

16.01.2021 r.
on-line

Echa ASBMR
2020



Terapia sekwencyjna osteoporozy – co wiemy, a czego jeszcze nie wiemy? – polskie realia.

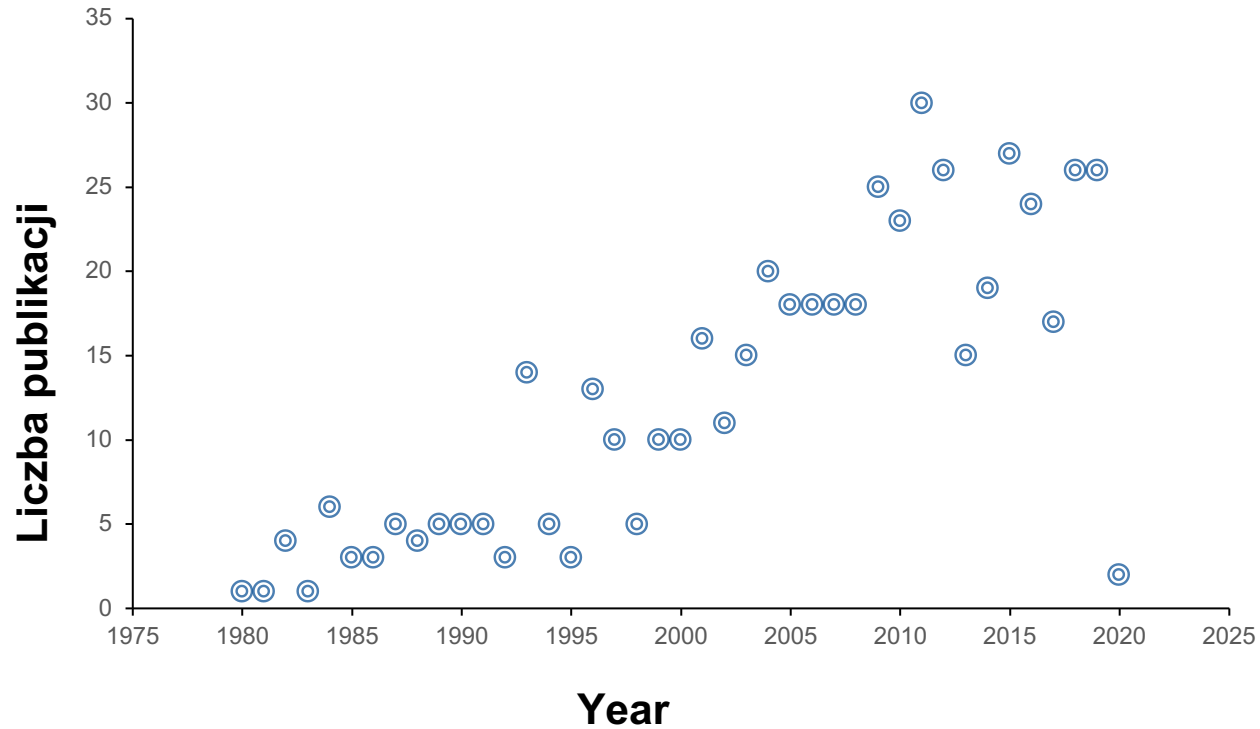
prof. Ewa Sewerynek

Terapeutyczne działanie denosumabu (EU)

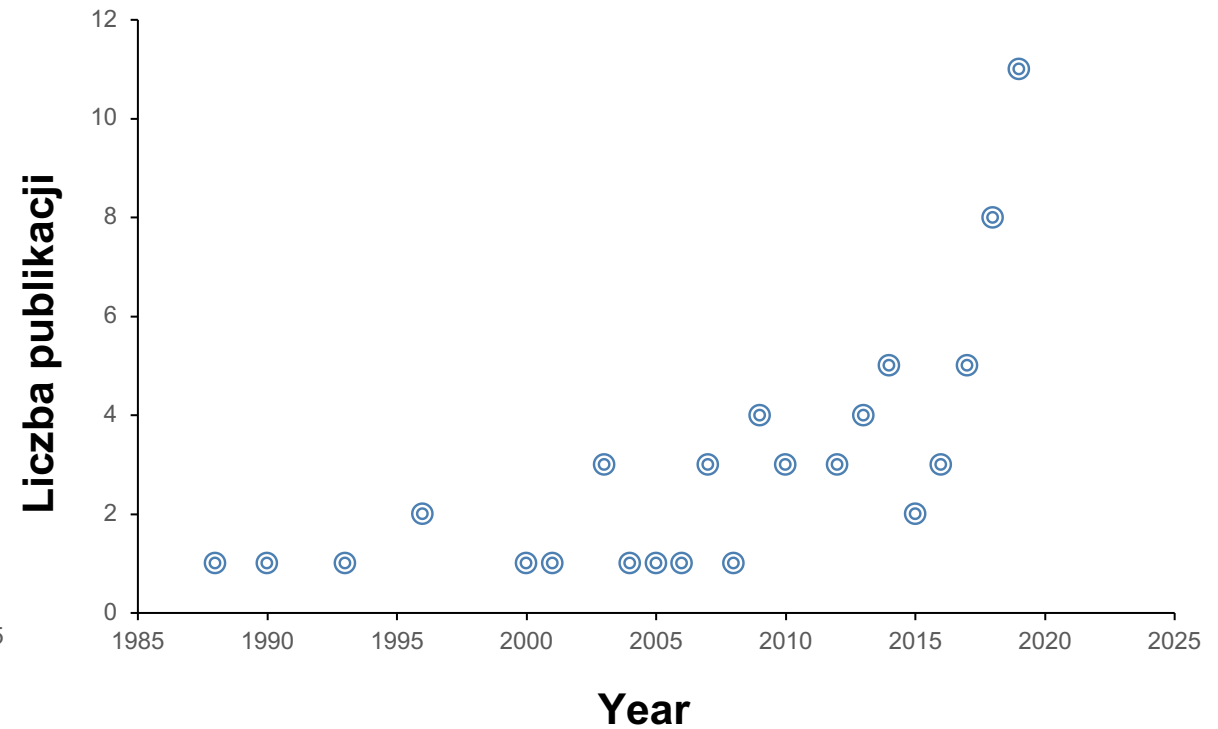
- Denosumab (Prolia) jest zarejestrowany do:
 - Leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie i leczenia mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań
 - Leczenia utraty masy kostnej związanej z ablacją hormonalną u mężczyzn z rakiem prostaty ze zwiększonym ryzykiem złamań
 - Leczenia utraty masy kostnej związanej z długotrwałym ogólnoustrojowym leczeniem glikokortykosteroidami u dorosłych pacjentów ze zwiększonym ryzykiem złamań

Terapia sekwencyjna – liczba publikacji

Osteoporoza i "terapia długoterminowa "



Osteoporoza i "leczenie sekwencyjne"



Dlaczego rozpatrywano leczenie sekwencyjne lub kombinowane?

Leki antyresorpcyjne i anaboliczne w monoterapii nie w pełni redukują ryzyko złamań u pacjentów z osteoporozą¹⁻⁶ dlatego terapia kombinowana obu wydawaje się atrakcyjną strategią gdyby efekt był synergistyczny.

Konieczność kontynuowania leczenia powinna być okresowo oceniana co 3-5 lat, biorąc pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko leczenia.⁷ Max czas trwania leczenia PTH, TPTD⁸ lub abaloparatydem⁹ to 2 lata, natomiast max czas terapii romosozumabem to 12 m-cy.¹⁰

Dla większości form leczenia przerwanie terapii powoduje utratę gęstości mineralnej kości.¹¹⁻¹³

Dane wskazują na zwiększone ryzyko mnogich złamań kręgow po odstawieniu denosumabu.¹⁴

Zmiana z jednego leku na silniejszy może być konieczna gdy cele terapeutyczne nie zostały osiągnięte.¹⁵

1. Harris ST, et al. JAMA 1999;282:1344-52; 2. Black DM, et al. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4118-24; 3. McClung MR, et al. N Engl J Med 2001;344:333-40; 4. Cummings SR, et al. N Engl J Med 2009;361:756-65; 5. Neer RM, et al. N Engl J Med 2001;344:1434-41; 6. Miller PD, et al. JAMA 2016;316:722-33; 7. Adler RA, et al. JBMR 2016;31:16-35; 8. FORSTEO Summary of Product Characteristics; Eli Lilly, December 2017; 9. TYMLOS Prescribing Information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208743lbl.pdf. Accessed Aug 2020; 10. EVENITY Prescribing Information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761062s000lbl.pdf. Accessed Aug 2020; 11. Watts NB, et al. Osteopor Int 2008;19:365-72; 12. Bone HG, et al. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:972-80; 13. Lindsay R, et al. Arch Intern Med 2004;164:2024-30; 14. Cummings SR, et al. J Bone Mineral Research 2018;33:190-8; 15. Diez-Perez A, et al. Osteoporosis Int 2012;23:2769-74.

Racjonalne uzasadnienie: znalezienie nowych strategii zmniejszania ryzyka złamań jest konieczne, ponieważ wielu pacjentów z wysokim ryzykiem złamań jest nadal podatnych na złamania podczas leczenia. Możliwość łączenia terapii o różnych mechanizmach działania stanowi cenne narzędzie zwiększania skuteczności terapii osteoporozy, a także stosowania leczenia sekwencyjnego

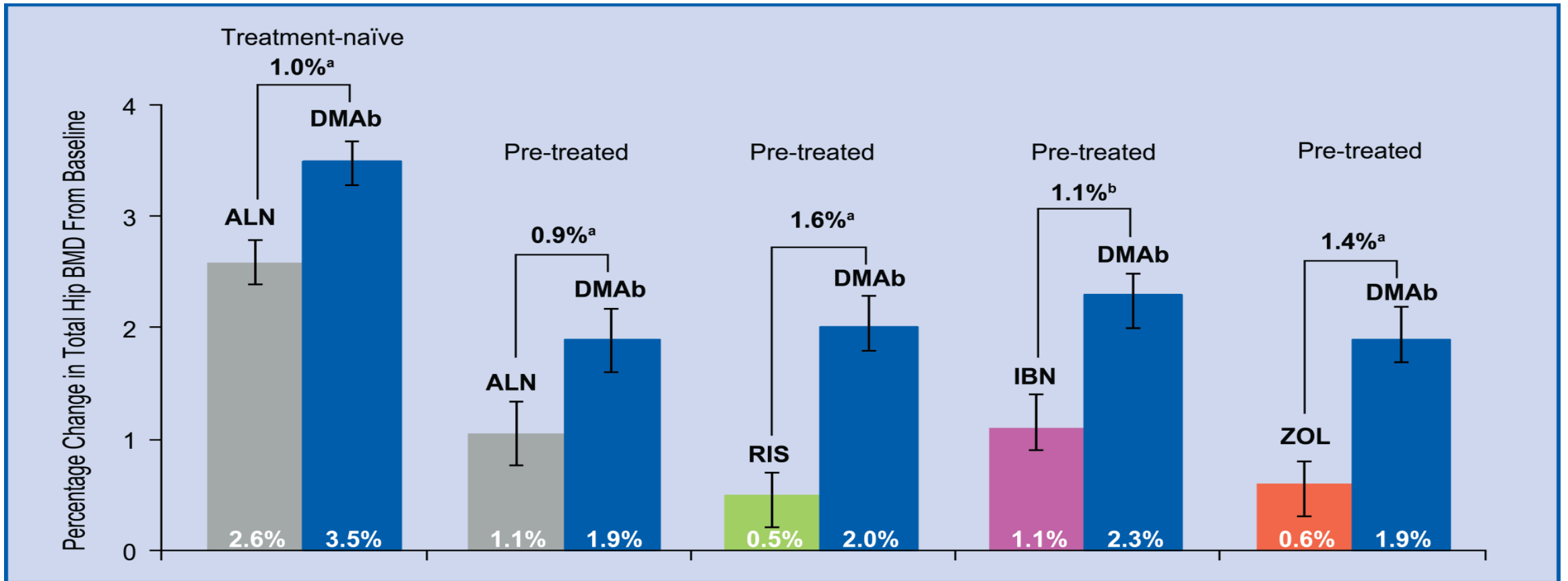
Stosowanie terapii sekwencyjnej

- Stosowanie BPs po odstawieniu innych leków na osteoporozę, takich jak działające przez receptory estrogenów, Dmab i analogów PTH, zapobiega utracie masy kostnej
- TPTD, a następnie Dmab skutkuje dodatkowym wzrostem BMD w LS i biodrze. Z kolei, podawanie Dmab, a następnie TPTD powoduje utratę masy kostnej pod koniec pierwszego roku leczenia, zwłaszcza w kości korowej, prawdopodobnie z powodu odbicia przebudowy kości po przerwaniu leczenia Dmab (Leder BZ i wsp. Lancet 2015; 386: 1147–55)
- BP, a następnie Dmab powodują większy wzrost BMD niż kontynuacja leczenia BP. Tę kolejność należy wziąć pod uwagę, gdy u pacjentów nadal występuje podwyższone ryzyko złamań po 3-5 latach leczenia BP
- W przypadku pacjentów leczonych Dmab, którzy są kandydatami do leczenia TPTD, właściwe może być połączenie trwającego leczenia Dmab z TPTD lub zastąpienie Dmab innymi terapiami, takimi jak BPs.
- Różne badania wykazały, że początkowe leczenie TPTD, ABP lub ROMO, a następnie kontynuacja silnym środkiem antyresorpcyjnym (alendronian lub Dmab) jest bardziej skuteczne w zmniejszaniu ryzyka złamań kręgow i złamań pozakręgowych oraz zwiększa BMD w porównaniu z monoterapią



Terapia sekwencyjna

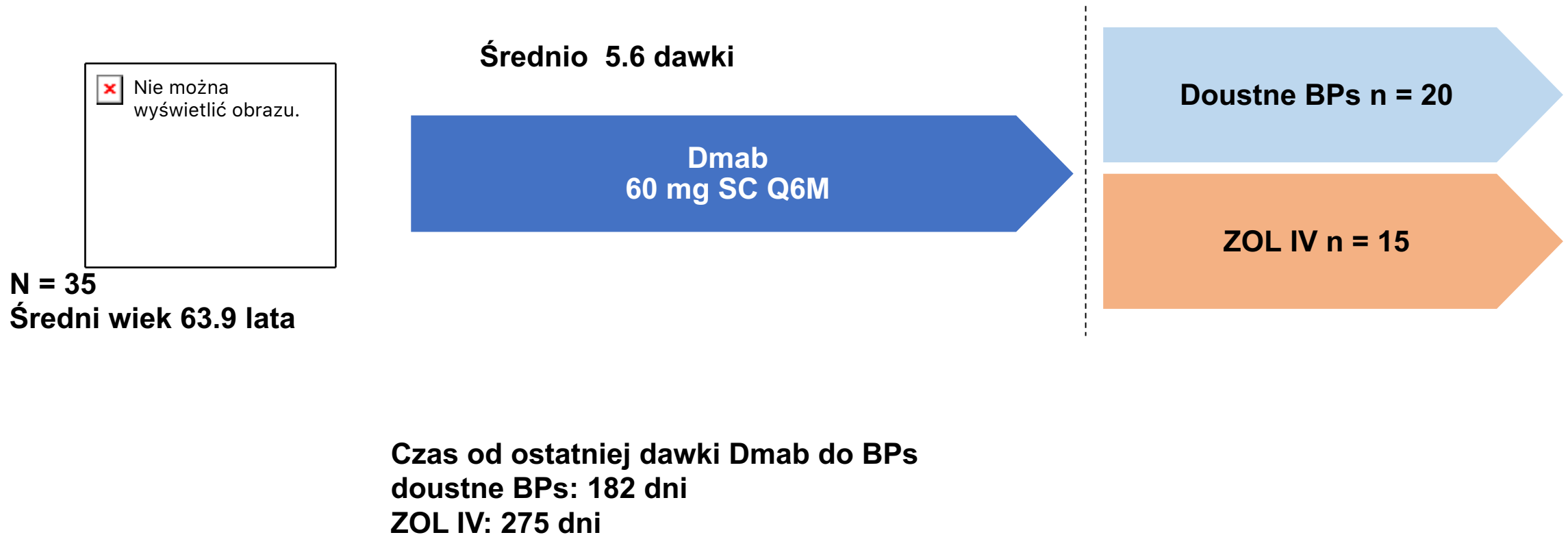
Procent zmian Total Hip BMD po 12 m-cach w badaniach Head-to-Head DMAb vs Bisfosfoniany



Data are least-squares means and 95% confidence intervals. ^a $p < 0.0001$; ^b $p < 0.001$.

ALN, alendronate; BMD, bone mineral density; DMAb, denosumab; IBN, ibandronate; RIS, risedronate; ZOL, zoledronic acid.

Badanie retrospektywne aby oszacować, czy bisfosfoniany doustne lub iv chronią przed ubytkiem masy kostnej podczas dyskontynuacji Dmab.



Opóźnienie podawania doustnego BP po ostatniej dawce Dmab spowodowało zwiększoną utratę BMD, podczas gdy opóźnienie ZOL zachowuje lub zwiększa BMD

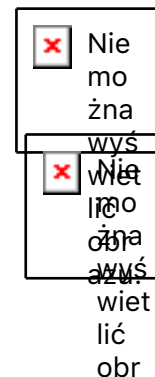
A linear regression stratified by type of BPs (oral or IV):



Wystąpił **ujemny związek** między zmianami BMD LS a czasem do rozpoczęcia leczenia doustnymi BP, z **2% utratą BMD na miesiąc opóźnienia** ($P = 0,02$)



W przypadku ZOL istniała tendencja **do dodatniego związku** między zmianami w LS BMD a czasem do rozpoczęcia leczenia ZOL, z **przyrostem BMD o 0,5% na miesiąc opóźnienia** ($p = 0,13$)



9 m-cy po iniekcji Dmab gdy podany będzie **ZOL**

6 m-cy po iniekcji gdy podany będzie BPS doustny np. **ALN**

Wnioski (1 of 3)

- **Wykazano, że sekwencja BP → Dmab jest bardziej skuteczna w zwiększaniu BMD we wszystkich lokalizacjach szkieletu i skuteczniejsza w kontrolowaniu BTM niż ciągłe leczenie BP. Oba schematy wykazują względne bezpieczeństwo** ^{1–5}
- **Efekt ochronny związany ze wstępnym leczeniem BP przed odstawieniem Dmab wykazano na podstawie wartości markerów obrotu kostnego.**⁶ Jednak badania w warunkach rzeczywistych potwierdziły, że wstępne leczenie BP nie zmniejszyło ryzyka złamania po odstawieniu Dmab ^{7,8}
- **Utratę BMD odnotowano po odstawieniu Dmab.**⁹ **Wznowienie leczenia spowodowało wzrost BMD do wartości zbliżonych do uzyskanych przy początkowym leczeniu Dmab niezależnie od wcześniejszego leczenia (*placebo*, alendronian lub Dmab) i czasu odstawienia (1 lub 2 lata)** ¹⁰
- **Wartości markerów kostnych zwiększają się po przerwaniu leczenia Dmab, ale powracają do wartości mieszczących się w przedziale odniesienia przed menopauzą po 2 latach ponownego leczenia Dmab**¹⁰

Wnioski (2 of 3)

- Aby uniknąć odbicia markerów przebudowy kości związanej z przerwaniem leczenia Dmab, oceniano kilka sekwencji konsolidacyjnych: **ALN po terapii Dmab utrzymuje LS, TH i FN BMD**. U większości pacjentów BMD LS zwiększył się lub utrzymał (n = 69 [82%]).
- Pacjenci, którzy utracili BMD z ALN, również wykazywali większą procentową zmianę BMD w przypadku Dmab¹ **U pacjentów z osteopenią podanie pojedynczej dawki ZOL nie zapobiega utracie BMD**, ale utrzymuje wartości powyżej wartości wyjściowych pod koniec 12 miesięcy.
- Wydaje się, że **wstrzyknięcie ZOL stabilizuje wartości markerów kostnych**.²⁻⁴ Marker resorpcji kości CTX pozostawał w przedziale referencyjnym po menopauzie przez 12 miesięcy⁴

Wnioski (3 of 3)

- **Optymalne podanie ZOL następuje 7-8 miesięcy po ostatnim podaniu Dmab** i należy je okresowo powtarzać, aby zapewnić utrzymanie uzyskanej BMD i zapobiec wzrostowi markerów wymiany kości^{1,2}
- Prawdopodobnie konieczne będzie uwolnienie pewnego stopnia przebudowy kości po przerwaniu Dmab, aby umożliwić wchłonięcie BP do macierzy kostnej, aby mogły stać się aktywne. Optymalne czasy rozpoczęcia leczenia doustnymi i dożylnymi BP są różne³

Nie można wys

Nie można wys

9 m-cy po ostatnim denosumabie ZOL⁴

6 m-cy po ostatnim denosumabie bisfosfoniary doustne np. ALN⁴

- **RIS I SERM są mniej efektywne niż ZOL w utrzymaniu BMD podczas Dmab terapii^{1,5}**

1. Horne AM, et al. Calcif Tissue Int 2018;103:55–61; 2. Popp A, et al. ASBMR 2019; abstract LB SAT-1070;
3. Dickens L, et al. ASBMR 2019; abstract LB SAT-1069; 4. Chapurlat R. Joint Bone Spine 2018;85:515–7;
5. Ebina K, et al. Mod Rheumatol 2020;8:1–8.



Leczenie sekwencyjne pomiędzy lekami anabolicznymi i antyresorpcyjnymi

Wnioski (1 of 2)

Leki antyresorpcyjne → anaboliczne

- Większość badań wykazała, że **następuje zmniejszenie przyrostów BMD, gdy TPTD jest podawany pacjentom wcześniej leczonym z BP. Tego zmniejszenia BMD nie obserwuje się u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni BPs, a następnie ROMO lub Dmab^{1,2}**
- **Wśród pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu BP decyzja o zmianie na TPTD musi być podejmowana z ostrożnością**, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem złamania szyjki kości udowej,² do tego stopnia, że sekwencja BP → TPTD nie wydaje się odzwierciedlać wzrostu w przypadku ryzyka złamań³
- W leczeniu sekwencyjnym TPTD → Dmab sekwencja leczenia może prowadzić do bardzo różnych wyników BMD. **Zastosowanie Dmab → TPTD, podobnie jak w przypadku sekwencji BP → TPTD, powoduje ostrą utratę BMD w biodrze i FN⁴**

Wnioski (2 of 2)

Leki antyresorpcyjne → anaboliczne

- **Sekwencja TPTD → Dmab powodowała postępujący wzrost BMD w LS**, podczas gdy tylko Dmab indukował istotny wzrost BMD w biodrze i FN¹
- Po leczeniu TPTD:
 - **Raloksyfen utrzymywał BMD LS**, zwiększał BMD TH i zmniejszał ryzyko złamań²
 - **BPs zwiększały BMD w LS i TH**, redukowały ryzyko złamań i zmniejszały ból pleców³⁻⁵
 - **Dmab był efektywniejszy niż BPs w promocji wzrostu BMD w LS i TH**, były bardziej efektywne w kontrolowaniu markerów remodelingu i redukcji ryzyka złamań^{6,7}
- Po leczeniu ABL:
 - **ALN zwiększył BMD w LS i TH, zredukował ryzyko złamań o 84%** i efektywnie zredukował remodeling kostny⁷

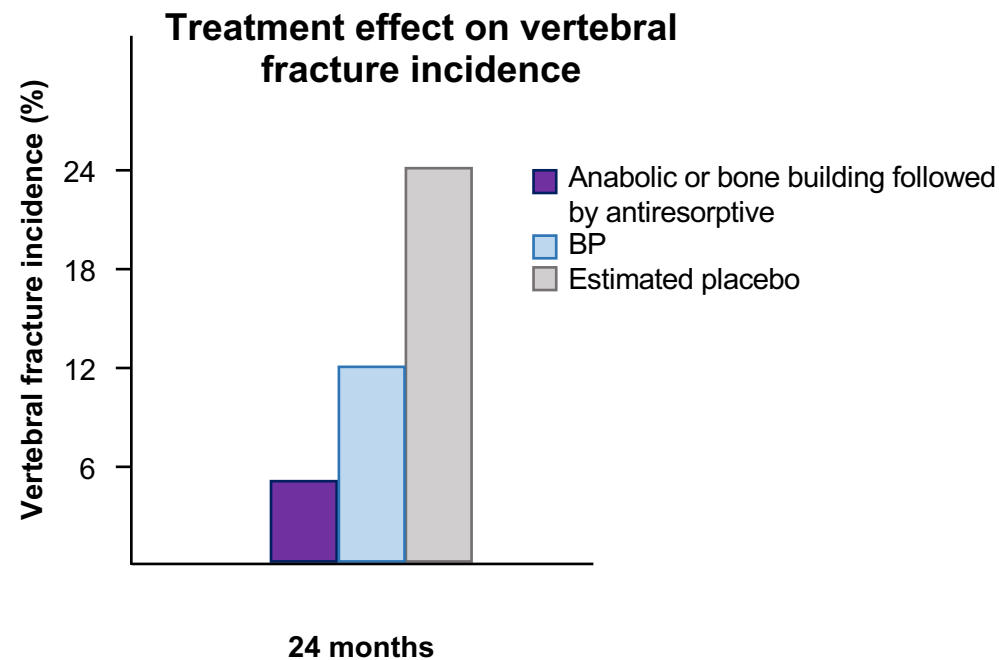
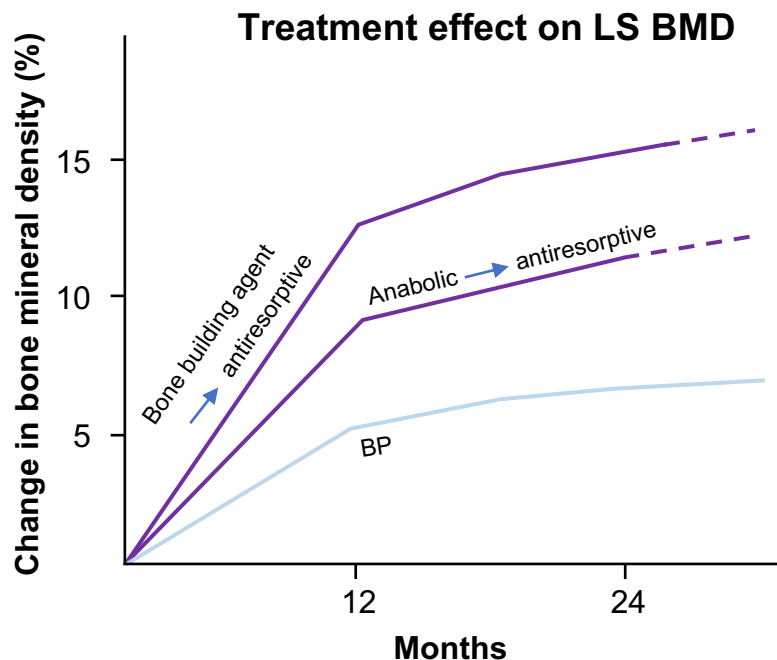
1. Leder BZ, et al. Lancet 2015;386:1147-55; 2. Eastell R, et al. J Bone Miner Res 2009;24:726-36; 3. Niimi R, et al. JBMR Plus 2018;2:289-94;

4. Ebina K, et al. J Bone Miner Metab 2017;35:91-8; 5. Fahrleitner-Pammer A, et al. Osteoporos Int 2011;22:2709-19; 6. Cosman F, et al. Mayo Clin Proc 2017;92:200-10;

7. Bone F, et al. J Clin Endocrinol Metab 2018;103:2949-57.

Jakie jest optymalne wykorzystanie obecnych terapii osteoporozy?

- Dane z badań ACTIVEExtend, FRAME i ARCH pokazują, że **sekwencja leczenia, która rozpoczyna się od leczenia anabolicznego lub leczenia mającego wpływ na formowanie kości, a następnie środka antyresorpcyjnego, utrzymuje niskie ryzyko złamań**



1. Lorentzon M. Intern Med 2019;285:381–94; 2. Kendler DL, et al. Lancet 2018;391: 230–40;
3. Saag KG, et al. N Engl J Med 2017;377: 1417–27; 4. Miller PD, et al. JAMA 2016;316:722–33;
5. Bone HG, et al. J Clin Endocrinol Metab 2018;103:2949–57; 6. Cosman F, et al. N Engl J Med 2016;375:1532–43;
7. Leder BZ, et al. Lancet 2015;386:1147–55.

Data on the incidence of vertebral fracture and on the effects on BMD were obtained from references 2–8.



Racjonalne uzasadnienie: zaprzestanie stosowania Dmab wiąże się z efektem z odbicia ze względu na zwiększone ryzyko mnogich złamań kręgow. Celem tego przeglądu jest lepsze scharakteryzowanie tego ryzyka i znalezienie rozwiązań, które je minimalizują

Stopping Denosumab

Olivier Lamy^{1,2} · Delphine Stoll¹ · Bérengère Aubry-Rozier^{1,3} · Elena Gonzalez Rodriguez^{1,4}

ALN

Propozycje po dyskontynuacji Dmab

ZOL

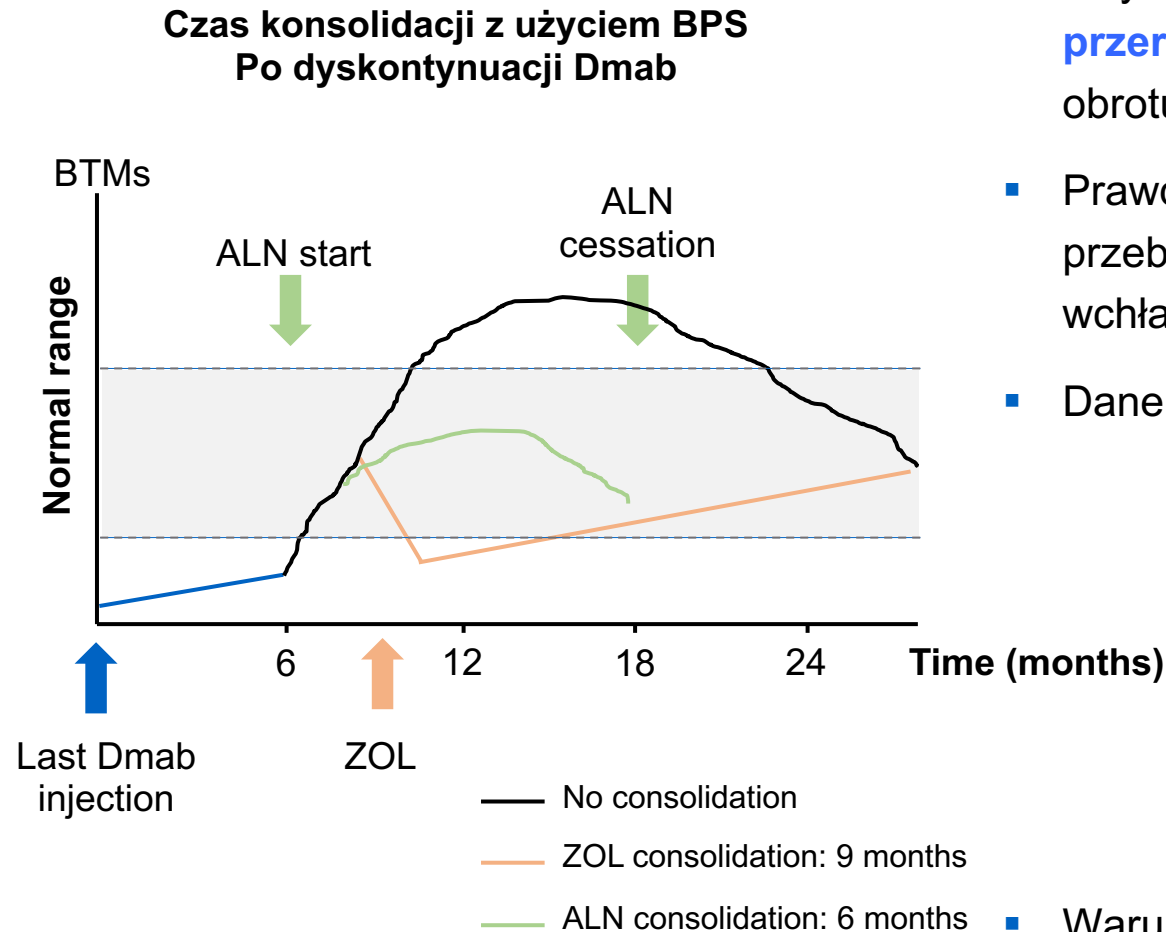
Dmab → ALN

1. T0. Rozpoczęcie ALN 70 mg/tyg 5–6 m-cy po ostatnim Dmab i wykonanie DXA
2. T2 – T4 – T6 – T9 – T12. Pomiar CTX
wynik: < górnej granicy normy dla kobiet przed menopauzą
a. Gdy TAK, kontynuacja ALN
b. Gdy NIE zmiana na ZOL
3. T12. Badanie DXA
Wynik: DXA T12-T0 ≤ LSN
a) Gdy TAK kontynuacja ALN
b) Gdy NIE zmiana na ZOL
4. T12 – T18. Pomiar CTX
Wynik: < górnej granicy normy dla kobiet przed menopauzą
a) Gdy TAK kontynuacja ALN
b) Gdy NIE, zmiana na ZOL
5. T24. Pomiar CTX i badanie DXA

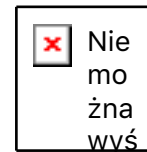
Dmab → ZOL

1. T0. 6 m-cy po ostatnim Dmab, badanie DXA i pomiar CTX
Wyniki: znacząca aktywność CTX
a) Gdy TAK, włączyć wlew ZOL
b) Gdy NIE, pomiar CTX raz w m-cu do osiągnięcia celu
2. T3 – T6 – T9 – T12 po wlewie ZOL. Pomiar CTX
Wynik: < górnej granicy normy dla kobiet przed menopauzą
a. Gdy TAK, kontynuacja follow-up
b. Gdy NIE, podać kolejny ZOL
3. T12. Badanie DXA
Wynik: DXA T12-T0 ≤ LSN
a) Gdy TAK, kontynuacja follow-up
b) Gdy NIE, podać kolejny ZOL
4. T12 – T18. Pomiar CTX
Goal: < < górnej granicy normy dla kobiet przed menopauzą
a) Gdy TAK, kontynuacja follow-up
b) Gdy NIE, podać kolejny wlew ZOL
5. T24. Pomiar CTX i badanie DXA

Co robić gdy terapia Dmab zostanie przerwana?

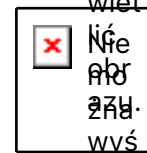


- Gdy ≥ 2 dawek Dmab zostało podanych, **Dmab nie powinien być przerywany bez podania BPS w celu redukcji** rebound markerów obrotu kostnego (Konsolidacja)
- Prawdopodobnie konieczne jest uwolnienie do pewnego stopnia przebudowy kości po zakończeniu leczenia Dmab, pozwalając na wchłanianie BP w macierzy kostnej, aby były aktywne (**rysunek**)
- Dane od początku konsolidacji z wykorzystaniem BP:



Nie
mo
żna
wyś
wiet

9 m-cy po iniekcji Dmab gdy podany będzie **ZOL**



Nie
mo
żna
wyś
wiet

6 m-cy po iniekcji gdy podany będzie BPS doustny
np. **ALN**

wie
lić
obr
azu.

- Warunki korzystania z konsolidacji **należy oceniać przy użyciu wartości znacznika CTX**

Optimizing Sequential and Combined Anabolic and Antiresorptive Osteoporosis Therapy

Benjamin Z Leder^{1,2}

¹Harvard Medical School, Boston MA, USA

²Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital, Boston MA, USA

Racjonalne uzasadnienie: przegląd oceniający dostępne dowody w odniesieniu do rozróżniania efektów klinicznych różnych sekwencji leczenia i różnych strategii łączenia terapii OP

4. WNIOSKI

- Największe przyrosty masy kostnej można osiągnąć stosując najpierw środek anaboliczny, a następnie antyresorpcyjny
- Początkowe stosowanie BP może zmniejszyć skuteczność późniejszej terapii anabolicznej
- Należy unikać przejścia Dmab dla analogów PTH, ponieważ powoduje to przyspieszenie przebudowy kości i trwałą utratę masy kostnej
- Połączenie TPTD i Dmab okazuje się obiecujące i można je rozważyć w leczeniu pacjentów z podwyższonym ryzykiem złamań