

# Bisfosfonáty – volba preparátu

Zdeněk Adam a Vlastimil Ščudla  
Interní hematoonkologická klinika LF MU a FN Brno  
III. Interní klinika LF PU a FN Olomouc

Brno 18.1.2008

# Mechanismus účinku na osteoklasty

Jednoduché bisfosfonáty  
(neobsahují N v  
molekule)



Interference s  
metabolismem  
nukleotidpolyfosfátů  
(ATP)

Bisfosfonáty obsahující  
dusík (N)



Inhibice farnesylpyrofosfát-  
syntetázy (FPPS) blokáda  
cesty HMG-Co A – mevalonát  
–farnesyl-PP – geranyl-PP,  
squalen – cholesterol.

Inhibice posttranslační  
prenylace proteinů Ras, Rac  
Rho, Rab poškozuje jejich  
funkci

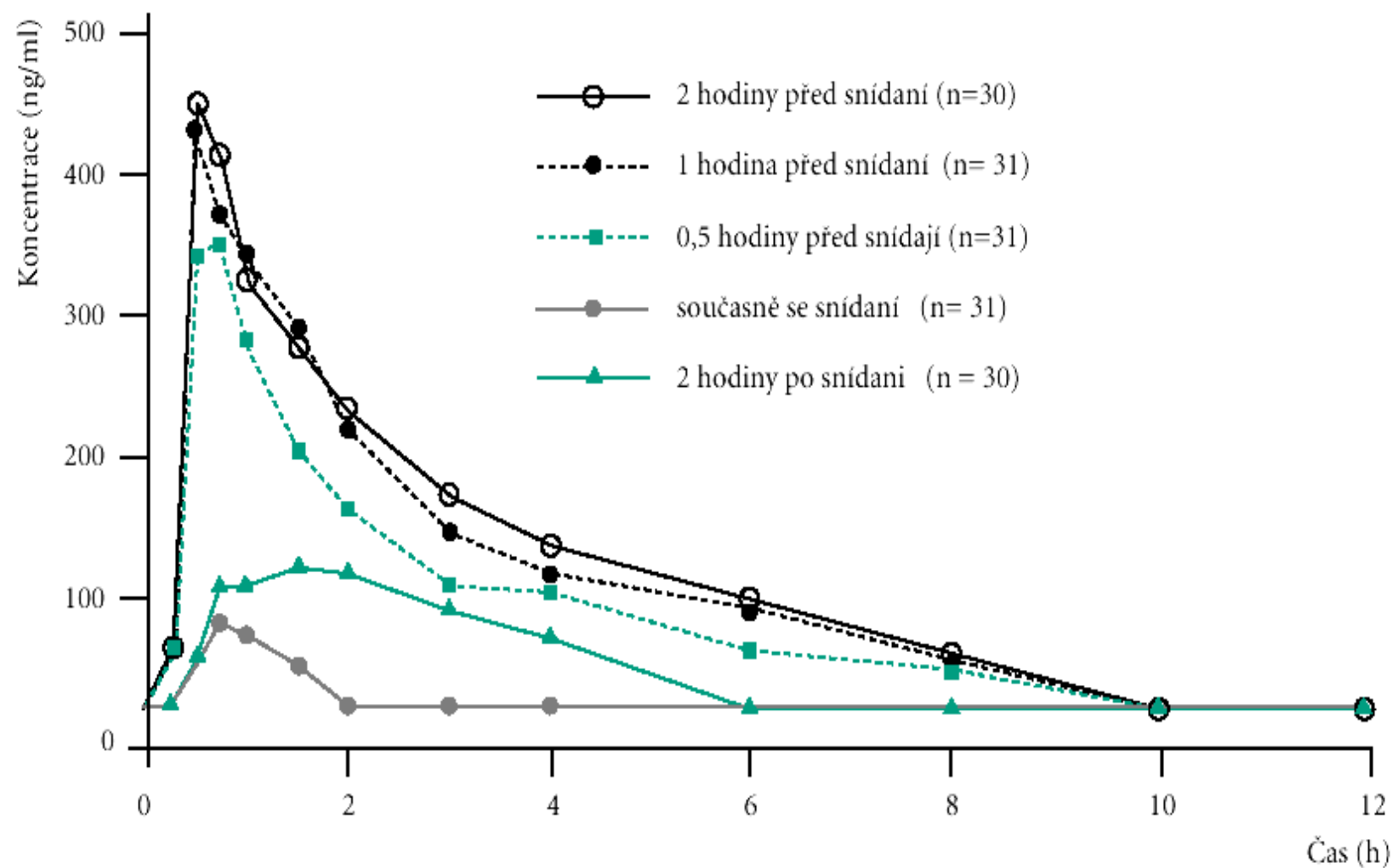
# Farmakokinetika

1. Špatně se vstřebávají ze střeva
2. Vychytávají se selektivně ve skeletu, speciálně v místech s aktivním kostním metabolismem
  - mají krátký plazmatický poločas
  - nejsou metabolizovány
  - jsou vylučovány ledvinami
3. Specificky blokují resorpci kostí
4. Pomalu se uvolňují z kostí
5. Efekt léčby přetrvává i po ukončení léčby



Graf 3a

Plazmatické koncentrace klodronatu podávaného v 5 rozdílných časových intervalech před, při a po jídle



# Farmakodynamika

**Afinita k hydroxyapatitu** se zvyšuje v následujícím pořadí: klodronat - risedronat  
ibandronat – alendronat - zoledronat.

- určuje trvání antiresorptivního účinku



**Míra inhibice farnesylpyrofosfát syntetázy** se zvyšuje v následujícím pořadí: zoledronat  
–risedronat- ibandronat-alendronat.

- determinuje intenzitu antiresorptivního účinku

# Nežádoucí účinky - nefrotoxicita

## Jednoduché bisfosfonáty (klodronat)

Nefrotoxicita jedině při rychlé i.v. infuzi, precipitace agregátů klodronatu v tubulu ledviny, při p.o. aplikaci nebyla nefrotoxicita popsána

## Dusík obsahující bisfosfonáty – pamidronat a zoledronat

Riziko poškození tubulů s postupným vzestupem konc. kreatininu, medián mezi zahájením léčby a zjištěnou nefrotoxicitou 4,7 měsíce, zhoršování pokračuje asi 2 měsíce po ukončení aplikace. Riziko do 10 %

**Ibandronat** – zatím nefrotoxicita nepopsána

*Tenvatyanon T; Ann. Oncol. 2006; 17: 497-907*

# Farmakokinetika bisfosfonátů v ledvinách

- Bisfosfonáty vstupují do tubulárních bb. pasivně v závislosti na plazmatické koncentraci (podané množství a rychlost infuze)
- Jejich exkrece z tubulárních buněk do lumen je aktivní proces, limitovaný a energeticky náročný
- Pokud je tento mechanismus přetížen, bisfosfonáty se akumulují a poškozují tubulární buňky

# Příklad nefrotoxicity zoledronatu

Poškození renálních funkcí u 23,8 %.

Riziko se zvyšovalo s délkou doby aplikace,

do 6 měsíců: 11,1 % nad 24 měsíce: 26.3 %.

Pokud předcházela léčba pamidronatem: 45.%

Pokud nepředcházela léčba pamidronatem: 19.0 %.

Vyšší riziko: vyšší věk, předchozí léčba pamidronatem, případné předchozí poškození ledvin.

*William k. Oh. The risk of renal impairment in hormone refractory prostate Cancer patients with bone metastases treated with zoledronic acid. Cancer 2007; 109: 1090-6*



# Nežádoucí účinky – osteonekróza čelisti

Definice: obnažená čelistní kost nejméně po dobu 8 týdnů bez předchozího ozáření čelisti či patologické osteolýzy čelisti

Udávaná frekvence:

- Karcinom prsu 0,6% až 6,2 %
- Mnohočetný myelom 1,7 až 11 %

Rizikové faktory: celková dávka bisfosfonátu, trvání léčby, extrakce zubu, **alterace imunity**

# Další nežádoucí účinky

- 2) **Flu-like syndrom** teplota, vzestup CRP: při i.v. aplikaci dusík obsahujících bisfosfonátů
- 3) **Horní GIT (jícen) toxicita**: Při p.o. aplikaci dusík obsahujících bisfosfonátů (aledronat, risedronat, ibandronat)
- 4) **Dolní GIT (žaludek a níže) toxicita**: klodronat
- 5) **Hypokalcemie** - proto substituce Ca + D vit
- 6) **Vzácné nežádoucí oční a kožní účinky**

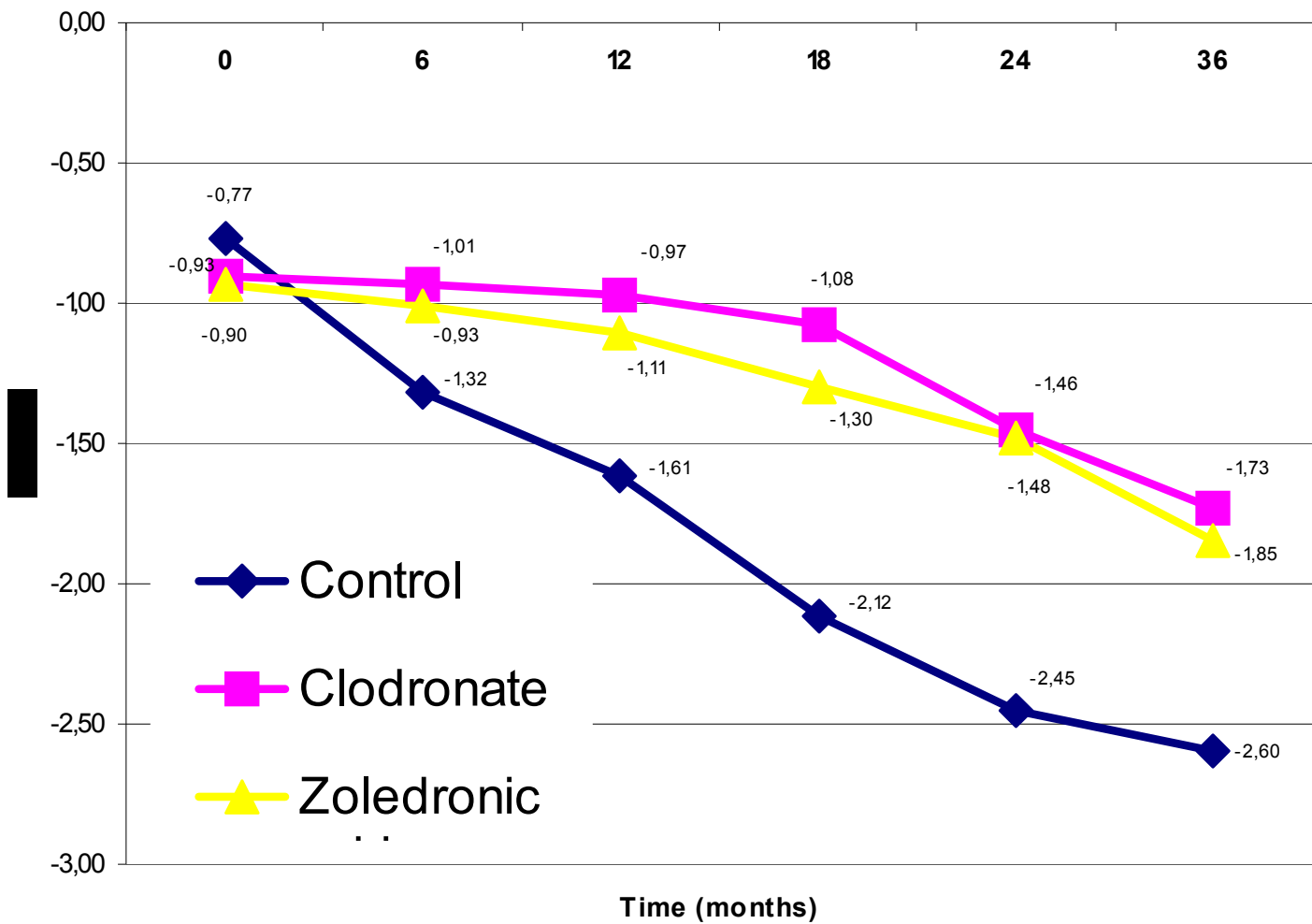
# Který bisfosfonát je nejlepší?

Není důkazu, že by jeden z preparátů byl signifikantně účinnější než jiný.



**Paulo Rodrigues, et al**  
**Comparative study of the protective effect of different intravenous bisphosphonates on the decrease in bone mineral density in patients submitted to radical prostatectomy undergoing androgen deprivation therapy. A prospective open-label controlled study**  
**International Journal of Urology (2007) 14 (4), 317–320.**

**Figure 4 - Graphic of the mean BMD in lumbar column in 94 patients with and without androgen blockade followed for 36 months**



available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

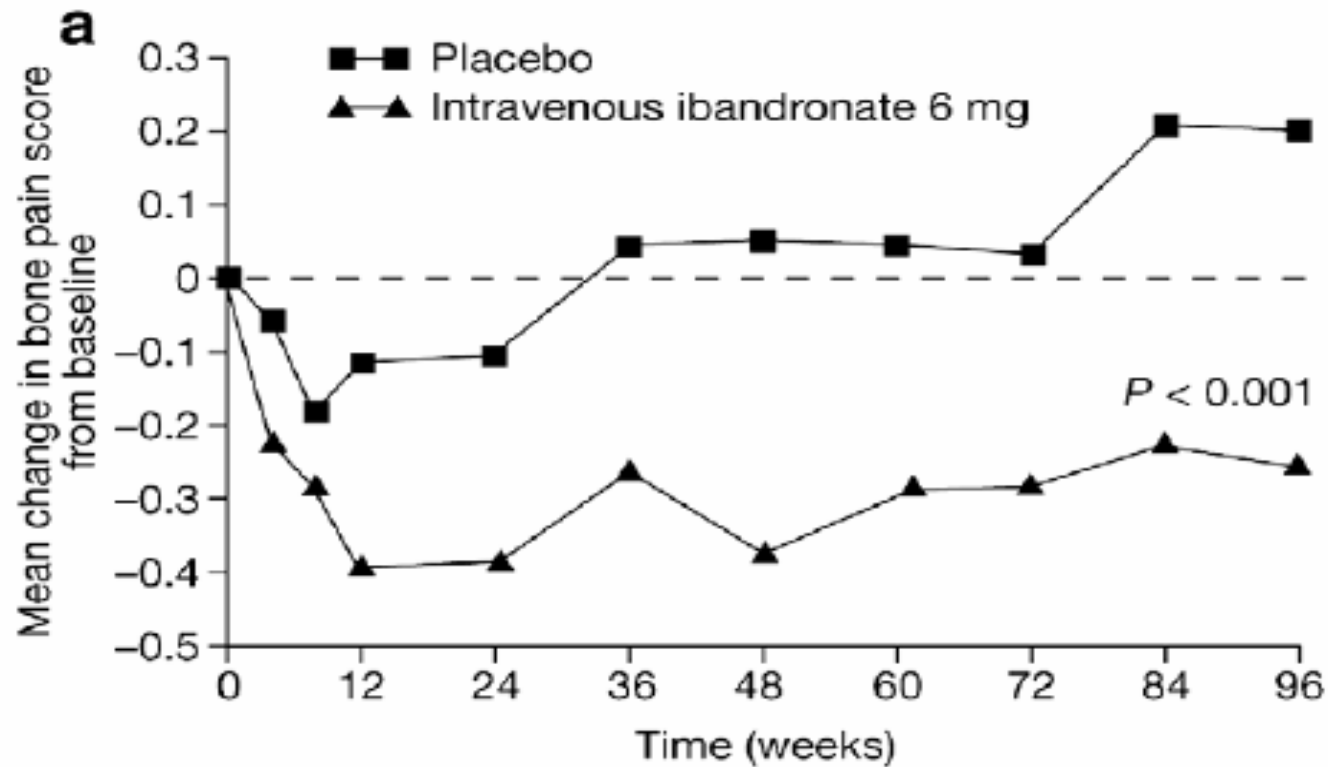
ScienceDirect

journal homepage: [www.ejconline.com](http://www.ejconline.com)

## Ibandronate: An effective treatment for metastatic bone pain

Andreas A. Kurth \*

Department of Orthopaedic Surgery, University Hospital Frankfurt, Marienburgstrasse 2, DE-60528 Frankfurt, Germany



**b**

# **Doporučení** - *Guidance on the bisphosphonate in solid tumors, recommendation of an expert panel.*

- **Doporučovaný preparát** : pro Ca prsu dusík obsahující bisfosfonáty, pro ostatní jen zoledronat.
- **Funding**: Novartis oncology – Aktivitu související se vznikem doporučení podpořila firma Novartis – výrobce zoledronatu.

• *Aapro a kol. Ann. Oncol. 2008; 19: 420-432*

# • Doporučení

- 1) *Mayo Clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma*
- 2) *ASCO practice update on the role of bisphosphonate in multiple myeloma*
- Upřednostňovaný preparát: pamidronat před zoledronatem
- Indikace: rtg zřetelná osteolýza u MM
- Osteoporóza nebo i osteopenie u MM prokázaná denzitometricky
- Délka podávání: 2 roky, v případě přetrvávání MM aktivity prodloužení intervalů na 3 měsíce dle Mayo Clinic dopor.
- zatím ASCO ponechává rozhodnutí na ošetřujícím lékaři s přihlédnutím k aktivitě nemoci a stavu pacienta a nedoporučuje měnit intervaly a dávku.

- **Doporučení** - *International Myeloma Working Group: Use of bisphosphonates in Multiple myeloma.*
- Doporučený lék: klodronat, pamidronat
- Indikace k zahájení: Osteolýza prokázaná rtg snímkem, MR, CT anebo PET-CT.
- Trvání léčby: Možno přerušit po roce, pokud je CR nebo VGPR a není aktivní osteolýza.
- V opačném případě pokračovat a znovu zvážit po 2 letech, v případě přetrvávání aktivní osteolýzy pokračovat dále ve stejném dávkování

• *Mayo Clin Proc. 2007; 82: 516-522.*



# Jak je to u asymptomatického MM?

Podávání bisfosfonátů u asymptomatického, zatím cytostatiky neléčeného myelomu, oddálí vznik kostní příhody, ale nemá vliv na interval do přechodu v symptomatické onemocnění.

Musto: Pamidronat reduces skeletal events but does not improve progression-free survival in early staged untreated multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2003; 1545-8

Martin J. Pamidrobate induces bone formation in patient with smouldering myeloma with no significant anti-tumor effect *Brit. J. Haematol.* 2002; 118: 232-242

McCloskey: A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.* 1998; 100: 317-325.

# Vývoj jde směr k ovlivnění rovnováhy RANKL - osteoprotegerin

Aktivitu osteoklastů stimuluje ligand vázající se na RANK = RANKL

Aktivitu osteoklastů inhibuje osteoprotegerin

První klinické testy s rekombinantním osteoprotegerinem – pro supresi protinádorové imunity nepokračovaly.

Upřednostněna cesta blokády RANKL

**DENOSUMAB** humanizovaná protilátka proti RANKL

- Klinické studie fáze III
- U pacientů s androgenní deprivací u Ca prostaty
- U pacientek s blokátory aromatázy u nemetastazujícího Ca prsu
- U pacientek s metastatickým karcinomem prsu

# Závěr

- Rozdíly v účinnosti bisfosfonátů nejsou u MM prokázány
- Rozdíly v nežádoucí účincích bisfosfonátů jsou u MM prokázány
- Klinickými studii je u mnohočetného myelomu prokázána účinnost **klodronatu**, **pamidronatu** a **zoledronatu**
- **Ibandronat** nemá v SPC uveden MM, má však prokázanu účinnost u jiných maligních osteolytických procesů se stejným mechanismem osteolýzy a má velmi příznivý profil toxicity

Děkuji za pozornost

A přeji pevné a stálé zdraví