

CONTINUOUS AND INTERMITTENT REGIMENS OF BISPHOSPHONATES IN THE MANAGEMENT OF POSTMENOPAUSAL OP [...]

I Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków 6-8.10.2005

Streszczenia:

Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2005, vol 7 (Suppl. 1), s84-85.

L27

CONTINUOUS AND INTERMITTENT REGIMENS OF BISPHOSPHONATES IN THE MANAGEMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Papapoulos S.E.

Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Leiden University Medical Center, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, The Netherlands

Bisphosphonates are very effective treatments of postmenopausal osteoporosis. Daily administration decreases the rate of bone turnover, increases bone mineral density (BMD) at relevant skeletal sites, maintains or improves structural and material properties of bone tissue and significantly reduces the risk of fractures. Any treatment of a chronic disease, such as osteoporosis, should not only be efficacious but also convenient and devoid of side effects. To improve patient convenience and long-term adherence to treatment and to reduce potential gastrointestinal complications that may be associated with daily use, once-weekly regimens with alendronate and risedronate were

developed. These regimens provide the sum of seven daily doses and are pharmacologically equivalent to the daily regimens. Consistent with the pharmacological properties of bisphosphonates and the principles of bone cell biology, the once-weekly administration of a bisphosphonate should be considered continuous treatment and should be distinguished from the administration of bisphosphonates at longer drug-free intervals commonly referred to as intermittent regimens. Although once-weekly regimens significantly improved patient adherence to treatment, several studies have shown that this remains poor with less than half of the patients showing adequate persistence to treatment after one year. Development of regimens with longer drug-free intervals with optimal efficacy, requires evaluation of the dose and mode of administration of the bisphosphonate in relation to the interval between doses. This has been extensively studied with ibandronate given either orally or intravenously and is currently addressed with the other new bisphosphonate zoledronate. In particular, it was shown that an intermittent oral ibandronate regimen with a drug-free interval of 9 to 10 weeks reduced significantly the risk of vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis with an efficacy similar to that of daily ibandronate administration. This was the first time that an intermittent bisphosphonate regimen was shown prospectively to have antifracture efficacy and led to the development of a new regimen in which ibandronate was given as a single tablet once a month. On-going studies evaluate the effect of different doses of ibandronate given by intravenous injections once every 3 months. The efficacy of zoledronate was evaluated in a phase II study where it was shown that a short intravenous infusion suppressed bone resorption for one year and significantly increased BMD in osteoporotic women. The antifracture efficacy of a once per year regimen with zoledronate is currently investigated in phase III studies. This significant progress in the pharmacotherapy of osteoporosis with bisphosphonates can lead to tailoring therapy to the needs and preferences of the

individual patient.

L27

CIĄGŁA I PRZERYWANA TERAPIA BISFOSFONIANAMI W LECZENIU OSTEOPOROZY POMENOPAUZALNEJ

Papapoulos S.E.

Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Leiden University Medical Center, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, Holandia

Bisfosfoniany są bardzo efektywne w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Codzienne ich stosowanie zmniejsza wskaźnik obrotu kostnego, zwiększa gęstość mineralną kości (BMD) w odpowiednich miejscach szkieletu, utrzymuje lub polepsza strukturalne i materialne właściwości tkanki kostnej i znacząco redukuje ryzyko złamań. Każde leczenie przewlekłej choroby, takiej jak osteoporoza, powinno być nie tylko skuteczne, ale również dogodne dla pacjentów i pozbawione efektów ubocznych. Aby poprawić wygodę pacjenta i długoterminowe przestrzeganie zaleceń terapeutycznych oraz zredukować potencjalne komplikacje ze strony przewodu pokarmowego, które mogą być związane z codziennym zażywaniem leku, opracowano terapię alendronianem i rizedronianem 1 raz w tygodniu. To leczenie jest odpowiednikiem sumy 7 dawek dziennych i jest farmakologicznie równoważne leczeniu według schematu codziennego.

Zgodnie z farmakologicznymi właściwościami bisfosfonianów i podstawami biologii komórek kostnych stosowanie bisfosfonianów 1 raz w tygodniu powinno być uważane za terapię ciągłą w odróżnieniu od dłuższych przerw powszechnie odpowiadających leczeniu przerywanemu.

Wprawdzie leczenie 1 raz w tygodniu poprawiło znacząco systematyczność zażywania, jednakże wiele badań wykazało, że mniej niż połowa pacjentów wykazuje odpowiednią wytrwałość zażywania leków po roku. Opracowanie terapii z dłuższymi

przerwami w stosowaniu leków z optymalną skutecznością wymaga określenia dawki i sposobu podawania bisfosfonianu w relacji do przerwy między podaniami. Było to intensywnie badane przy ibandronianie podawanym zarówno doustnie jak i dożylnie i jest obecnie badane w przypadku nowego bisfosfonianu – zolendronianu. W szczególności wykazano, że przerywana doustna terapia ibandronianem z 9-10 tygodniową przerwą w stosowaniu leku, znacząco zredukowała ryzyko złamań kręgowych u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną ze skutecznością podobną do codziennego podawania ibandronianu. Był to pierwszy przypadek, w którym wykazano prospektywnie, że przerywana terapia bisfosfonianem ma skuteczność przeciwzłamaniową, co doprowadziło do opracowania nowej terapii, w której ibandronian był podawany jako pojedyncza tabletka 1 raz w miesiącu.

Aktualnie przeprowadzane badania oceniają skuteczność różnych dawek ibandronianu podawanych dożylnie raz na 3 miesiące. Skuteczność zolendronianu została oceniona w badaniu 2 fazy, gdzie wykazano, że krótkie dożylne wlewy obniżyły resorpcję kości przez rok i znacząco zwiększyły BMD u kobiet z osteoporozą. Skuteczność przeciwzłamaniowa terapii zolendronianem 1 raz w roku jest aktualnie oceniana w badaniu III fazy. Ten znaczny postęp w farmakoterapii osteoporozy z użyciem bisfosfonianów może doprowadzić do lepszego dopasowania leczenia do potrzeb i wymagań poszczególnych pacjentów.

L27 FRACTURE RISK: FRAX® AND

RESPONSE TO TREATMENT

III Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XV Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków 24-26.09.2009

Streszczenia:

Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2009, vol 11 (Suppl. 2), s:80-81.

L27

FRACTURE RISK: FRAX® AND RESPONSE TO TREATMENT

McCloskey E.

Reader in Adult Bone Diseases, University of Sheffield, UK

Fractures are the clinical consequence of osteoporosis and are a major cause of morbidity and mortality world wide. Licensed treatments have been shown to decrease the risk of fracture, but problems arise in identifying individuals at high fracture risk so that treatments can be effectively targeted. Case-finding algorithms are available in many countries, but differ markedly in approach. Recent developments in fracture risk assessment include the availability of the FRAX® tool that integrates the weight of clinical risk factors for fracture risk with or without information on BMD and computes the 10-year probability of fracture. The tool increases sensitivity without trading specificity and is now being widely used in clinical settings.

A critical question in proposing the use of clinical risk factors alone for patient assessment relates to the reversibility by pharmacological intervention of the risk so identified. We have recently presented two analyses to demonstrate that those individuals identified at higher risk of fracture by the FRAX® tool are responsive to treatment with inhibitors of bone resorption, including the bisphosphonate clodronate and the SERM, bazedoxifene. For example, in the clodronate study, efficacy was more evident in those deemed at highest risk. In women lying at the 75th percentile of

fracture probability in the absence of BMD (10-year probability 24%) treatment reduced fracture risk by 27% (HR 0.73, 95%CI 0.58-0.92). In those with a fracture probability of 30% (90th percentile), the fracture risk reduction was 38% (HR 0.62, 0.46-0.84).

It appears therefore that the estimation of an individual's 10-year probability of fracture by the FRAX⁰ algorithm identifies patients at high risk of fracture who will respond to anti-resorptive therapy. Further analyses are underway to confirm these observations.

L27

RYZKO ZŁAMANIA: FRAX[®] A EFEKTY LECZENIA

McCloskey E.

Reader in Adult Bone Diseases, University of Sheffield, UK

Złamania będące kliniczną konsekwencją osteoporozy są główną przyczyną chorobliwości oraz śmiertelności na świecie. Zatwierdzone sposoby leczenia zmniejszają ryzyko złamania, lecz pojawia się problem identyfikacji osób z wysokim ryzykiem złamania, u których można zastosować skuteczne leczenie. Algorytmy diagnostyczne są dostępne w wielu krajach lecz są one znacząco różne. Ostatnie postępy prac nad oceną ryzyka złamania dotyczą dostępności narzędzia FRAX[®], które łączy udział klinicznych czynników ryzyka złamania z lub bez informacji o BMD i wylicza 10-cio letnie ryzyko złamania. Kalkulator ten zwiększa czułość bez utraty specyficzności i jest w tym momencie powszechnie stosowany klinicznie.

Ważne pytanie dotyczące propozycji użycia wyłącznie klinicznych czynników ryzyka w ocenie pacjenta odnosi się do odwracalności tak zidentyfikowanego ryzyka z zastosowaniem interwencji farmakologicznej. Ostatnio przedstawiliśmy dwie analizy przedstawiające, że osoby z wysokim ryzykiem złamania ocenionym według FRAX[®] są podatne na leczenie inhibitorami resorpcji kości, włącznie z bisfosfonianami – clodronianem oraz SERM, bazedoksyfenem. Dla przykładu w badaniu z clodronianem efektywność była bardziej widoczna u osób z najwyższym ryzykiem. U kobiet plasujących się na 75-tym

Słowa kluczowe: osteoporoza, ibandronian, leczenie, dożylnie

Do uzyskania efektu terapeutycznego w osteoporozie niezbędne jest długoterminowe, wieloletnie leczenie. Tymczasem zażywanie dawki codziennej bisfosfonianów po roku kontynuuje zaledwie 31,7% pacjentów, a dawkę tygodniową 44,2%. Z racji bardzo słabego wchłaniania (0,6-2,0%) oraz ryzyka podrażnienia przełyku doustne stosowanie leku wymaga uciążliwego dla chorego rygoru przyjmowania na czczo, popijania przegotowaną wodą i przebywania w pozycji pionowej od 0,5 do 1 godziny. Zatem osoby z dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego oraz pacjenci leżący są pozbawieni terapii doustnej.

Ibandronian jest nowym aminobisfosfonianem o ok. 10-krotnie wyższej aktywności biologicznej od alendronianu. Podstawą rejestracji ibandronianu jako leku skutecznie zapobiegającego złamaniom w osteoporozie było badanie BONE (2004r.). Było to badanie 3-letnie, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo. Do programu włączono 2,946 kobiety w wieku średnim 69 lat (55-80). Kryterium włączeniowym było złamanie co najmniej jednego kręgu w odcinku Th4-L4 oraz wartość BMD T-score -2.0 do -5.0 . Wszyscy badani otrzymywali suplementację wapnia i wit D. Po 3-letnim okresie leczenia stwierdzono wzrost BMD kręgosłupa o 6,5% i o 2,8% w bkk udowej (szyjka). Uzyskano zmniejszenie ryzyka złamania kręgów o 62% (9,6% w grupie placebo i 4,7% w grupie leczonych). Ryzyko złamań pozakręgowych u osób z BMD bkk udowej T-score <-3.0 było obniżone o 69% (grupa leczona 6%, grupa placebo 18%). Częstość zdarzeń niepożądanych nie różniła się znamienne statystycznie pomiędzy grupą leczonych a placebo. Najczęstszymi objawami niepożądanymi w obu grupach były: niestrawność, nudności, zapalenie przewodu pokarmowego, ból w przewodzie pokarmowym, wymioty.

Skuteczność dawki dożylniej wykazano w badaniu DIVA (Dosing IntraVenous Administration) ocenianej na podstawie powszechnie znanej koncepcji pomostowej (bridging concept). Celem badania

było określenie skuteczności dawki dożylniej 2,0 mg co 2 miesiące i 3,0 mg co 3 miesiące w porównaniu do grupy kontrolnej, która codziennie przyjmowała 2,5mg ibandronianu doustnie. Wszystkie pacjentki otrzymywały suplementację wapnia (500mg) i witaminy D (400 IU). Do badania włączono 1147 kobiet na podstawie gęstości mineralnej BMD kręgosłupa -2,5 do -5,0 T-score. Podstawowe badanie trwało 2 lata i zostało przedłużone o następny rok.

Po 2 latach leczenia we wszystkich grupach stwierdzono wzrost gęstości mineralnej kręgosłupa odpowiednio w grupach: 2,0 mg i.v – 6,3%, 3.0 mg i.v. – 6,4%, a dawka 2,5 mg codziennie 4,8%. Stwierdzono również wzrost BMD w bkk udowej odpowiednio: 2,0mg – 3,2%, 3.0 mg – 2,8%, 2,5 mg – 4,8%. Obniżenie markerów kostnych CTX wynosiło odpowiednio: 55,6%, 53.4%. 59,9%. Częstość zdarzeń niepożądanych u pacjentek otrzymujących terapię dożylną była jak u osób zażywających ibandronian doustnie. Częstość złamań klinicznych kręgosłupa oraz poza-kręgowych wynosiła w badanych grupach odpowiednio: 4,7%, 4,9%, 6,2%.

Wyniki badania wykazały że dawka 3.0 mg i.v. co 3 miesiące jest tak samo, a nawet bardziej skuteczna niż dawka codzienna 2,5mg i terapia jest bezpieczna.

L27

CLINICAL EFFECTIVENESS OF I.V. DOSING IBANDRONATE

Czerwiński E.1,2, Osieleniec J. 2

1 Department of Bone and Joint Diseases, Jagiellonian University Medical College, Krakow

2 Krakowskie Centrum Medyczne, ul. Kopernika 32, Krakow, Poland, www.kcm.pl

Key words: osteoporosis, ibandronate, treatment, intravenous

Long term, many years' treatment is needed to achieve therapeutical effects in treatment of osteoporosis. Meanwhile

only 31,7% of patients continue administration of oral daily dosing of bisphosphonates and weekly dosing only 44,2%. Due to a very weak absorption (0,6-2.0%) and a risk of esophageal irritation applying medication requires onerous for patient rigour of taking it in a fasting state, washing down with boiled water and staying in an up-right position from 0,5 to 1 hour. This is why patients with GI problems and currently bedridden are excluded from the oral therapy.

Ibandronate is a new amino-bisphosphonate with a 10 times higher biological activity than alendronate. The basis for registration of ibandronate as an effective medicine for fracture prevention in osteoporosis was BONE study (2004). This was a 3-year, double-blinded, randomised, controlled placebo. 2,946 of women aged on average 69 (55-80) were enrolled in the study. Inclusion criteria was at least one vertebral fracture in Th4-L4 segment and BMD T-score from -2.0 to -5.0. All patients received calcium and vitamin D supplementation. After 3 years of treatment it was found that the BMD in spine increased by 6.5% and by 2,8% in proximal femur. It was also found that risk of fracture in spine was decreased by 62% (9,6% in placebo and 4,7% in group treated). Non-vertebral fracture risk in patients with BMD of proximal femur T-score ≤ -3.0 was decreased by 69% (treated group 6%, placebo 18%). Frequency of adverse events was no different in active treatment group and placebo. The most common adverse events in both groups were: indigestion, nausea, inflammation of gastrointestinal tract, pain the gastrointestinal tract, vomiting..

Effectiveness of i.v. dosing ibandronate was evaluated in DIVA (Dosing IntraVenous Administration) study dosing. It was on the basis of commonly accepted bridging concept. The aim of the study was describing the effectiveness of i.v. dosing 2,0 mg every 2 months and 3,0 mg every 3 months in comparison to placebo group that took 2,5 mg of daily oral ibandronate. All patients received supplementation of calcium (500mg) and vitamin D (400 IU). 1147 of women were enrolled in the study on the basis of mineral density BMD of spine from -2,5 to -5,0

T-score. The study lasted 2 years and was extended for another year.

After 2 years of treatment in all groups the spine mineral density was increased respectively in groups: 2,0 mg i.v – 6,3%, 3.0 mg i.v. – 6,4%, and daily dosing 2,5 mg – 4,8%. It was also found that the BMD in proximal femur was increased respectively: 2,0 mg – 3,2%, 3.0 mg – 2,8%, 2,5 mg – 4,8%. Decrease of bone markers CTX was: 55,6%, 53.4%. 59,9%. Frequency of adverse events in patients receiving i.v. therapy was the same as in patients treated with oral ibandronate. Frequency of clinical spine fractures and non-vertebral fractures in groups studied was respectively: 4,7%, 4,9%, 6,2%.

The results of the study proved that 3.0 mg i.v. dosing every 3 months is as, or even more effective than daily dosing 2,5 mg, and the therapy is safer.