

Ibandronát v léčbě dětské osteoporózy a osteogenesis imperfecta

Š.Kutílek^{1,2, 3}, I. Plášilová^{2,3}, M. Bayer³,
S. Skálová³

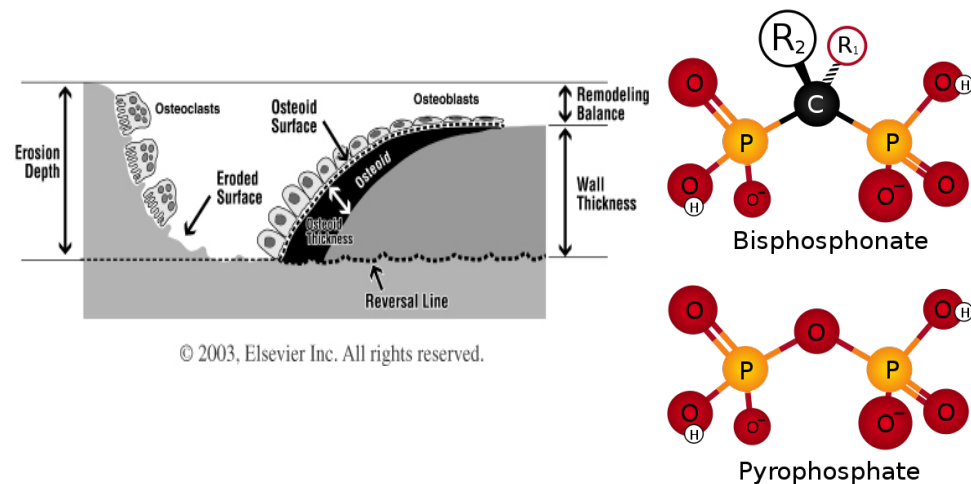
¹Dětské oddělení Klatovské nemocnice a.s.

^{1,2}Dětské oddělení Pardubické krajské nemocnice a.s.

³Dětská klinika LF UK a FN Hradec Králové

Bisfosfonáty

- * Syntetické analogy pyrofosfátu
- * Syntetizovány v r. 1865
- * Pyrofosfát používán v pracích práscích, v průmyslu (proti vodnímu kameni)



Bisfosfonáty

Účinkují na CaHPO_4

- * Vazba na krystaly
- * Inhibují tvorbu krystalů
- * Inhibují shlukování krystalů

Vliv na kostní bb.

- * Zvyšují apoptózu osteoklastů (I. generace b-f)
- * Inhibují aktivitu osteoklastů
- * Podporují přežívání a aktivitu osteoblastů (pouze *in vitro*)

Snížíjí kostní resorpci

Celkově snižují kostní remodelaci

Užití u osteoporózy, kostních metastáz, hyperkalcemických stavů, OI



Bisfosfonáty

**I. generace
etidronát
klodronát**

**II. generace
pamidronát
alendronát**

**III. generace
ibandronát
zolendronát
risedronát**

Ibandronát

- * Podáván i.v, p.o.
- * Tablety a 150 mg 1x měsíčně
- * Prokazatelně snižuje riziko vertebrálních fraktur
- * Registrován pro léčbu postmenopauzální osteoporózy
- * Registrován pro léčbu mužské osteoporózy

* Reginster JY et al. Ann Rheum Dis 2006

* Orwoll E et al. Bone 2010

Ibandronát u OI – u dětí off-label

- * N=30
- * i.v. ibandronát a 3 měs vs. kalcitriol p.o.
- * 24 měsíců
- * Nárůst BMD, pokles Fx ($p=0.001$)
- * Li et al China Med J 2011
- * N=27; věk 4-63 let
- * Ibandronát i.v. 0.3-2 mg /3 měs. 2-4 roky
- * Nárůst BMD, pokles Fx
- * Ipach et al Orthop Rev 2012



Ibandronát p.o.

- * Ibandronát 150 mg /měs p.o. u dorostence s osteoporózou
- * Po 2 letech vzestup BMD z-skore (z -4.4 na -3 SD) žádná Fx
- * Kutílek, Plasilova J Paediatr Child Health 2012;48:622-3

Ibandronát u dětí s osteoporózou

- * **VSTUPNÍ KRITERIA**

- * Věk < 18 let
- * Opakované nízkozátěžové fraktury nebo ≥ 1 kompresivní fx obratle
a/nebo
- * L1-L4 BMD DXA ≤ 2.0 SD Z-skore
- * Nesplňovali klinickou dg OI
- * V minulosti neužívali léky zvyšující BMD

Pacienti s osteoporózou

- * 6 chlapců + 1 dívka
- * Ø věk 15.1 ± 3.4 roky (SD) (rozmezí 8 – 18)
- * Ø počet prevalentních fraktur 4.0 ± 3.9 (SD) (rozmezí 0-12)
- * Ø počet prevalentních fraktur poslední rok před léčbou 1.7 ± 0.7 (SD) (rozmezí 0-3)
- * Ø BMD L1-L4 vstupní (DXA; g/cm²) 0.746 ± 0.110 (SD)
- * Ø BMD L1-L4 vstupní (DXA; Z-skore; SD) -3.3 ± 1.4 (SD)

Pacienti s osteoporózou

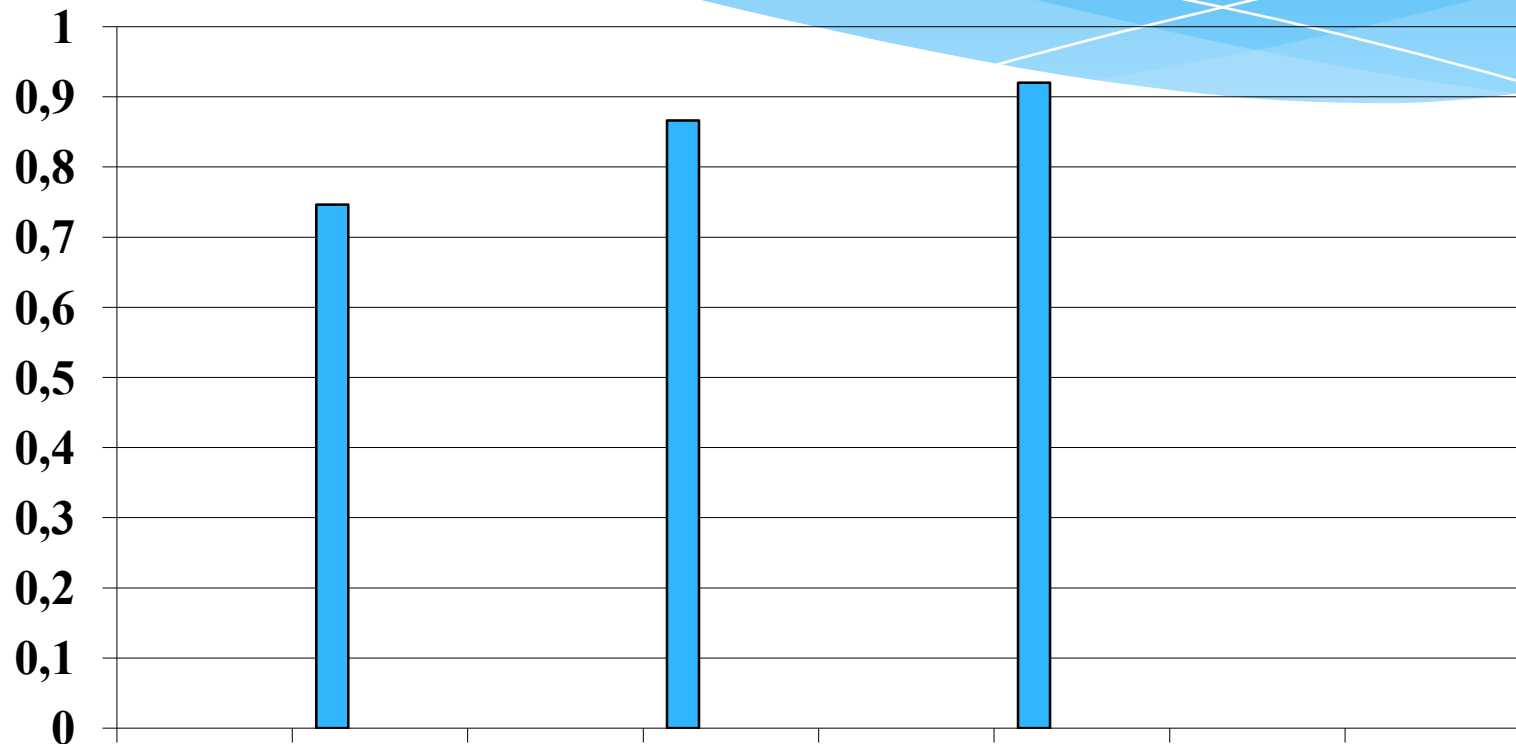
Věk (roky)	Pohlaví	Dg	Počet prevalentních fraktur	Počet fx poslední rok před léčbou	BMD vstupní Z-skore (SD)
18	M	osteoporoza	12	3	-4.4
17	M	osteoporoza	7	2	-2.8
17	M	osteoporoza	4	2	-4.4
17	M	Mozkové krvácení- quadruplegie	0	0	-4.6
08	M	m. Duchenne	2	2	-0.5
17	M	Cushingův sy (hypofysární adenom)	2	2	-4.3
12	F	Kortiko- dependentní nefrotický sy	1	1	-2.3

Ibandronát u dětí s osteoporózou

- * Léčba ibandronátem p.o.
- * 150 mg tbl 1x měsíčně nalačno
- * Kalcium 1000 – 1500 mg/d
- * Cholecalciferol 1000 – 1500 IU/d
- * Trvání léčby Ø 2 roky: 1 rok (n=2), 2 roky (n=3), 3 roky (n=2)
- * Monitorována DXA 1x ročně, biochemie (S-Ca, P, Mg, ALP, AST, ALT, kreatinin, urea, PTH, OC, CTx, U-Ca/U-creat), KO a 3 měsíce

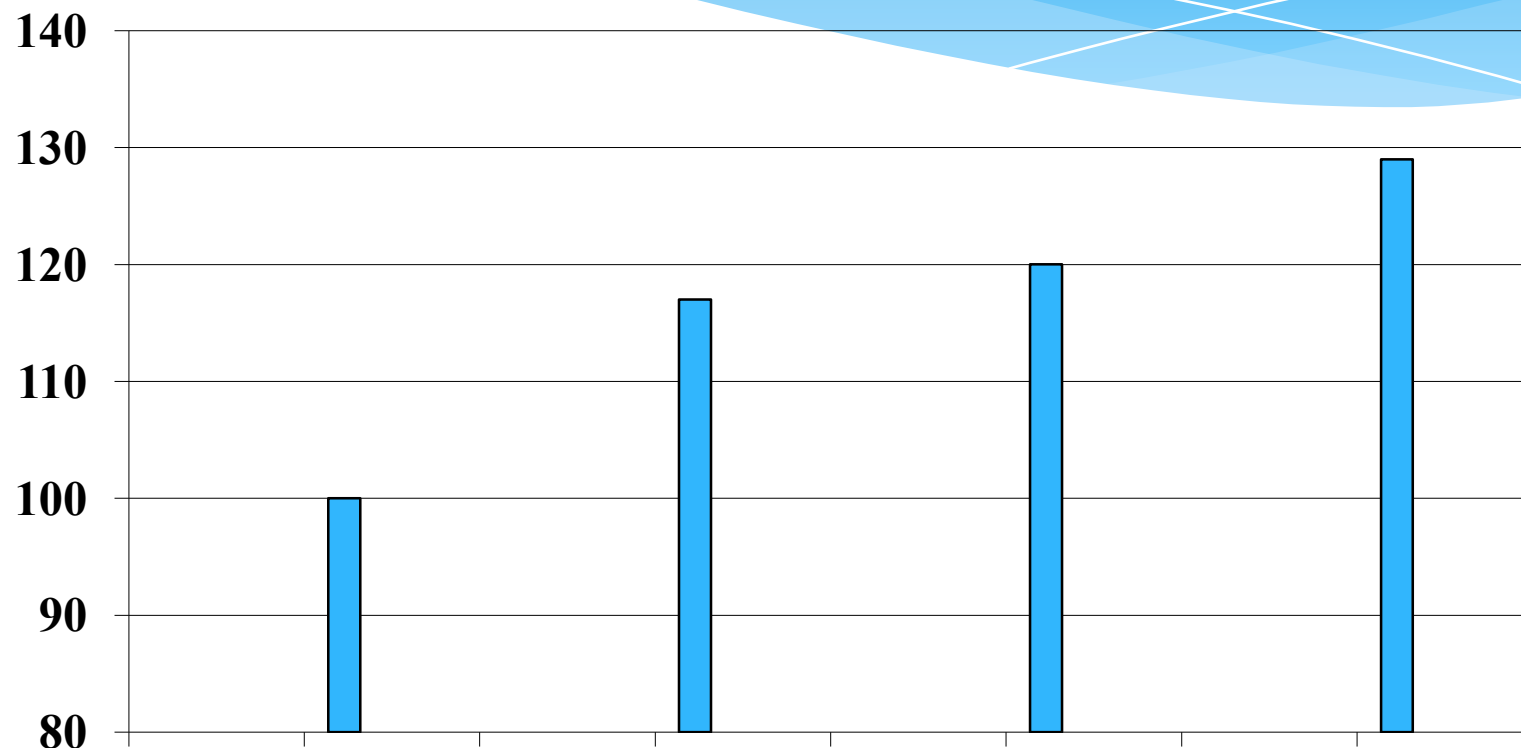
Ibandronát v léčbě dětské osteoporózy

Změny BMD (g/cm²) každých 12 měsíců léčby
($p = 0.0003$ a 0.4)



Ibandronát v léčbě dětské osteoporózy

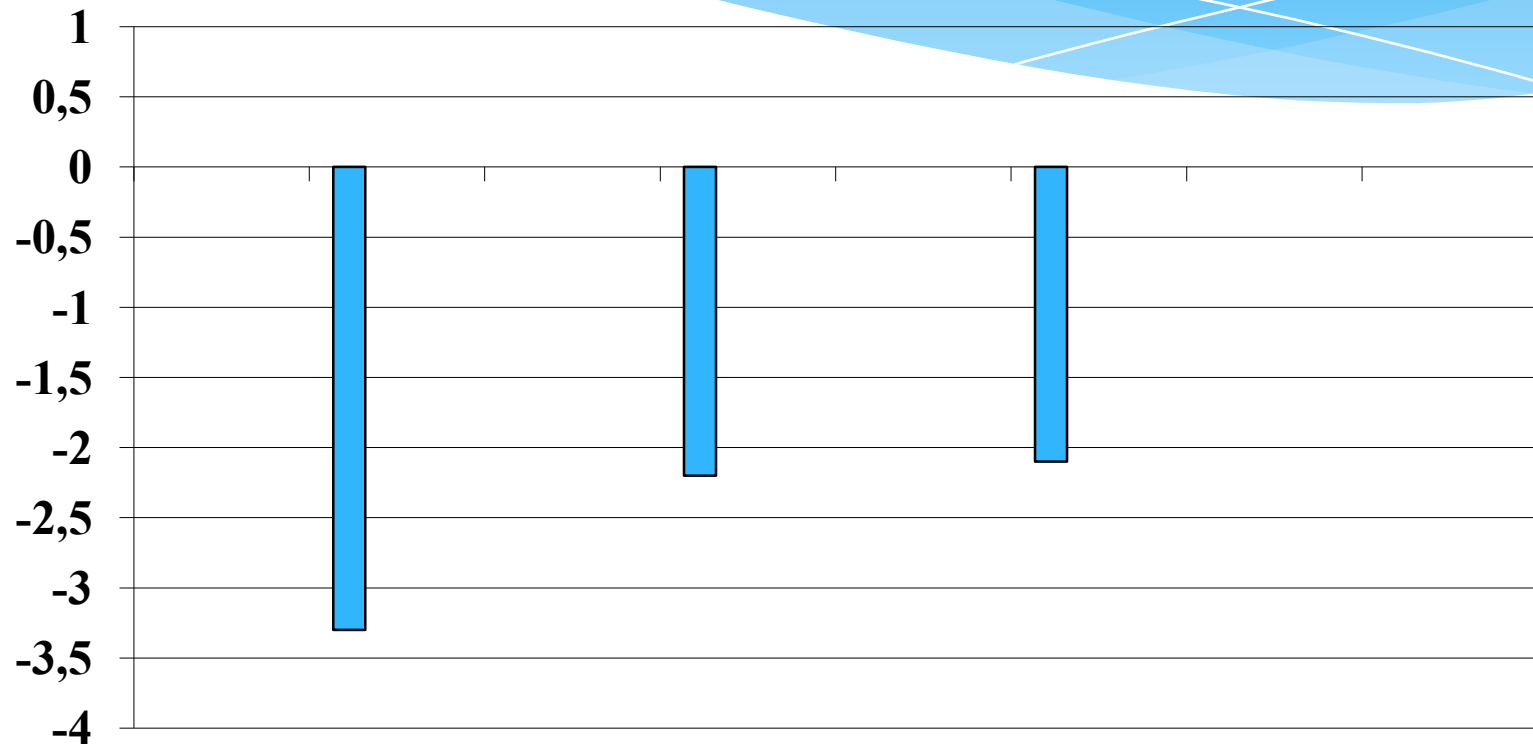
Změny BMD (%) každých 12 měsíců léčby
($p = 0.0003$ a 0.4)



Ibandronát v léčbě dětské osteoporózy

Změny BMD (Z-skore) každých 12 měsíců léčby

($p = 0.0003$ a 0.4)



Ibandronát v léčbě dětské osteoporózy

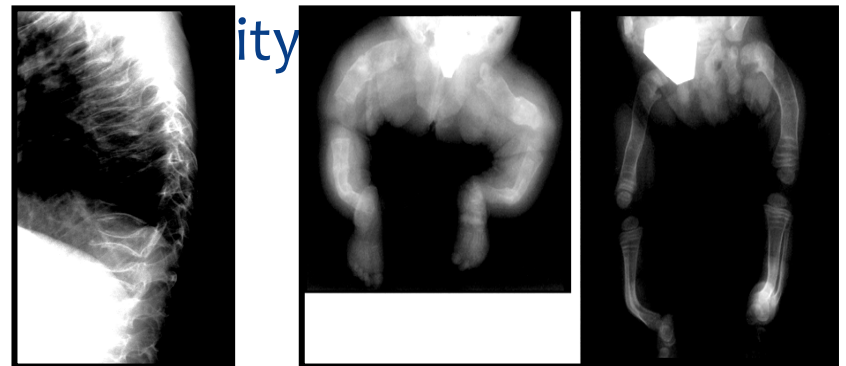
- * Ibandronát p.o. výrazně zvýšil BMD.
- * Nebyly zaznamenány změny KO a biochemických ukazatelů.
- * Žádné dítě/dorostenec neutrpělo novou frakturu.
- * 1 pacient měl po první dávce ibandronátu bolesti v epigastriu a myalgie, dále již bez obtíží.
- * Nezaznamenali jsme poškození chrupu.

Ibandronát p.o.

- * Ibandronát 150 mg /měs p.o. u 7 dětí s osteoporózou/recid fx
- * Po roce vzestup BMD +17%, z-skore (z -3.3 na -2.2 SD) žádná Fx
- * Kutílek S, Plasilova I. Indian Pediatrics 2016;53:927

Osteogenesis imperfecta

- * Porucha molekuly kolagenu I.typu
- * Zvýšená osteoresorpce
- * Kostní fragilita
- * Chromosom 7q a 17q
- * >300 mutací
- * 13 typů OI
- * 4 typy dle Silences
- * Fraktury, kostní deformity, modré sclery
- * Typ I-AD, nejmírnější
- * Typ II-AR –těžká, letální v novorozeneckém věku
- * Typ III-AR, těžká-deformity
- * Typ IV-AD, méně závažná, fraktury, možné



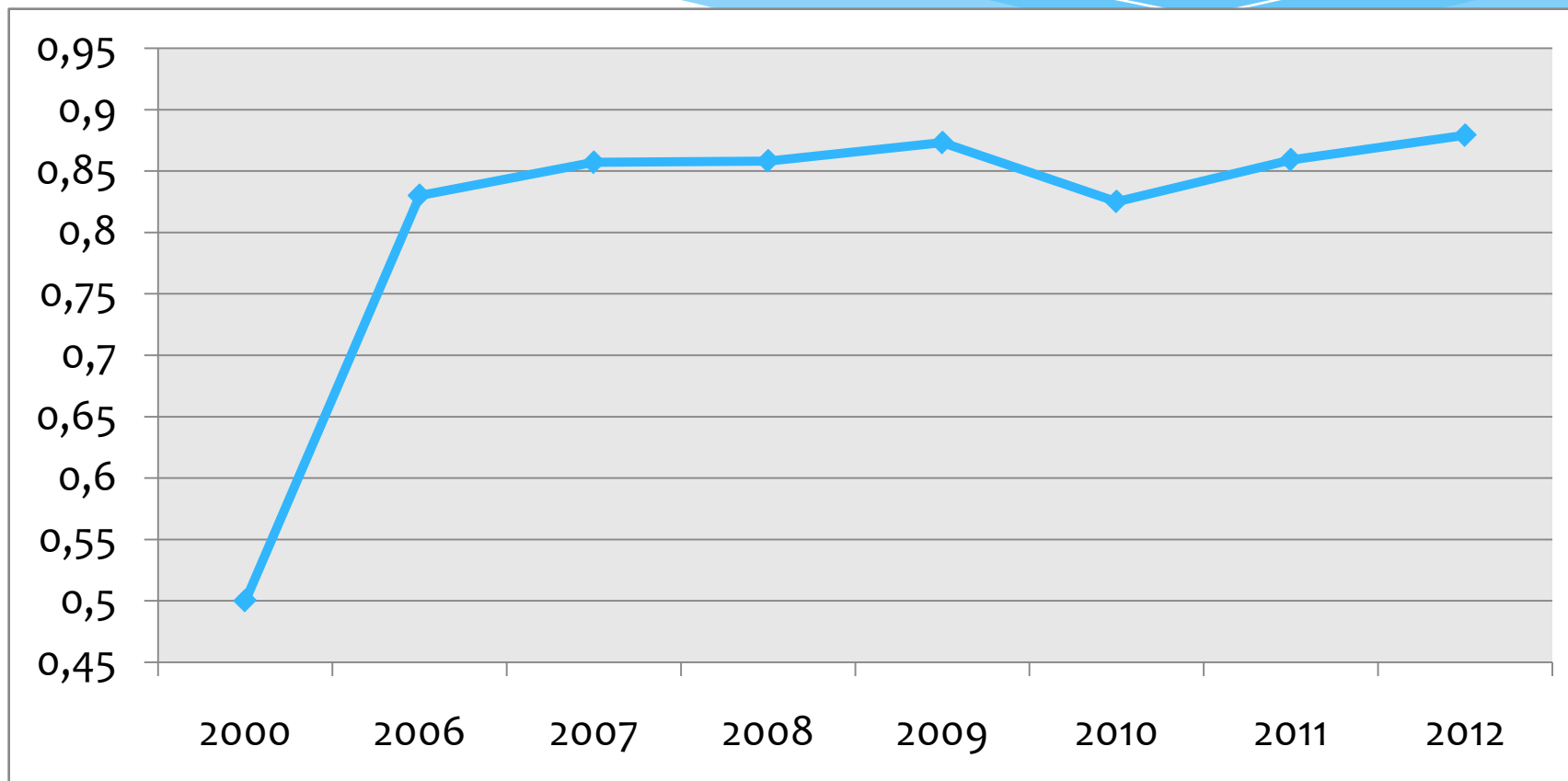
Osteogenesis imperfecta

- * Diagnóza: RTG, zlomeniny, deformity, modré sclery,
- * ∇ obličej, hyperlaxita kožní, svalová slabost, nižší vzrůst, hypercalciurie, wormiánské kůstky na rtg lbi, nízká BMD
- * Therapie: bisfosfonáty (pamidronat i.v., alendronat, zoledronat, risedronát, neridronat, ol padronat), denosumab s.c.

3 pacienti s Ol

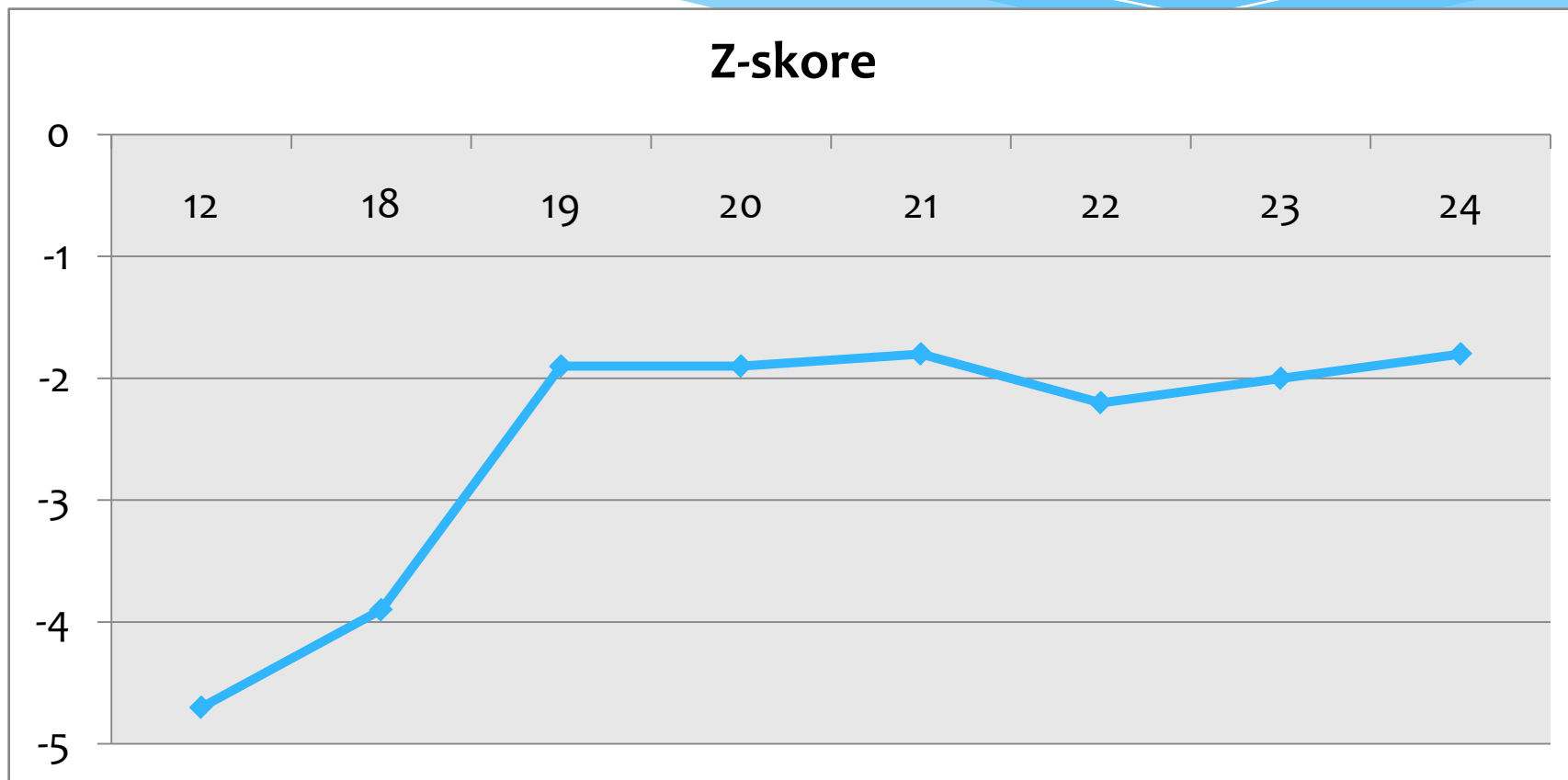
- * Opakované nízkozátěžové fraktury nebo kompresivní fx obratle
- * Léčba ibandronátem p.o.
- * 150 mg tbl 1x měsíčně nalačno
- * Kalcium 1000 – 1500 mg/d
- * Cholecalciferol 1000 – 1500 IU/d
- * Monitorována DXA 1x ročně, biochemie (S-Ca, P, Mg, ALP, AST, ALT, kreatinin, urea, PTH, OC, CTx, U-Ca/U-creat), KO a 3 měsíce

Pacient č. 1, 20 let, OI typ IV, 40 fraktur do 11 let, th alendronát do 20 let, zlepšen, nárůst BMD, pokles Fx; alendronát vysazen; poté pokles BMD, 3x fraktura; od 2010 ibandronát
nárůst BMD (g/cm²)

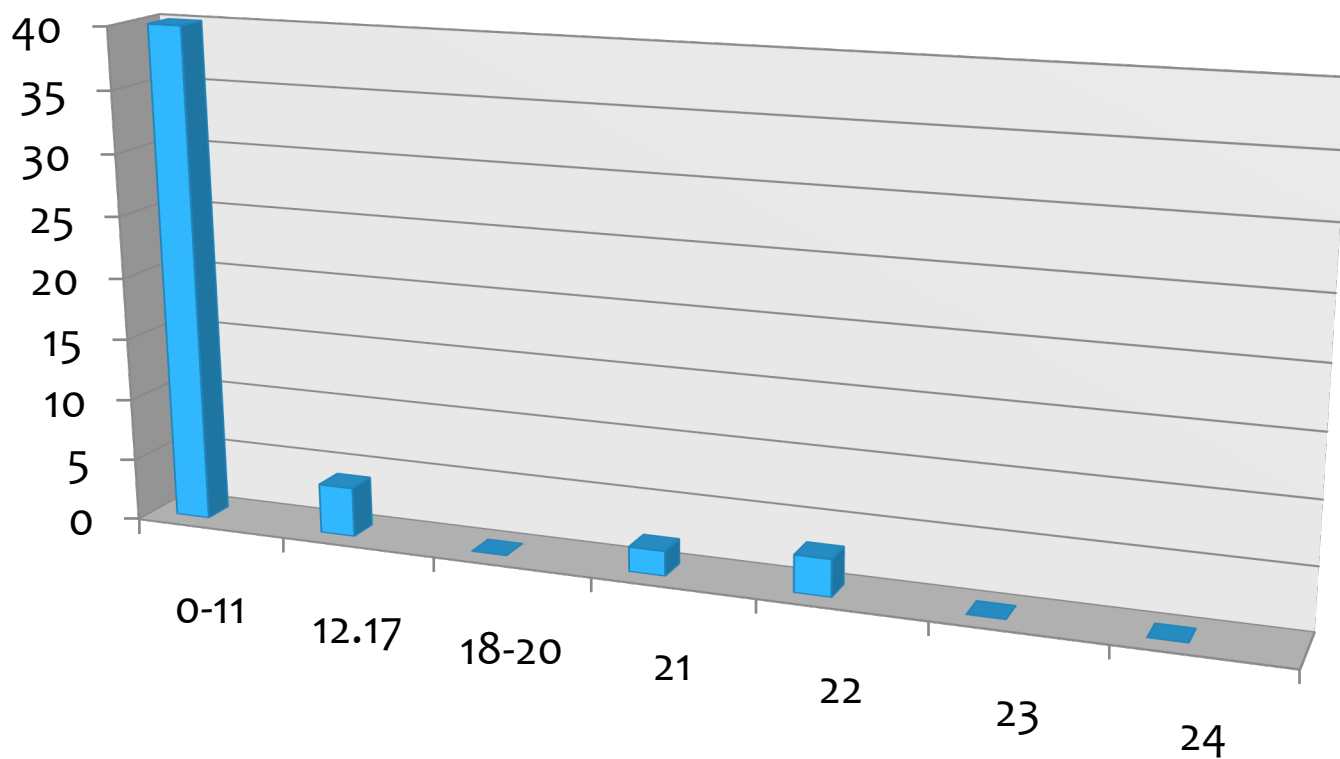


Pacient č.1

změny BMD (Z-skore) vzhledem k věku



Pacient č.1, počet fraktur 0-24 let



Pacient č. 2

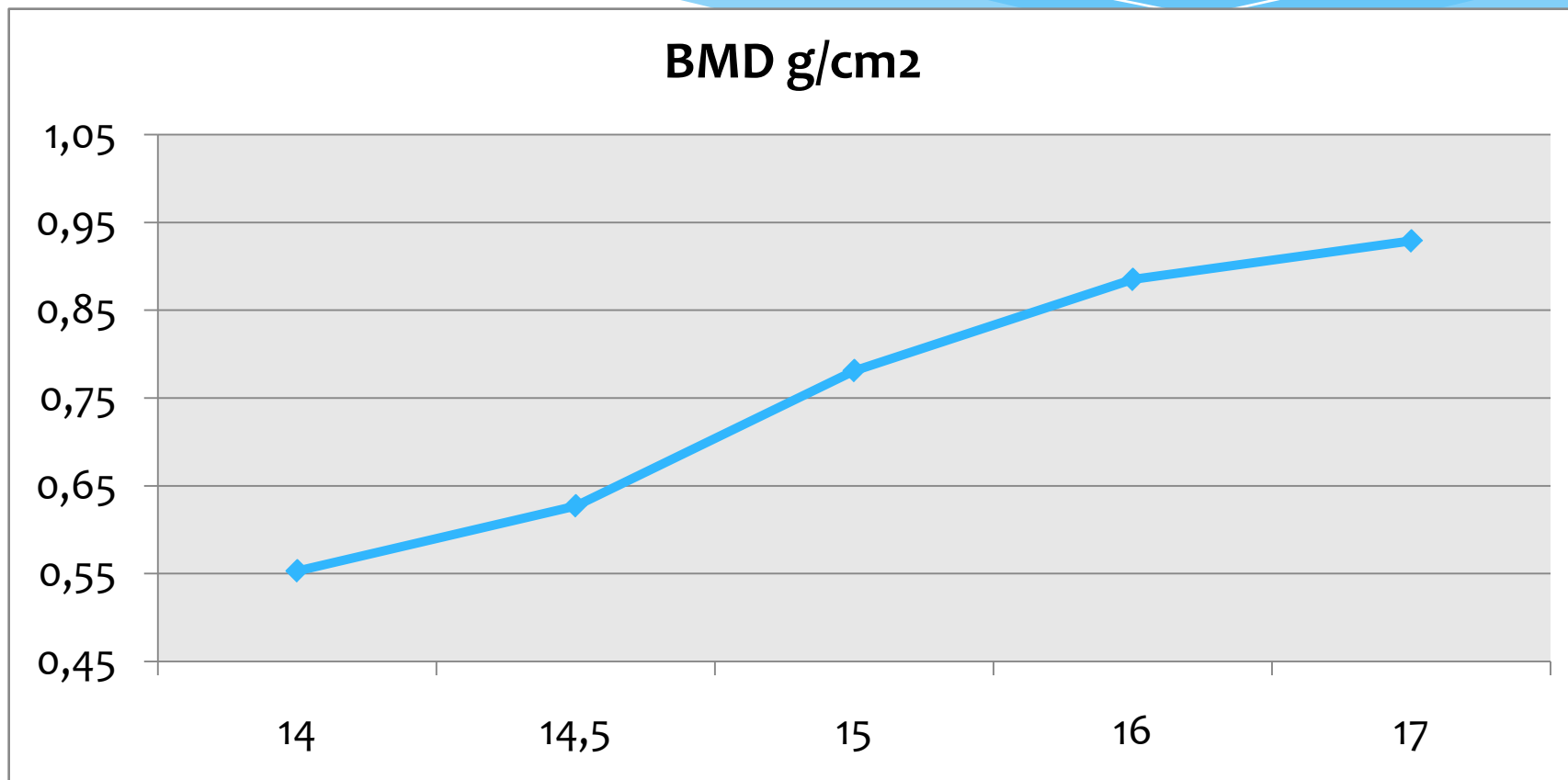
- * 14 let, OI typ I, nefrolitiasa, trojúhelníkový obličej, svalová hypotonie, cutis laxa, dentinogenesis imperfecta, fraktura L2 ve 13 letech
- * depresivní stavy, ADHD, obsesivně-kompulsivní porucha (OCD), psychiatrická medikace clomipramin + methylphenidate,
- * ibandronát nasazen v 14 letech, vysazen v 16 letech

Pacient č. 2

nárůst BMD (g/cm^2) + 41%/rok!!!

Další nárůst (+19% v 17 letech) po vysazení ibandronátu

Žádné nové Fx, v 15-16 letech leukopenie ($3 \times 10^9/\text{L}$) clomipramin + methylphenidate?

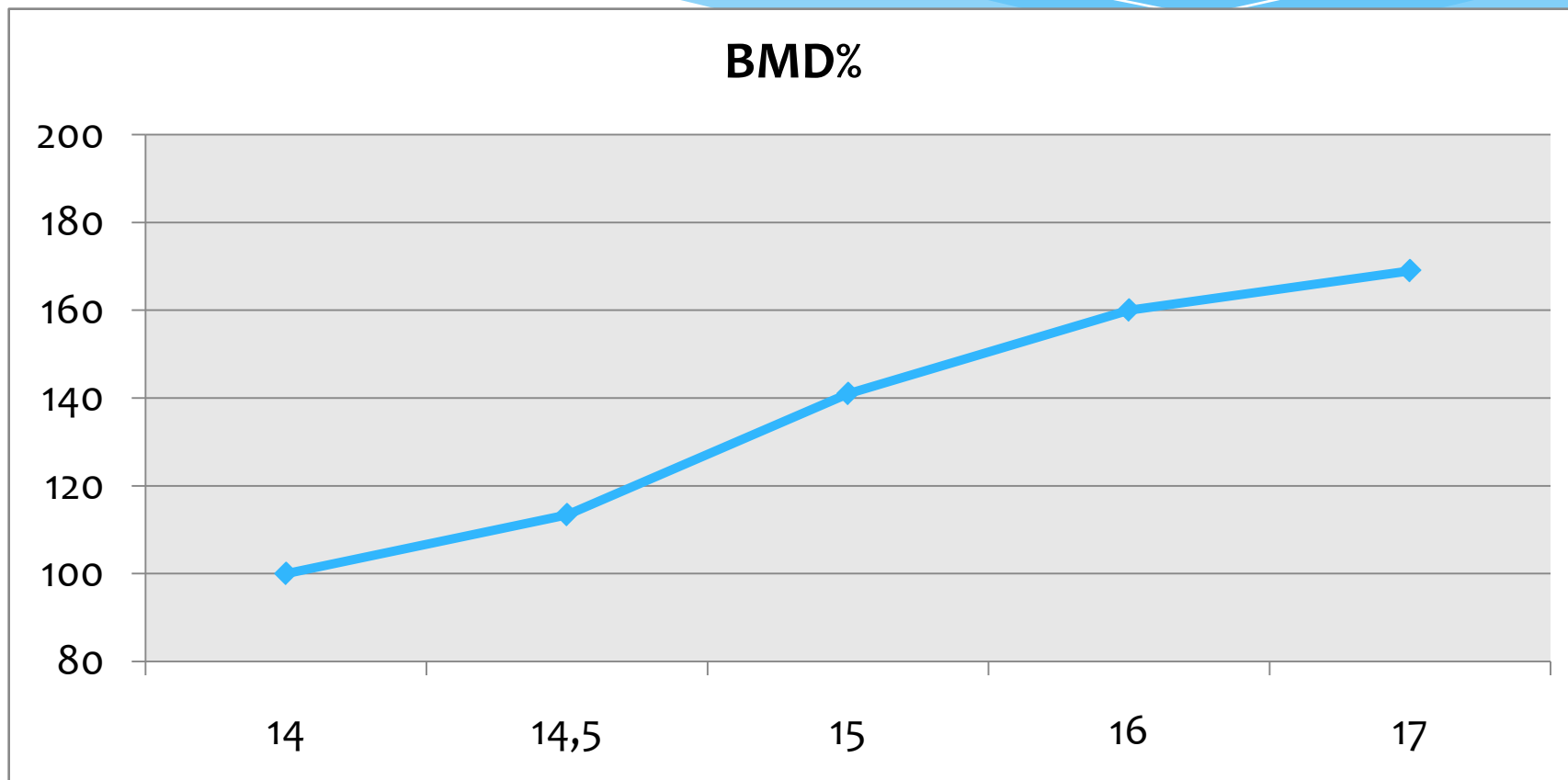


Pacient č. 2; 14 let, Ol typ I, nefrolitiasa, trojúhelníkový obličej, svalová hypotonie, cutis laxa, dentinogenesis imperfecta, fraktura L2 ve 13 letech, depresivní stavy, ibandronát nasazen v 14 letech, vysazen v 16 letech

nárůst BMD (%) + 41%/rok!!!

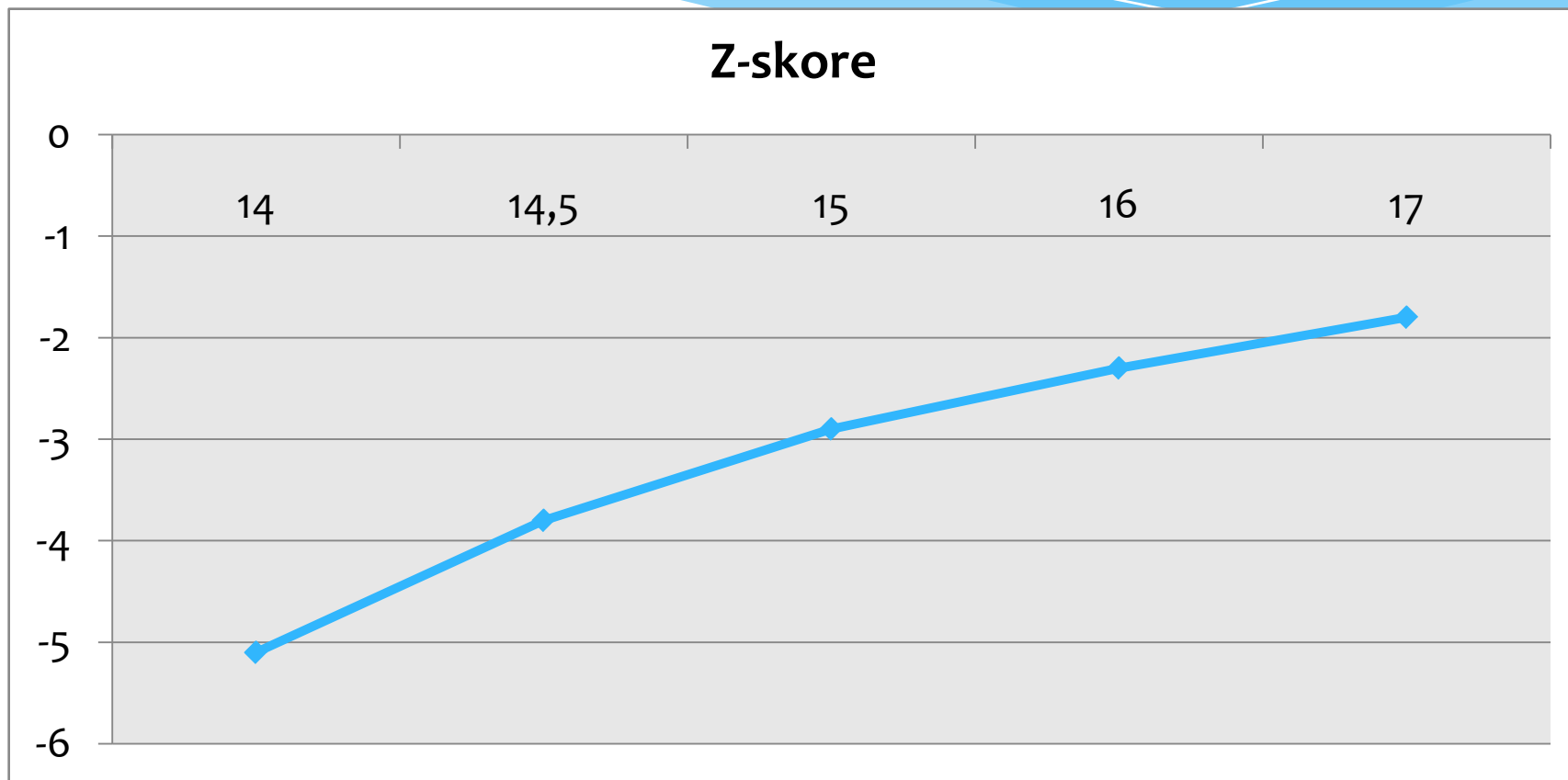
Další nárůst (+19% v 17 letech) po vysazení ibandronátu

Žádné nové Fx



Pacient č.2

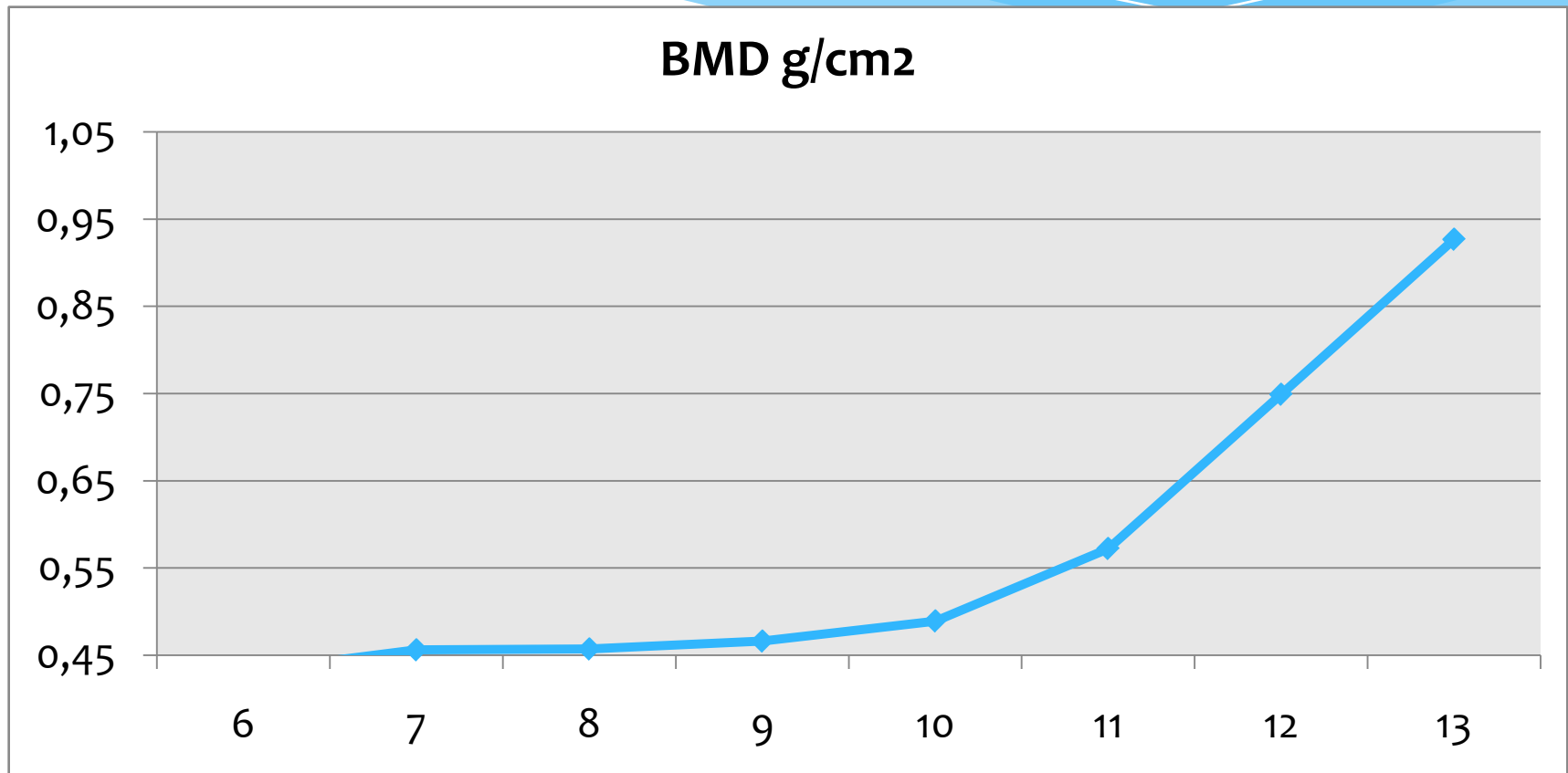
změny BMD (Z-skore)



Pacientka E. 3, 11 let, OI typ I, modré sklery, , triangulární obličej, svalová hypotonie, cutis laxa, dentinogenesis imperfecta, vyšetřena genetikem, do 4 let 4x Fx, 5-8 let bez Fx, 9-11 let 3xFx; ibandronát nasazen ve 11 letech

nárůst BMD (g/cm^2) + 31%/rok a +24% po dalším roce!!!

Žádné nové Fx

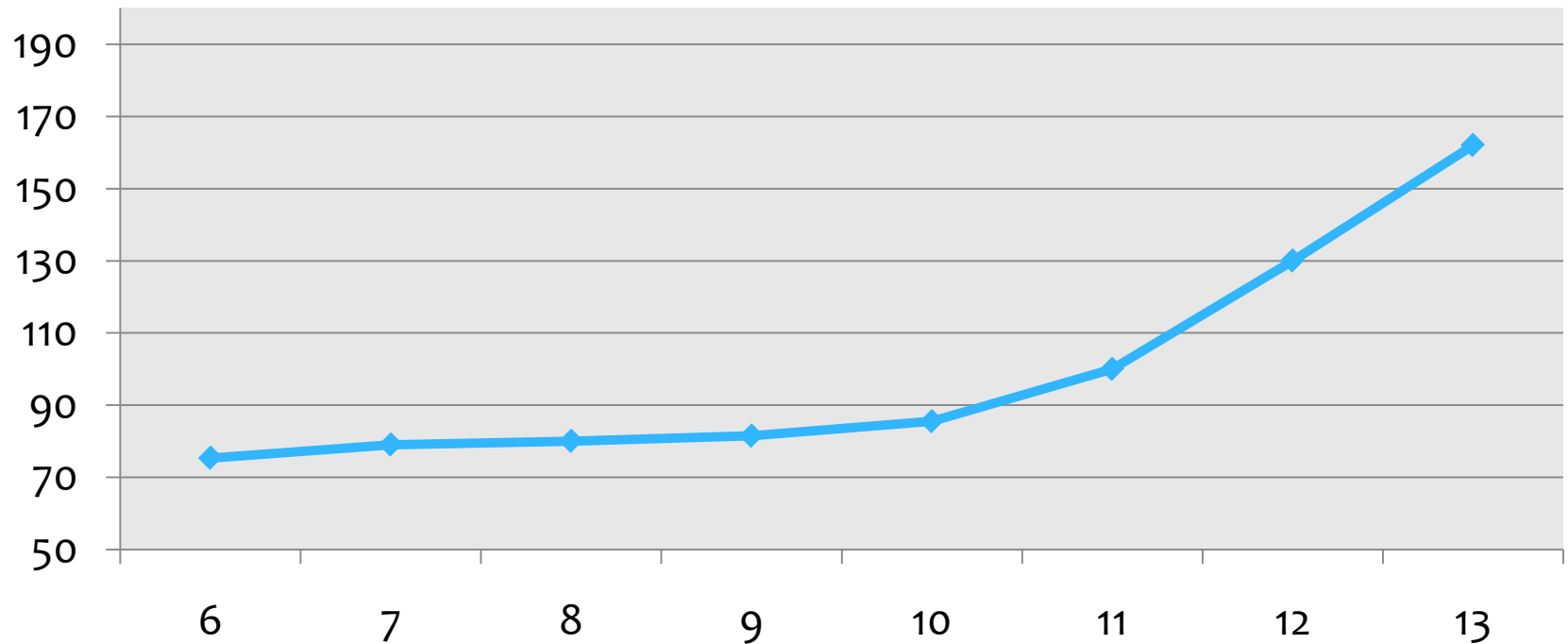


Pacientka c. 3, 11 let, OI typ I, modré skléry, , triangulární obličej, svalová hypotonie, cutis laxa, dentinogenesis imperfecta, vyšetřena genetikem, do 4 let 4x Fx, 5-8 let bez Fx, 9-11 let 3xFx; ibandronát nasazen ve 11 letech

nárůst BMD (%) + 31%/rok a +24% po dalším roce!!!

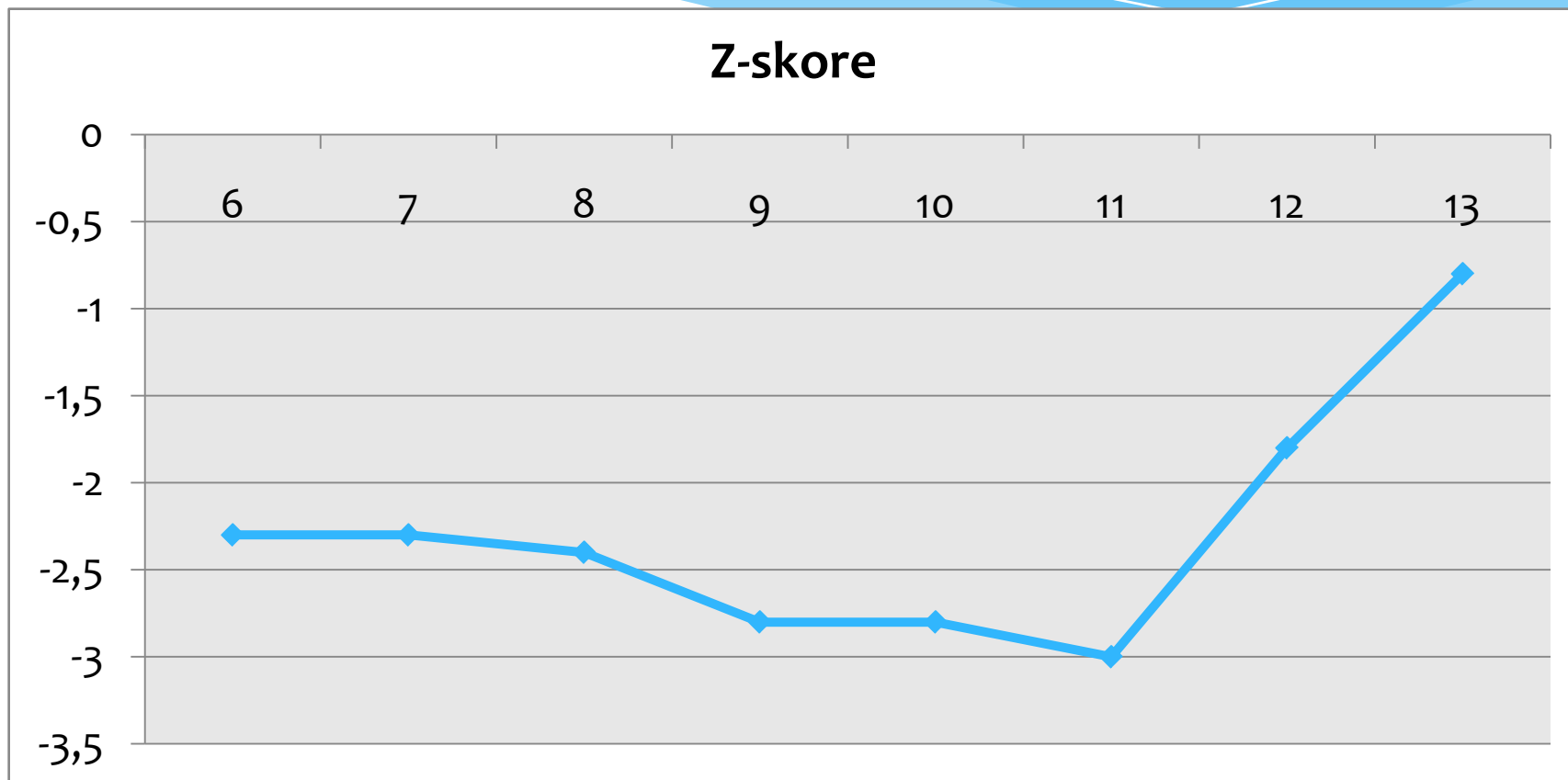
Žádné nové Fx

BMD%



Pacientka č.3

změny BMD (Z-skore) vzhledem k věku



Ibandronát p.o. u OI

- * Dobrá p.o. tolerance
- * Výrazný nárůst BMD (zvláště u pac. 2 + 3)
- * Žádné nové fraktury
- * Žádné stomatologické problémy
- * Laboratorní hodnoty bez významných výkyvů

Risika bf. u dětí

- * Porucha osifikace? – Sporné, nepotvrzeno
- * Porucha růstu? - Nepotvrzeno
- * Porucha mineralisace – etidronát (léčebně využito u heterotopických kalcifikací)
- * Sklerotisace v metafýzách po i.v. –přechodné – zebra stripes

Bisfosfonáty u dětí

- * Off-label
- * Souhlas revisního lékaře
- * Specialisované pracoviště
- * Zatím bezpečné
- * Nevedou k poruše růstu
- * Nevedou k poruše hemopoezy
- * Nevedou k zhoršené mechanické odolnosti kosti
- * Zvyšují BMD
- * Snižují riziko fraktury?
- * Flu-like reakce po i.v.
- * G-I obtíže po p.o.

Děkuji za pozornost

