

DENOSUMAB A BISFOSFONIANY – PODOBIENSTWA I RÓŻNICE

VI Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XVII Zjazd
Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków
25-26.09.2015

L14

DENOSUMAB A BISFOSFONIANY – PODOBIENSTWA I RÓŻNICE

Osieleniec J.¹, Czerwiński E.^{1,2}

¹Krakowskie Centrum Medyczne, Kraków

²Zakład Chorób Kości i Stawów, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Słowa kluczowe: *osteoporoza, bisfosfoniany, denosumab, skuteczność*

Denosumab (DSB) i bisfosfoniany (BF) należą do grupy leków antyresorpcyjnych.

Denosumab (DSB) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko ligandowi RANK. Zablockowanie RANK-ligand uniemożliwia jego połączenie z receptorem RANK na powierzchni prekursorów osteoklastów i osteoklastów hamując tym samym powstawanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów.

W leczeniu osteoporozy DSB podawany jest podskórnie w dawce 60mg raz na 6 miesięcy. Efekt terapeutyczny w postaci obniżenia poziomu markerów niszczenia i tworzenia kości pojawia się już po dwunastu godzinach i trwa do 6 miesięcy, a okres półtrwania wynosi 26 dni. Po upływie 6 miesięcy od podania DSB jego stężenia są nieoznaczalne u 53% pacjentów.

BF są prostymi związkami chemicznymi, pochodnymi kwasu pirofosforowego. Mechanizm działania BF wynika z ich bardzo dużego powinowactwa do hydroksyapatytu kości i zmniejszenia jego rozpuszczalności, co utrudnia adhezję i następnie resorpcję kości przez osteoklasty. Aktywność osteoklastów jest obniżona wtórnie, gdy BF jest resorbowany z hydroksyapatytem kości. BF podawane mogą być doustnie lub dożylnie. Stosowanie doustnych preparatów BF wiąże

się ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego. BF wydalane są przez nerki i nie mogą być podawane u osób ze znacznie upośledzoną funkcją nerek (GFR < 30ml/min). DSB natomiast może być stosowany niezależnie od wydolności nerek.

DSB powoduje zahamowanie resorpcji kości, zarówno beleczkowej, jak i korowej. Efekt antyresorpcyjny DSB jest silniejszy od BF, czego miarą są: mniejsza częstość aktywacji, niższa liczba osteoklastów, mniejsza powierzchnia resorpcyjna. Badania histomorfometryczne wykazały większą objętość kości beleczkowej i grubość kości korowej w grupie DSB w porównaniu do BF.

DSB w porównaniu do BF daje wyższy wzrost gęstości mineralnej kości (BMD) w całym szkielecie a zwłaszcza w kości korowej (szyjka kości udowej).

Pacjenci włączani do badań rejestracyjnych dla BP mieli wyjściowo wyższe ryzyko wystąpienia złamania niż chorzy biorący udział w badaniu rejestracyjnym DSB (FREEDOM).

Dla alendronianu, risedronianu i ibandronianu (odpowiednio badania FIT, BONE, HIP) wszyscy chorzy przed włączeniem do badania mieli stwierdzone co najmniej jedno złamanie kręgu, dla zoledronianu (badanie HORIZON) dotyczyło to 65% badanych. W badaniu FREEDOM tylko u 24% chorych stwierdzano złamanie kręgosłupa przed włączeniem do leczenia, mimo to redukcja ryzyka złamania kręgosłupa u leczonych DSB przez 3 lata wyniosła 68%. Obniżenie ryzyka złamania kręgosłupa dla poszczególnych BF wynosiło: alendronian – 47%, risedronian – 49% , zoledronian – 70%.

U pacjentów z osteoporozą, ale bez przebytych złamań żaden z bisfosfonianów nie ma udowodnionego w badaniach rejestracyjnych wpływu na zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych, takie dane posiada DSB, który zmniejsza ryzyko złamań pozakręgowych o 20% i złamań szyjki kości udowej o 40%.

Ciągłe stosowanie DSB przez 8 lat u 1742 kobiet (dane uzyskane z przedłużeniu badania FREEDOM) wiązało się z dalszym wzrostem BMD w zakresie kręgosłupa lędźwiowego i bliższego końca kości udowej (bkku), skumulowany przyrost BMD liczony dla 8 lat wyniósł 18,4 % w kręgosłupie i 8,3 % w bkku. Utrzymywał się efekt przeciwwłamaniowy DSB.

W badaniach 'head to head' porównujących bezpośrednio DSB z obecnie stosowanymi BF wykazano większą skuteczność DSB w zwiększaniu BMD oraz obniżaniu stężenia markerów niszczenia kości zarówno u osób dotychczas nie leczonych BF (badanie DECIDE) jak też osób leczonych już alendronianem (badania STAND, TTI, TTR).

U osób leczonych alendronianem zmiana terapii na DSB była korzystniejsza niż kontynuowanie ALN (badanie STAND) czy zmiana alendronianu na ibandronian (badanie TTI) lub risedronian (badanie TTR)

Efekt terapii skojarzonej teryparatydu z lekiem antyresorpcyjnym jest skrajnie różny dla BP i DSB. Jednoczesne stosowanie alendronianu i teryparatydu nie przynosi dodatkowych korzyści w postaci zwiększenia BMD i nie jest zalecane (badanie PATH). W przeciwieństwie do bisfosfonianów terapia skojarzona DSB z teryparatydem daje wzrost BMD większy niż przy stosowaniu tych leków w monoterapii (badanie DATA i DATA-Extension). Wzrost ten dotyczy wszystkich lokalizacji szkieletu i jest większy niż obserwowany w rejestracyjnych badaniach klinicznych dla poszczególnych leków stosowanych w monoterapii.

DENOSUMAB AND BISPHOSPHONATES – SIMILARITIES AND DEREFERENCES

J.Osieleniec ¹, E.Czerwiński ^{1,2}

¹Cracow Medical Centre

²Department of Bone and Joint Diseases, Faculty of Health Sciences, Jagiellonian University Medical College

Key words: *osteoporosis, bisphosphonates, denosumab, efficacy*

Denosumab (DSB), and bisphosphonates (BF) belong to the group of antiresorptive medications.

Denosumab (DSB) is a human monoclonal antibody (IgG2) to RANK ligand. Blocking RANK-ligand prevents its connection to the RANK receptor on the surface of osteoclast precursors and osteoclasts, thereby inhibiting the formation, function and survival of osteoclasts.

In the treatment of osteoporosis 60 mg of DSB are administered subcutaneously twice a year. The therapeutic effect understood as a as a reduction in markers of bone formation and resorption appears after twelve hours, and lasts up to 6 months and the half-life amounts to 26 days. After six months after DSB administration its concentration is undetectable in 53% of patients.

BF are simple chemical compounds, derivatives of pyrophosphoric acid. Their mechanism of action is the result of a very high affinity for bone hydroxyapatite and reduction of its solubility, which mitigates adhesion and subsequent bone resorption by osteoclasts. Osteoclast activity is secondarily reduced when BF is resorbed with bone hydroxyapatite. BF may be administered orally or intravenously. Oral BF are associated with an elevated risk of complications in the area of the upper gastrointestinal tract. BF are excreted by the kidneys and cannot be administered to patients with significantly impaired renal function (GFR <30ml / min). However, DSB can be used independently of renal function.

DSB inhibits bone resorption of both trabecular and cortical bone. The anti-resorptive effect of DSB is stronger than in case of BF taking into account: reduced frequency of activation, a lower number of osteoclasts, a smaller surface of resorption. Histomorphometric studies have shown a greater trabecular bone volume and cortical thickness in the DSB group as compared to BF group.

DSB, in comparison to BF, gives a higher increase in bone mineral density (BMD) in the entire skeleton and especially the cortical bone (femoral neck).

Patients included in BP registration studies had a higher fracture risk at baseline than patients taking part in the DSB registration study (FREEDOM).

Upon inclusion into the alendronate, risedronate and ibandronate studies (respectively FIT, BONE and HIP studies) all patients and in zoledronate study (HORIZON) 65% of subjects had sustained at least one vertebral fracture. In the FREEDOM study only 24% of subjects had sustained a vertebral fracture upon entering the study. Nevertheless, the reduction of vertebral fracture risk in subjects treated with DSB for 3 years equaled 68%. Reduction of vertebral fracture risk in case of BF studies was: alendronate – 47%, risedronate – 49%, zoledronate – 70%.

No BP registration study has shown reduction of non-vertebral fractures risk in non-fractured patients with osteoporosis. Such data exist for DSB and indicates a 20% reduction of vertebral fractures risk and 40% of hip fractures risk.

A continuous 8-year DSB use in 1,742 women (data obtained from the FREEDOM extension study) demonstrated a further BMD increase at the lumbar spine and proximal femur (hip). The cumulative BMD increase counted for 8 years amounted to 18.4% at the spine and 8.3 % in the hip. The antifracture efficacy of DSB was sustained.

Existing 'head to head' studies that directly compare DSB with the currently used BF show a higher DSB efficacy in terms of increasing BMD and reducing the levels of bone resorption markers both in BF-naïve patients (DECIDE study) as well as subjects previously treated with alendronate (STAND study, TTI TTR).

In patients treated with alendronate the switch to DSB was more advantageous than the continuation of ALN (STAND study) or the switch from alendronate to ibandronate (TTI study) or risedronate (TTR study).

The effect of combination therapy consisting of teriparatide and an antiresorptive drug is extremely different in case of BP and DSB. Concomitant use of alendronate and teriparatide does not bring benefits such as in increase in BMD and is not recommended (PATH study). However, polytherapy involving DSB and teriparatide produces an increase in BMD greater than when using these drugs in monotherapy (DATA study and DATA-Extension). The increase was observed in the entire skeleton and is greater than the increase observed in

registration studies for each stand-alone drug.