The role of rank/rank ligand inhibition in the treatment of osteoporosis

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), s136

L39
THE ROLE OF RANK/RANK LIGAND INHIBITION IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

Resch H.

University Vienna, School of Medicine, Medical Department II
Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien (St. Vincent Hospital Vienna), Austria

Receptor activator of nuclear factor-B ligand (RANKL), a protein expressed by osteoblastic stromal cells, binds to receptor activator of nuclear factor- B (RANK) and is the primary mediator of osteoclast differentiation, activation, and survival. RANKL is responsible for osteoclast-mediated bone resorption in a wide spectrum of conditions. Osteoprotegerin, a soluble RANKL decoy receptor that binds RANKL, is the key endogenous regulator of the RANKL–RANK pathway. Denosumab, the human monoclonal antibody that binds to RANKL with high affinity and specificity blocks the interaction of RANKL with RANK, similar to osteoprotegerin. In a phase 1 study, a single subcutaneous injection of denosumab resulted in a dose-dependent decrease in bone resorption, as

measured by changes in serum and urinary N-telopeptide, markers of osteoclastic bone resorption. In a phase 2 study in 412 postmenopausal women with low bone mineral density denosumab that was administered subcutaneously at 3-month or 6-month intervals over a period of 24 months resulted in a significant increase in bone mineral density at the lumbar spine and at the total hip when compared to alendronate and the placebo group. Furthermore the increased bone mineral density at the distal radius, which is composed mainly of cortical bone, differentiated the response to denosumab from the response to alendronate at this site. This effect of denosumab on cortical bone has been observed in preclinical studies, although the mechanism remains unclear to date. In addition near-maximal reductions in mean levels of serum C-telopeptide from baseline were evident already three days after the administration of denosumab. The duration of the suppression of bone turnover appeared to be dose-dependent. First results of a phase 3 trial on more than 7000 patients with osteoporosis are expected next year.
Therapy for osteoporosis is increasingly being tailored to treat specific clinical situations and to improve compliance and persistence with long term therapy. The increases in bone mineral density achieved with denosumab appeared to be superior to those with placebo and similar to or greater than those with open-label alendronate These promising results support the continued investigation of denosumab for use in the treatment and prevention of osteoporosis and other diseases associated with bone loss.

L39

ROLA RANK/RANK LIGAND INHIBITORÓW W LECZENIU OSTEOPOROZY

Resch H.

University Vienna, School of Medicine, Medical Department II
Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien (St. Vincent Hospital Vienna), Austria

Aktywator receptora jądrowego czynnika-kB ligand (RANKL), białko produkowane przez osteoblastyczne komórki podściedliska, związany z aktywatorem receptora jądrowego czynnika kB (RANKL) jest pierwotnym mediatorem różnicowania, aktywacji i przeżycia osteoklastów. RANKL jest odpowiedzialny poprzez pośrednictwo osteoklastów za resorpcję kości w szerokim spektrum Osteoprotegeryna, jest rozpuszczalny RANKL konkurentem który. wiąże receptor który wiąże RANKL ijest kluczowym endogennym regulatorem ścieżki RANKL/RANK. Denosumab, ludzkie monoklonalne przeciwciało które wiąże się z RANKL z wysokim pokrewieństwem i specyficznością, blokuje interakcje RANKL z RANK, podobnie do osteoprotegeryny. W fazie 1 badania pojedyncza podskórna injekcja denosumabu powoduje w zależności od dawki spadek resorpcji kości mierzony zmianami poziomu N-teopeptydu w surowicy i moczu, który jest markerem osteoklastycznej resorpcji kości. W fazie 2 badania u 412 kobiet w okresie menopauzy z niską gęstością mineralną kości denosumab który był podawany podskórnie w odstępach 3 i 6-cio miesięcznych w ciągu 24 miesięcy powodował znaczący wzrost gęstości mineralnej kości w kręgosłupie lędźwiowym i szyjce kości udowej w porównaniu do alendronianu i grupą placebo. Ponadto wzrost gęstości mineralnej kości w dystalnej części kości promieniowej, która jest głównie zbudowana z kości korowej odróżniał odpowiedź na denosumab od odpowiedzi na alendronian w tym miejscu. Ten efekt denosumabu na kość korową był obserwowany w badaniach przedklinicznych, jakkolwiek mechanizm tego pozostaje niejasny. W dodatku bliska maksymalnej redukcja oznaczanego poziomu C-telopeptydu w stosunku do poziomu wyjściowego występowała już po 3 dniach po podani denosumabu. Czas trwania supresji obrotu kostnego wydaje się być zależny od dawki. Pierwsze rezultaty fazy 3 badania na więcej niż 7000 pacjentach z osteoporozą spodziewane są w przyszłym roku.
Leczenie osteoporozy coraz bardziej dopasowuje się do specyficznych klinicznych sytuacji i poprawia współpracę oraz przetrwanie długotrwałej terapii. Wzrost gęstości mineralnej kości uzyskany dzięki denosumabowi wydaje się być większy od

placebo i podobny lub większy od alendronianu. Te obiecujące wyniki wspierają kontynuację badań nad denosumabem w leczeniu i zapobieganiu osteoporozy i innych chorób związanych z utratą masy kostnej.