

RANK LIGAND PATHWAY INHIBITION: NEW THERAPEUTIC OPTIONS

**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),
s106-108.

L43

RANK LIGAND PATHWAY INHIBITION: NEW THERAPEUTIC OPTIONS

Prof. Dr. med. Frank Buttgereit

Universitaetsmedizin Charite, Medizinische Universitaetsklinik
m.S. Rheumatologie, Berlin, Germany

Keywords: osteoclast, osteoporosis, RANK/RANKL/OPG system,
rheumatoid arthritis, bone erosions

Background

Last decade was marked by dynamic developments in the field of bone biology. Several key discoveries have been made and paved the way to new treatment options that may revolutionize the field of osteoporosis and other diseases including arthritis. The mechanistic background for these intriguing developments is that bone homeostasis depends on the balance between bone resorption (by osteoclasts) and bone formation (by osteoblasts). Excessive osteoclastic bone resorption is observed in diseases such as osteoporosis and arthritis. Therefore, the osteoclast represents an important target for developing novel therapeutic strategy for bone destructive diseases. In this regard, signaling through receptor activator of NF-kappaB ligand (RANK) has been recently shown to induce

osteoclast differentiation, activation and survival. RANKL (RANKL) binds to its physiological receptor RANK thereby (i) promoting formation and growth of osteoclasts and (ii) inhibiting apoptosis of these cells. Osteoprotegerin (OPG) is known as a physiological decoy receptor to RANKL which antagonizes its effect. The balance between activities of RANKL and OPG is critical for bone remodeling.

Osteoporosis and other osteoclastic diseases

Postmenopausal osteoporosis is a chronic progressive disease where bone resorption exceeds formation. This results in decreased bone mass, deterioration of the microarchitecture and subsequently decreased bone strength and increased susceptibility to fracture, respectively. Also other osteopenic diseases are mediated by increased osteoclast activation. One important example is rheumatoid arthritis where the development of bone erosions is dependent upon RANKL action. Also in bone metastases, glucocorticoid induced bone loss and Paget's disease RANKL is known to play a major role via stimulating osteoclasts.

Unmet needs in Osteoporosis

In Germany, approximately 4-6 million adults suffer from severe forms of osteoporosis imposing a significant financial burden of up to 3 billion Euros annually. Eight percent of women and 5% of men who are 50 – 79 years old suffer from at least one osteoporosis-related fracture. In 19% of the women and in 10% of the men bone fractures are supposed to result from osteoporosis (Zink et al., unpublished). This disease is therefore a tremendous burden for the modern society.

Safety and Compliance

Despite current treatment options the following unmet needs still exist: 1) improved safety profile, 2) improved efficacy profile and 3) convenient mode of administration. The data on compliance show that after a year of commencing bisphosphonate therapy, only 30% of patients continue the treatment (Bartl et al.).

RANK Ligand Pathway Inhibition

Preclinical and clinical data show that targeting RANKL is a

viable treatment option. After a single subcutaneous injection of a recombinant form of human OPG an accumulation of well-mineralized bone in mice is induced. No evidence of impaired mineralization with RANKL antagonism was reported (Caparelli, C). OPG also significantly improves femoral neck strength in rats (Ross, AB)

For clinical application in humans, RANKL pathway inhibition may be realized by antibodies against RANKL. Indeed, a fully human monoclonal antibody is currently being investigated. Phase I and II studies have been published already showing this treatment to be safe and generally well tolerated (Bekker, PJ). The pharmacokinetic data demonstrate that this antibody has a very long half-life. Using this approach RANKL inhibition was found to produce a dose-dependent, rapid (within 12 hours) and sustained inhibition of bone turnover as assessed by urinary N-telopeptide (uNTx)/creatinine ratio. The maximum mean decrease in uNTx/creatinine was approximately 80%, and duration of this effect was at least 6 months in healthy postmenopausal women.

Treatment Options

In conclusion, RANKL inhibition appears to be an exciting novel option in the treatment of osteoclast-mediated diseases. The data currently available demonstrate that modern approaches towards well defined biological targets may result in improving therapeutic options with increased safety profile, decreased number of adverse effects and significantly improved dosing regimen resulting in significantly improved compliance.

L43

INHIBICJA SZLAKU METABOLICZNEGO LIGANDU RECEPTORA RANK: NOWE MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

Prof. Dr. med. Frank Buttgereit

Universitaetsmedizin Charite, Medizinische Universitaetsklinik
m.S. Rheumatologie, Berlin, Niemcy

Słowa kluczowe: osteoklast, osteoporoza, RANK/RANKL/OPG system, reumatoidalne zapalenie stawów, ubytki kości

Wprowadzenie

W ostatnim dziesięcioleciu dokonano znaczących odkryć w dziedzinie biologii kości. Dokonano kilku kluczowych odkryć, które umożliwiły opracowanie nowych opcji terapeutycznych w dziedzinach osteoporozy i innych chorób m.in. reumatoidalnego zapalenia stawów. Mechanizm tych interesujących odkryć polega na ujawnieniu, że homeostaza kości polega na równowadze pomiędzy resorpcją (przez osteoklasty) i kościotworzeniem (przez osteoblasty). Intensywna resorpcja kości poprzez osteoklasty jest obserwowana w takich chorobach jak osteoporoza i reumatoidalne zapalenie stawów. W tym świetle osteoklast jest ważnym celem dla wypracowania nowych potencjalnych terapii w utracie kości. W ostatnim czasie dowiedziono, że aktywacja receptora RANK (aktywator receptora NF-kappaB ligand) jest odpowiedzialna za dyferencjację, aktywację i przeżycie osteoklasta. Ligand receptora RANK (RANKL), który łączy się ze swoim fizjologicznym receptorem RANK powoduje (i) wzrost i formowanie dorosłych osteoklastów oraz, (ii) inhibicję apoptotycznej śmierci tych komórek. Osteoprotegeryna (OPG) jest białkiem, którego rolą jest łączenie się z Ligandem RANK i hamowanie jego efektu. Równowaga pomiędzy Ligandem receptora RANK i Osteoprotegeryną jest krytyczna dla procesu przebudowy kości.

Osteoporoza i inne choroby mediowane przez osteoklasty

Osteoporoza pomenopauzalna jest przewlekłą chorobą, gdzie resorpcja kości przeważa nad jej budową. Taki stan prowadzi do niskiej gęstości kości, pogorszonej mikroarchitektury i w rezultacie do zmniejszenia jej odporności mechanicznej i zwiększonego prawdopodobieństwa wystąpienia złamań. Również inne choroby, w których występuje utrata kości są powodowane przez zwiększoną aktywność osteoklastów. Jednym z przykładów jest Reumatoidalne Zapalenie Stawów, gdzie rozwój erozji w stawach jest spowodowany przez zwiększone ilości RANKL. Także w chorobie przerzutowej kości, osteoporozie posteroïdowej oraz

chorobie Pageta, RANKL odgrywa istotną rolę w stymulacji osteoklastów.

Nierozwiązane potrzeby w osteoporozie

W Niemczech, około 4-6 milionów dorosłych osób cierpi na ciężkie formy osteoporozy, co powoduje znaczne obciążenie finansowe systemu medycznego sięgające 3 miliardów Euro. 8% kobiet i 5% mężczyzn w wieku 50 – 79 lat doznaje co najmniej jednego złamania kości. U 19% kobiet i 10% mężczyzn złamania te są spowodowane przez osteoporozę. (Zink et al. niepublikowane dane). Chroba jest więc wielkim obciążeniem społecznym.

Bezpieczeństwo i systematyczność stosowania leków

Mimo istnienia wielu możliwości terapeutycznych istnieje szereg nierozwiązanych problemów: 1) profil bezpieczeństwa, 2) efektywność leczenia i 3) łatwość stosowania leku. Dane dotyczące zgodności z zaleceniami przyjmowania leku. Dane systematyczności stosowania dowodzą, że po roku od rozpoczęcia leczeniem bisfosfonianami, tylko 30% pacjentów kontynuuje leczenie (Bartl et al.).

Inhibicja Szlaku Metabolicznego Ligandu Receptora RANK

Badania przedkliniczne i kliniczne dowodzą, że RANKL jako adres terapii jest racjonalnym kierunkiem działań. Po pojedynczym podskórnym podaniu ludzkiej rekombinowanej OPG stwierdzana jest akumulacja dobrze mineralizowanej kości. Nie stwierdzono zaburzeń jakości kości przy hamowaniu szlaku RANKL (Caparelli, C). OPG również znacznie poprawia wytrzymałość szyjki kości udowej u szczurów. (Ross, AB)

W zastosowaniach klinicznych, inhibicja szlaku RANKL może być dokonywana przez podawanie przeciwciał przeciwko RANKL. W istocie, obecnie prowadzone są badania nad w pełni ludzkim, monoklonalnym przeciwciałem przeciw ludzkiemu RANKL. Opublikowane zostały badania Fazy I i II, które wskazują, że leczenie taką substancją biologiczną jest bezpieczne i ogólnie dobrze tolerowane. (Bekker, PJ). Dane farmakokinetyczne wykazały, że przeciwciała takie mają niezwykle długi czas półtrwania w surowicy krwi. Również inhibicja szlaku RANKL powoduje zależą od dawki, szybką (w ciągu 12 godzin) i

długotrwałą supresję przebudowy kości mierzoną przez stosunek N-Telopeptydu do Kreatyniny (uNTx). Maksymalna supresja przebudowy kości wynosiła około 80% wartości wyjściowych i utrzymywała się przez co najmniej 6 miesięcy u zdrowych kobiet po menopauzie.

Możliwości terapeutyczne

Reasumując, inhibicja szlaku RANKL wydaje się być nową i obiecującą opcją w wypracowaniu potencjalnych terapii w chorobach przebiegających z nadmierną aktywacją osteoklastów. Obecnie dostępne dane wykazują, że nowoczesne sposoby terapii celowanej w kierunku cytokin mogą spowodować opracowanie leków o znacznie poprawionym profilu bezpieczeństwa, zmniejszoną ilością efektów niepożądanych i znacznie ulepszonych możliwościach systematycznego stosowania.

Jakość życia w osteoporozie

II Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XIV Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków 11-13.10.2007

Streszczenia:

Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2007, vol 9 (Suppl. 2), s140-141.

L43

JAKOŚĆ ŻYCIA W OSTEOPOROZIE

Horst – Sikorska W.

Zakład Medycyny Rodzinnej, Akademia Medyczna, Poznań

Rozwój medycyny, a zwłaszcza nowoczesne strategie diagnostyczne i terapeutyczne przyczyniły się do znacznego wydłużenia życia. Wzrost liczebności populacji osób starszych w społeczeństwach krajów rozwiniętych stanowi o pojawieniu się nowych lub zmiany skali występujących dotąd problemów medycznych. Leczenie schorzeń, dotyczących tej grupy wiekowej, oprócz skutecznych metod diagnostyki i terapii powinno łączyć się z zapewnieniem jak najwyższej jakości życia. Za efektywną terapię można uznać taką, w rezultacie, której wydłużenie życia będzie przebiegać równoległe z zapewnieniem jego wysokiej jakości.

Wśród licznych chorób dotyczących populację osób starszych szczególnie często występuje osteoporoza. Dla przebiegu choroby duże znaczenie ma wczesne rozpoznanie i wprowadzenie optymalnego leczenia. Wg definicji IOF osteoporoza to uogólniona choroba szkieletu, charakteryzująca się zaburzoną mikroarchitekturą tkanki kostnej, zarówno w sensie ilościowym i jakościowym, zwiększająca ryzyko złamań kości. Liczne obserwacje kliniczne wskazują, że często pierwszym objawem osteoporozy jest wystąpienieiskoenergetycznego złamania kości. Szczególnie narażenie na takie złamanie, do którego dochodzi po zadziałaniu niewielkiej siły, np. upadek z własnej wysokości lub pod wpływem własnego ciężaru powoduje, że chory często nie identyfikuje poziomu ryzyka. Pacjenci z osteoporozą po prostu nie zdają sobie sprawy, że do złamania może dojść we własnym domu.

Według WHO jakość życia to optymalny poziom zdolności fizycznych, psychicznych i intelektualnych, pełnionych ról i funkcjonowania społecznego, percepcji stanu zdrowia, satysfakcji z życia oraz ogólnego dobrego samopoczucia u osoby z określoną chorobą. Osteoporoza jest chorobą przewlekłą, zmieniającą styl życia, a jej pojawienie zwiększa ryzyko złamania kości. W sposób bardzo wyraźny pogarsza jakość życia chorych. Ocena jakości życia wymaga holistycznego spojrzenia na stan pacjenta, które uwzględnia obok jego stanu fizycznego także stan psychiczny. Takie podejście do problemów medycznych jest nierozzerwalnie związane z zasadami obowiązującymi w

medycynie rodzinnej.

W ocenie jakości życia uwzględnia się aktualny poziom tej jakości w danym momencie choroby oraz monitorowanie, w jaki sposób zalecane postępowanie lekarskie przygotowuje pacjenta i jego rodzinę na prawdopodobne następstwa choroby i jej leczenia. Wartość własnej oceny jakości życia może mieć pozytywny lub negatywny wpływ na rokowanie w przypadku choroby.

Na jakość życia mają wpływ wszystkie zmiany dotyczące zdrowia, stanu fizycznego, psychicznego oraz możliwości realizowania własnych zamierzeń. W postrzeganiu jakości życia szczególne znaczenie ma odczuwanie bólu.

Złamanie kości w następstwie osteoporozy powoduje ból i może stać się przyczyną zaburzenia postawy, ograniczenia lub upośledzenia aktywności fizycznej. Stan taki utrudnia wykonywanie codziennych czynności i powoduje często uzależnienie chorego od pomocy ze strony rodziny lub innych osób. Niekorzystne objawy somatyczne mogą stać się przyczyną obniżonego nastroju, depresji, lęków oraz utraty energii życiowej. Ograniczenia aktywności lub konieczność korzystania z pomocy osób trzecich często są powodem niskiej samooceny pacjenta, obniżenia poczucia własnej wartości. Stan taki może doprowadzić do izolacji społecznej. Negatywne postrzeganie jakości życia w ocenie pacjenta, chorującego na osteoporozę ma wpływ na zwiększone ryzyko zgonu. Taka zależność została wykazana w doniesieniach różnych autorów oraz w badaniach własnych, dotyczących grupy chorych ze złamaniemiskoenergetycznym np. trzonów kręgowych lub bliższego końca kości udowej [Liliana Celczyńska-Bajew, Wanda Horst-Sikorska, Izabela Warmuz-Stangierska, Sebastian Dąbrowski. Jakość życia u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną. Geriatr. Pol. 2006 T. 2 nr 3 s. 190-197].

Każde złamanie jest traumatycznym przeżyciem dla chorego, wiąże się bowiem z dolegliwościami bólowymi, ograniczeniem aktywności życiowej, długotrwałą i żmudną rehabilitacją. Jak wykazano każda lokalizacja osteoporotycznych złamań, poza złamaniem typu Colles'a, jest potencjalnie niebezpieczna nawet

dla życia poszkodowanych.

Dla poprawy rokowania wśród chorych z osteoporozą ważne jest dokonywanie bieżącej oceny jakości życia. Wykazano, że pogorszenie tej wartości jest związane z niepełnosprawnością, koniecznością korzystania z opieki innych osób oraz ograniczeniem dotychczasowej aktywności życiowej.

Ocenie jakości życia służą temu liczne kwestionariusze. Mogą to być ankiety ogólne, oceniające samopoczucie chorego, wpływ choroby na jego funkcjonowanie, niezależnie od stopnia jej zaawansowania czy czynników demograficznych oraz społeczno – kulturowych. Bardziej szczegółowych informacji dostarczają kwestionariusze swoiste, opracowane dla poszczególnych jednostek chorobowych. Uwzględniają one najróżniejsze przejawy choroby oraz jej wpływ na poszczególne aspekty życia pacjenta. Dla oceny wpływu osteoporozy na jakość życia pacjenta służy polecany przez IOF kwestionariusz Qualeffo.

W ocenie jakości życia przez pacjenta, obok nagłego zdarzenia, jakim jest złamanie kości ważne znaczenie ma rodzaj terapii, a w zasadzie jej komfort lub uciążliwość. Leczenie złamania kości wiąże się z unieruchomieniem. Obarczone jest ono możliwością wystąpienia powikłań takich jak infekcje, odleżyny, powikłania zatorowo – zakrzepowe oraz zaniki mięśniowe. Złamanie kości zaopatrzone chirurgicznie skraca czas hospitalizacji chorego, a więc zmniejsza ryzyko tych niekorzystnych powikłań. Jednak chirurgiczne metody leczenia złamań również mogą stanowić dodatkowe źródło bólu, który wiąże się z zabiegiem operacyjnym czy gojeniem się rany. Zakres rehabilitacji po złamaniu kości, jak również ćwiczenia fizyczne wykonywane przez chorych po operacji mogą być źle odbierane z powodu nasilenia dolegliwości bólowych.

Pacjenci z dolegliwościami bólowymi, jak wspomniano wcześniej są grupą o wyraźnie zaniżonej ocenie jakości życia z wszystkimi konsekwencjami tego faktu. Jest to wskazówką, że leczenie przeciwbólowe obok leków zmniejszających ryzyko złamań powinno znajdować się w standardach postępowania u chorych z osteoporozą.

Leczenie osteoporozy powinno być prowadzone do końca życia.

Dla pacjenta istotna jest prostota terapii, pozbawiona w miarę możliwości uciążliwości i ryzyka działań ubocznych. Dla utrzymania ciągłości leczenia niezbędna jest współpraca z lekarzem leczącym. Jest on dla pacjenta źródłem informacji o leczeniu, możliwych powikłaniach oraz działaniach niepożądanych leków. Poprawna komunikacja lekarz – pacjent, przebiegająca w atmosferze wzajemnego zaufania, przyczynia się do zrozumienia przez pacjenta celowości terapii osteoporozy. Polega ona na wspieraniu chorego w długoletnim leczeniu, poprzez wybór właściwej drogi motywacji. Jak wynika z badań przeprowadzonych wśród lekarzy rodzinnych w 5 krajach Europy (Wielka Brytania, Niemcy, Włochy, Hiszpania i Francja) 60% pacjentów leczonych bisfosfonianami przerywa terapię po pierwszym roku leczenia. Większość z lekarzy nie zna przyczyn przerywania przez ich pacjentów leczenia. Chorzy uważają, że najskuteczniejszym sposobem motywacji jest strategia podkreślania korzyści wynikających z proponowanej terapii. Niestety, jak wykazują badania lekarze raczej preferują „straszenie” powikłaniami choroby.

Poprawa wyników leczenia osteoporozy ma zatem większe szanse na powodzenie, o ile uda się włączyć do standardów terapii choroby zaleceń dotyczących badania stopnia jakości życia chorych, obowiązkowej analizy przyczyn jego niskiej oceny i podejmowania próby poprawy sytuacji dostępnymi metodami farmakologicznymi i nefarmakologicznymi.

L43 PERSPEKTYWY ZASTOSOWANIA

NOWYCH TERAPII W LECZENIU CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ STAWÓW

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 (Supl. 2),
s:100.

L43

PESRPEKTYWY ZASTOSOWANIA NOWYCH TERAPII W LECZENIU CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ STAWÓW

Filipowicz-Sosnowska A.

Klinika i Poliklinika Reumatologii Instytutu Reumatologii
im.Prof.E.Reicher w Warszawie

Choroba zwyrodnieniowa stawów (osteoartroza) jest najczęściej występującą chorobą stawów, istotną przyczyną niepełnosprawności i poważnym problemem społeczno-ekonomicznym. Głównymi szybko działającymi lekami, zalecanymi w rekomendacjach leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów są leki przeciwbólowe (acetaminofen) oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Leki wolnodziałające dzielą się na leki: modyfikujące objawy choroby i modyfikujące przebieg choroby wpływające prospektywnie na zahamowanie progresji zmian radiologicznych. Doniesienie jest przeglądem literaturowym ostatnich badań nad skutecznością nowych terapii stosowanych w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów. Aktualne badania nad stosowaniem siarczanu glukozaminy (GUIDE Study) wykazały istotnie większą jego skuteczność w eliminacji objawów choroby w porównaniu z acetaminofenem i placebo. Siarczan glukozaminy stosowany w tym badaniu był lekiem przepisywanym na recepty, mimo że wiele preparatów glukozaminy

jak chlorowodorek glukozaminy są traktowane jako suplement diety, posiadają inny skład i inny sposób dawkowania. Wyniki badań nad innymi preparatami glukozaminy, przeprowadzone zostały na małych grupach chorych i na ogół nie są powtarzalne, co wiąże się z różnicami farmaceutycznymi i farmakologicznymi.

W randomizowanych, międzynarodowych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych wykazano, że diacerein wykazała dużą skuteczność jako lek modyfikujący objawy choroby u chorych z nasiloną bolesnością stawów kolanowych. W innym badaniu (STOPP Study) wykazano, znamiennej redukcję minimalnego zwężenia szerokości szpary stawowej w grupie chorych z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych, otrzymujących siarczan chondroityny w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo ($0 < 0,0001$). Odsetek chorych z progresją radiologiczną był istotnie mniejszy w grupie otrzymującej siarczan chondroityny w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (28% vs 41%). Nasilenie bólu zmniejszyło się istotnie u chorych leczonych siarczanem chondroityny w porównaniu z grupą przyjmującą placebo ($p < 0,01$). Wyniki tych badań wskazują, że długotrwały efekt stosowania siarczanu chondroityny jest skuteczny jako lek modyfikujący objawy choroby i modyfikujący strukturę chrząstki. Szereg badań podnosi rolę zapalenia w destrukcji stawów u chorych na chorobę zwyrodnieniową. Interleukina 1 (IL-1) odgrywa istotną rolę w progresji zmian stawowych. Antagonista receptora IL-1 (IL-1Ra), anakinra okazała się skuteczna w leczeniu zmian zapalnych i destrukcji stawów u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (rzs). Ostatnio przeprowadzono szereg badań nad skutecznością dostawowego stosowania anakinry u chorych z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych, jednak wyniki tych badań są kontrowersyjne. Inne doniesienia wskazują, że kolejnym kandydatem do leczenia choroby zwyrodnieniowej rąk jest dipiridamol stosowany w skojarzeniu z małymi dawkami prednisonu (CRX-102). Preparat ten wykazał statystycznie istotną przewagę w zmniejszeniu bólu i zapalenia w osteoporozie rąk w porównaniu z placebo. Kolejne badania nad nowymi cząsteczkami mogą przynieść znaczący przełom w leczeniu tej ciężkiej prowadzącej do niepełnosprawności choroby.

PERSPECTIVES OF APPLICATION OF NEW THERAPIES IN TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

Filipowicz-Sosnowska A.

Klinika i Poliklinika Reumatologii Instytutu Reumatologii
im.Prof.E.Reicher w Warszawie

(English version of the abstract not submitted)