

Klodronát v terapii kostních komplikací karcinomu prsu

PharmDr. Vladimír Végh
Edukafarm, Praha

Přítomnost aminoskupiny v bočním řetězci bisfosfonátů 2. generace (tzv. aminobisfosfonátů) sice zvýšila jejich potenci, klinická praxe ale nepotvrdila rozhodující rozdíl v účinnosti. Na druhé straně však se vyskytly některé vedlejší reakce, které nebyly pozorovány ani při maximální dávce látek 1. generace. Pro perorální podávání aminobisfosfonátů jsou charakteristické zejména nežádoucí gastrointestinální účinky. Teoreticky se tento typ obtíží vysvětluje účinkem na epitelální buňky jícnu a žaludku. Aminobisfosfonáty při průchodu jícnem naruší v dlaždicovém buněčném epitelu (keratinocytech) metabolismus mevalonátu, což poškozuje buňku a může vést k jejímu zániku. U pacientů užívajících perorálně jednoduchý bisfosfonát – klodronát s odlišným mechanismem účinku – není frekvence těchto obtíží zvýšená.¹

Klodronát je účinný především v léčbě osteolytických lézí, hyperkalcemie a kostních bolestí v souvislosti s metastázami nádorového onemocnění; snižuje incidenci vertebrálních fraktur a deformit i kostních metastáz u pacientek s karcinomem prsu; zpomaluje progresi osteolytických lézí a snižuje incidenci epizod hyperkalcemie a fraktur u nemocných s mnohočetným myelomem; tlumí nebo zmírňuje bolesti vyvolávané osteolytickým poškozením kostí, a to zejména u nemocných s mnohočetným myelomem nebo karcinomem prsu, ale i u pacientů s karcinomem prostaty. V dlouhodobé klinické studii (~ 5,6 let) u pacientek s karcinomem prsu pak celkově klodronát snižuje riziko vzniku kostních metastáz a zvyšuje celkovou míru přežívání i míru pětiletého přežívání bez relapsů.²

Nákladová efektivita

Použití bisfosfonátů v terapii metastáz karcinomu prsu a prostaty je opodstatněno množstvím klinických studií a metaanalýz.³ Nákladová

efektivita bisfosfonátů je významně vyšší než neposkytnutí tohoto typu léčby. Poslední farmakoekonomická analýza porovnávala nákladovou efektivitu vybraných bisfosfonátů v terapii karcinomu prsu mezi sebou.⁴

Celkové náklady na pacientku s karcinomem prsu představovaly při porovnatelné účinnosti po předpokládanou dobu dožití 14,3 měsíce po započtení všech nákladů v Německu 8 661,52 €. Naproti tomu náklady na terapii stejného rozsahu a stejné účinnosti představovaly u p. o. ibandronátu 9 753,90 €, u i. v. zoledronátu 11 161,81 € a u i. v. pamidronátu 11 021,92 €. Velmi podobné výsledky byly získány i ve farmakoekonomické analýze z Velké Británie: odpovídající sumy byly pro p. o. klodronát 6 916,39 €, pro p. o. ibandronát 7 758,18 €, pro i. v. zoledronát 10 585,58 € a pro i. v. pamidronát 9 906,38. Podíl nákladů na samotné léčivé přípravky byl přitom přibližně stejný: kolem 5 000 €, kromě ibandronátu (6 000 €). I když v České republice zastupují zejména personální náklady nižší podíl, představuje perorálně podávaný klodronát velmi efektivní způsob terapeutického zásahu u kostních komplikací souvisejících s karcinomem prsu.

Literatura u autora

Bonefos[®]
C L O D R O N A T E

LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK PROVĚŘENÝ 20-TI LETOU KLINICKOU PRAXÍ

SÍLA¹ ÚČINNOST^{1,2} BEZPEČNOST^{2,3,4} v léčbě maligní osteolýzy a hyperkalcémie*

Zkrácený souhrn údajů o přípravku
BONEFOS[®] koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
BONEFOS[®] 800 mg potahované tablety
BONEFOS[®] 400 mg tvrdé tablety

Složení: 1 tableta (Bonefos 800 mg) odpovídá 800 mg dinatrii clodronas anhydricus. 1 tobolka (Bonefos 400 mg odpovídá 400 mg dinatrii clodronas anhydricus. 1 ml koncentrátu Bonefos odpovídá 60 mg dinatrii clodronas anhydricus. **Indikace:** Tablety, tobolky: Léčba hyperkalcémie a osteolytické změny maligním onemocněním. Koncentrát: Léčba hyperkalcémie způsobené maligním onemocněním. **Dávkování a způsob podávání:** Tablety, tobolky: Denní dávka 1600 mg se užívá nejednou, nejlépe ráno nalačno. Jednu hodinu poté nepodávat jiné p.o. léky, nejíst a nepít (kromě čisté vody). Během léčby je nutné zajistit dostatečný příjem tekutin. Neužívat spolu s mlékem, jidlem a léky obsahujícími kalcium a jiné bivalentní ionty. Tablety a tobolky nesmí být drceny a rozpuštěny. Pro léčbu hyperkalcémie způsobené malignitou se doporučuje i.v. klodronát. Při p.o. léčbě by měly být podávány vysoké zahajovací dávky 2400 až 3200 mg denně, které mohou postupně klesat až na 1600 mg denně. Je třeba opatrnosti u pacientů s renální insuficiencí. Koncentrát: i.v. infuze 300 mg klodronátu denně, minimálně 2 hodiny. Celková doba léčby by neměla přesáhnout 7 dní. Alternativně jednorázová dávka 1500 mg po dobu 4 hodin. Před léčbou a během ni sledovat renální funkci, hladiny kalcia v séru, zajistit dostatečnou hydrataci. Dávku upravovat dle stupně renální insuficience. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivo nebo pomocnou látku. Současná terapie jinými bisfosfonáty. **Zvláštní upozornění:** U pacientů s rizikovými faktory (např. rakovina, chemoterapie, radioterapie, kortikosteroidy, špatná zubní hygiena) zvážit preventivní zubní vyšetření před začátkem léčby bisfosfonáty. Během léčby by neměly být prováděny invazivní zubní výkony. Pacienti s intolerancí galaktozy by tento přípravek neměli užívat. Intravenózní podání dávky výrazně vyšší, než je doporučená dávka může způsobit těžké poškození ledvin zejména tehdy, je-li rychlost infuze příliš vysoká. **Interakce:** Jiné bisfosfonáty, nesteroidní antiflogistika, aminoglykosidy, estramustin fosfát, bivalentní ionty (antacida, přípravky železa). **Těhotenství a kojení:** Klodronát by se neměl podávat těhotným ženám s výjimkou, kdy terapeutické výhody převažují rizika, kojícím matkám se nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Nejsou známy. **Nežádoucí účinky:** Mezi časté (> 1/100 až < 1/10) nežádoucí účinky patří: asymptomatická hypokalcémie, průjem, nevolnost, zvracení, zvýšení transamináz obvykle v rámci normálního rozmezí hodnot. V post-marketingových sledováních byly hlášeny respirační, hrudní a mediastinální poruchy, poruchy ledvin a močových cest a poruchy pohybového systému a pojivové tkáně. **Předávkování:** po i.v. podání vysokých dávek klodronátu bylo zaznamenáno zvýšení sérového kreatininu, hypokalcémie a poruchy funkce ledvin. Léčba by měla být symptomatická. Vždy je třeba zajistit dostatečnou hydrataci, sledovat renální funkci a hladinu kalcia v séru. **Skladování:** Tablety: Při teplotě do 30 °C. Tobolky: Při teplotě do 25 °C. Koncentrát: Při teplotě do 30 °C. Chránit před mrazem. **Balení:** 60 potahovaných tablet, 100 tobolek, 1,4, 5 ampulí o obsahu 25, 25, 5 ml. **Držitel registračního rozhodnutí:** SCHERING OY, Pansiontie 47, 20210 Turku, Finsko. Registrační číslo: Tablety: 44/291/93-C, tobolky: 44/093/89-S-C, koncentrát: 44/094/89-S-C. **Datum registrace:** Koncentrát: tobolky 9.11.1989, Tablety: 19.5.1995. **Datum poslední revize textu:** 31.10.2007. Přípravek je dostupný na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznáme s plnou informací o přípravku.

Další informace získáte na adrese: Bayer Schering Pharma, Safárikova 17, 120 00 Praha 2, tel.: 271 730 661, fax: 271 730 657.

Reference:

¹SPC Bonefos. Bayer Schering Pharma, 2007. ²Paterson AH, Powles TJ, Kanis JA et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. J Clin Oncol. 1993 Jan; 11(1):59-65. ³Diel IJ, Bergner R, Grütz KA. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. J Support Oncol. 2007 Nov-Dec; 5(10):475-82. ⁴Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas B et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? Crit Rev Oncol Hematol. 2007 Dec; 64(3):198-207.

*Bonefos p.o. 800 mg, potahované tablety.

06-08-0087-CZ