

BIFOSFONATI U PREVENCIJI I LIJEČENJU BUBREŽNE OSTEODISTROFIJE

BISPHOSPHONATES IN PREVENTION AND TREATMENT OF RENAL OSTEODYSTROPHY

Poštovani gospodine glavni uredniče,

Posljednih desetljeća raste uporaba bifosfonata u bolesnika s različitim oblicima bubrežne bolesti. Rasprostranjeno je mišljenje da je primjena bifosfonata u bolesnika s bubrežnom bolešću, ili čak s bubrežnim zatajenjem, sigurna i da je zaštitno djelovanje bifosfonata na kost koje se s lakoćom može dokazati za bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom, moguće postići i u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB), kroničnim zatajenjem bubrega (KZB), kao i u bolesnika s transplantiranim bubregom.^{1,2} Za sada su podaci vezani uz ovu temu ograničeni na svega nekoliko opservacijskih istraživanja, a vrlo je malo podataka dobivenih na temelju randomiziranih ili drugih kontroliranih studija. Klinička praksa ne obiluje iskustvom na ovom području. Mogućnost da liječnici prepoznaju osteodistrofiju kao ozbiljan problem kroničnih bubrežnih bolesnika uvelike ovisi o njihovom zanimanju za ovo područje medicine. Od posebnog interesa za nefrologe su bolesnici sa sistemskim upalnim bolestima koje zahvaćaju i bubrege te bolesnici s transplantiranim bubregom. Zajedničko ovim dvjema skupinama bolesnika je dugotrajno liječenje imunosupresivnim lijekovima.

Postoje dokazi da primjena bifosfonata može spriječiti ili barem usporiti gubitak kosti u bolesnika koji se liječe glukokortikoidima, a imaju normalnu funkciju bubrega.^{3,4} U ovoj skupini bolesnika dokazana je značajno manja učestalost prijeloma kosti. Sistemske upalne bolesti koje zahtijevaju liječenje imunosupresivima često su povezane s oštećenjem bubrega, a svako daljnje smanjenje bubrežne funkcije negativno utječe na kvalitetu kosti. Mineralna gustoća kosti je obično niska, a učestalost prijeloma visoka. Kronična upala dovodi do lokalne i sistemske neravnoteže između stvaranja i gubitka kosti. Karakteristično je povišenje NF-liganda i sniženje osteoprotegerina, a uspješno liječenje upale može poboljšati stanje kostiju. Pojedini imunosupresivni lijekovi, osobito glukokortikoidi i kalcineurinski inhibitori pridonose gubitku kosti. Primjena antiresorptivnih lijekova kao što su bifosfonati je rasprostranjena, no unatoč pozitivnom učinku na mineralnu gustoću kostiju, nije siguran njihov učinak na učestalost prijeloma.² U tom su smislu najviše proučavani

bolesnici s presatkom solidnog organa. Radi se o skupini bolesnika s iznimno brzim gubitkom koštane mase.^{5,6} Kandidati za transplantaciju organa često u anamnezi imaju prijelome i/ili osteoporozu. Čimbenici koji dodatno pridonose lošem stanju koštanog sustava u bolesnika sa zatajenjem organa koje zahtijeva transplantaciju jesu visoka životna dob, loša ishranjenost, nepokretnost, hipogonadizam, kaheksija i neke životne navike (pušenje cigareta i alkohol). Učestalost prijeloma koji su česti već u bolesnika na hemodijalizi povećava se nakon transplantacije bubrega.⁷ Reid i sur.⁸ su prvi dokazali da je primjenom pamidronata u bolesnika s normalnom ili približno normalnom bubrežnom funkcijom moguće spriječiti glukokortikoidima posredovani gubitak kosti. U daljnjim istraživanjima rabljeni su etidronat, alendronat i risedronat.^{9,10} U nekim od istraživanja kod bolesnika koji su liječeni bifosfonatom uz zaštitno djelovanje na mineralnu gustoću kosti (BMD) zabilježena je i smanjena učestalost prijeloma. Reid i sur. opisuju zaštitni učinak zoledronata na lokalni i sistemski gubitak kosti u TNF-posredovanom artritisu.¹¹ U bolesnika na kombiniranoj imunosupresivnoj terapiji glukokortikoidima i kalcineurinskim inhibitorima nakon transplantacije organa primjenom bifosfonata (pamidronat i ibandronat) postignuto je usporenje gubitka kosti.² Grotz i sur.¹² liječili su bolesnike ibandronatom i dokazali smanjenje učestalosti prijeloma kralježaka. Coco i sur.¹³ napravili su jedno od malobrojnih kvalitetnih istraživanja u kojima su ispitani učinci bifosfonata nakon transplantacije, a koje je uključivalo i histološka ispitivanja. Bolesnici su kao dodatak terapiji primali vitamin D i kalcij, a na početku 12-mjesečnog perioda praćenja randomizirani su u dvije skupine: jedna skupina je dobivala pamidronat, a druga nije. Tijekom početnog razdoblja istraživanja u 50% bolesnika razvila se koštana bolest sa smanjenom dinamikom. Gubitak koštane mase bio je manji u bolesnika koji su dobivali pamidronat u usporedbi s bolesnicima iz kontrolne skupine. Nakon 6 mjeseci u svih bolesnika iz skupine koja je dobivala pamidronat razvila se adinamična koštana bolest, dok je u kontrolnoj skupini u 50% bolesnika nastavljen gubitak kosti. Iz ovih razmatranja proizlazi pitanje je li očuvanje BMD-a samo po sebi opravdan cilj, s obzirom na histološku

sliku adinamične kosti. Grotz i sur.¹⁴ su u randomiziranu, kontroliranu, prospektivnu interventnu studiju uključili 80 primatelja bubrežnog presatka. 40 bolesnika primilo je neposredno prije transplantacije te nakon 3, 6 i 9 mjeseci injekciju ibandronata. Prvi mjerljivi rezultat bila je promjena mineralne gustoće kosti. Primjenom ibandronata spriječen je gubitak spužvaste i kortikalne kosti nakon transplantacije. U bolesnika koji su dobivali ibandronat razvio se manji broj deformiteta kralježnice. U svakoj skupini zabilježena su po dva prijeloma.¹⁴

Metaanaliza randomiziranih kliničkih studija pokazuje učinkovitost bifosfonata na prevenciju gubitka kosti tijekom prve godine nakon transplantacije bubrega. Izostanak dokaza koji govore u prilog smanjenju učestalosti prijeloma mogao bi biti posljedica nedostatne statističke vrijednosti provedenih studija.¹⁵ U kasnijim tumačenjima rezultata istraživanja ističe se da se populacije bolesnika s KBB-om, KZB-om i transplantiranih bolesnika bitno razlikuju od opće populacije u kojoj su dokazi pozitivnih kliničkih učinka nedvojbeni. Treba naglasiti da je mineralna gustoća kosti samo jedna od odrednica čvrstoće kosti. Kvaliteta kosti obuhvaća čitav spektar parametara uključujući sastav kosti, mikroarhitekturu, dinamiku i geometriju. Vrlo je vjerojatno da nemjerljivost sastavnice čvrstoće utječe na nerazjašnjeno značenje gustoće kosti, budući da se u bolesnika s KZB-om nalazi iznimno širok raspon patološke dinamike i mikroarhitekture.^{1,2}

Primjena bifosfonata u bolesnika s KZB-om povezuje se s dva moguća problema. Prvo, postoje dokazi o izravnom nefrotoksičnom djelovanju nekih bifosfonata, osobito kada se radi o visokim dozama koje se primjenjuju u onkoloških bolesnika. Međutim, nefrotoksičnost ovih lijekova, kada se primjenjuju u preporučenim dozama nije uobičajena i rijetko je klinički značajna. Drugi problem odnosi se na sam kostur. Bifosfonati se vežu za hidroksiapatit i snažno oštećuju resorptivnu aktivnost te time smanjuju stupanj koštane dinamike. Upravo je ovaj učinak odgovoran za poboljšanje gustoće kostiju zabilježeno nakon primjene bifosfonata u populaciji bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. U populaciji bolesnika s KZB-om, a osobito u bolesnika na dijalizi s uznapredovalom koštanom bolešću dinamika kosti je različita, sa znatnim udjelom populacije u koje se bilježi iznimno niska dinamika. U bolesnika s adinamičnom koštanom bolešću poremećena je sposobnost puferiranja kalcija, imaju sklonost hiperkalcemiji, povećanu učestalost prijeloma i povećanu učestalost kalcifikacija mekih tkiva. Vrlo je vjerojatno da se navedeni poremećaji dodatno pogoršavaju nakon primjene bifosfonata ovoj skupini bolesnika i nelogično bi bilo misliti da bi smanjenje ionako abnormalno niske koštane dinamike moglo utjecati na poboljšanje čvrstoće kosti.^{1,2}

U prospektivnome randomiziranom kliničkom istraživanju (PRIUS-CKD; Pre-emptive Risedronate Intervention for those Undergoing Steroid therapy with CKD), Fuji i sur.¹⁶ uspoređivali su učinkovitost i podnošljivost risedronata primijenjenog s aktivnim analogom vitamina D i bez njega i konvencionalnu primjenu aktivnog vitamina D u bolesnika s KZB koji su najmanje 6 mjeseci liječeni glukokortikoidima. Praćeno je ukupno 114 bolesnika od kojih je 88 primalo aktivni vitamin D te su randomizirani u dvije skupine; skupinu A su činili bolesnici koji su nastavili primati samo aktivni vitamin D, a skupinu B su činili bolesnici koji su uz aktivni vitamin D primali risedronat u dozi od 2,5 mg na dan. Preostalih 26 bolesnika je svrstano u skupinu C koja nije primala vitamin D nego samo risedronat. Nakon godinu

dana analizirano je 100 bolesnika. Risedronat se pokazao djelotvornim za lumbalnu kralježnicu, no ne i za vrat bedrene kosti. BMD lumbalne kralježnice značajno se povećao za 2,8% u skupini B i 2,5% u skupini C, no smanjio se za 1,0% u skupini A. Serumski N-terminalni telopeptidi kolagena tip 1 (S-NTX) i koštana alkalna fosfataza (ALP) značajno su pali u skupinama B i C nakon 3 odnosno nakon 6 mjeseci, dok je u skupini A S-NTX ostao nepromijenjen, a koštana ALP se značajno povećala. Nije zabilježena značajna razlika između skupina B i C s obzirom na BMD i koštane markere. Fuji i sur.¹⁶ zaključili su da risedronat djeluje učinkovito na povećanje BMD-a s aktivnim vitaminom D ili bez njega u bolesnika s KZB-om na dugotrajnoj terapiji glukokortikoidima.

Kikuchi i sur.¹⁷ ispitali su imaju li bifosfonati ili vitamin D3 pozitivan učinak na BMD u bolesnika s glomerulopatijom i širokim spektrom vrijednosti bubrežne funkcije i stupnjem proteinurije liječenih visokim dozama kortikosteroida, uključujući i pulsnu terapiju. 38 bolesnika randomizirano je u tri skupine: skupina R dobivala je samo bifosfonat (risedronat 2,5 mg/dan, $n=12$), skupina A dobivala je samo vitamin D3 (alfa-kalcidol 0,5 µg/dan, $n=15$), a skupina R+A dobivala je kombinaciju dvaju pripravaka ($n=11$). Nakon godinu dana praćenja je u skupini R+A zabilježeno značajno povećanje BMD-a (+2,0%), dok je u skupini A zabilježeno značajno smanjenje (-5,6%). U skupini R nije bilo značajne promjene BMD-a. U bolesnika na terapiji bolusima kortikosteroida zabilježeno je smanjenje BMD u skupinama R i A. U skupini R+A BMD je bio značajno povećan (+2,1%). Razine serumskog osteokalcina i alkalne fosfataze, pokazatelji stvaranja kosti, bili su značajno smanjeni u svim skupinama. Pokazatelj resorpcije kosti, križno vezani N-telopeptid kolagena tip 1 (NTx) u urinu bio je smanjen u skupinama R i R+A. U bolesnika sa smanjenim BMD-om razine NTx u urinu u startnom periodu bile su značajno više nego u bolesnika s povišenim BMD-om. Kikuchi i sur.¹⁷ su na temelju opisanog istraživanja izveli zaključak da bifosfonati u usporedbi s vitaminom D3 djeluju pozitivno na prevenciju gubitka kosti induciranog steroidima u bolesnika s bolešću glomerula. Kombinirana terapija je učinkovitija, osobito u bolesnika liječenih visokim dozama kortikosteroida, uključujući i boluse. Visoke vrijednosti NTx u urinu prije početka liječenja kortikosteroidima mogle bi biti pretkazatelj smanjenja BMD-a.¹⁷

Istraživanja Fujija i sur.¹⁶ i Kikuchija i sur.¹⁷ ne daju novi uvid u ovaj problem, ali potkrepljuju postojeće podatke koji se odnose na dobru podnošljivost i zaštitu mineralne gustoće kosti u bolesnika s glomerulopatijom i/ili blagim KZB-om. Zbog ograničene vrijednosti zaključaka koji se mogu izvesti na temelju opisanih istraživanja jasan je nedovoljan broj dokaza koji bi opravdali široku primjenu bifosfonata u bolesnika s KBB-om. Iako je činjenica da se profilaktičkom primjenom bifosfonata čuva gustoća kosti u bolesnika na terapiji glukokortikoidima i nakon transplantacije, malo je podataka koji bi govorili u prilog indikaciji ovakve primjene na temelju podataka o smanjenju učestalosti prijeloma u ove skupine bolesnika.

Nedovoljan broj dokaza je posljedica činjenice da su do sada objavljene studije s relativno malim brojem bolesnika, kao i činjenice da mnoge od studija ne obuhvaćaju dovoljan broj koštanih bolesti koje su u bolesnika s KZB-om zaista heterogene. Prema tome, studije koje nadolaze mogle bi biti mnogo informativnije ako bi bolesnici bili liječeni i praćeni sukladno postojećoj koštanoj bolesti. Patogeneza se temelji na odranije postojećoj koštanoj bolesti, koštanoj bolesti koja

je povezana sa stanjem koje zahtijeva liječenje i toksičnom djelovanju lijekova na kost. Boljom kontrolom osnovne upalne bolesti primjenom novijih lijekova mogla bi se izbjeći štetna djelovanja na kost. U mnogih bolesnika s pridruženim oštećenjem bubrežne funkcije vjerojatno će se razviti predvidivi poremećaji koštanog metabolizma, uključujući i hiperparatireoidizam. Stoga se praćenje stanja koštanog sustava u sklopu KBB-a smatra značajnim dijelom cjelokupnoga terapijskog pristupa ovakvim bolesnicima. Među često korištenim lijekovima, kortikosteroidi su najveći izvor koštanog morbiditeta, uz kalcineurinske inhibitore čiji je doprinos također značajan. Smanjenje izloženosti ovim lijekovima, osobito kortikosteroidima, uz uvođenje novih terapijskih metoda pridonijelo bi smanjenju toksičnog djelovanja na kost. U tom smislu, najperspektivniji od trenutno raspoloživih lijekova je sintetski PTH, iako je njegova učinkovitost u slučaju sekundarne osteoporoze nejasna. Unatoč oskudnim dokazima o pozitivnom djelovanju, bifosfonati kao inhibitori resorpcije kosti su široko primjenjivani kao dodatak imunosupresivnoj terapiji nakon transplantacije. Primjenom bifosfonata nedvojbeno se usporava smanjenje BMD-a u većine bolesnika ugroženih ubrzanom gubitkom kosti. Ipak, povezanost primjene bifosfonata sa smanjenjem rizika od prijeloma nije sigurna, upitna je i kvaliteta kosti u dugoročnom smislu. Uzevši u obzir sve navedeno, zaključak je da bi se trebalo usmjeriti na razvoj lijekova koji djeluju na povećanje stvaranja kosti, budući da je to jedini logičan pristup za bolesnike s adinamičnom koštanim bolešću. Za ovu skupinu bolesnika malo je vjerojatno da će imati koristi od terapije bifosfonatima.

Petar Kes, Ružica Šmalcelj,
Nikolina Bašić Jukić, Ivana Jurić
Zavod za dijalizu, Klinički bolnički centar Zagreb

LITERATURA

1. *Cunningham J*. Bisphosphonates in the renal patient. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1505–7.
2. *Cunningham J*. Pathogenesis and prevention of bone loss in patients who have kidney disease and receive long-term immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:223–34.
3. *Lange U, Ilgner U, Teichmann J, Schleenbecker H*. Skeletal benefit after one year of risedronate therapy in patients with rheumatoid arthritis and glucocorticoid-induced osteoporosis: a prospective study. *Int J Clin Pharmacol Res* 2004;24:33–8.
4. *Reid IR*. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14:279–98.
5. *Maalouf NM, Shane E*. Osteoporosis after solid organ transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2456–65.
6. *Epstein S, Inzerillo AM, Caminis J, Zaidi M*. Disorders associated with acute rapid and severe bone loss. *J Bone Miner Res* 2003;18:2083–94.
7. *Cunningham J*. Posttransplantation bone disease. *Transplantation* 2005;79:629–34.
8. *Reid IR, King AR, Alexander CJ, Ibbertson HK*. Prevention of steroid-induced osteoporosis with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD). *Lancet* 1988;1:143–6.
9. *Adachi J, Cranney A, Goldsmith CH i sur.* Intermittent cyclic therapy with etidronate in the prevention of corticosteroid induced bone loss. *J Rheumatol* 1994;21:1922–6.
10. *Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ i sur.* Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:292–9.
11. *Reid IR, Brown JP, Burckhardt P i sur.* Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:653–61.
12. *Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B*. Bone mineral density after kidney transplantation. A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. *Transplantation* 1995;59:982–6.
13. *Coco M, Glicklich D, Faugere MC i sur.* Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2669–76.
14. *Grotz W, Nagel C, Poeschel D i sur.* Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1530–7.
15. *Mitterbauer C, Schwarz C, Haas M, Oberbauer R*. Effects of bisphosphonates on bone loss in the first year after renal transplantation – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2275–81.
16. *Fujii N, Hamano T, Mikami S i sur.* Risedronate, an effective treatment for glucocorticoid-induced bone loss in CKD patients with or without concomitant active vitamin D (PRIUS-CKD). *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1601–7.
17. *Kikuchi Y, Imakiire T, Yamada M i sur.* Effect of risedronate on high-dose corticosteroid-induced bone loss in patients with glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1593–600.