

Přínos ibandronátu pro léčbu postmenopauzální osteoporózy

Z. Málek

Osteocentrum MEDIEKOS Labor s.r.o. Zlín, ředitel MUDr. Pavel Novosad

Souhrn: Léčba osteoporózy je limitována kromě jiných faktorů i úzkým medikamentózním spektrem. Ibandronát, preparát ze skupiny aminobisfosfonátů, který byl uveden do klinické praxe v roce 2005, přinesl nové možnosti. Umožňuje intermitentní dávkování v 1měsíčním (perorální forma), resp. 3měsíčním (intravenózní forma) intervalu, a to při zachování vysoké účinnosti léčby a výhodném bezpečnostním profilu. Intermitentní dávkování významně zlepšuje adherenci pacientek k léčbě, což má kromě snížení rizika osteoporotické fraktury pozitivní dopad i na efektivní využití nákladů na léčbu. Navíc se zdá, že kolísání kostní remodelace v průběhu intermitentní léčby ibandronátem by mohlo mít pozitivní vliv na fyziologii kostní tkáně, a snížit tak některá rizika, doprovázející léčbu bisfosfonáty.

Klíčová slova: osteoporóza – ibandronát – kostní remodelace – osteoporotická fraktura

The benefit from ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis

Summary: Apart from other factors, the treatment of osteoporosis is limited by a narrow range of applicable drugs. Ibandronate, forming part of the aminobisphosphonate group, which was launched in clinical practice in 2005, has extended the range of treatment options. It allows for intermittent dosage in 1-month (oral form) or 3-month (intravenous form) intervals, whilst the high efficiency of treatment and good safety profile are preserved. Intermittent dosage significantly improves the adherence of patients to treatment, which has, apart from other advantages, a positive effect on cost efficiency of treatment. In addition, oscillation in bone remodeling in the course of intermittent ibandronate treatment might have a positive effect on the physiology of bone tissue, thus reducing some risks associated with bisphosphonate treatment.

Keywords: osteoporosis – ibandronate – bone remodeling – osteoporotic fracture

Úvod

Stárnutí populace v ekonomicky vyspělých zemích nastolilo kromě jiných zdravotních problémů i otázku prevence a léčby osteoporózy. Osteoporóza je systémové metabolické onemocnění skeletu charakterizované poruchou mechanické odolnosti kosti a zvýšeným rizikem zlomenin. V Evropě je osteoporózou postiženo 30 % žen starších 50 let [1]. Riziko, že 50letá žena utrpí do konce života jeden z hlavních typů osteoporotické fraktury (fraktura obratle, stehenní kosti, distálního předloktí), je nyní přibližně 40 %, u mužů stejného věku pak 13 %. Pokud bychom brali v potaz i jiné typy osteoporotických fraktur, přesáhne riziko u ženy 50 % [2]. V celoevropském měřítku se počet osteoporotic-

kých fraktur odhadoval v roce 2000 na 3,79 milionu [3].

Je samozřejmé, že tak epidemiologicky závažnému onemocnění, jakým je osteoporóza bezesporu, byla v posledních letech věnována nemalá pozornost. Byla podrobně analyzována fyziologie kostní tkáně, patofyziologie osteoporózy a byla vypracována systematická doporučení pro její diagnostiku a léčbu. Prakticky všechny terapeutické modalitty byly kriticky přehodnoceny z hlediska medicíny založené na důkazech (evidence based medicine – EBM). Rozhodujícím kritériem pro hodnocení efektivity léčby se stalo snížení rizika vzniku nové fraktury, což některé léky odsunulo do historie (fluoridy), u jiných omezilo jejich indikační spektrum.

Bisfosfonáty

V současnosti jsou pilířem léčby osteoporózy bisfosfonáty. Tyto relativně jednoduché sloučeniny jsou známy již od 19. století, kdy byly používány jako součást pracích prášků nebo zubních past. Široce dostupné pro léčbu osteoporózy se staly po uvedení alendronátu do klinické praxe v roce 1996. Vliv alendronátu a risedronátu na snížení rizika osteoporotických fraktur potvrdila následně řada studií [4–6].

Tak jako u všech chronických a většinou asymptomatických nemocí je i u osteoporózy problémem adherence k léčbě. Bylo prokázáno, že nedostatečně spolupracující pacienti mají vyšší kostní obrát, menší kostní denzitu a signifikantně vyšší riziko osteoporotické

fraktury nežli jedinci dodržující léčbu [7]. Spolupráce pacienta je však nepřímo úměrná nárokům, které na něj klade léčebný režim. To je právě problémem bisfosfonátů, u kterých je k zachování biologické dostupnosti a ke zlepšení gastrointestinální tolerance nezbytné dodržovat opatření, jež pacienta do jisté míry omezují. Proto nepřekvapuje, že přibližně 20 % pacientek ukončí denní léčbu bisfosfonáty po 6 měsících léčby. Ale zhruba stejné procento pacientek ukončí léčbu raloxifenem a 25 % žen hormonální substituční léčbu [8].

Důkaz, že u moderních bisfosfonátů je možno prodloužit interval dávkování, aniž by to snižovalo efektivitu léčby, umožnil jejich intermitentní aplikaci, a ta pak nadto ještě snížila výskyt vedlejších účinků [9]. I samy pacientky jednoznačně preferovaly intermitentní aplikaci léčiva, která je jednodušší a méně obtěžující. Ne každý bisfosfonát je však vhodný pro intermitentní dávkování, protože prodloužení intervalu dávek vyžaduje jejich zvýšení, což zhoršuje lékovou toleranci.

Spolu s výrazným snížením rizika osteoporotických fraktur patří intermitentní aplikace k hlavním přednostem léčby bisfosfonáty.

Chemické složení a mechanismus účinku bisfosfonátů

Bisfosfonáty jsou syntetická analoga pyrofosfátu. Jádrem molekuly tvoří atom uhlíku se 2 atomy fosforu. Na 2 zbylá vazebná místa v atomu uhlíku jsou navázány 2 postranní řetězce, které rozhodujícím způsobem ovlivňují vazbu bisfosfonátu na kost (řetězec R1) a jeho antiresorpční aktivitu (řetězec R2).

Řetězec R1 umožňuje fixaci bisfosfonátu na kostní hydroxyapatit. Pevnost této vazby roste v řadě klodronát – ibandronát – etidronát – pamidronát – zolendronát – risedronát – alendronát [10]. Perzistence bisfosfonátu v kostní tkáni je ovlivněna kromě této vazby řadou dalších faktorů, kupř. je nepřímo úměrná výši kostní remodelace.

Chemické složení řetězce R2 ovlivňuje antiresorpční aktivitu bisfosfonátu, výrazně ji zvyšují především sloučeniny dusíku (aminobisfosfonáty).

Bisfosfonát vázaný na povrchu kosti je v průběhu osteoresorpce inkorporován do osteoklastu. Aminobisfosfonáty v osteoklastech inhibují aktivitu farnesyldifosfátsyntetázy, důležitého enzymu mevalonátové syntézy cholesterolu. Je tím blokována prenylace GTP vazebních proteinů, důležitých pro adhezi osteoklastu na povrch kosti. V osteoklastech má navíc substrát inhibované farnesyldifosfátsyntetázy proapoptotický efekt. Výsledkem těchto změn je porucha morfologie, funkce osteoklastu a akcelerace jeho apoptózy [11]. Inhibice farnesyldifosfátsyntetázy roste v řadě pamidronát – alendronát – ibandronát – risedronát – zolendronát.

Inhibice farnesyldifosfátsyntetázy má i negativní extraoseální efekt – hromadění jejího substrátu indukují v monocitech tvorbu IL-6, TNF α a interferonu γ . Klinickým korelátem jsou typické chřipkové příznaky po podání první dávky aminobisfosfonátu, především parenterálně [12].

Bisfosfonáty, které neobsahují v řetězci R2 sloučeninu dusíku (etidronát, klodronát), indukují v osteoklastu vznik toxických analogů ATP, které způsobí jeho apoptózu [13].

Bisfosfonáty výše uvedeným mechanismem snižují osteoklastickou osteoresorpci, snižují rychlost kostního obrátu a tak brání zhoršování kostní mikroarchitektury [14]. Remodelační cyklus je prodloužen, především jeho fáze sekundární mineralizace. Výsledkem je zlepšená mineralizace vytvořeného osteoidu a zvýšená pevnost kosti. Nárůst podílu kostního minerálu lze dokumentovat denzitometricky jako růst kostní denzity.

Bisfosfonáty blokují v různé míře i aktivitu osteoblastů, což může vést k signifikantnímu snížení novotvorby kosti a omezení její reparační schopnosti. Alendronát u některých pacientů suprimuje celou kostní remodelaci hluboko pod premenopauzální úroveň

[15]. Existují důkazy, že aplikace alendronátu v intervalu 3–8 let může způsobit praktickou absenci kostní novotvorby, zhoršení elasticity kosti, kumulaci mikrotrhlin a byly zaznamenány sporadické případy atypických zlomenin [16,17]. Je nutno dodat, že tak dlouhodobé zkušenosti s aplikací jiných bisfosfonátů prozatím chybějí. Zdá se, že nepřiměřená suprese kostního obrátu může být v určité situaci pro léčbu osteoporózy nežádoucí a kontraproduktivní.

Ibandronát: účinnost v léčbě postmenopauzální osteoporózy

Ibandronát je prozatím posledním bisfosfonátem, určeným k léčbě postmenopauzální osteoporózy, který byl uveden do klinické praxe. Účinnou látkou v léčivém přípravku je monohydrát sodné soli kyseliny ibandronové.

Účinnost ibandronátu v léčbě postmenopauzální osteoporózy prokázalo několik klinických studií. Do randomizované, multicentrické, dvojité zaslepené studie BONE (iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe) bylo zařazeno 2 946 žen ve věku 55–80 let s T-skóre < -2 minimálně v 1 obratli v úseku L₁₋₄ a s 1–4 prevalentními vertebrálními frakturami [18]. Všechny pacientky dostávaly denně 500 mg kalcia, 400 U vitaminu D a ibandronát nebo placebo. Ibandronát byl podáván buď v dávce 2,5 mg denně, nebo 20 mg ob den, vždy 12krát v období 3 měsíců. Denní aplikace 2,5 mg ibandronátu v průběhu 3 let snížila riziko nové morfometrické vertebrální fraktury ve srovnání s placebem o 62 % ($p < 0,0001$). Riziko klinické fraktury bylo sníženo o 49 % ($p < 0,012$). Snížení rizika nonvertebrálních fraktur bylo prokázáno u podskupiny žen ve vysokém riziku, (T-skóre v oblasti krčku stehenní kosti < -3) o 69 % (oproti placebo $p < 0,013$). Dávka 2,5 mg denně vedla k poklesu hodnot biochemického markeru kostní resorpce (CTX v moči) o 65,3 %, růstu kostní denzity bederní páteře o 6,5 %

a proximálního femoru o 3,4 % (proti placebo vždy $p < 0,0001$). Prakticky srovnatelné výsledky přinesla intermitentní aplikace 20 mg ibandronátu: ve srovnání s kontrolní skupinou riziko nové morfometrické vertebrální fraktury sníženo o 50 % ($p < 0,0006$), riziko klinické fraktury o 48 % ($p < 0,014$), riziko nonvertebrálních fraktur o 37 % ($p < 0,22$). Snížení biochemického markeru osteoresorpce a nárůst kostní denzity byly v intermitentním režimu obdobné jako při denní aplikaci. Studie BONE poprvé prokázala, že snížení rizika fraktur se signifikantně neliší mezi denní a intermitentní aplikací aminobisfosfonátu.

Efektivitu a bezpečnost intermitentní aplikace ibandronátu testovala srovnávací studie MOBILE (Monthly Oral Ibandronate in LadiEs) [19]. Soubor 1 609 žen s postmenopauzální osteoporózou byl rozdělen do 5 terapeutických skupin: 2,5 mg ibandronátu denně, 100 mg 1krát měsíčně, 50 mg ve 2 po sobě následujících dnech 1krát měsíčně, 150 mg 1krát měsíčně nebo placebo. Všechny dostávaly 500 mg Ca a 400 U vitaminu D. Sledovaným srovnávacím parametrem byla procentuální změna kostní denzity (BMD) bederní páteře oproti výchozí hodnotě. Studie prokázala, že u všech režimů s aplikací ibandronátu 1krát měsíčně byl nárůst BMD vyšší nežli u denní aplikace. Nejvyšší růst byl dokumentován u dávky 150 mg: 6,6 % pro oblast lumbální páteře proti 5 % u denní dávky, 3,1 % v oblasti proximálního femoru oproti 2 % u denní dávky. Hodnota biochemického markeru osteoresorpce (CTX) byla u dávky 150 mg snížena o 76 %, což je zcela srovnatelné s poklesem o 67 % u denní aplikace. Výskyt nežádoucích účinků nebyl v léčené skupině vyšší nežli v placebové. Studie MOBILE tedy potvrdila noninferioritu měsíční aplikace ibandronátu ve srovnání s denní aplikací v ovlivnění BMD a osteoresorpce. Lze předpokládat, že srovnatelné bude i snížení rizika osteoporotických fraktur.

Noninferiorní studie DIVA (Dosing IntraVenous Administration) hodnotila ekvivalenci denní perorální a intermitentní intravenózní lékové formy ibandronátu [20]. Soubor 1 395 pacientek s postmenopauzální osteoporózou byl rozdělen do 3 větví: 2 mg ibandronátu i.v. 1krát za 2 měsíce, 3 mg ibandronátu i.v. 1krát za 3 měsíce a 2,5 mg ibandronátu p.o. denně. Hodnoceným parametrem byla procentuální změna BMD v úseku L_{2-4} a proximálním femoru oproti výchozí hodnotě. Navýšení BMD v L páteři bylo po 2 letech signifikantně vyšší u intravenózní aplikace: o 6,4 % u dávky 2 mg, 6,3 % u dávky 3 mg, ale pouze o 4,8 % u perorální aplikace. Studie prokázala noninferioritu intravenózní lékové formy ve srovnání s perorální formou. Vzhledem k uvedenému by mělo být snížení rizika osteoporotické fraktury u intravenózní formy ibandronátu minimálně srovnatelné s jeho snížením u perorální formy.

Prozatím poslední studií, která hodnotila efektivitu ibandronátu v léčbě osteoporózy, byla studie MOTION (Monthly Oral Therapy with Ibandronate for Osteoporosis iNtervention). Tato randomizovaná, multicentrická, dvojité zaslepená, noninferiorní studie srovnávala efektivitu a bezpečnost léčby 150 mg ibandronátu 1krát měsíčně a 70 mg alendronátu 1krát týdně v souboru 1 800 žen s postmenopauzální osteoporózou dle T-skóre $< -2,5$ v lumbální páteři. Primárním cílem studie bylo hodnocení procentuální změny BMD v oblasti lumbální páteře a proximálního femoru po 1 roce léčby. V „ibandronátové“ skupině byl nárůst BMD v lumbální páteři 5,1 %, v „alendronátové“ 5,78 %. Nárůst BMD v oblasti proximálního femoru činil 2,94 % u ibandronátu a 3,03 % u alendronátu. Noninferiorním testem byla prokázána ekvivalence změny BMD u obou léčebných přípravků [21].

Obdobně u obou byl potvrzen přibližně stejný profil tolerability a bezpečnosti léčby [22].

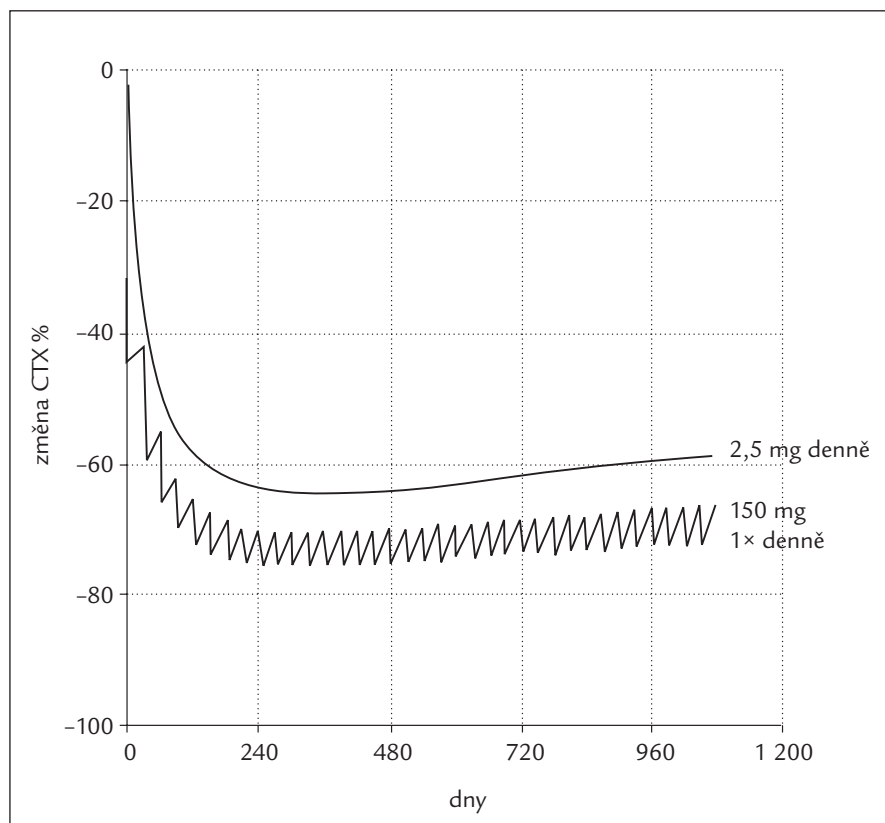
Ibandronát: adherence pacientek k léčbě

Bylo možné očekávat, že výrazné zjednodušení léčby u dávkování ibandronátu 1krát měsíčně se promítne i do adherence k léčbě. Důkazy přinesla prospektivní randomizovaná zkřížená studie BALTO (Bonviva ALendronate Trial in Osteoporosis) [23]. Soubor 342 pacientek s postmenopauzální osteoporózou byl rozdělen do 2 skupin: jedna byla léčena ibandronátem 150 mg 1krát měsíčně, druhá alendronátem 70 mg 1krát týdně. Po 6 měsících se léčba mezi skupinami vyměnila. Po 1 roce pacientky vyplnily dotazníky o preferenci a výhodnosti léčby. 71,4 % pacientek preferovalo léčbu ibandronátem ($p < 0,001$). Pacientky udávaly u ibandronátu nižší výskyt žaludeční nevolnosti (23,4 %), snazší toleranci vedlejších účinků (23,9 %). Podávání ibandronátu 1krát měsíčně lépe vyhovovalo životnímu stylu 77,2 % pacientek a 85,8 % pacientek uvedlo, že je pro ně snazší dodržovat tuto léčbu po dlouhou dobu.

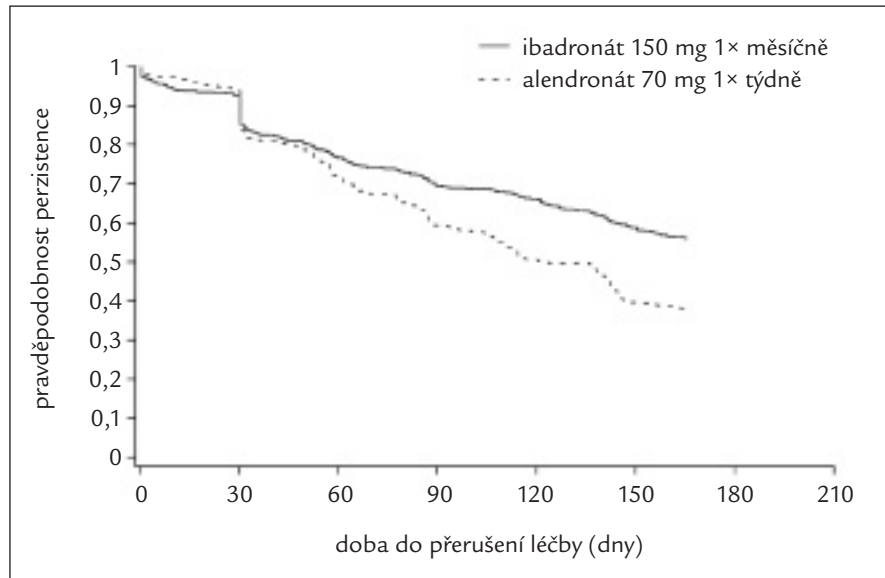
Adherenci k léčbě kromě compliance vyjadřuje i statistický parametr tzv. perzistence. Je dána buď jako:

- A. počet dní, které uplynou od zahájení léčby do jejího přerušení na dobu delší 30 dnů, resp. do úplného ukončení,
- B. poměr mezi počtem pacientů, kteří ještě pokračují v léčbě po určitém časovém úseku a počtem pacientů, kteří ji zahájili.

Studie PERZIST (PERzistence Study of Ibandronate verSus alendronaTe) byla randomizovaná multicentrická studie v trvání 6 měsíců, která hodnotila, nakolik aplikace 150 mg ibandronátu 1krát měsíčně zlepší perzistenci pacientů ve srovnání s aplikací 70 mg alendronátu 1krát týdně [24]. Po půl roce léčby byla perzistence pacientů užívajících ibandronát statisticky významně vyšší nežli na alendronátu: 0,566 ke 0,386 ($p < 0,001$), graf 1. Průměrná perzistence na ibandronátu byla 122 dní, na alendronátu 109 dní.



Graf 1. Perzistence pacientek s antiremodelační léčbou – studie PERZIST [24].



Graf 2. Dynamika biochemického markeru osteoresorpce v séru při denní a intermitentní léčbě ibandronátem [26].

Ibandronát: vliv na kostní remodelaci

Analýza dynamiky hodnot biochemického markeru osteoresorpce (CTX) při intermitentní aplikaci ibandronátu naznačila další potenciální výhodu této léčby. V období mezi dávkami léku

suprese osteoresorpce postupně odeznívá, což by mohlo být indikátorem obnovování kostní remodelace. Tento jev byl pozorován jak u intravenózní aplikace 3 mg ob 3 měsíce [25], tak u perorální aplikace 150 mg 1krát měsíčně [26] (graf 2). Nekonstantní

suprese osteoresorpce nemá negativní dopad na efektivitu léčby – ve studii MOBILE byl nárůst BMD v intermitentním režimu vyšší nežli u denní aplikace, která navodila konstantní supresi hladin CTX (graf 2). Kolísání kostní remodelace v intermitentním režimu léčby ibandronátem, které je známo kupř. i v průběhu menstruačního cyklu premenopauzálních žen, může být indikátorem zdraví kosti. Hypoteticky je možné, že zachování variability kostní remodelace by mohlo být prevencí vývoje některých vzácných komplikací léčby bisfosfonáty, uvedených v tomto článku.

Závěr

I když se odhaduje, že prevalence osteoporózy je vyšší než prevalence diabetes mellitus, má klinická praxe ve srovnání s touto nemocí k dispozici žalostně málo sofistikovaných terapeutických možností. Je důležité, že s příchodem ibandronátu se léčebný potenciál opět o něco rozšířil. Osteoporóza je etiopatogeneticky multifaktoriální onemocnění a větší množství léčebných přípravků umožňuje stratifikaci a individualizaci léčby. Nelze jistě očekávat, že všichni pacienti budou léčeni jediným preparátem. Ibandronát je možné aplikovat intermitentně v klinicky významných intervalech, a to v perorální i intravenózní formě (tč. jako jediný preparát určený k léčbě postmenopauzální osteoporózy), při zachování plné efektivity, tolerance a bezpečnosti léčby. Ukazuje se, že intermitentní aplikace ibandronátu podstatně zlepšuje adherenci k léčbě. Je přece jenom rozdíl, jestli pacient musí aplikovat 365, 52, nebo 12, či dokonce pouze 4 dávky za rok. Perspektivní by mohl být i vliv ibandronátu na variabilitu kostní remodelace, zde je však nezbytné očekávání potvrdit dalšími studiemi kostní mikroarchitektury.

Literatura

1. Dennison E, Cooper C. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Hormonal Research* 2000; 54(Suppl 1): 58–63.

2. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int* 2000; 11: 669–674.
3. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 229–238.
4. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. 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: 77–82.
5. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA et al. 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. *Foxamax International Trial Study Group. Osteoporos Int* 1999; 9: 461–468.
6. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA* 1999; 282: 1344–1352.
7. Caro J, Isak KJ, Huybrechts KF. Clinical and economic impact of adherence to osteoporosis medication (abstract PL6). *Osteoporos Int* 2003; 14(Suppl 7): S2–S3.
8. Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med* 2003; 115: 209–216.
9. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G 3rd et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1988–1996.
10. Leu CT, Luegmayr E, Freedman LP et al. Relative binding affinities of bisphosphonates for human bone. *Bone* 2004; 34(Suppl 1): S62.
11. Green JT. Bisphosphonates: preclinical review. *Onkologist* 2004; 9(Suppl 4): 3–13.
12. Epstein S, Zaidi M. Biological properties and mechanism of action of ibandronate: Application to the treatment of osteoporosis. *Bone* 2005; 37: 433–440.
13. Frith JC, Monkkonen J, Blackburn GM et al. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosin 5'-(β , γ -dichlorometylen) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1358–1367.
14. Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA et al. Risedronate preserves bone architecture in postmenopausal woman with osteoporosis as measured by tree-dimensional microcomputed tomography. *Bone* 2004; 34: 736–746.
15. Štěpán J, Michalská D, Vokrouhlická J. Sustained suppression by 50% below premenopausal levels of the marker of bone formation (PINP) in postmenopausal women treated with alendronate. *Osteoporos Int* 2002; 13(Suppl 1): S20.
16. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1294–1301.
17. Richer E, Lewis MA, Odvina CV et al. Reduction in normalized bone elasticity following long-term bisphosphonate treatment as measured by ultrasound critical angle reflectometry. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1384–1392.
18. Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241–1249.
19. Miller PD, McClung MR, Macovei L et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE Study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1315–1322.
20. Emkey R, Zaidi M, Lewiecki M et al. Two-year efficacy and tolerability of intermittent intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: the DIVA study. In: *American College of Rheumatology, 69th Annual Scientific Meeting*; 2005; San Diego 2005.
21. Miller PD, Zerbin C, Recker RR et al. Clinical comparison in BMD gains with monthly oral ibandronate (150 mg) and weekly oral alendronate (70 mg): results from the MOTION study ABMSR 2007 (poster).
22. Delmas PD, Lewiecki EM, Ragi-Eis S et al. The MOTION study: tolerability of monthly ibandronate and weekly alendronate in women with postmenopausal osteoporosis ABMSR 2007 (poster).
23. Emkey R. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once weekly alendronate in a randomized, open-label, cross over trial: the Bonviva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1895–1903.
24. Cooper A, Drake J, Brankin E. Treatment 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. Stakkestad JA, Benevolenskaya LI, Štěpán JJ et al. Intravenous ibandronate injections given every three months: a new treatment option to prevent bone loss in postmenopausal women. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 969–975.
26. Zaidi M, Epstein S, Friend K. Modeling of serum C-telopeptide levels with daily and monthly oral ibandronate in humans. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068: 560–563.

MUDr. Zdenek Málek
www.mediekoslabor.cz
e-mail: malek.z@post.cz

Doručeno do redakce: 20. 9. 2007
Přijato po recenzi: 3. 10. 2007