

# DENOSUMAB A BISFOSFONIANY W LECZENIU OSTEOPOROZY

V Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków 20-21.09.2013

## Streszczenia:

Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2013, vol 15 (Suppl. 2).str 48-49

L10

## DENOSUMAB A BISFOSFONIANY W LECZENIU OSTEOPOROZY

**Czerwiński E.<sup>1, 2,3</sup>, Osieleniec J.<sup>1</sup>, Kumorek A.<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Krakowskie Centrum Medyczne, Kopernika 32, 31-501 Kraków, [www.kcm.pl](http://www.kcm.pl)

<sup>2</sup>Zakład Chorób Kości i Stawów, WNZ, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

<sup>3</sup>Polskie Towarzystwo Osteoartrologii, Kopernika 32, 31-501 Kraków

**Słowa kluczowe:** *denosumab. bisfosfoniary, osteoporoza, skuteczność, złamania*

Denosumab (DSB) jest swoistym monoklonalnym przeciwciałem liganda RANK. Jego zablokowanie daje silny efekt antyresorpcyjny poprzez zahamowanie osteoklastogenezy oraz apoptozę osteoklastów. W leczeniu osteoporozy DSB podawany jest podskórnie w dawce 60mg raz na 6 miesięcy. Efekt terapeutyczny w postaci obniżenia poziomu markerów niszczenia kości pojawia się już po dwunastu godzinach i trwa do 6 miesięcy.

Bisfosfoniany (BF) są prostymi związkami chemicznymi, pochodnymi kwasu pirofosforowego. Działają na drodze fizyko-chemicznej. Łącząc się z hydroksyapatytem kości zmniejszają jego rozpuszczalność, utrudniają adhezję i blokują metabolizm osteoklastów. Efekt pojawia się po około 1-3 miesiącach.

DSB i BF są lekami antyresorpcyjnymi, ale efekt DSB jest silniejszy. DSB daje większy wzrost BMD w szczególności w warstwie korowej kości. Po 5 letnim okresie leczenia wzrost BMD w stosunku do wartości początkowej wynosił w kręgosłupie dla DSB 13,7%, alendronianu (AL) 8,6% i ibrandronianu (IB) 8,4%. W badaniach head to head w ciągu jednego roku wzrost BMD był wyższy w grupie DSB w porównaniu do AL zarówno w kręgosłupie (5,3% vs. 4,2%), w neck (2,4% vs. 1,8%), jak i w kości promieniowej (1,1% vs. 0,6%). Podobną zależność stwierdzono w stosunku do IB odpowiednio w kręgosłupie (4,1% vs. 2,1%) i neck (1,7% vs. 0,5%).

W badaniu podstawowym FREEDOM uzyskano 68% redukcji złamań kręgosłupa, mimo że wyjściowe ryzyko złamania było stosunkowo niewielkie, w badanej grupie przebyte złamanie stwierdzono tylko u 24% pacjentek. We wszystkich badaniach BF ryzyko to było zasadniczo wyższe, przebyte złamanie miało 100% pacjentek w badaniu alendronianu (FIT), ibandronianu, (BONE) i rizedronianu (VERT). W grupie zołendronianu (Horizon) przebyte złamanie stwierdzono u 65%, ale kryterium włączeniowe stanowiło T-score -2,5 w szyjce w przeciwieństwie do kryterium w grupie denosumabu (-2,5 kręgosłup).

Po zaprzestaniu podawania DSB wartość markerów obrotu kostnego wraca do poziomu wyjściowego po sześciu miesiącach, podczas gdy po zaprzestaniu BF normalizuje się po 4-5 latach. BMD kręgosłupa i total hip po zaprzestaniu DSB obniża się do poziomu wyjściowego w ciągu 12 miesięcy, a w kości promieniowej po 2 latach. Po odstawieniu BF BMD utrzymuje się w kręgosłupie przez 4 do 5 lat, a BMD szyjki obniża się o około 1-2% nie osiągając poziomu

wyjściowego.

Występowanie złamań po zaprzestaniu podawania DSB oceniono w okresie dwuletnim w grupach uprzednio placebo oraz leczonych. Stwierdzono odpowiednio występowanie złamań 9% vs. 7% w stosunku do liczby osób oraz 13,5% vs. 9,7% w stosunku do pacjento-lat. Świadczy to o utrzymaniu się efektu terapeutycznego w tym okresie. Występowanie złamań po 5 letnim okresie leczenia obserwowano w grupie kontynuujących leczenie oraz bez leczenia. Występowanie złamań morfometrycznych kręgosłupa nie różniło się (6,6% vs. 6%), wszystkie złamania również występowały w podobnej częstości u leczonych (9,3% – 10,6%) oraz u nieleczonych (8% – 8,8%).

Najczęstszym powikłaniem po BF są dolegliwości przewodu pokarmowego. Ponieważ BF są wydalane przez nerki niezbędna jest ocena funkcji w szczególności dla podawanych dożylnie (GFR<30 ml/min. dla ibandronianu i GFR<35 ml/min. dla zolendronianu). DSB może być podawany niezależnie od schorzeń układu pokarmowego jak i nerek, można go stosować nawet w krańcowej niewydolności nerek.

W przebiegu długotrwałej terapii BF i DSB może dojść do bardzo rzadkich, ale poważnych powikłań w postaci jałowej martwicy żuchwy i atypowego złamania kości udowej. Podawanie podskórne raz na pół roku powoduje znacznie lepsze stosowanie chorych do zaleceń u leczonych DSB w porównaniu do BF.

**L10**

## **DENOSUMAB VS BIPHOSPHONATES IN OSTEOPOROSIS TREATMENT**

**Czerwiński E.<sup>1,2,3</sup>, Osieleniec J.<sup>1</sup>, Kumorek A.<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Cracow Medical Centre, Kopernika 32, 31-501 Kraków, [www.kcm.pl](http://www.kcm.pl)

<sup>2</sup>Department of Bone and Joint Diseases, Jagiellonian University Collegium Medicum

<sup>3</sup>Polish Osteoarthrology Society, Kopernika 32, 31-501 Kraków

**Keywords:** *denosumab, bisphosphonates, osteoporosis, efficiency, fracture*

Denosumab (DSB) is a specific monoclonal antibody of RANK ligand that through inhibition of osteoclastogenesis and osteoclast apoptosis gives a strong anti-resorptive effect. In the treatment of osteoporosis DSB is administered subcutaneously at a biannual dose of 60 mg. The therapeutic effect understood as a suppression of bone turnover markers appears after twelve hours, and lasts up to 6 months.

Bisphosphonates (BF) are simple chemical compounds, derivatives of pyrophosphoric acid. They act physico-chemically by connecting with bone hydroxyapatite they reduce its solubility, hinder adhesion and block the metabolism of osteoclasts. The effect appears after about 1-3 months.

DSB and BF are antiresorptive medications but the impact of DSB is considerably stronger. DSB results in a greater increase in BMD, particularly in cortical bone. After a 5-year treatment the increase in spine BMD as compared to baseline was 13.7%, for DSB, 8.6% for alendronate (AL), and 8.4% for ibandronate (IB). In head to head studies in a single year the increase in spine BMD was higher in the DSB group as compared to AL (5.3% vs. 4.2%), in neck (2.4% vs. 1.8%), and in distal radius (1.1% vs. 0.6%). A similar correlation was found in comparison to IB in spine (4.1% vs. 2.1%) and neck (1.7% vs. 0.5%).

The core FREEDOM study a 68% reduction in vertebral fracture was achieved, despite the fact that the baseline fracture risk was relatively insignificant. In the treatment group a history of fractures was found only in 24% of patients. In all BF studies the risk was substantially higher as a prevalent fracture was present in 100% of patients of the alendronate study FIT, the ibandronate study BONE and the risedronate study VERT. In the zoledronate group (Horizon study) a prevalent fracture was observed in 65% of patients, but the inclusion criterion was a neck T-score of -2.5 as contrasted with the denosumab group

which was -2.5 in spine.

After discontinuation of DSB intake the value of bone turnover markers returns to the baseline level after six months, while in case of BF it normalized after 4-5 years. Spine and total hip BMD after discontinuation of DSB returns to the original level in 12 months, whereas in radius in 2 years. After discontinuation of BF the spine BMD is sustained for 4-5 years, and the hip BMD is reduced by approximately 1-2% not reaching the baseline value.

The occurrence of fractures after discontinuation of DSB was assessed in a two-year period in the placebo and the on-drug group. 9% vs. 7% fractures occurrence was observed respectively in relation to the number of subjects and 13.5% vs. 9.7% in relation to the patient-years. This demonstrates the persistence of therapeutic effect at that time. The occurrence of fractures was studied in both groups in a 5-year follow-up. The occurrence of morphometric spinal fractures did not differ (6.6% vs. 6%), all the fractures occurred at a similar rate in the on-drug (9.3% – 10.6%) and the placebo (8% – 8.8%) group.

Gastrointestinal symptoms are the most common BF side-effects. Since BF are excreted by kidneys it is crucial to evaluate the function, in particular for intravenous (GFR <30 ml/min. for ibandronate and GFR <35 ml/min. for zoledronate). DSB can be administered independently of ailments of the digestive system or kidneys, it can be taken even in ESRD.

In long-term BF and DSB treatment rare but serious side-effects may occur, such as osteonecrosis of the jaw or atypical femoral fracture. Biannual subcutaneous injections considerably increase patient compliance in DSB therapy as compared to BF therapy.