539-47.
21. Riis, B. J., Ise, J., von Stein, T., et al.: Ibandronate: a comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.*, 16, 2001 s. 1871-8.
22. Ralston, S. H., Gallacher, S. J., Patel, U., et al.: Comparison of three intravenous bisphosphonate in cancer associated hypercalcaemia. *Lancet*, 18, 1989, 1180-1182.
23. Ravn, P., Clemmensen, B., Riis, B. J. et al.: The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronat: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: A 1-year randomised, placebo controlled dose finding study. *Bone*, 19, 1996, s. 527-533.
24. Stakkestad, J. A., Benevolenskaya, L. I., Stepan, J. J., et al.: Ibandronate Intravenous Study Group. Intravenous ibandronate injections given every three months: a new treatment option to prevent bone loss in postmenopausal women. *Ann Rheum Dis.* 62, 2003 s. 969-75.
25. Suri, S.: Nitrogen containing bisphosphonate induce apoptosis of Caco*2 cells in vitro by inhibiting the mevalonate pathway: a model of bisphosphonate induced gastrointestinal toxicity. *Bone* 29, 2001, 336-343.
26. Syrigos, K. N., Michalaki, V., Mitromaras, A.: Safety and efficacy of new bisphosphonate ibandronate in the management of bone metastases following rapid infusion. *In Vivo*, 16, 2002, 361-364.
27. Tanko, L. B., Mouritzen, U., Lehmann, H. J., et al.: Oral ibandronate: changes in markers of bone turnover during adequately dosed continuous and weekly therapy and during different suboptimally dosed treatment regimens. *Bone*, 32, 2003 s. 687-93.
28. Tanko, L.B., Felsenberg, D., Czerwinski, E. et al.: Oral weekly ibandronate prevents bone loss in postmenopausal woman. *J. Internal. Med.*, 254, 2003, 159-167.
29. Terpos, E., Viniou, N., de la Fuente J., et al.: Pamidronate is superior to ibandronate in decreasing bone resorption, interleukin-6 and beta 2-microglobulin in multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 70, 2003 s. 34-42.
30. Thiébaud, D., Buckhardt, P., Kreigbaum, H. et al.: Three monthly intravenous injection of ibandronat in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Amer. J. Med.*, 103, 1997, 298-307.
31. Tripathy, D., Budde, M.: Assessing the efficacy of ibandronate for the prevention of skeletal related events in metastatic bone Diseases. *Bone*, 34, 2004, Suppl.1 S 83.
32. Tripathy, D., Lichinitzer, M., Lazarev, A. et al.: Oral ibandronate for the treatment of metastatic bone disease in breast cancer: efficacy and safety results from a randomized double blind placebo controlled trial. *Ann. Oncol.*, 15, 2004, s. 743-750.
33. Woitge, H. W., Oberwittler, H., Heichel, S., et al.: Short- and long-term effects of ibandronate treatment on bone turnover in Paget disease of bone. *Clin. Chem.*, 46, 2000 s. 684-90.