

# Kombinációs és szekvenciális terápia a súlyos postmenopauzális osteoporosis kezelésében: a parathormon analógok szerepe

Gaál János dr.

Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszék, és Kenézy Gyula Egyetemi Kórház, Reumatológiai Osztály

**Összefoglalás:** A csontképzést erőteljesen fokozó TPTD a kombinációs terápia meghatározó összetevője lehet. Általánosságban véve a klinikai vizsgálatok adatai is alátámasztják azokat az elméleti megfontolásokat, melyek a TPTD formációs hatása és az antirezorptív szerek hatása összegződve a bármely szerrel folytatott monoterápiánál hatékonyabban képes növelni a csont denzitását. Habár az egyidőben indított TPTD+oestrogén/SERM kombináció egyértelműen előnyösebb a monoterápiához képest, a biszfoszfonátok esetében ez csak a zolendronát/TPTD kombináció esetén és a csípőtájra nézve van így. A biszfoszfonátokkal előkezelt beteg TPTD kezelésének sérülékeny periódusa az első év, amikor is a biszfoszfonát elhagyását követően BMD csökkenésre kell számítani, ami csak a két terápia közötti időbeni átfedéssel előzhető meg. A TPTD kezelés alatt állóknál az antirezorptívumoknak a terápia való beépítése fokozza a TPTD BMD növelő hatását. A TPTD és a denosumab kombinációs kezelés egyértelműen hatékonyabb minden régióban a TPTD vagy denosumab monoterápiánál. A TPTD kezelést követő antirezorptív (a gyakorlatban biszfoszfonát vagy denosumab) terápia hatékonysága minden régióban bizonyított a BMD nyereség megtartása és tovább növelése tekintetében egyaránt.

## COMBINATION AND SEQUENTIAL THERAPY IN THE MANAGEMENT OF SEVERE POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: THE ROLE OF PARATHYROID HORMONE ANALOGUES

*Teriparatide (TPTD) – a potent stimulator of bone formation – is a possible, key component of combination therapy. Overall, the findings from clinical studies support the theoretical conviction that the additive synergism between the bone-forming activity of TPTD and the effect of antiresorptive agents surpasses monotherapy with any other agent with regard to effectiveness in increasing bone density. While initial treatment with the concomitant administration of TPTD and estrogen/SERM is clearly superior to monotherapy, considering bisphosphonates, this holds true only for the combination of zoledronate with TPTD, and for the bone density of the hip region. In patients who have been receiving bisphosphonates previously, the first year is the vulnerability period of TPTD therapy. In particular, a decline of BMD should be expected after the discontinuation of the bisphosphonate, and this can be prevented only by well-timed bridging from the latter. In patients receiving TPTD, the integration of antiresorptive agents into the therapeutic regimen enhances the anabolic effect of TPTD on bone. The effectiveness of combination therapy with TPTD and denosumab definitely exceeds that of monotherapy with either component – in all skeletal regions. The efficacy of sequential antiresorptive therapy (with a bisphosphonate or denosumab in clinical practice) has been demonstrated in every skeletal region, both as regards the maintenance and the further increase of BMD gain.*

Az osteoporosisban szenvedő betegek hatékony kezelésének fontosságát nem lehet eléggé hangsúlyozni. Élete során a nők 30-50%-a, a férfiak 15-30%-a szenved el kis energiájú erőbehatásra bekövetkező törést, mely fokozott mortalitási rizikóval és jelentős direkt és indirekt egészségügyi költséggel jár<sup>1,2</sup>. A rendelkezésünkre álló terápiás fegyvertár egyre bővül, az évtizedek óta alkalmazott antirezorptív szerek mellett egyre növekszik felhasználható anabolikus készítmények száma is. A parathormon és annak analógjai (teriparatid /TPTD/, abaloparatid /ABL/) mellett kiterjedt adatok állnak rendelkezésünkre sclerostin gátló monoklonális antitest (romosozumab) csonttömeg növelő és törési rizikó csökkentő hatásáról is<sup>3,4</sup>. Hazánkban egyelőre a teriparatid érhető el, mint a csontképzést erőteljesen serkentő szer, melynek alkalmazása a szekunder törés prevenció megbízható eszköze. Az utóbbi években több közlemény látott napvilágot arról, hogy a teriparatid és az antirezorptív készítmények elkezdésének egymáshoz viszonyított időzítése alapvetően képes befolyásolni a kezelés eredményességét. Azt is figyelembe véve, hogy a tartós biszfoszfonát kezelés potenciálisan mellékhatásokkal jár és hogy a TPTD kezelés nem folytatható 2 éven túl, a szekvenciális kezelés napi gyakorlattá vált.

Ez a terület annak fényében is fontos, hogy a teriparatid kezelésre szoruló betegek már átestek csonttörésen, igen alacsony a csonttömegük, ennek megfelelően az igen magas csonttörési rizikójú csoportba tartoznak. Az ideális antiporotikus szer elméleti megfontolások szerint egyaránt csökkentené a csont resorptiót és fokozná a csont formációját, de ezen kritériumoknak megfelelő készítmény egyelőre nem áll rendelkezésünkre annak ellenére, hogy az osteoporosis kezelési lehetőségei folyamatosan bővülnek<sup>5</sup>. Ez azzal a nyilvánvaló következménnyel jár, hogy a súlyos osteoporosisban szenvedők kezelési lehetőségei a jelenlegi finanszírozási környezetben limitáltak, hiszen a resorptio csökkentése és a formáció egyidejű fokozása csak kombinációs kezeléssel lenne megvalósítható. Az anabolikumok és antiresorptív készítmények egyidejű adásának hatékonyságáról ugyanakkor sokáig ellentmondásos eredmények jelentek meg, mára azonban a kép kezd kissé egyértelműbbé válni. A továbbiakban a parathormon analógok (elsősorban a TPTD) és különféle antirezorptív szerek kombinációjával, azok szekvenciális illetve rotációs rendszerben való alkalmazásával kapcsolatos irodalmat tekintjük át. Előre kell bocsátanunk azt is, hogy bár hazánkban a jelenlegi szabályok szerint a társadalombiztosítás a kombinációs kezelést nem finanszírozza, a súlyos osteoporosisos beteg több támadáspontú

antiporotikus kezelésének indokoltsága szakmai szempontból nehezen kérdőjelezhető meg.

## KOMBINÁCIÓS KEZELÉS MÉG SPECIFIKUS ANTIPOROTIKUS KEZELÉST NEM KAPOTT POSTMENOPAUZÁLIS OSTEOPOROSISOS NŐBETEGEKBE

A hormonpótló készítmények/szelektív oestrogén receptor modulátorok (SERM) és a teriparatid együttes adása esetében kevés vizsgálat áll rendelkezésre. Két nagy tanulmány egybehangzó adatai szerint a TPTD és a raloxifen együttes adása a raloxifen monoterápiánál szignifikánsan nagyobb mértékben növeli a csont denzitást (BMD-t), elsősorban a csípőtáji régióban<sup>6,7</sup>.

A biszfoszfonátok és TPTD együttes adását tekintve az eredmények hatóanyagokként és régióként is eltérőek. Az első vizsgálatok (Finkelstein és munkatársai) a TPTD monoterápia BMD növelő hatását szignifikánsan nagyobbak találták mind a gerinc mind a csípőtáji régiókban, mint az alendronát-TPTD kombinációt<sup>8</sup>. Black és munkatársai eredményei szerint az L gerincen a kombinációs terápia nem volt előnyösebb az alendronát illetve TPTD monoterápiához képest, sőt a csípőtájon az alendronát monoterápia nagyobb BMD növekedéssel járt, mint a kombinációs kezelés vagy a TPTD önmagában<sup>9</sup>. Ugyanakkor egy nagy esetszámú tanulmány a zolendronát-TPTD kombináció hatását hasonlította össze ezek monoterápia melletti hatásával és azt találták, hogy a TPTD jobban emelte a gerinc BMD-t, mint a zolendronát, a zolendronát jobban emelte a csípő körüli BMD-t, mint a TPTD. A kombinációs kezelésnek nem volt előnye a gerinc esetében, additív hatású volt viszont a csípő körüli BMD-re nézve. Fontos eredmény volt még, hogy a kombinációs terápia BMD növelő hatása mindegyik monoterápiáénál gyorsabban következett be, a hatás nagy része 3 hónap alatt kialakult<sup>10</sup>. Ez azt is jelenti, hogy a zolendronát-TPTD kombináció különösen akkor előnyös, ha a csípőtáji BMD gyors növelésére van szükségünk.

A leginkább egyértelmű eredmények a denosumab-TPTD kombinációs kezelés esetében állnak rendelkezésre. Még nem kezelt betegekben a denosumab-TPTD kombináció mellett mind a gerinc, mind a combnyak, mind a disztális rádus területén szignifikánsan nagyobb BMD nyereség alakult, ki mint bármelyik monoterápia esetén. A két szer együttes adása egyértelműen additív-nak bizonyult<sup>11</sup>.

## KOMBINÁCIÓS KEZELÉS ANTIPOROTIKUS GYÓGYSZERREL ELŐKEZELT POSTMENOPAUZÁLIS OSTEOPOROSISOS NŐBETEGEKBEN

Tartósan hormonpótló/SERM (raloxifen) kezelésben részesülő betegek terápiájának TPTD-el való kiegészítésének hatását több tanulmány vizsgálta, meglehetősen egyértelmű eredményekkel. A vizsgálatok egybehangzó adatai szerint a TPTD beépítése a terápiában mind a gerincen, mind a csípőtájon kifejezett és szignifikáns BMD emelkedéssel és a formációs markerek szintjének emelkedésével járt együtt<sup>12,13,14,15</sup>. Amennyiben a raloxifen terápiát a TPTD beépítésével egyidőben abbahagyták, akkor a BMD nyereség összességében kisebbnek bizonyult.

Alendronáttal előkezelt betegben a TPTD-nak a terápiába való beépítése szignifikáns BMD emelkedést eredményezett az alendronátot monoterápiában folytatóhoz viszonyítva. Egy szellemes vizsgálatban az alendronátot szedő betegeket három csoportra osztva (napi TPTD+alendronát, alendronát folytatása, alendronát folytatása mellett 3 havi ciklusokban TPTD-et is alkalmazva). Azt találták, hogy a tartós alendronát terápián lévőkhöz képest mindkét kombinációs kezelés mellett szignifikánsan nőtt a gerinc BMD de a folyamatos TPTD kezelés mellett jelentősebben. A csípőtájon nem volt szignifikáns különbség a BMD változásban a monoterápiához képest<sup>16</sup>.

A sokat idézett DATA-SWITCH vizsgálatban a vizsgálat első részében denosumab terápiát kapó ág betegeinek TPTD-t is adva kiemelkedően jelentős BMD növekedést sikerült elérni<sup>17</sup>.

A tartós TPTD kezelésben részesülőknél antirezorptív terápiát is adva szignifikáns additív hatás igazolódott több vizsgálatban is, mind a gerinc mind a csípőtájon, a TPTD monoterápiához viszonyítva<sup>18</sup>.

## SZEKVENCIÁLIS ANTIPOROTIKUS KEZELÉS POSTMENOPAUZÁLIS OSTEOPOROSISOS NŐBETEGEKBEN

A jelenlegi hazai finanszírozási környezetben a TPTD kezelés csak a töréssel szövődött, ilyen módon súlyos osteoporosisban szenvedő betegekben adható, az esetek nagyobb részében már biszfoszfonát kezelésben részesült betegekben, ahol a kezelés intolerancia, mellékhatás vagy ineffektivitás esetén nem folytatható. Ilyen módon a szekvenciális kezelés a gyakorlatban szinte minden esetben a TPTD terápia másodikként való indítását jelenti. Ennek fényében különösen jelentős annak ismerete, hogy a rendelkezésre álló vizsgálatok adatai szerint a biszfoszfonát/SERM előkezelt betegekben TPTD-re váltást követően a lumbális gerincen a TPTD BMD növelő hatása érvényesült ugyan, de szignifikánsan kisebb mértékben, mint a még nem kezeltékben vagy azokban, akikben az antirezorptív kezelést is folytatták egyidejűleg (TPTD add csoport). A csípőtájon ugyanakkor az

alendronát és a rizedronát előkezeltékben a TPTD-re váltás után átlagosan 12 hónapos BMD csökkenés következett be, mely legkifejezettebb 6 hónapnál volt<sup>19,20,21,22</sup>.

A legmeggyőzőbb tapasztalatok a megelőző TPTD kezelést követő antirezorptív kezelés BMD növelő hatásáról állnak rendelkezésre. Számos vizsgálat egybehangzó adatai szerint a TPTD által elért csontnyereséget a szekvenciális antirezorptív szer nemcsak megőrzi, hanem tovább is növeli az elért BMD emelkedést. Ez a hatás mind a gerincen, mind a csípőtájon érvényesül<sup>23,24,25</sup> és a biszfoszfonátok esetén a kifejezettebb, mint a SERM-ek esetében<sup>26</sup>. A legdrámaibb hatás a két éves TPTD terápia után két éves denosumab kezelésben részesült betegek gerinc BMD-jében mutatkozott, a két éves denosumab kezelés 9,4% extra BMD emelkedést eredményezett. Tendenciájában hasonló volt a teljes csípőn mért extra BMD emelkedés, ami 2 évre nézve szintén kiugró mértékű (4,8%-os) volt<sup>17,27</sup>. Hasonló, törésprevencióban is megjelenő hatást igazolt az ACTIVEExtend vizsgálat, ahol 18 hónapos abaloparatid (PTHrP analóg) kezelést követő 6 hónapos alendronát kezelés mellett nemcsak a megnyert BMD emelkedett tovább hanem a vertebrális és a nonvertebrális törési rizikó is szignifikánsan csökkent.<sup>28</sup>

## IRODALOM

1. *Sattui S. E., Saag K. G.*: Fracture mortality: associations with epidemiology and osteoporosis treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(10):592-602.
2. *Budhia S., Mikiyas Y., Tang M., Badamgarav E.*: Osteoporotic fractures: a systematic review of U.S. healthcare costs and resource utilization. *Pharmacoeconomics.* 2012;30(2):147-170.
3. *Cosman F., Miller P. D., Williams G. C., et al.*: Eighteen months of treatment with subcutaneous abaloparatide followed by 6 months of treatment with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: results of the activextend trial. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(2):200-210.
4. *Saag K. G., Petersen J., Brandi M. L., et al.*: Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1417-1427.
5. *Khosla S., Hofbauer L. C.*: Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):898-907.
6. *Ste-Marie L. G., Schwartz S. L., Hossain A., et al.*: Effect of teriparatide {rhPTH(1-34)} on BMD when given to postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *J Bone Miner Res.* 2005;21(2):283-291.
7. *Deal C., Omizo M., Schwartz E. N., et al.*: Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2005;20(11):1905-1911.
8. *Finkelstein J. S., Wyland J. J., Lee H., Neer R. M.*: Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1838-1845.
9. *Black D. M., Greenspan S. L., Ensrud K. E., et al.*: The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003;349(13):1207-1215.

10. *Cosman F., Eriksen E. F., Recknor C., et al.*: Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2011;26(3):503-511.
11. *Tsai J. N., Uihlein A. V., Lee H., et al.*: Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet.* 2013;382(9886):50-56.
12. *Ste-Marie L. G., Schwartz S. L., Hossain A., Desai D., Gaich G. A.*: Effect of teriparatide [rhPTH(1-34)] on BMD when given to postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *J Bone Miner Res.* 2006;21(2):283-291.
13. *Lindsay R., Nieves J., Formica C., et al.*: Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997;350(9077):550-555.
14. *Roe E. B., Sanchez S. D., del Puerto G. A., et al.*: Parathyroid hormone 1-34 (hPTH 1-34) and estrogen produce dramatic bone density increases in postmenopausal osteoporosis- results from a placebo-controlled randomized trial. *J Bone Min Res.* 1992;12(1):137.
15. *Cosman F., Nieves J. W., Zion M., et al.*: Effect of prior and ongoing raloxifene therapy on response to PTH and maintenance of BMD after PTH therapy. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):529-535.
16. *Cosman F., Nieves J., Zion M., et al.*: Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. *N Engl J Med.* 2005;353(6):566-575.
17. *Leder B. Z., Tsai J. N., Uihlein A. V., et al.*: Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9999):1147-1155.
18. *Muschitz C., Kocijan R., Fahrleitner-Pammer A., et al.*: Antiresorptives overlapping ongoing teriparatide treatment result in additional increases in bone mineral density. *J Bone Miner Res.* 2013;28(1):196-205.
19. *Miller P. D., Delmas P. D., Lindsay R., et al.*: Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3785-3793.
20. *Boonen S., Marin F., Obermayer-Pietsch B., et al.*: Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):852-860.
21. *Boonen S., Marin F., Obermayer-Pietsch B., et al.*: Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):852-860.
22. *Cosman F., Wermers R. A., Recknor C., et al.*: Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3772-3780.
23. *Rittmaster R. S., Bolognese M., Ettinger M. P., et al.*: Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(6):2129-2134.
24. *Kurland E. S., Heller S. L., Diamond B., et al.*: The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone(1-34)]. *Osteoporos Int.* 2004;15(12):992-997.
25. *Black D. M., Bilezikian J. P., Ensrud K. E., et al.*: One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2005;353(6):555-565.
26. *Eastell R., Nickelsen T., Marin F., et al.*: Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res.* 2009;24(4):726-736.
27. *Ebina K., Hashimoto J., Kashii M., et al.*: The effects of switching daily teriparatide to oral bisphosphonates or denosumab in patients with primary osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2017;35(1):91-98.
28. *Cosman F., Miller P. D., Williams G. C., et al.*: Eighteen months of treatment with subcutaneous abaloparatide followed by 6 months of treatment with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: results of the ACTIVEExtend Trial. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(2):200-210.