

# TERAPIA SEKWENCYJNA I SKOJARZONA W OSTEOPOROZIE

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

L15

**TERAPIA SEKWENCYJNA I SKOJARZONA W OSTEOPOROZIE**  
Czerwiński E.<sup>1,2</sup>, Osieleniec J.<sup>2</sup>, Rozpondek P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Chorób Kości i Stawów, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

<sup>2</sup>Krakowskie Centrum Medyczne, Kraków

**Słowa kluczowe:** osteoporoza, terapia sekwencyjna, terapia skojarzona

Stosowane obecnie leki w terapii osteoporozy zmniejszają ryzyko wystąpienia złamań, ale nie eliminują go całkowicie. W zależności od rodzaju leku i miejsca złamania udaje się zmniejszyć względne ryzyko wystąpienia złamań kręgow o 41-70%, złamań pozakręgowych o 16-53% i złamań bkk udowej o 40-51%. Część pacjentów mimo prawidłowo prowadzonego leczenia doznaje kolejnych złamań i/ lub dalszego spadku gęstości mineralnej kości (BMD). Między innymi z tego powodu w leczeniu osteoporozy rozważa się stosowanie terapii sekwencyjnej i/ lub skojarzonej, która ma na celu poprawę skuteczności leczenia, czyli dalsze zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamań.

Potencjalne modele terapii sekwencyjnej obejmują zastosowanie po leku antyresorpcyjnym preparatu o działaniu anabolicznym lub odwrotnie po leku anabolicznym podanie preparatu antyresorpcyjnego. Trzeci model dotyczy zastosowania kolejno różnych leków antyresorpcyjnych. U osób dotychczas leczonych bisfosfonianami zmiana terapii na teryparatydy powoduje w zakresie kręgosłupa i bkk udowej dalszy wzrost BMD, z wyjątkiem pierwszych 6 m-cy, kiedy to obserwuje się w zakresie bkk udowej przejściowy spadek BMD. Stwierdzany wzrost BMD jest jednak mniejszy w porównaniu do osób nieleczonych bisfosfonianami i otrzymujących teryparatydy w monoterapii (badanie EUROFORs).

Leczenie anaboliczne może być zastosowane u pacjentów dotychczas leczonych bisfosfonianami choć w początkowym okresie leczenia (6 m-cy) skuteczność terapii anabolicznej może być u tych chorych obniżona szczególnie w zakresie bkk udowej.

U pacjentów uprzednio leczonych denosumabem podanie teryparatydy pozwala utrzymać wartość BMD w zakresie kręgosłupa, ale bez dalszego jej wzrostu, natomiast nie zapobiega utracie BMD w zakresie bkk udowej.

Odwrotny schemat leczenia sekwencyjnego, tj. zastosowanie najpierw leku anabolicznego, a po nim leku antyresorpcyjnego wynika przede wszystkim z faktu, że czas trwania terapii teryparatydem ograniczony jest do maksymalnie 24 miesięcy, zaprzestanie tego leczenia wiąże się z postępującym spadkiem BMD. Udowodniono, że zastosowanie leków antyresorpcyjnych tj. bisfosfonianów (badanie PATH) lub denosumabu (badanie DATA SWITCH) zaraz po zakończeniu terapii teryparatydem powoduje utrzymanie uzyskanego efektu terapeutycznego i dalszy wzrost

BMD i ten model terapii sekwencyjnej uważa się za optymalny.

Trzeci model terapii sekwencyjnej obejmuje zastosowanie kolejno różnych leków antyresorpcyjnych. U osób dotychczas leczonych alendronianem zmiana terapii na denosumab prowadzi do większego wzrostu BMD w zakresie bkk udowej i kręgosłupa w porównaniu do zmiany na ibandronian (badanie TTI) lub risedronian (badanie TTR) oraz w porównaniu do osób kontynuujących alendronian (badanie STAND).

W przypadku terapii skojarzonej, czyli jednoczesnym stosowaniu co najmniej dwóch różnych leków celem jest uzyskanie większego efektu terapeutycznego niż przy stosowaniu leków w monoterapii.

Jednoczesne stosowanie alendronianu i teryparatydu nie przynosi dodatkowych korzyści w postaci zwiększenia BMD i nie jest zalecane (badanie PATH). Brak jest synergistycznego działania obu leków stosowanych jednocześnie.

Przy łącznym stosowaniu zoledronianu z teryparatydem tylko w pierwszych 3-6 miesiącach terapii skojarzonej obserwowany wzrost BMD w zakresie kręgosłupa i bkk udowej jest większy niż w monoterapii poszczególnymi lekami, po roku leczenia brak jest przewagi terapii skojarzonej nad monoterapią.

W przeciwieństwie do bisfosfonianów terapia skojarzona denosumabu 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.

We wszystkich dotychczas opublikowanych badaniach dotyczących leczenia sekwencyjnego lub skojarzonego oceniano głównie wpływ różnych schematów leczenia na zmianę BMD i ewentualnie poziom markerów obrotu kostnego, zwykle trwały one zbyt krótko lub obejmowały zbyt małą grupę pacjentów aby można było wyciągnąć wnioski dotyczące wpływu na częstość złamań. Brak jest dużych, randomizowanych badań oceniających wpływ różnych modeli leczenia bezpośrednio na ryzyko wystąpienia złamań.

Koncepcja leczenia sekwencyjnego i/ lub skojarzonego wydaje się słuszna, szczególnie przy wystąpieniu kolejnych złamań mimo stosowanego dotychczas leczenia, przy konieczności zakończenia leczenia danym lekiem (np. bisfosfoniany po około 5. latach leczenia) u osób obarczonych dużym ryzykiem wystąpienia złamania i wymagających przedłużonej terapii.

## L15

### SEQUENTIAL AND COMBINATION THERAPY IN OSTEOPOROSIS

Czerwiński E.<sup>1,2</sup>, Osieleniec J.<sup>2</sup>, Rozpondek P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Bone and Joint Diseases, Faculty of Health Sciences, Jagiellonian University Medical College

<sup>2</sup>Cracow Medical Centre

**Key words:** *osteoporosis, sequential therapy, combination therapy*

Currently used osteoporosis drugs reduce the risk of

fractures, but does not eliminate it entirely. Depending on the type of medication and the fracture location it is possible to reduce the relative risk of vertebral fractures by 41% -70%, non-vertebral fracture by 16-53% and hip fractures by 40-51%. Some patients despite an appropriate treatment sustain further fractures and/or a further decline in bone mineral density (BMD). This is one of the reasons why sequential and/or combination therapy is considered for the treatment of osteoporosis to improve the treatment efficacy thus reducing the risk of fractures.

Potential models of a sequential therapy include: the use of an anabolic drug after an antiresorptive drug or vice versa – an antiresorptive drug after an anabolic drug. The third model is a successive administration of different antiresorptive agents.

In patients previously treated with bisphosphonates a subsequent use of teriparatide results in an increase of spine and hip BMD, except for the first 6 months when a temporary decline in hip BMD is observed. The BMD rise is smaller compared to the results of bisphosphonate-naïve patients treated with teriparatide alone (EUROFORS study).

Anabolic treatment can be used in patients previously treated with bisphosphonates however, in the first 6 months of treatment the efficacy can be lower, particularly in the hip.

Switching from denosumab to teriparatide can help maintain spine BMD without a further increase, but it will not prevent the loss of BMD in the hip.

An opposite sequential regimen i.e. the use of antiresorptive drug after an anabolic drug is primarily the effect of the fact that the duration of teriparatide treatment is limited to a maximum of 24 months and the discontinuation is associated with a progressive decrease in BMD. It has been demonstrated that the use of antiresorptive agents such as bisphosphonates (PATH study) or denosumab (DATE SWITCH study) immediately after teriparatide therapy results in maintaining the therapeutic effect and a further BMD increase, therefore this pattern of sequential therapy is considered optimal.

The third therapeutic scheme involves the sequential use of different antiresorptive agents. In patients previously treated with alendronate a shift to denosumab change leads to a greater increase in BMD in hip and spine as compared to a shift to ibandronate (TTI study) or risedronate (TTR study) or as compared to patients remaining on alendronate (STAND study).

In the case of a combination therapy (a simultaneous use of at least two different drugs) the aim is to obtain a greater therapeutic effect than in a monotherapy.

Concomitant administration of alendronate and teriparatide does not produce additional benefits such as an increased BMD and is not recommended (PATH study). There is no synergistic effect of the two drugs used concurrently.

In the case of a combined use of zoledronate or teriparatide only the first 3-6 months bring an increase in spine and hip BMD greater than in a respective monotherapy and after a year there is no advantage of the combination therapy over monotherapy.

Unlike in the case bisphosphonates, combination of denosumab and teriparatide generates a BMD increase greater than in the stand-alone therapy (DATA study and DATA-Extension). This increase is observed in the entire skeleton and is greater than observed in the registration trials for each drug administered alone.

All to-date published studies on the sequential or combination treatment focused mainly on the effect of various regimens on BMD or the level of bone turnover markers. They usually were not long enough or included too few patients to facilitate any conclusions on the impact on the fracture incidence. There are no large, randomized studies evaluating the efficacy of different treatment patterns on the fracture risk.

The concept of sequential and/or combination therapy appears to be valid, particularly when subsequent fractures occur despite ongoing treatment or in the case of drug discontinuation (e.g. bisphosphonates after five years of treatment) in patients in high risk of fractures and requiring prolonged treatment.