

# Fármacos osteofomadores y de efecto mixto

M. Muñoz Torres

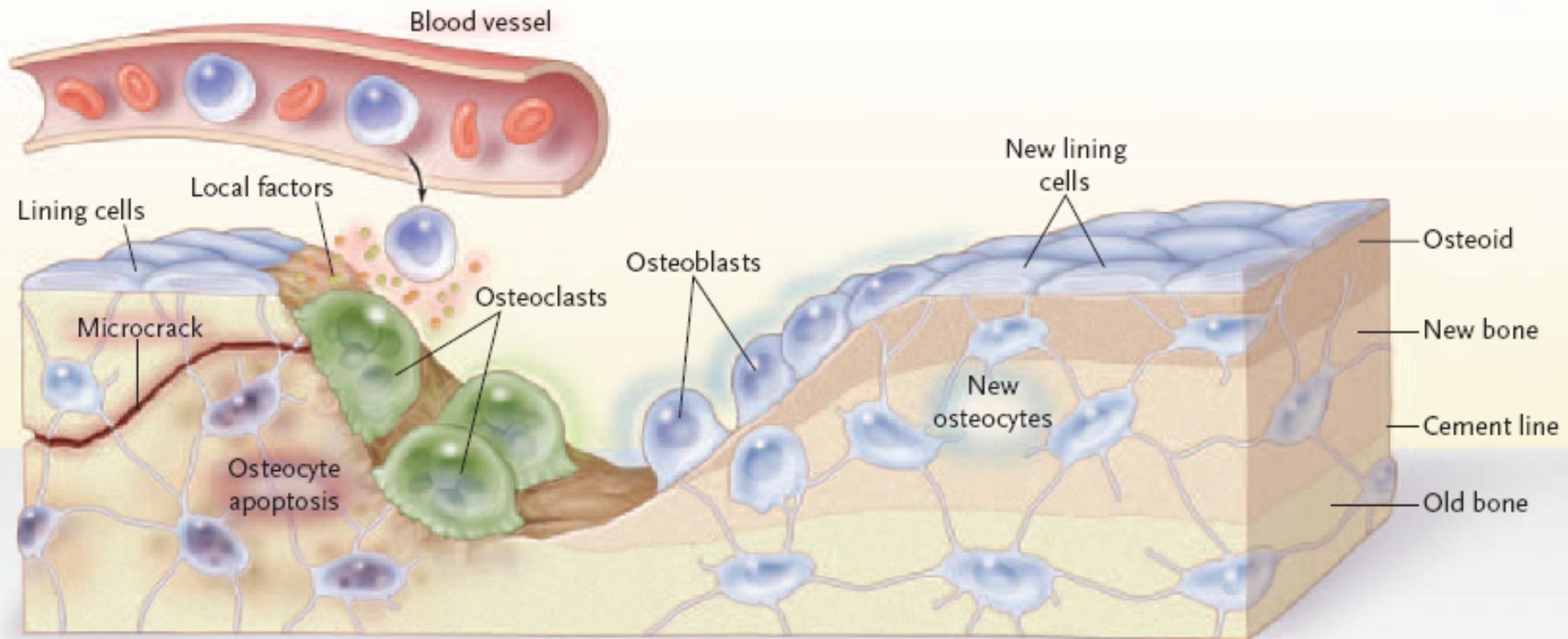
Unidad de Metabolismo Óseo

Servicio de Endocrinología

**Hospital Universitario**  
**San Cecilio de Granada**  
Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

# Osteoporosis

## Remodelado óseo



# CLASIFICACIÓN DE FÁRMACOS ANTIOSTEOPORÓTICOS

## Anticatabólicos

↑resistencia ósea

↓remodelado (↓BMU)

Conservación  
microarquitectura

Ligero / Moderado ↑DMO

Balance positivo BMU

## Anabólicos

↑resistencia ósea

↑remodelado (↑ BMU)

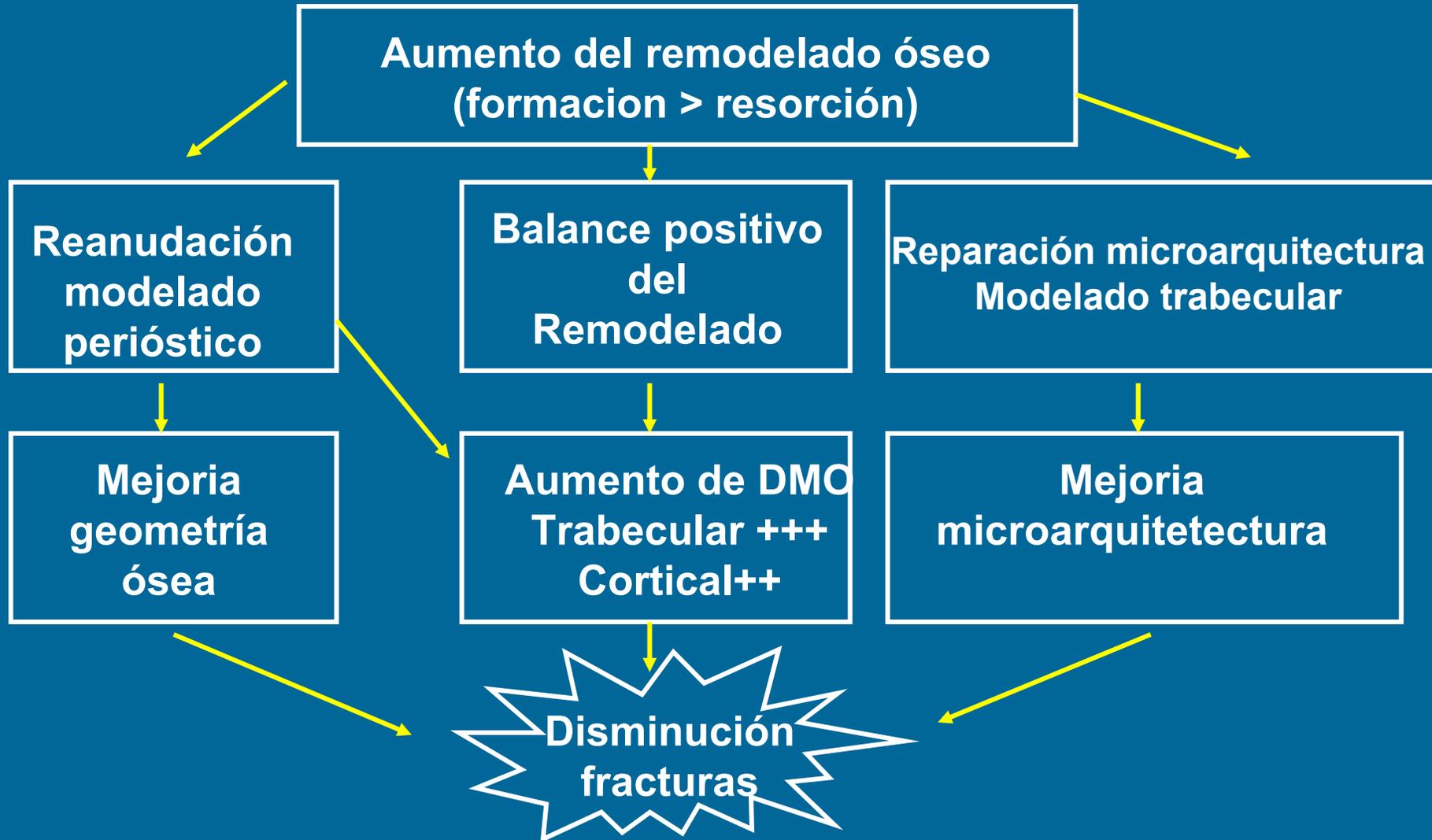
Balance positivo BMU

Sustancial ↑DMO

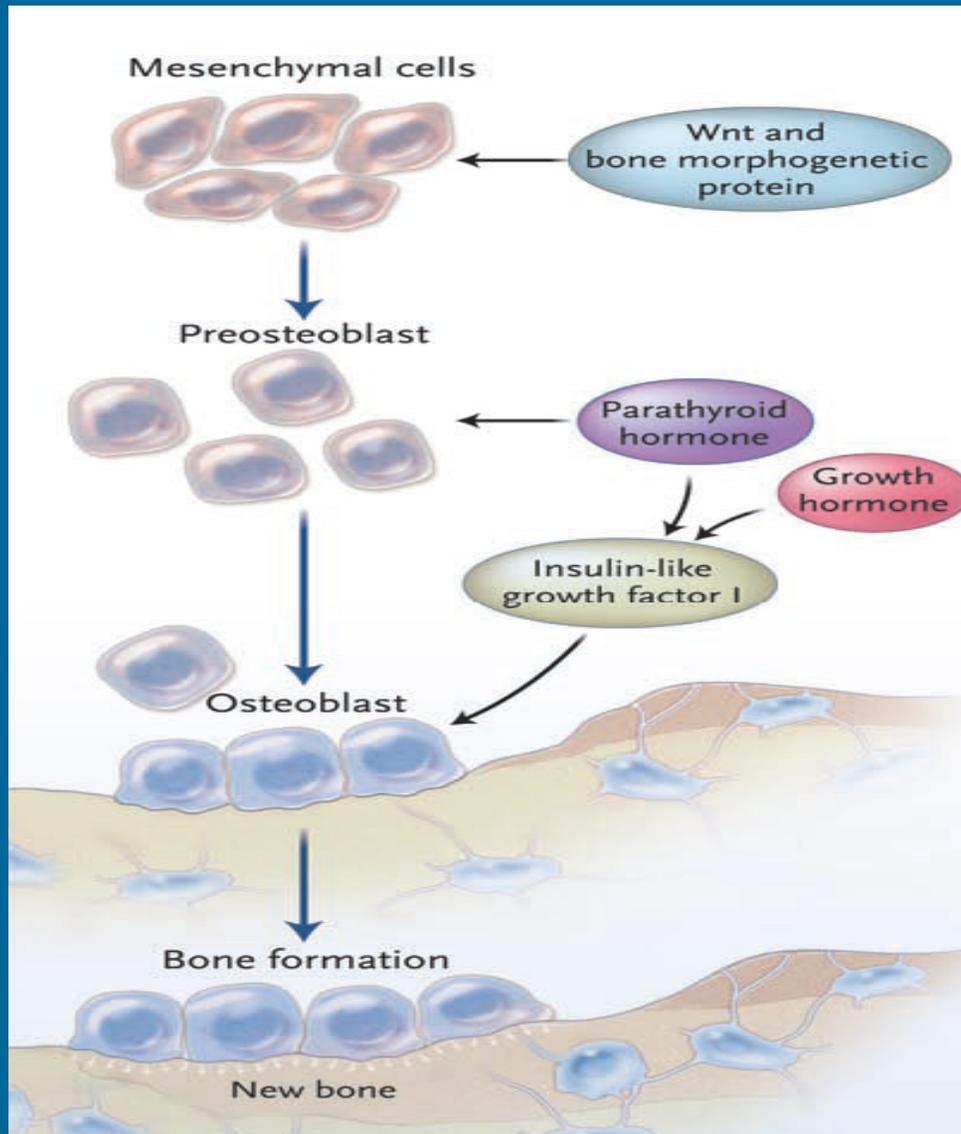
Modelado y aposición perióstica

Reparación microarquitectura

# Mecanismo de aumento de de la resitencia ósea y disminución de la incidencia de fractura tras tratamiento con fármacos anabólicos



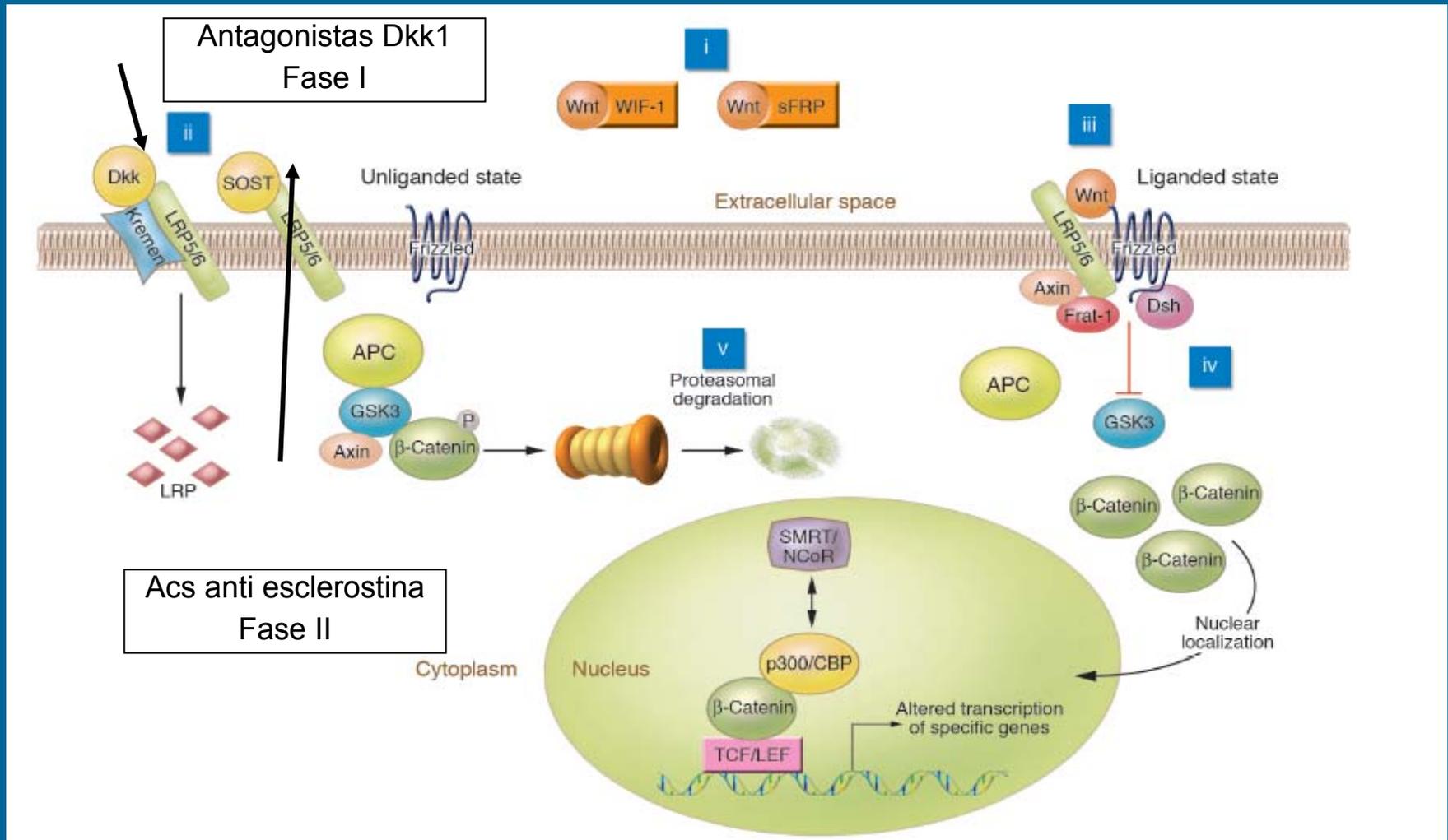
# Mecanismo de acción de agentes anabólicos



# Tratamientos anabólicos

- Basados en la acción anabólica de PTH
  - ▶ Teriparatida (hPTH 1-34)
  - ▶ PTH 1-84
  - ▶ PTHrP
  - ▶ Moduladores de los CasR
- Basados en la modulación de la vía Wnt y BMPs
  - ▶ Ac antiesclerostina
  - ▶ Antagonistas de Dkk1
  - ▶ Receptores solubles de activina
  - ▶ Inhibidores proteasoma en OB
- Otros
  - ▶ Ranelato de estroncio

# Tratamientos anabólicos en desarrollo:



# Tratamientos anabólicos

- Basados en la acción anabólica de PTH
  - ▶ Teriparatida (hPTH 1-34)
  - ▶ PTH 1-84
  - ▶ PTHrP
  - ▶ Moduladores de los CasR
- Basados en la modulación de la vía Wnt y BMPs
  - ▶ Ac antiesclerostina
  - ▶ Antagonistas de Dkk1
  - ▶ Receptores solubles de activina
  - ▶ Inhibidores proteasoma n OB
- Otros
  - ▶ Ranelato de estroncio

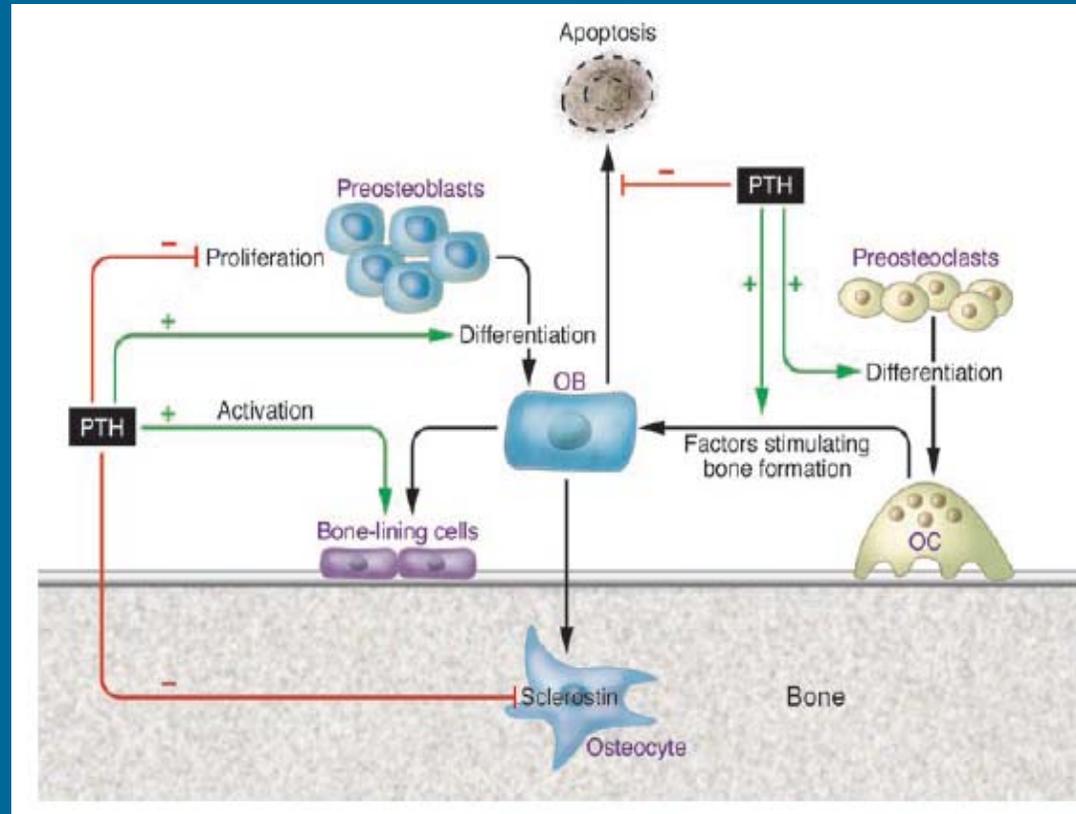
# Mecanismo anabólico de PTH

## EFFECTOS DIRECTOS SOBRE OSTEOLASTOS:

- Aumento proliferación de OB
- Disminuye apoptosis OB
- Aumenta síntesis IGF 1

## EFFECTOS INDIRECTOS:

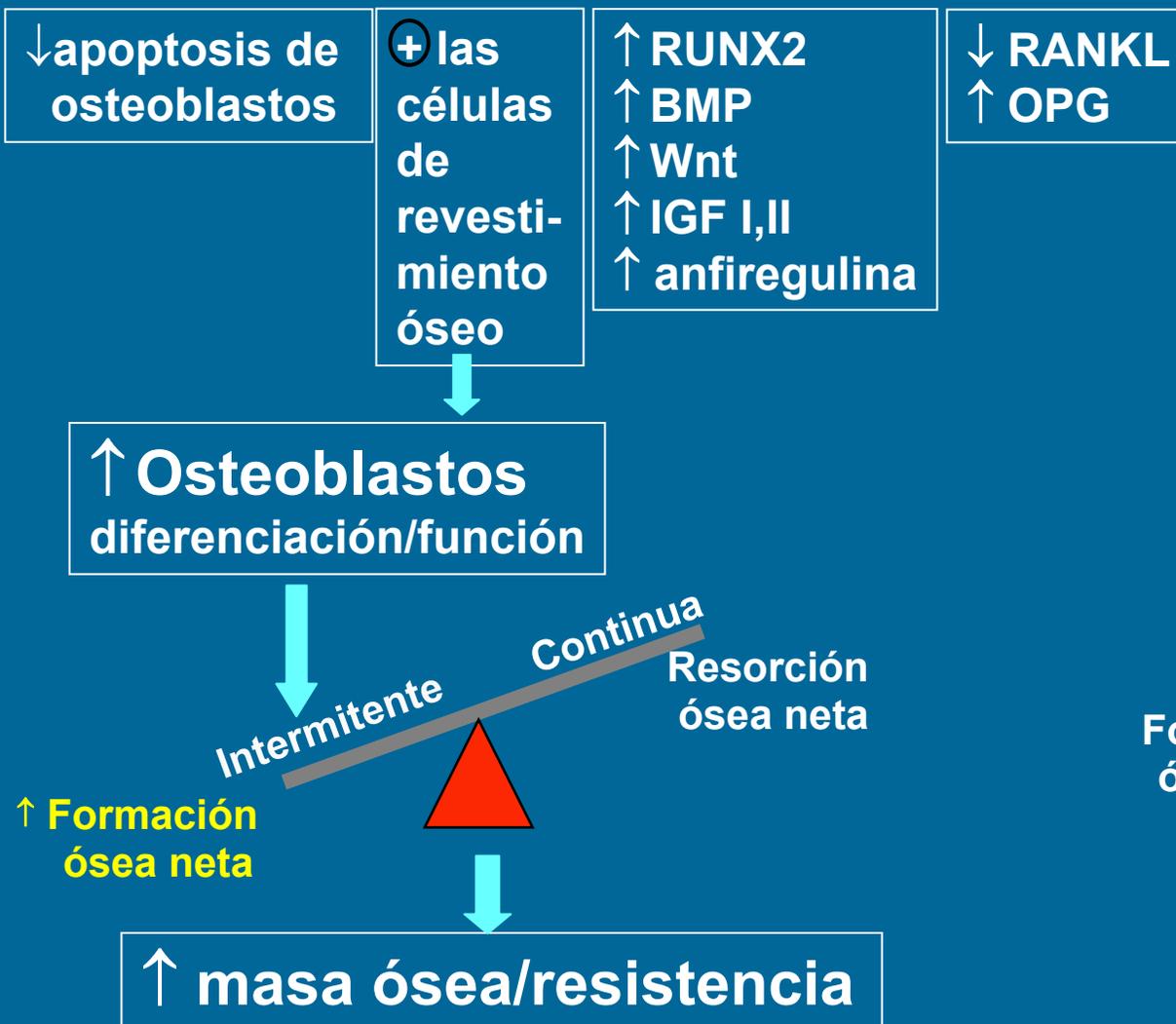
- Antagonista esclerostina
- Activación bone lining cells



# Mecanismo de acción: Efecto dual de la PTH

## EXPOSICIÓN CONTINUA VS DIARIA INTERMITENTE

### PTH intermitente<sup>1,2</sup>



### PTH continua<sup>3</sup>



1. Hock, y cols *J Musculoskel Neuron Interact* 2001;2:33-47.

2. Marx SJ. 2000. *N Engl J Med* 343:1863-1875.

3. Ma y cols *Endocrinology* 2001;142:4047-4054.

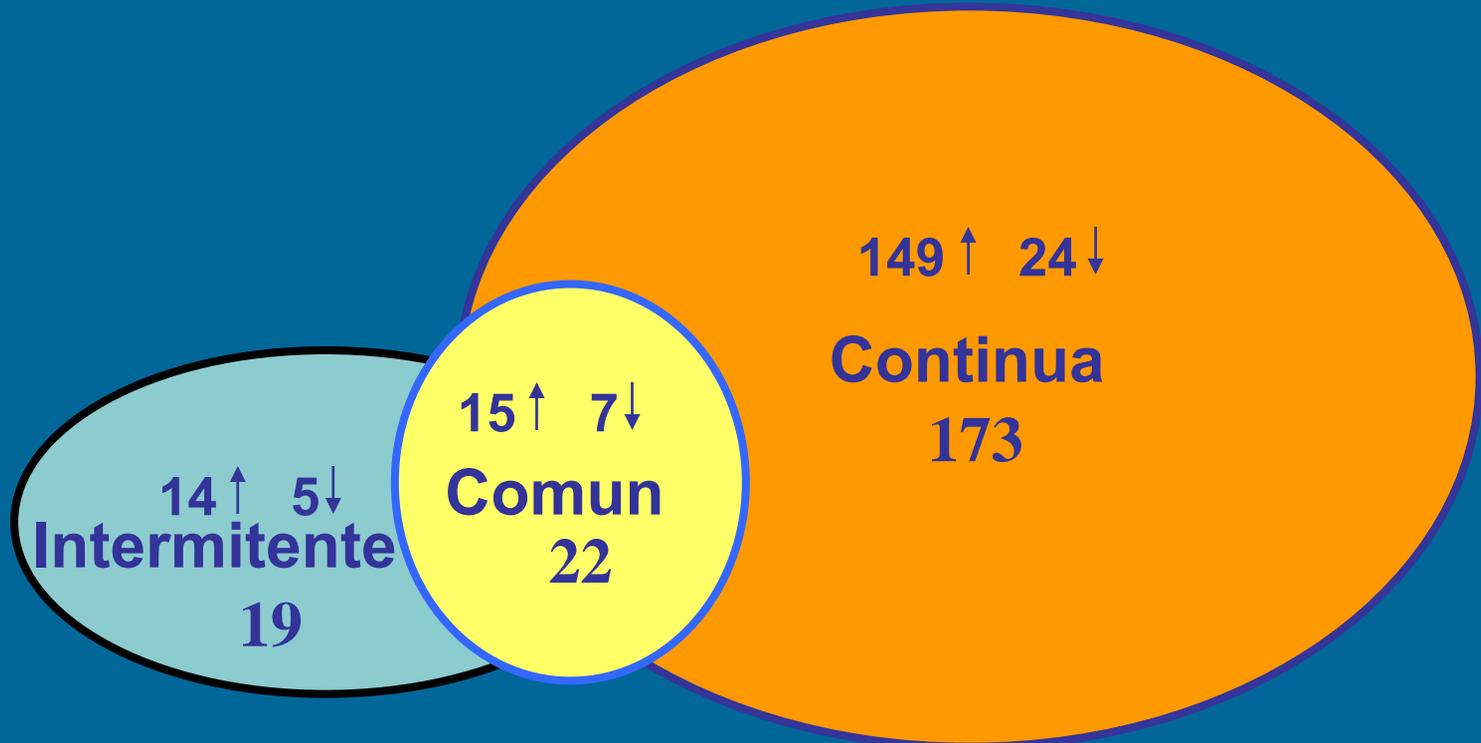
# PTH intermitente vs. continua:

## Gene Array Analisis

- PTH sc intermitente (una vez al dia) x 7 dias
- PTH continua implante osmótico x 7 dias



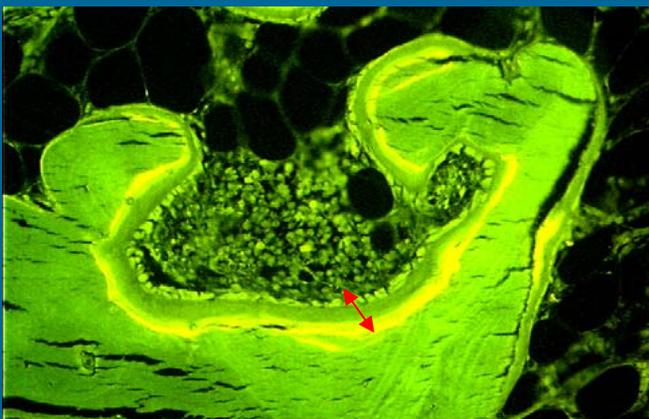
Numero de genes regulados ( ~4600 genes)



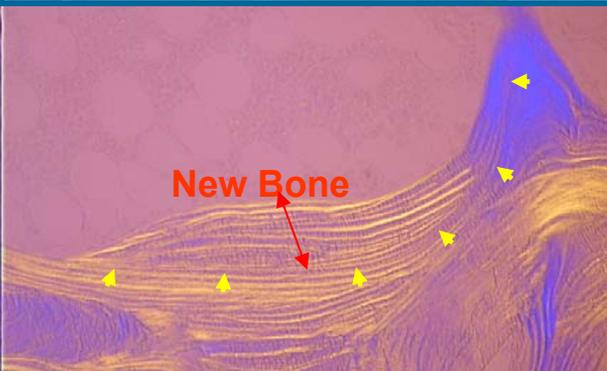
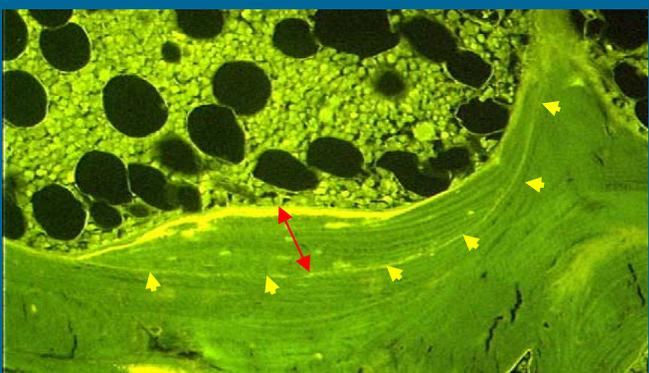
# Mecanismo de acción: Modelado/remodelado

*TPTD induce formación de hueso nuevo (modelación) en superficies inactivas*

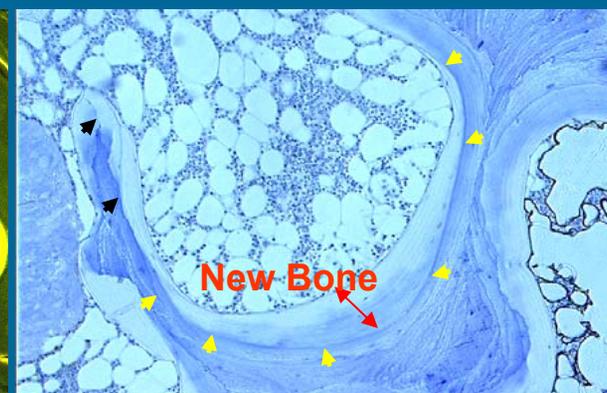
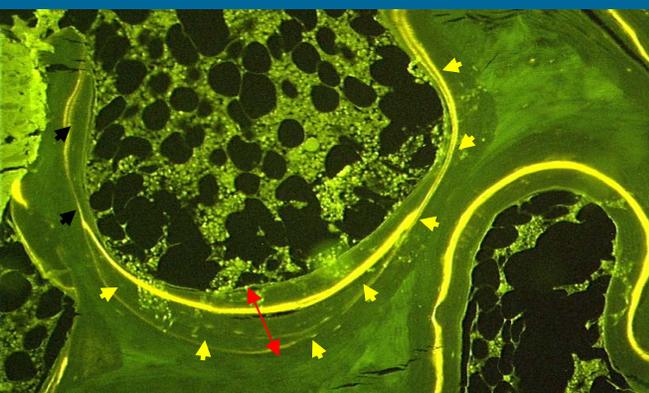
Osteona en remodelación



Osteona en modelación—  
formación de hueso nuevo



Mezcla de osteona en remodelación—  
modelación  
Formación prolongada en osteona en remodelación



# Mecanismo de acción: Marcadores óseos Enfoques para el Tratamiento de la Osteoporosis

## Tratamiento antirresortivo

- Actúa sobre los osteoclastos
  - Reduce el recambio óseo
  - Reduce las perforaciones trabeculares
  - Aumenta la densidad de mineralización
  - Reduce el riesgo de fractura

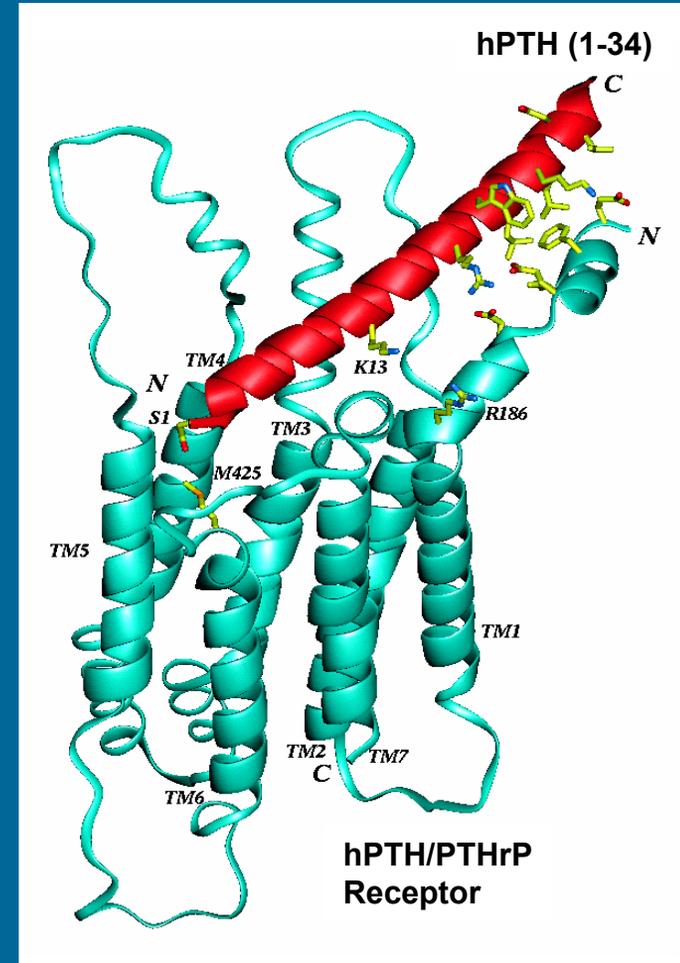
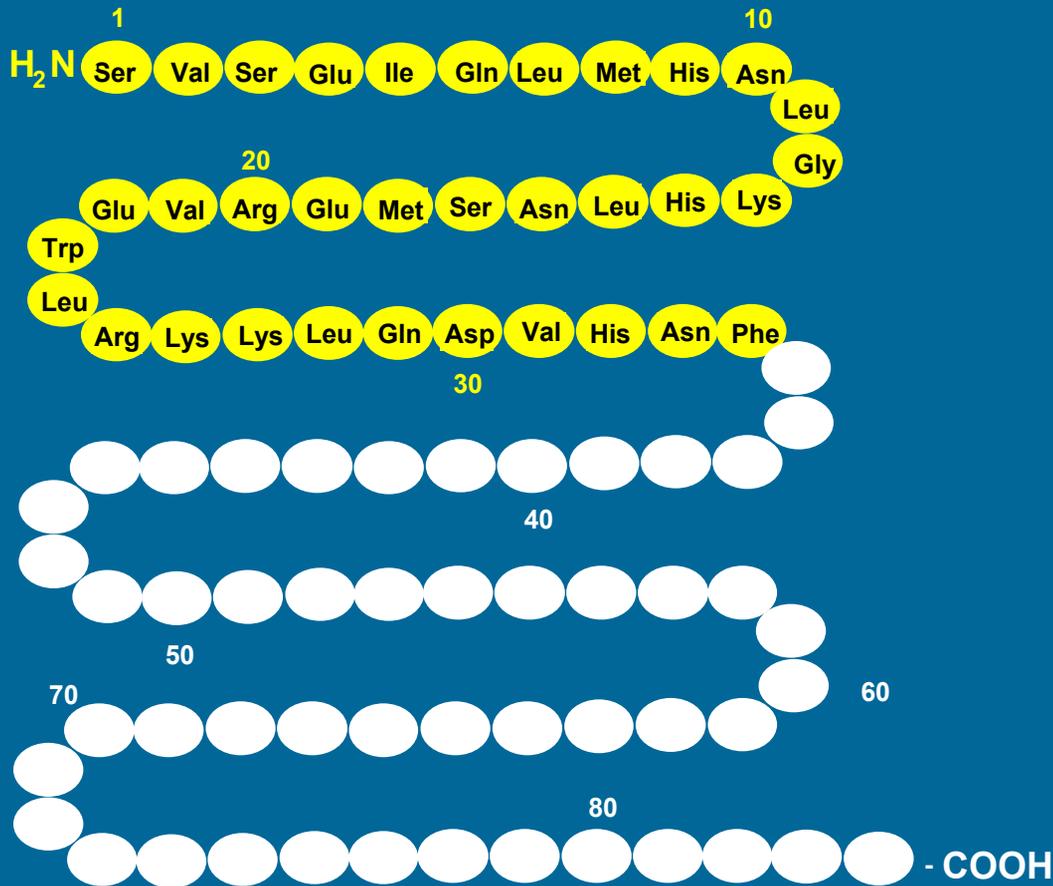


## Tratamiento formador de hueso

- Actúa sobre osteoblastos
  - Aumenta la formación ósea
  - Aumenta el volumen óseo
  - Restituye la microarquitectura esponjosa
  - Aumenta el espesor cortical y mejora la geometría cortical ósea
  - Reduce el riesgo de fracturas



# Hormona paratiroidea humana 1-34 [teriparatida] y PTH 1-84

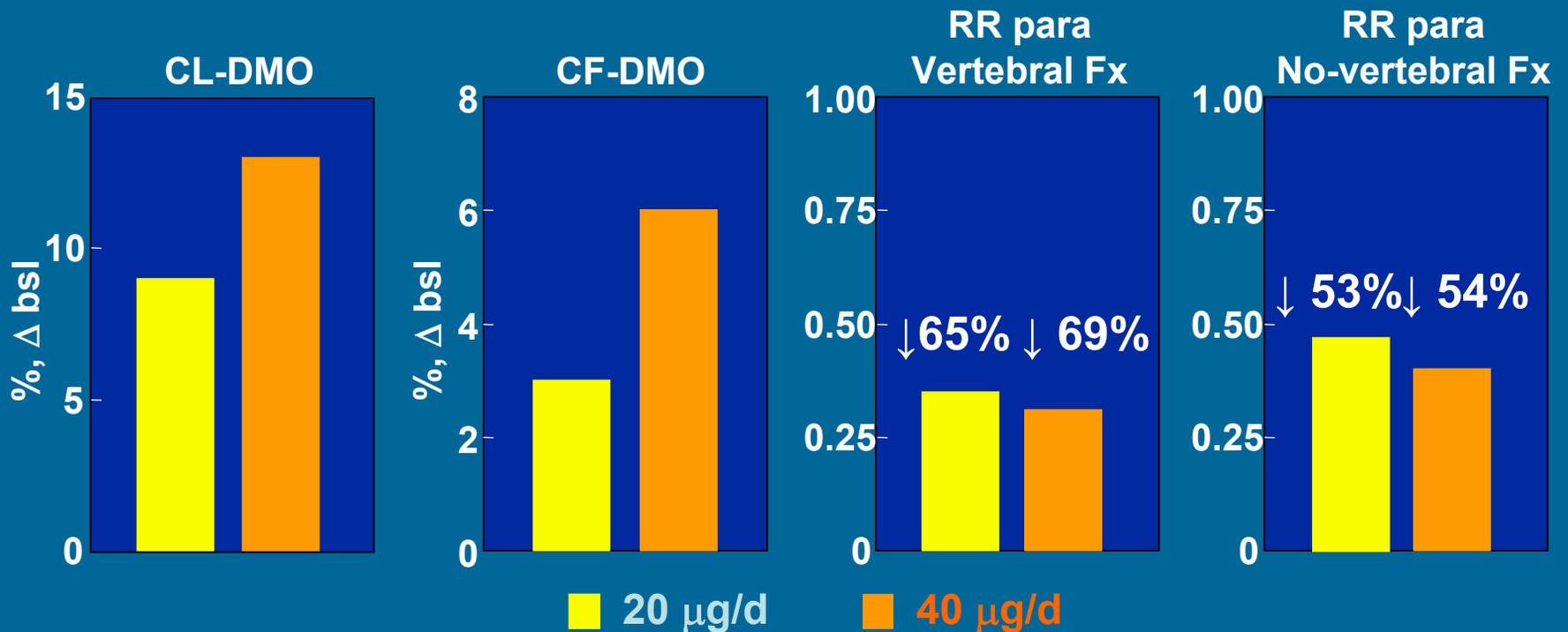


Niallet al., Proc Natl Acad Sci USA (1974);71:384

Jin et al. J Biol Chem (2000);35:27238

# TERIPARATIDA (hPTH [1-34]) EN OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA

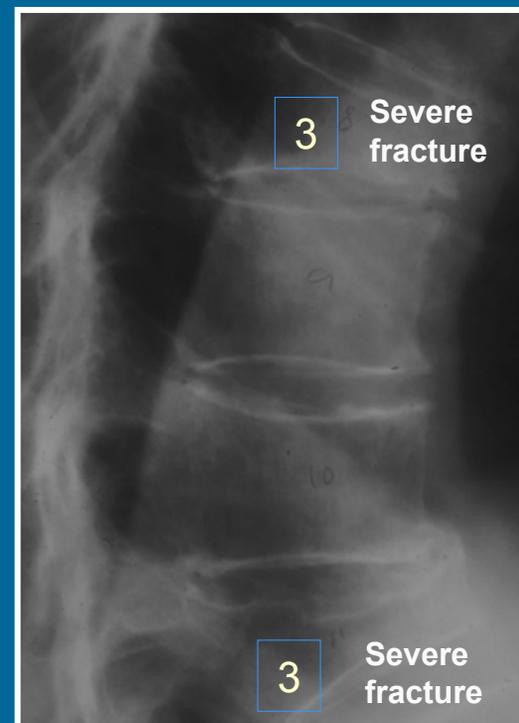
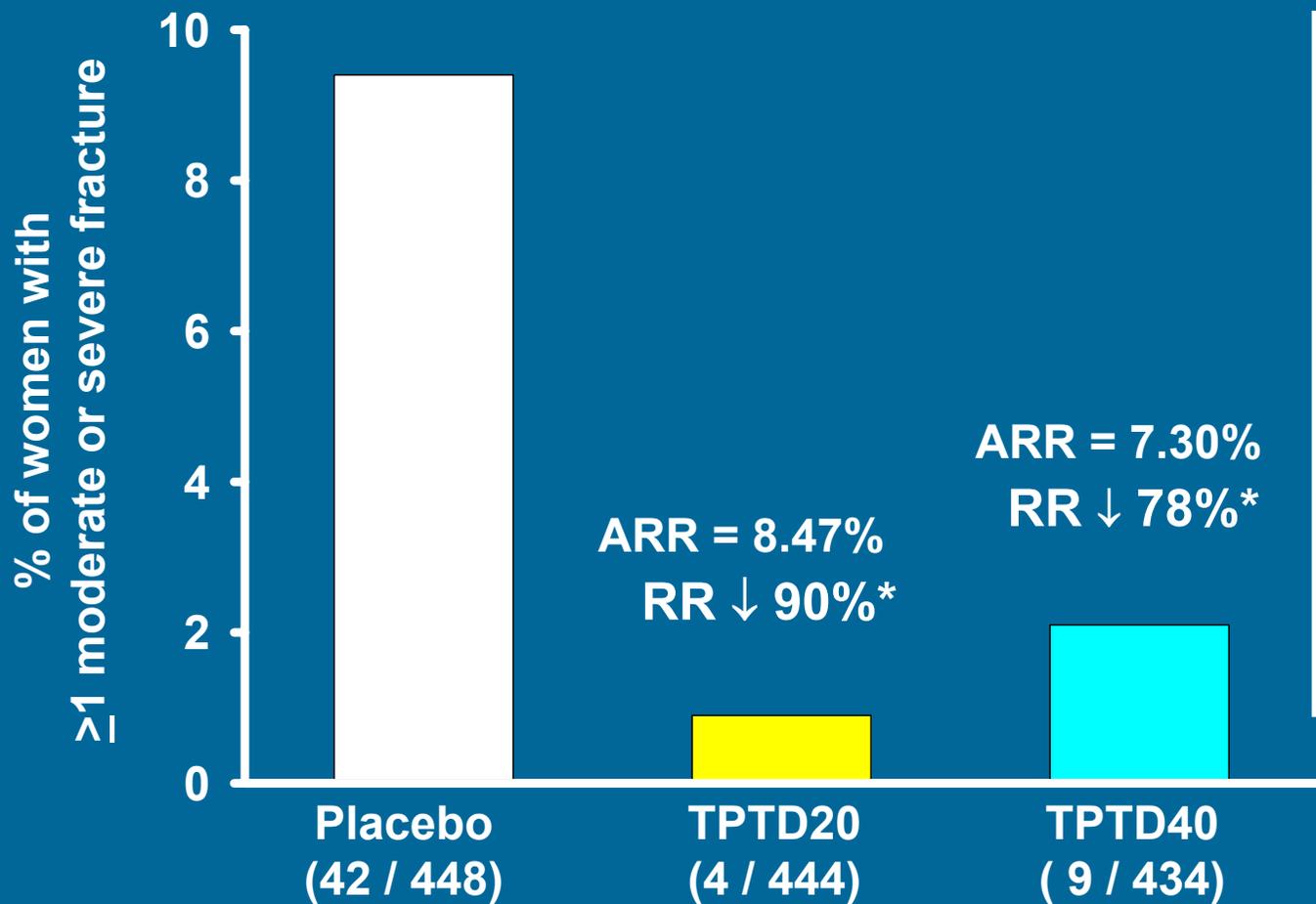
19 m. ECA de 1637 mujeres con OP postmenopáusica



En base a estos datos la FDA aprueba PTH (1-34) 20 µg/d para el Tx de la OP postmenopáusica en Nov 2002

# Fracture Prevention Trial

## Efecto de Teriparatida sobre el riesgo de fracturas vertebrales moderadas o severas



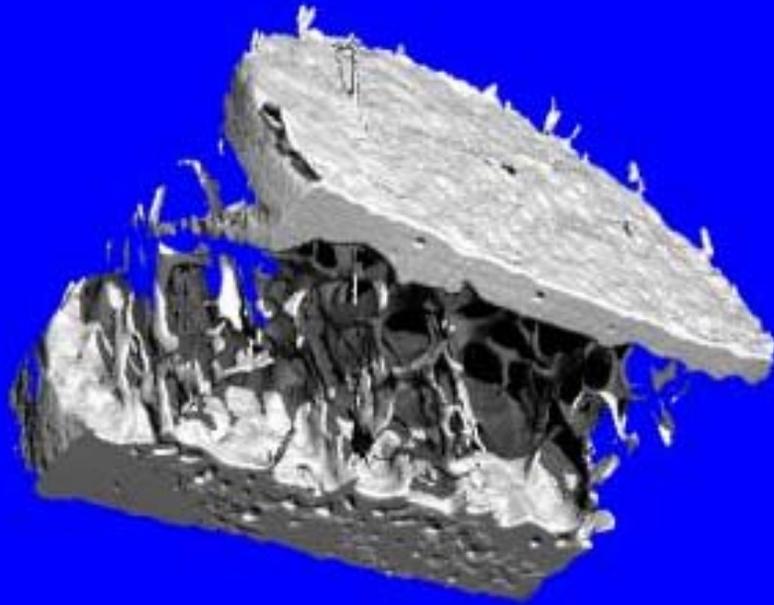
\*P <0.001 vs. placebo

RR = relative risk vs. Placebo

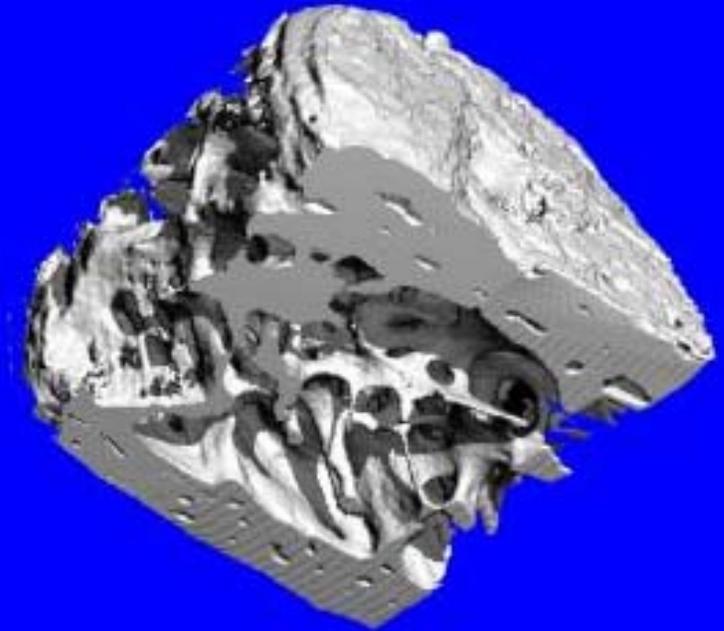
ARR = absolute risk reduction

# Calidad Ósea

## Teriparatida 20 µg/día mejora la microarquitectura ósea



Basal



Jiang UCSF

Mujer, edad: 65 años

Seguimiento

Duración de la tratamiento: 637 días (aprox. 21 meses)

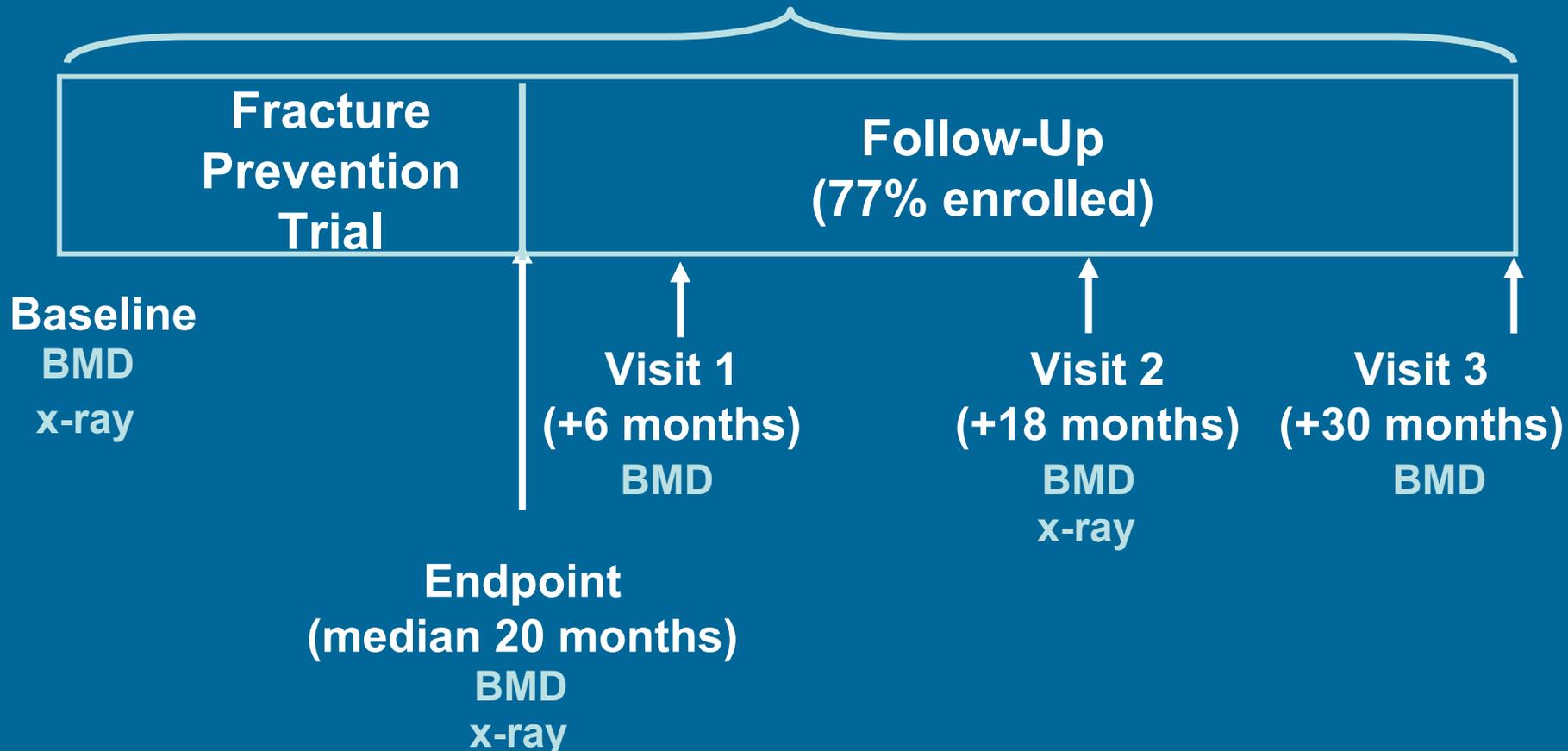
Cambio de DMO :

⇒Columna Lumbar: +7,4% (media de grupo =  $9,7 \pm 7,4\%$ )

⇒Cadera Total: +5,2% (media de grupo =  $2,6 \pm 4,9\%$ )

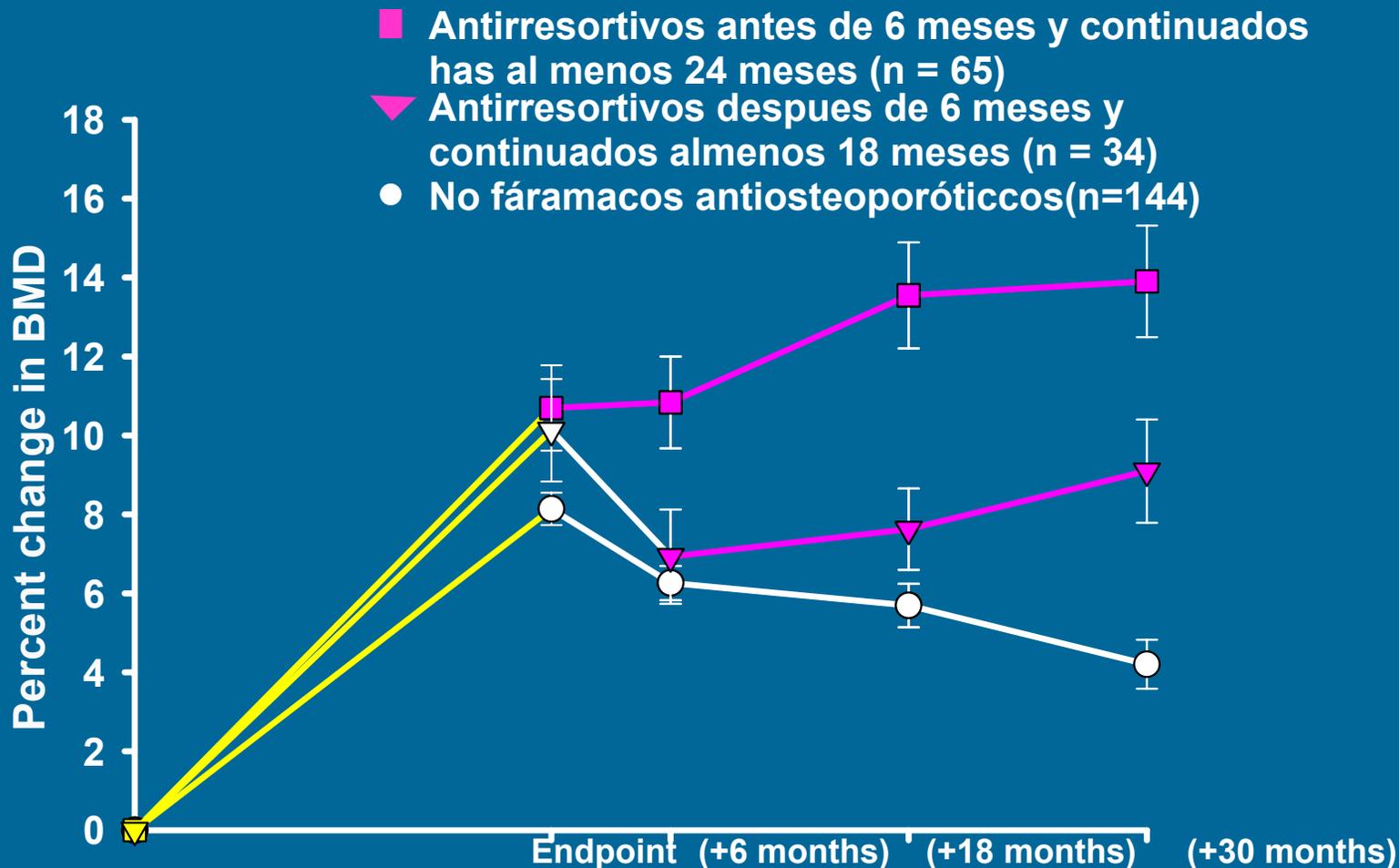
# Fracture Prevention Trial Follow-up Study

Período total de seguimiento (mediana): 50 meses



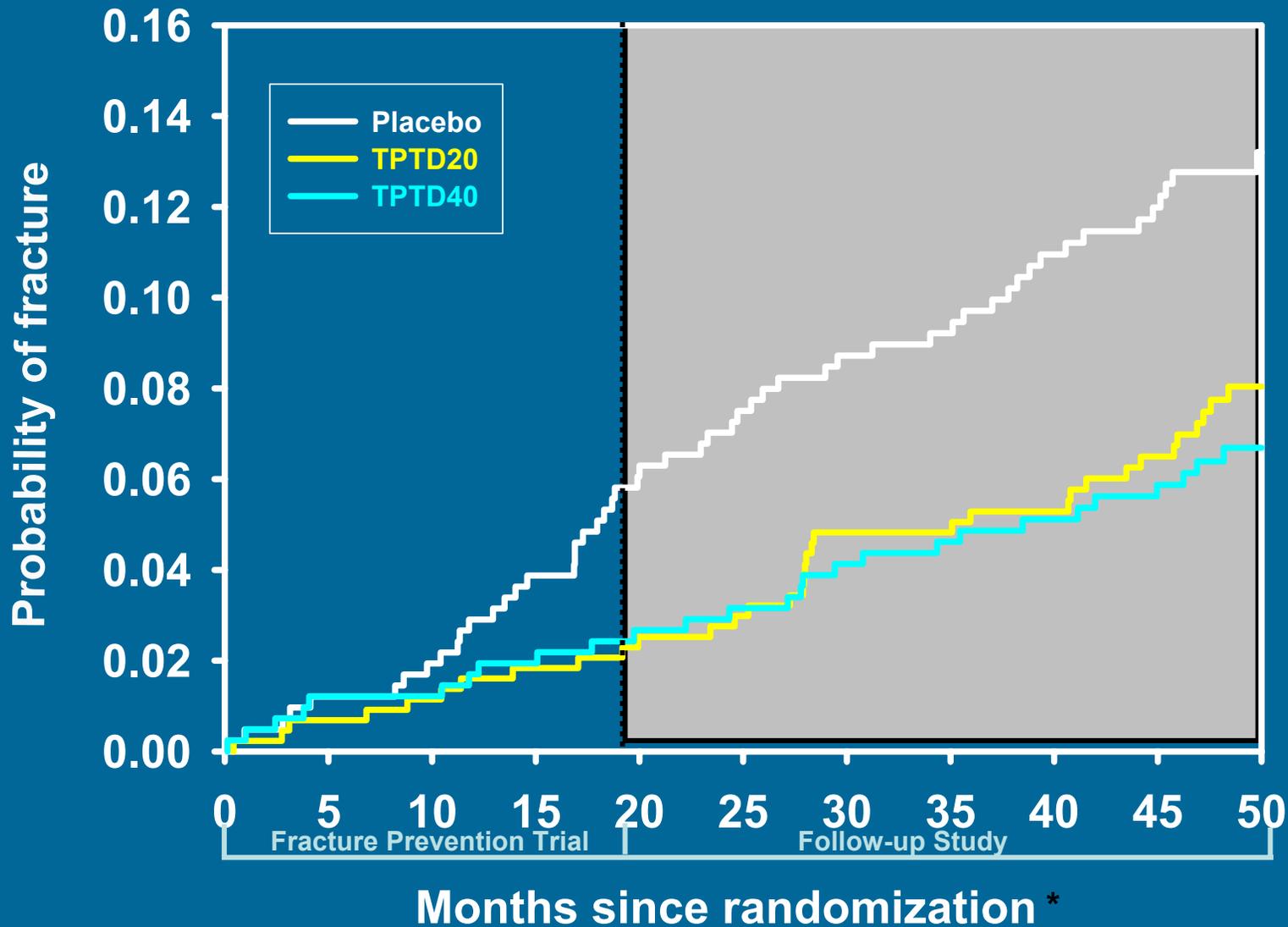
# DMO columna lumbar

## Tratamiento con antirresortivo tras teriparatida Fracture Prevention Trial Follow-up Study



# Fracture Prevention Trial Follow-up Study

## Curvas de Kaplan-Meier para fracturas no vertebrales



\*Shown up to a median follow-up of 50 months  
Log rank P-value = 0.009

# Effects of Two Years of Daily Teriparatide Treatment on BMD in Postmenopausal Women With Severe Osteoporosis With and Without Prior Antiresorptive Treatment\*

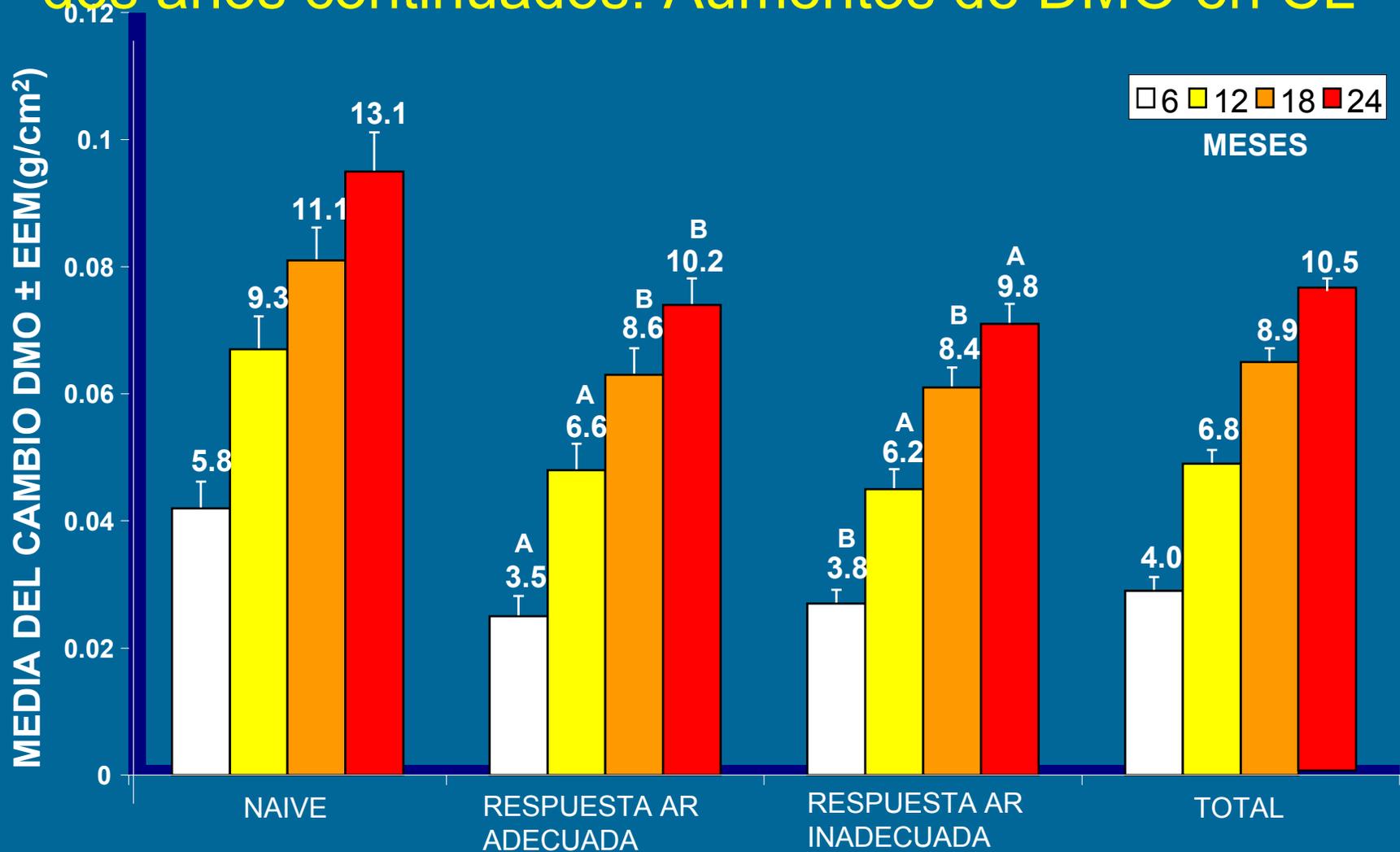
Barbara M Obermayer-Pietsch,<sup>1</sup> Fernando Marin,<sup>2</sup> Eugene V McCloskey,<sup>3</sup> Peyman Hadji,<sup>4</sup> Jordi Farrerons,<sup>5</sup> Steven Boonen,<sup>6</sup> Maurice Audran,<sup>7</sup> Clare Barker,<sup>2</sup> Athanasios D Anastasilakis,<sup>8</sup> William D Fraser,<sup>9</sup> and Thomas Nickelsen<sup>2</sup> for the EUROFORS Investigators

**J Bone Miner Res 2008;23:1591–1600**

# EUROFORS: Descripción del estudio

- 503 mujeres posmenopáusicas recibieron Teriparatida durante 24 meses.
  - 3 grupos según tratamiento antirresortivo previo recibido:
    - ▶ Sin tratamiento (n=84)
    - ▶ Pretratadas y sin evidencia de fracaso terapéutico (n=134)
    - ▶ Pretratadas y con fracaso terapéutico (n=285)

# EUROFORS Tratamiento con Teriparatida durante dos años continuados: Aumentos de DMO en CL



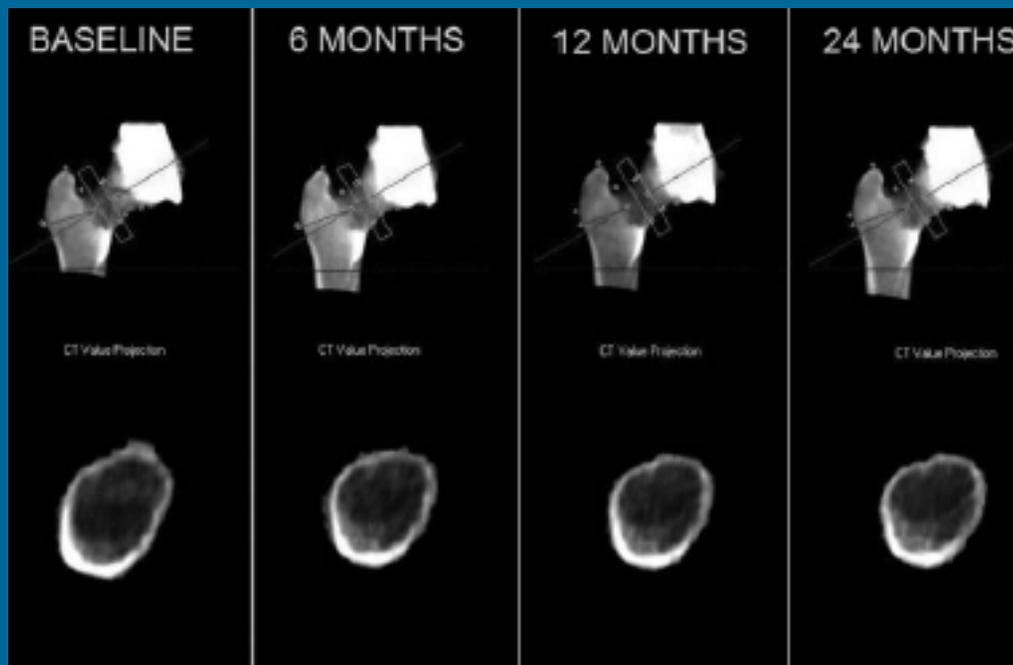
TODOS LOS CAMBIOS :  $p < 0.001$  VS BASAL

A  $p < 0.001$  VS NAIVE

B  $p < 0.01$  VS NAIVE

## Quantitative Computed Tomographic Assessment of the Effects of 24 Months of Teriparatide Treatment on 3D Femoral Neck Bone Distribution, Geometry, and Bone Strength: Results From the EUROFORS Study

Jan Borggreffe,<sup>1</sup> Christian Graeff,<sup>1</sup> Thomas N Nickelsen,<sup>2</sup> Fernando Marin,<sup>2</sup> and Claus C Glüer<sup>2</sup>



**Conclusion:** el tratamiento continuado con TPTD durante 24 meses mejora los parámetros de resistencia ósea en CF

# **Tratamiento con teriparatida (rhPTH 1-34) en osteoporosis del varón**

# Ensayo con teriparatida en hombres: Diseño del estudio

- Ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo
- 37 centros de 11 países
- 437 varones con:
  - - osteoporosis idiopática (223)
  - - osteoporosis hipogonadal (214)
- Índice T de la columna vertebral o de la cadera < -2 DE

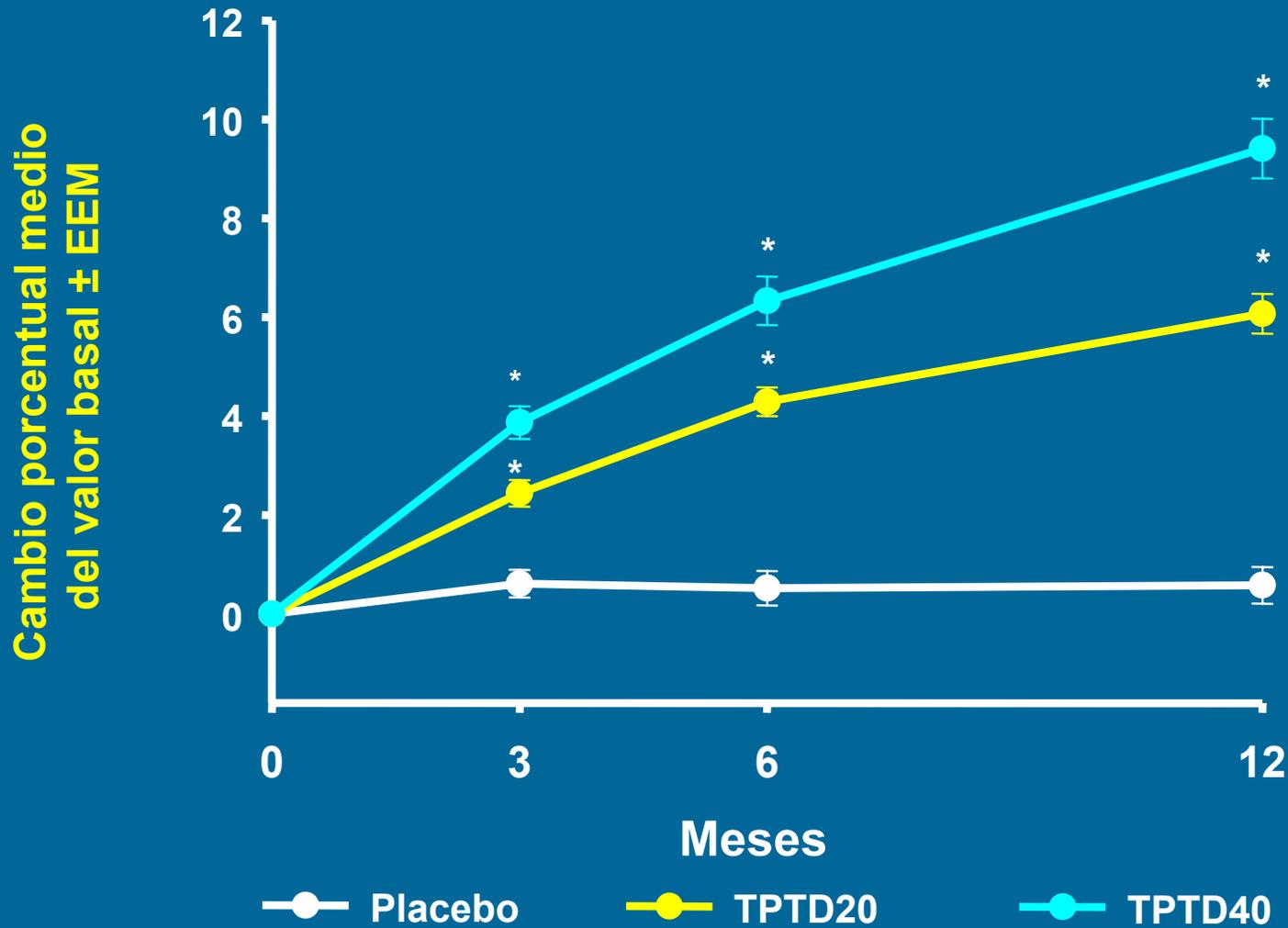
## Tratamiento

- aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego
- 20 µg de teriparatida, 40 µg de teriparatida o placebo en una autoinyección subcutánea diaria
- suplementos de calcio (1000 mg/día) y vitamina D (400 - 1200 UI)

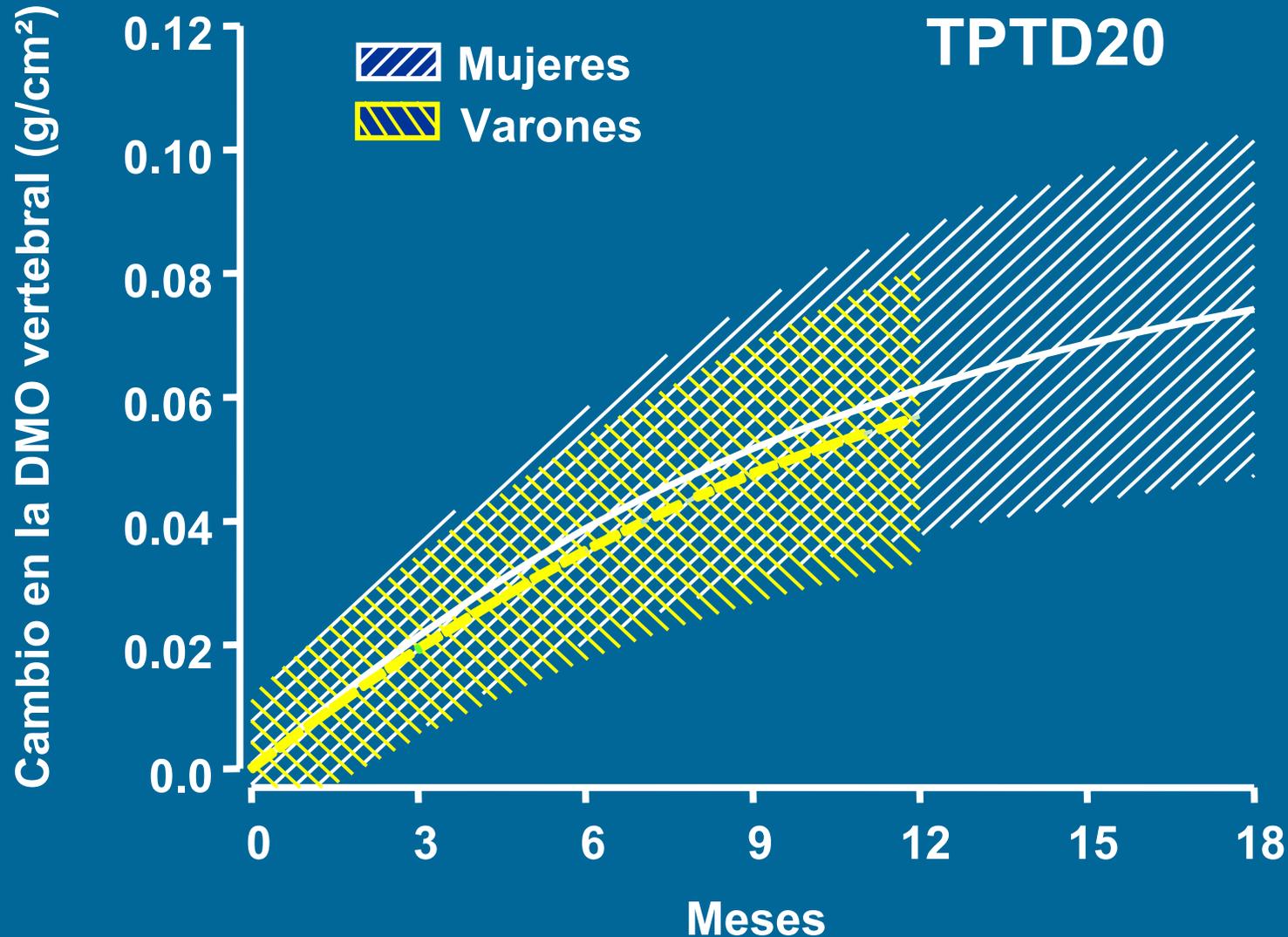
El tratamiento se interrumpió prematuramente tras una mediana de 11 meses

# Ensayo con teriparatida en varones

## Efectos sobre la DMOO lumbar

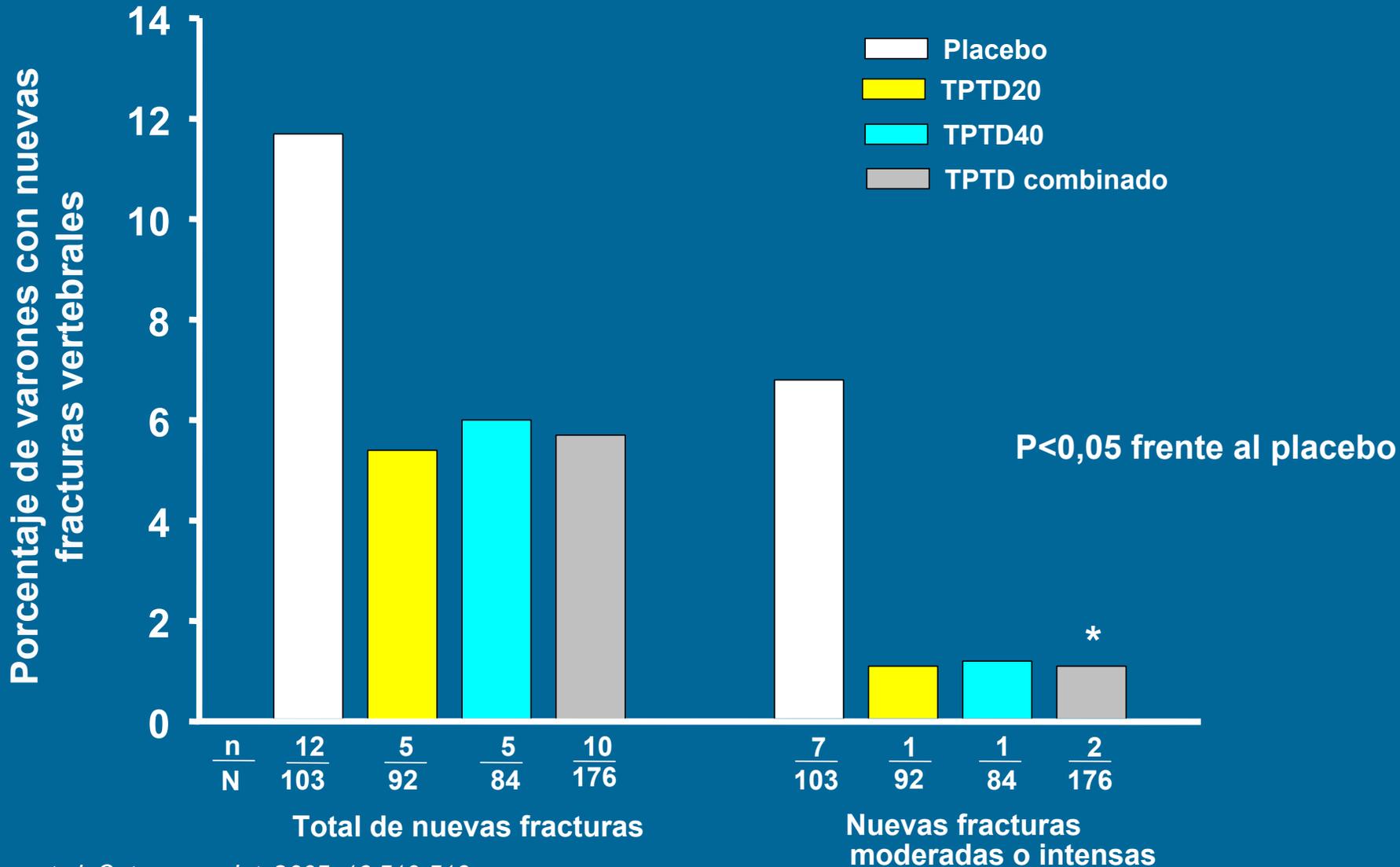


# Cambios en la DMO vertebral de mujeres y varones



# Incidencia de nuevas fracturas vertebrales de todos los varones (n=279)

Desde el periodo basal hasta los 18 meses de seguimiento



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

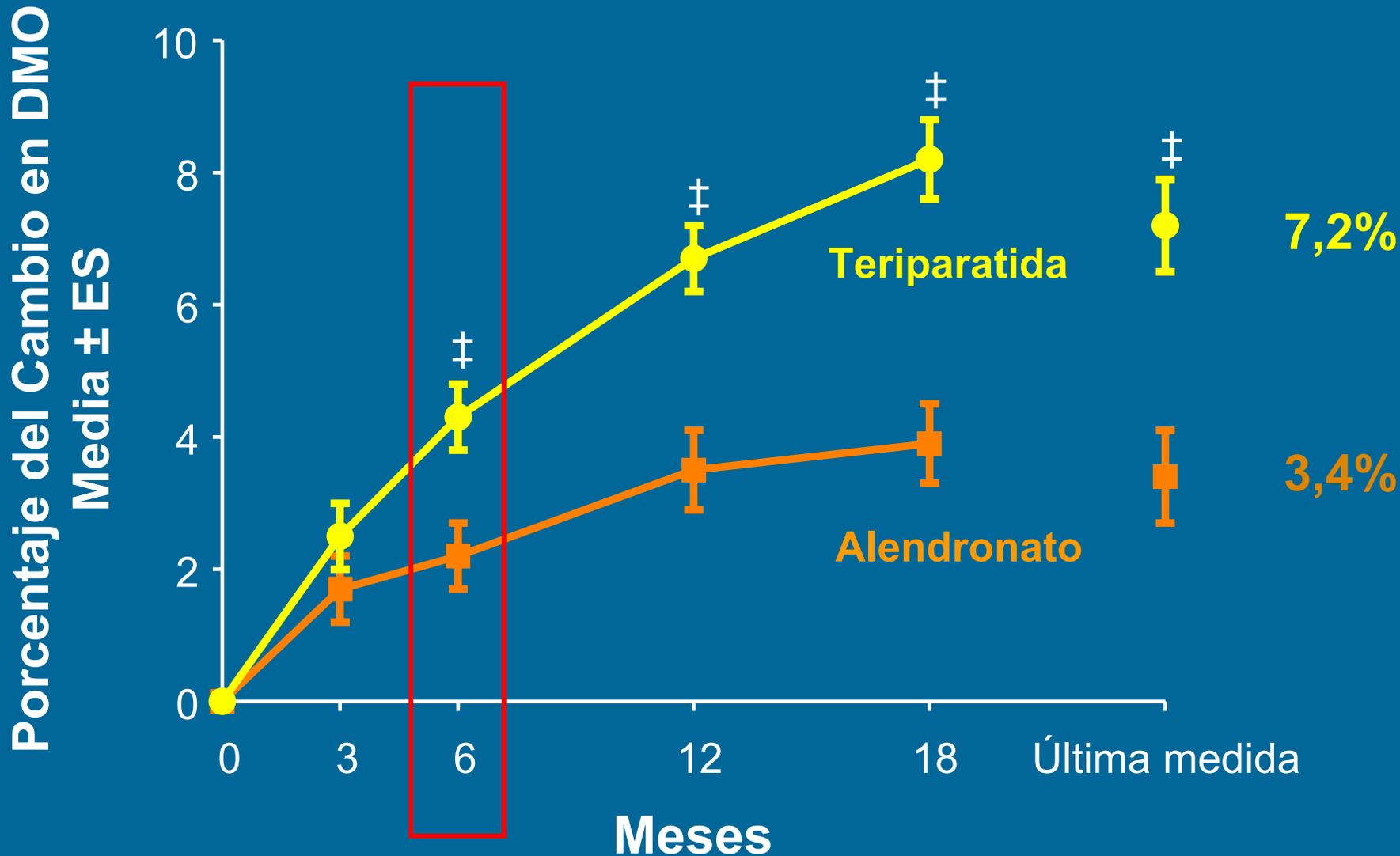
Kenneth G. Saag, M.D., Elizabeth Shane, M.D., Steven Boonen, M.D., Ph.D.,  
Fernando Marín, M.D., David W. Donley, Ph.D., Kathleen A. Taylor, Ph.D.,  
Gail P. Dalsky, Ph.D., and Robert Marcus, M.D.

**N Engl J Med 2007;357:2028-39.**

# Método

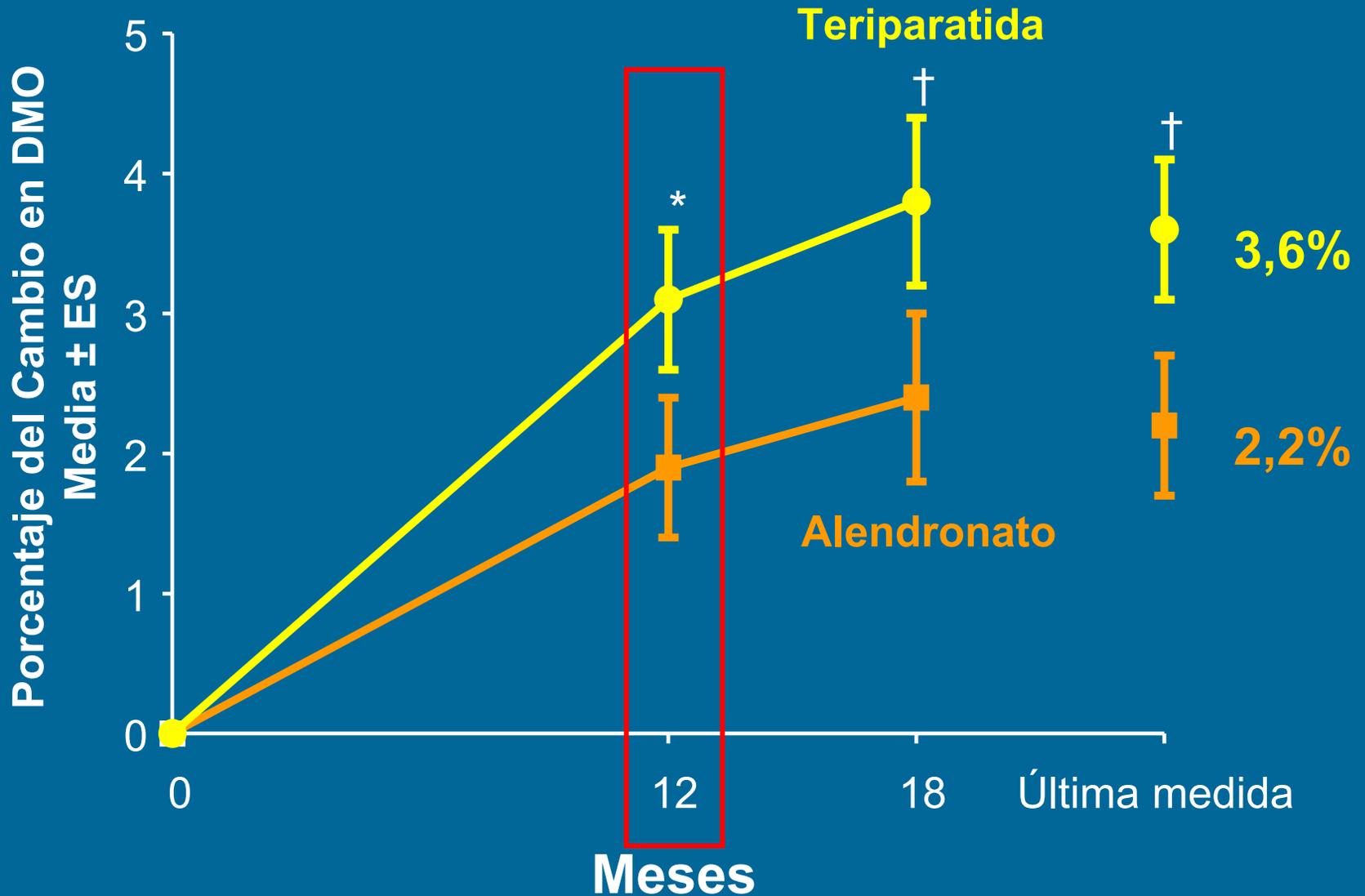
- Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con comparador activo y controlado (76 centros)
- Hombres (n=83) y Mujeres (n=345) de edad  $\geq 21$  años
  - $\geq 5$  mg/d de equivalente de prednisona durante  $\geq 3$  meses antes del cribado.
  - Columna lumbar, cadera total o cuello femoral con T-score  $\leq -2.0$  ó  $\leq -1.0$  con  $\geq 1$  fractura por fragilidad.
- Pacientes aleatorizados a:
  - Teriparatida inyectable 20  $\mu$ g/d más placebo vía oral O
  - Alendronato vía oral 10 mg/d más placebo inyectable
- Todos los pacientes recibieron 1000 mg/d de Calcio y 800 UI/d de vitamina D

# DMO en Columna Lumbar



Alendronato N=	195	184	173	159	148	195
Teriparatida N=	198	183	178	170	156	198

# DMO en Cadera Total



Alendronato N= 176  
Teriparatida N= 185

157  
167

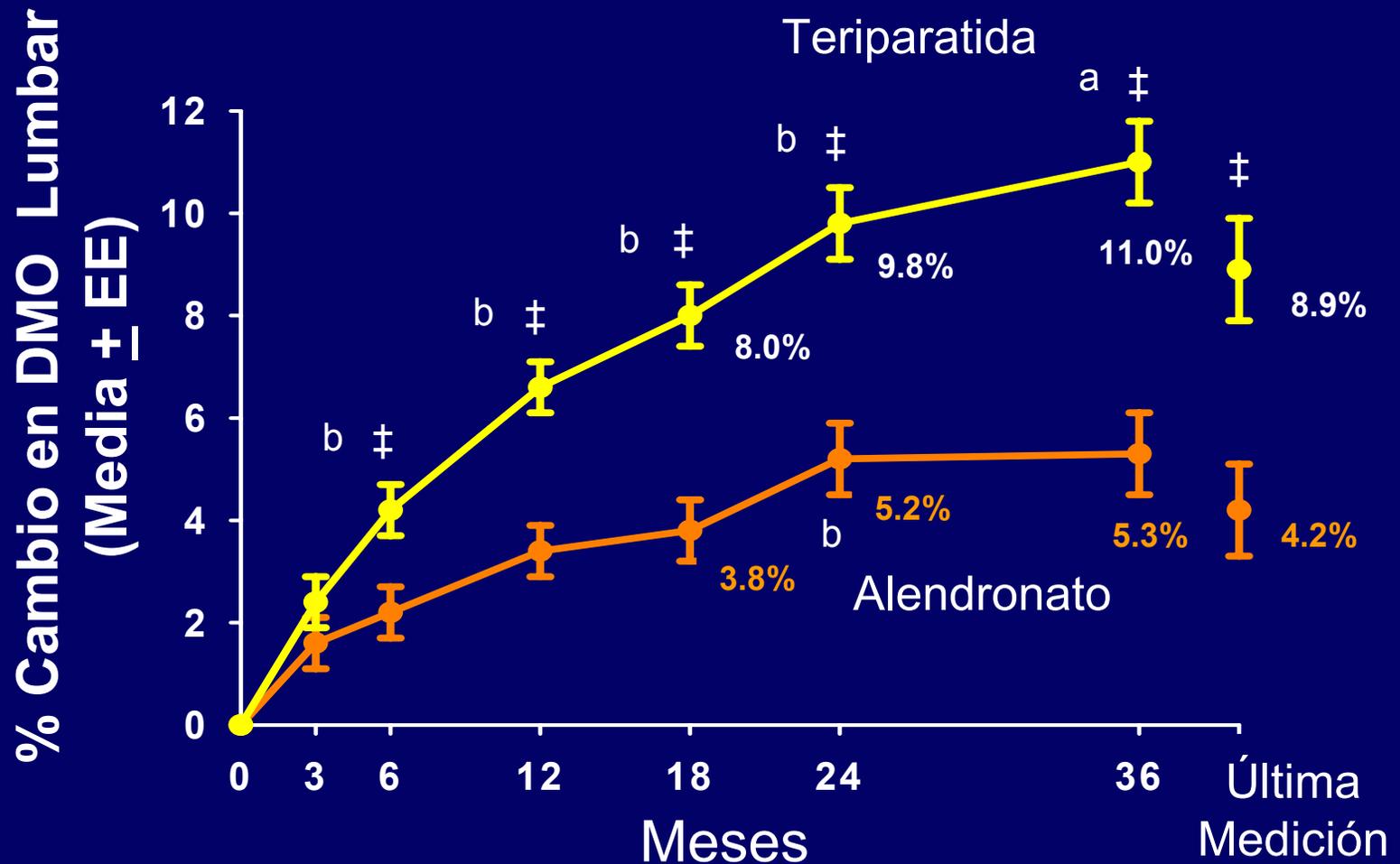
144  
156

176  
185

# Número de Pacientes con Nuevas Fracturas Vertebrales y no Vertebrales

	Alendronato	Teriparatida	Valor P
Vertebrales radiográficas	<b>10</b> /165 (6.1%)	<b>1</b> /171 (0.6%)	0.004
Vertebrales clínicas	3/165 (1.8%)	0/171 (0%)	0.07
No vertebrales	8/214 (3.7%)	12/214 (5.6%)	0.362
No vertebrales por fragilidad	3/214 (1.4%)	5/214 (2.3%)	0.455

# DMO de columna lumbar (36 meses)



# FRACTURAS VERTEBRALES (36 meses)

Fracturas	Alendronato (n=169)*	Teriparatida (n=173)*	P-valor
Radiográficas Vertebrales	13 (7.7%)	3 (1.7%)	0.007
Vertebrales Clínicas**	4 (2.4%)	0	0.037
Leves	7 (4.1%)	1 (0.6%)	0.026
Moderadas	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0.963
Graves	4 (2.4%)	0	0.039

# Resultados con PTH 1-84: Estudio TOP

**Annals of Internal Medicine**

ARTICLE

## Effect of Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-84) on Vertebral Fracture and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis

A Randomized Trial

Susan L. Greenspan, MD; Henry G. Bone, MD; Mark P. Ettinger, MD; David A. Hanley, MD; Robert Lindsay, MD; Jose R. Zanchetta, MD; Consuelo M. Blosch, MD; Annette L. Mathisen, PhD; Stephen A. Morris, MD; and Thomas B. Marriott, PhD, for the Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group\*

Efecto de la Hormona Paratiroidea Recombinante Humana, PTH (1-84), en Fracturas Vertebrales y en la Densidad Mineral Ósea de Mujeres Postmenopáusicas con Osteoporosis

Susan Greenspan et al. *Annals of Internal Medicine* 2007;146:326-339

# Estudio TOP

## Treatment of Osteoporosis with PTH

### Pacientes

- 2532 ♀
- Osteoporosis postmenopáusica
- DMO baja en cadera o columna lumbar, de acuerdo con:
  - Si 45-54 años  
T-score  $\leq -3.0$  o  
T-score  $\leq -2.5$  + fractura
  - Si >55 años  
T-score  $\leq -2.5$  o  
T-score  $\leq -2.0$  + fractura

700 mg/Ca<sup>2+</sup>  
400 UI vit D

Pbo (n= 1246)

PTH (1-84) 100 µg

(n=1286)

2 sem

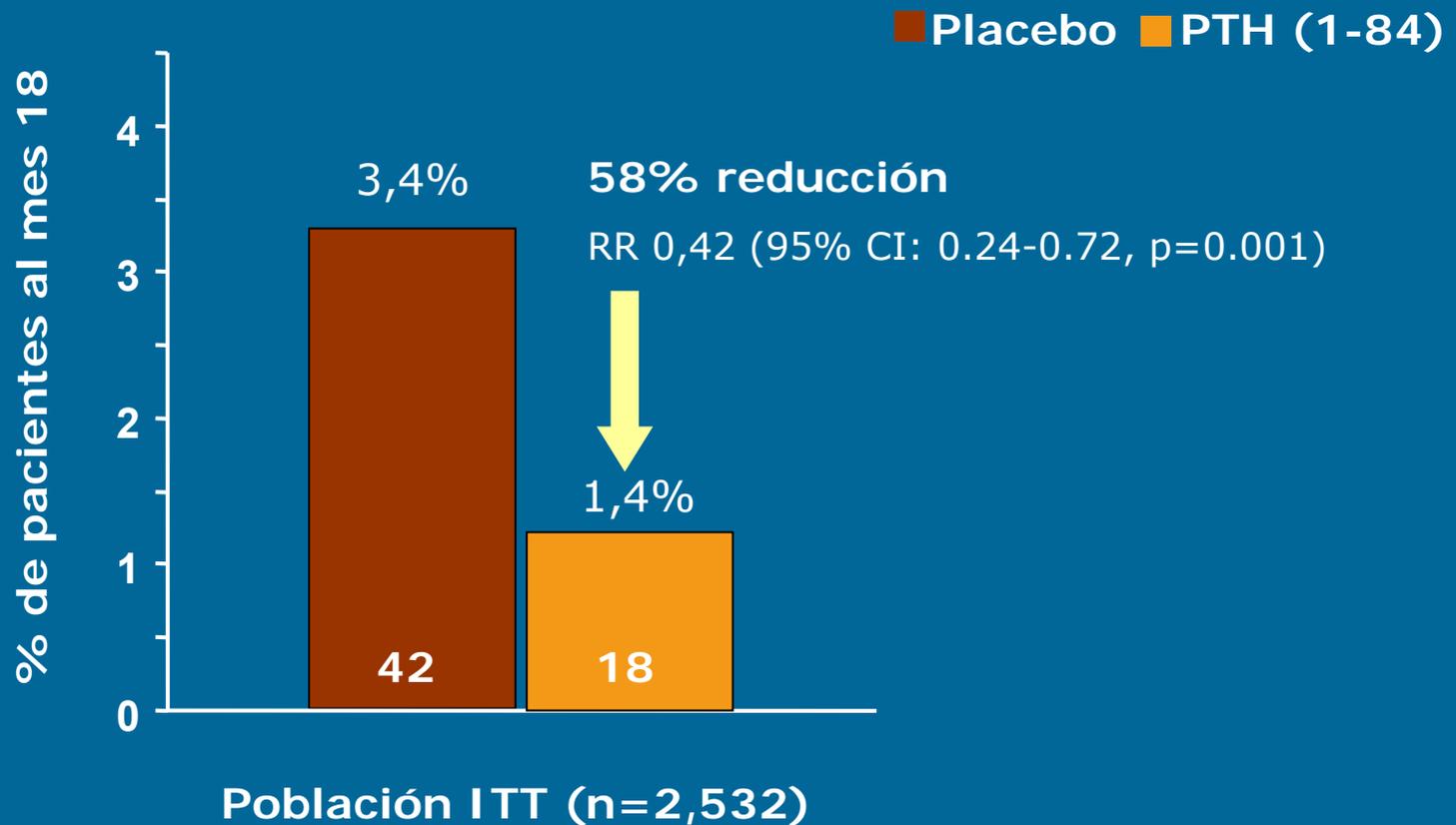
18 meses

### Objetivos y parámetros

- Variable principal de eficacia:  
Fracturas vertebrales nuevas o empeoramiento
- Variabes secundarias:
  - DMO por DEXA total, columna lumbar, fémur y radio distal
  - Cambios calidad hueso
  - Marcadores remodelado óseo
  - Biopsia cresta ilíaca

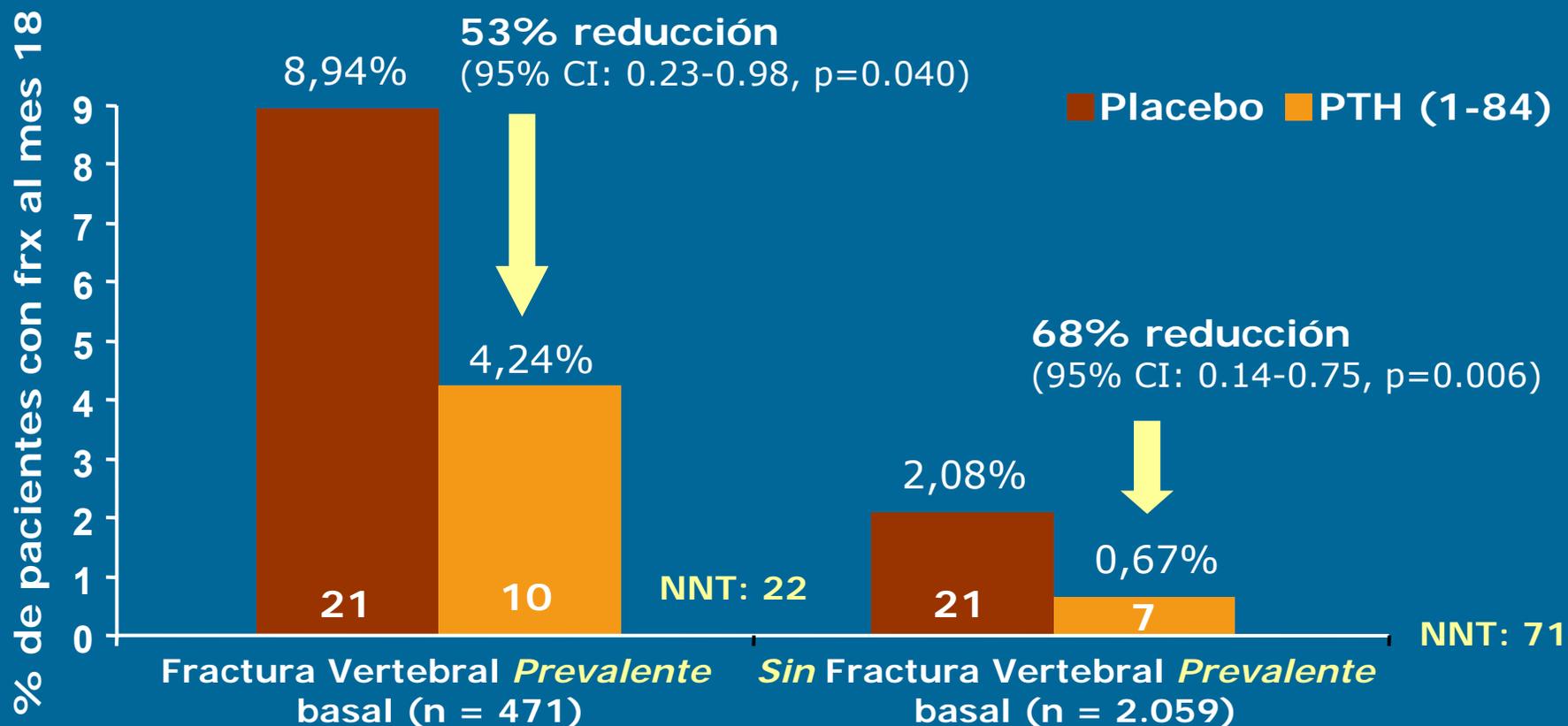
Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble-ciego, comparativo con placebo

# Reducción de fracturas vertebrales con PTH 1-84: Estudio TOP

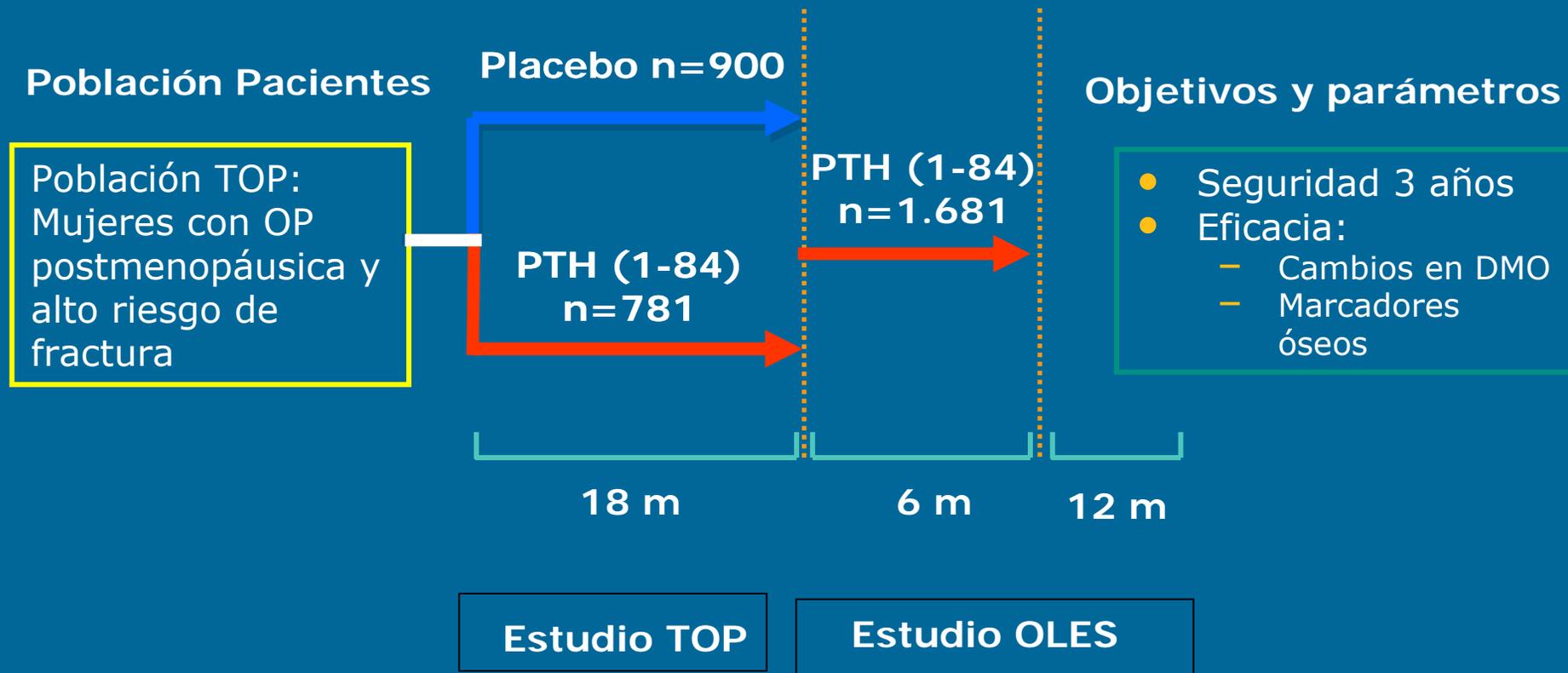


# Estudio TOP:

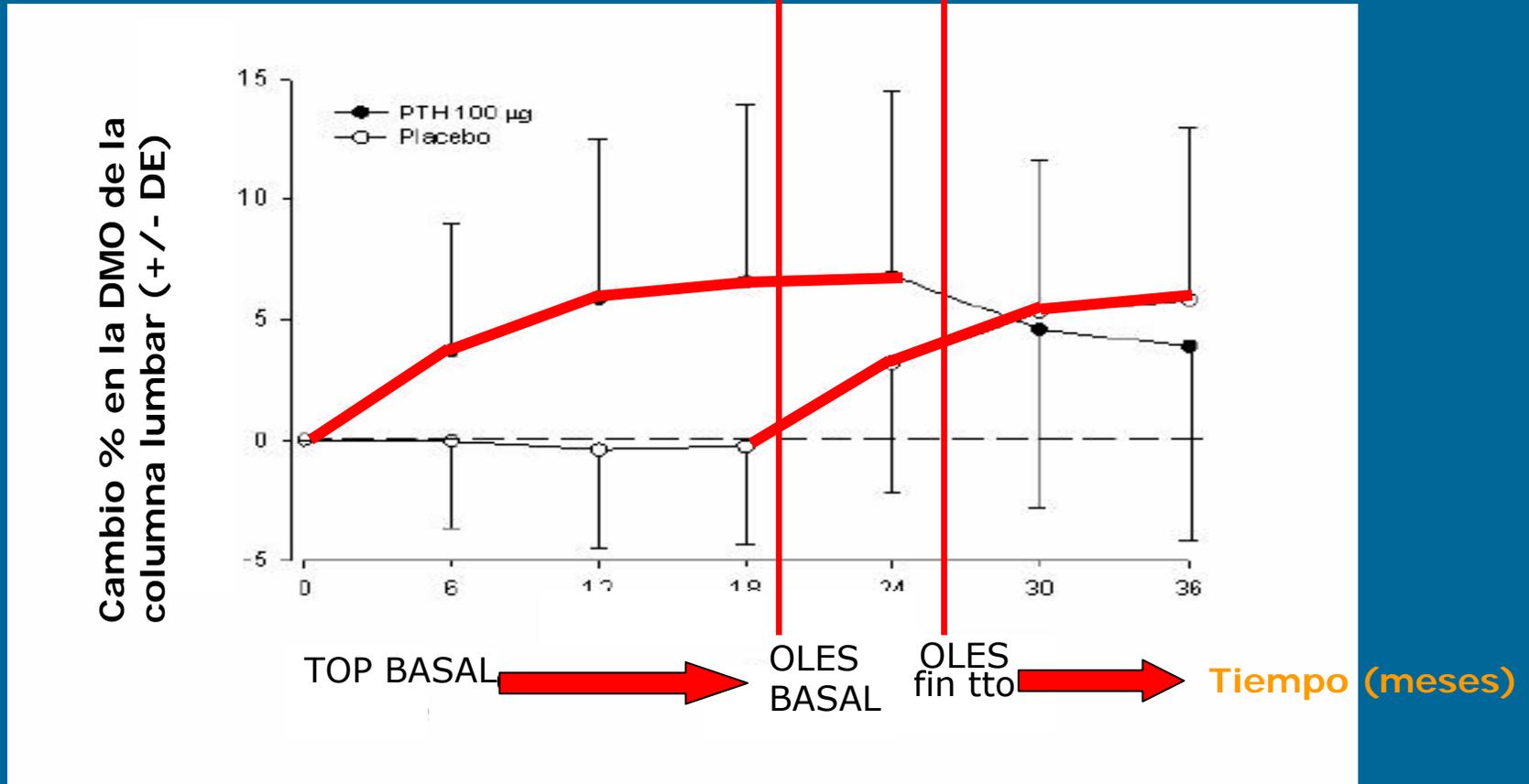
## Comparación subgrupos con/sin fracturas previas Reducción fracturas vertebrales



# Estudio OLES: Extensión abierta de 24 meses de eficacia y seguridad en pacientes del estudio TOP



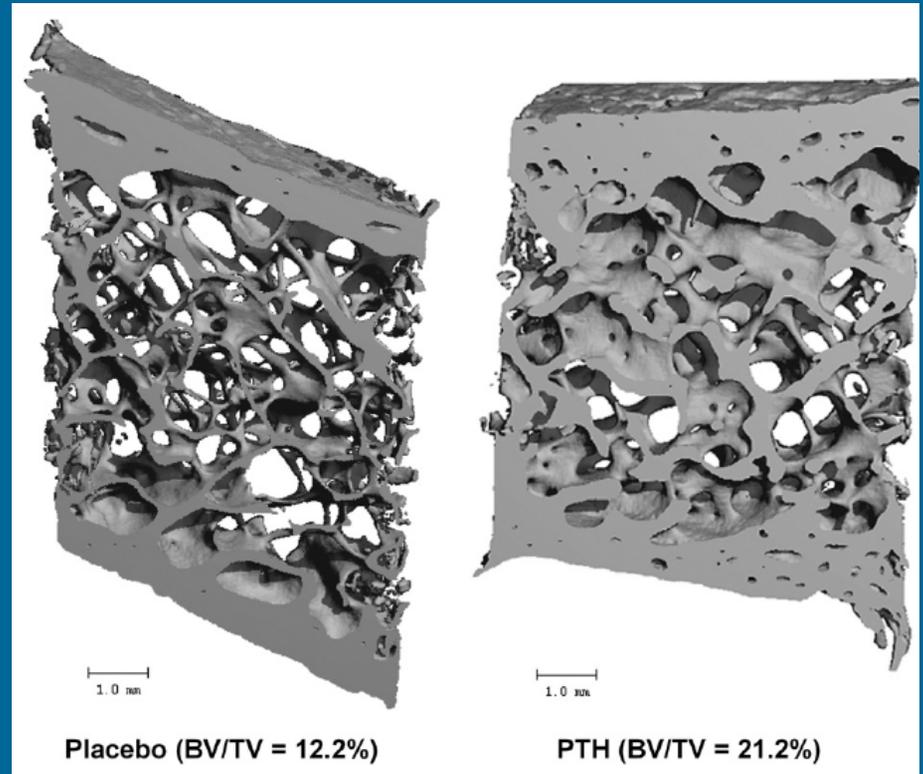
# Estudio OLES: Resultados



Cambios medios desde el periodo basal en la DMO de la columna lumbar en el estudio TOP y datos preliminares del estudio OLES

# Mejoría de la estructura ósea con PTH 1-84

- > Volumen óseo
- > nº trabéculas
- < Separación trabecular
- Mejor conectividad y resistencia

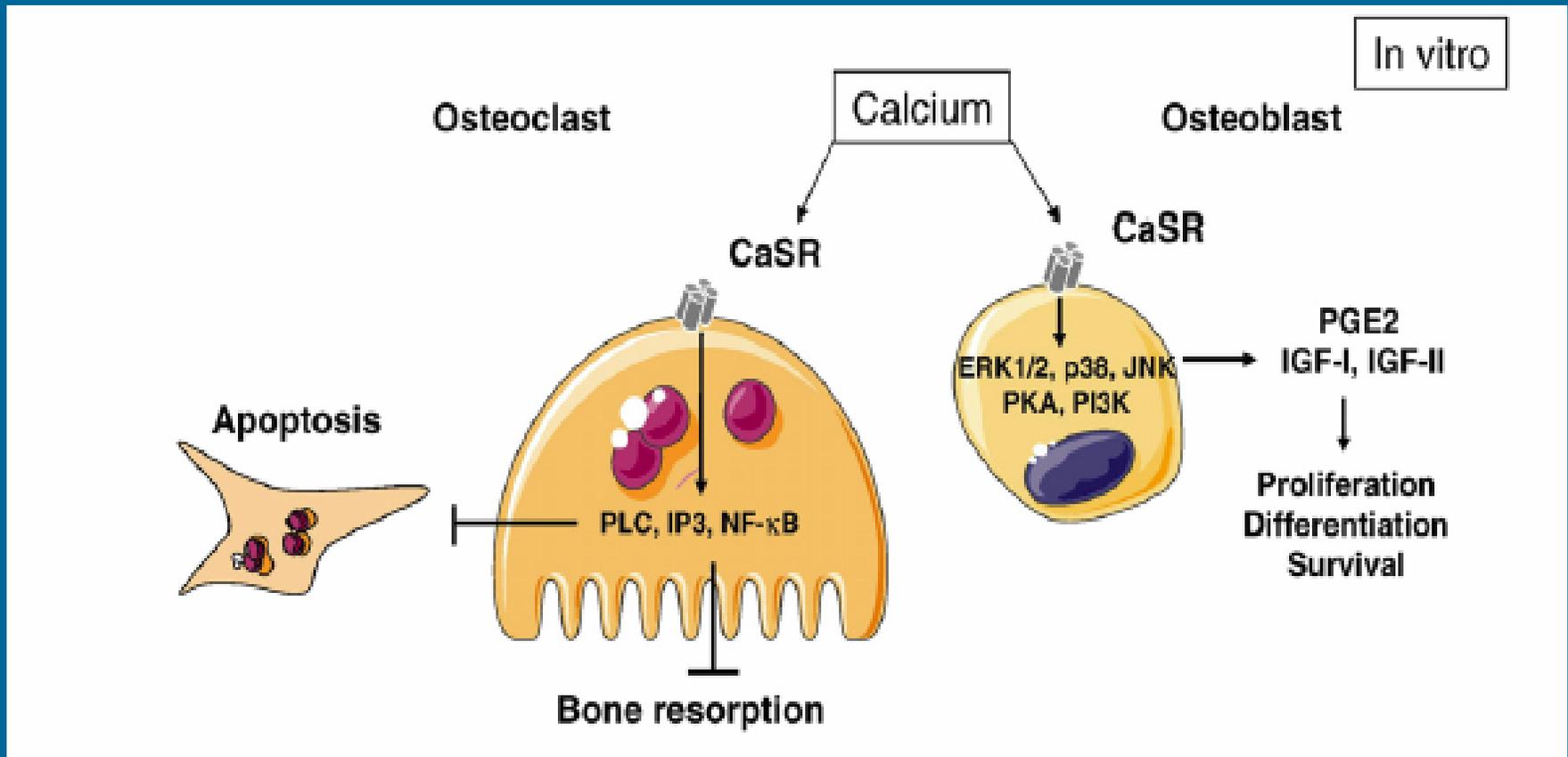


Cambios tras 18 meses. Imagen obtenida por microhistología ( $\mu$ TC 3D)  
(biopsia de cresta ilíaca, subestudio del estudio TOP)

# Ranelato de estroncio: mecanismo de acción

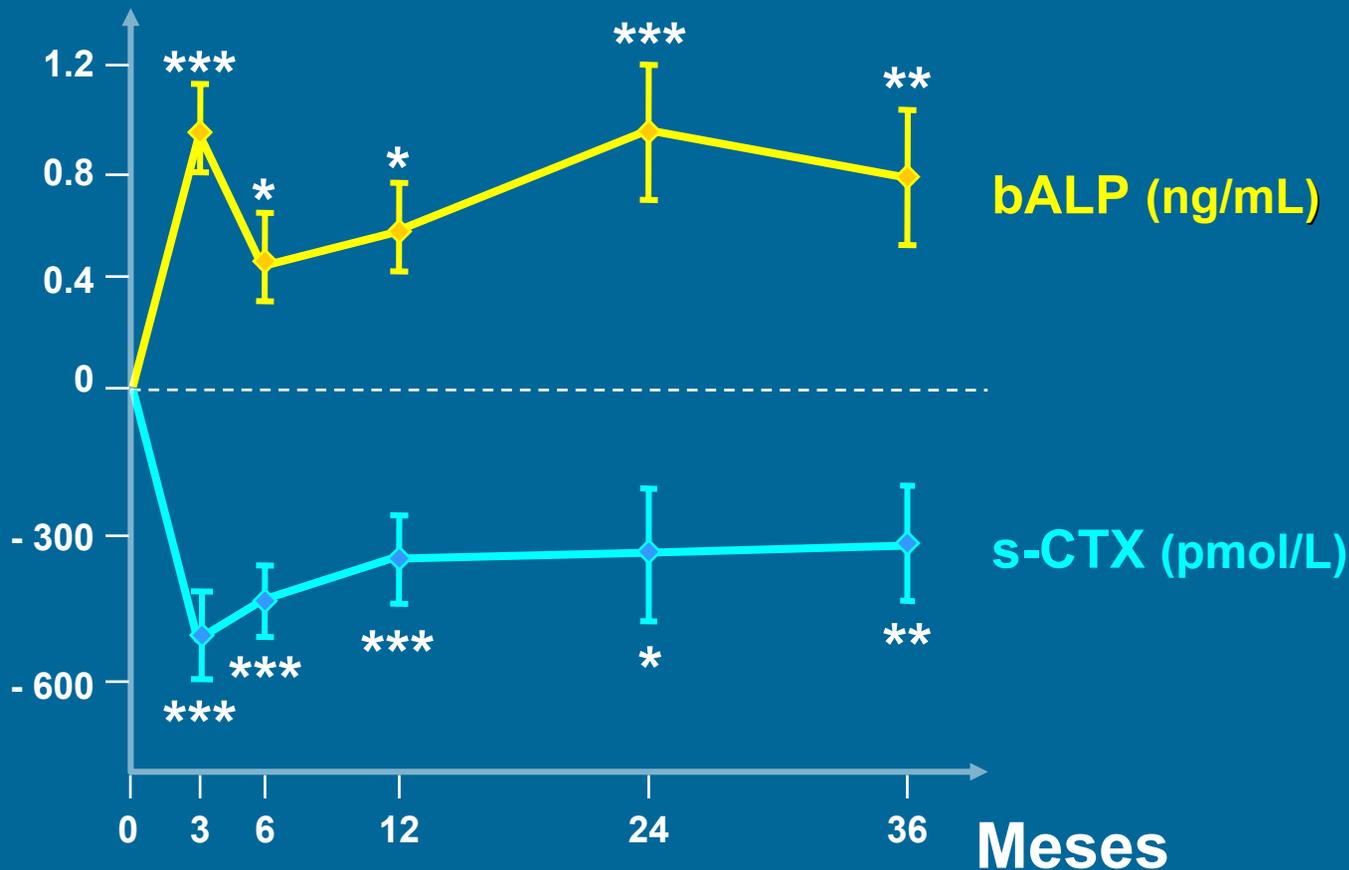


# El CaSR como potencial *target* del ranelato de estroncio

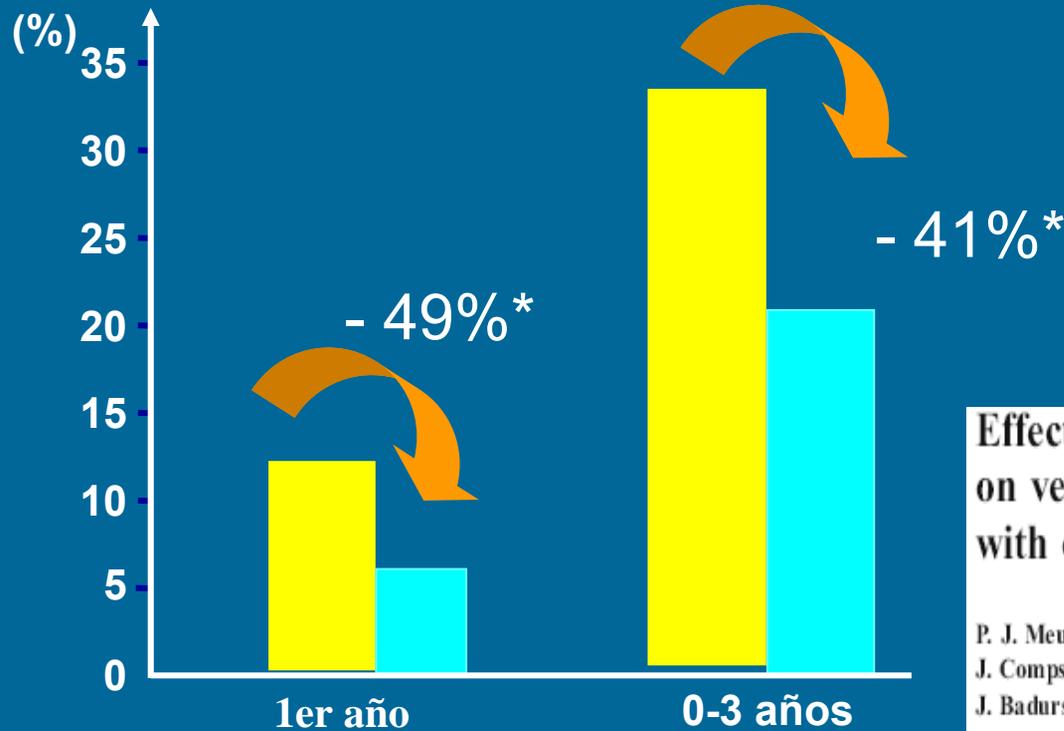


# Ranelato de Estroncio

## Mecanismo de acción



# Reducción de fracturas vertebrales con ranelato de estroncio: Estudio SOTI



Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis

P. J. Meunier • C. Roux • S. Ortolani • M. Diaz-Curiel • J. Compston • P. Marquis • C. Cormier • G. Isaia • J. Badurski • J. D. Wark • J. Collette • J. Y. Reginster

RR=0.51, 95%CI [0.36 ; 0.74] \* p<0.001

RR=0.59, 95%CI [0.48 ; 0.73] \* p<0.001

■ R Estroncio 2 g/dia

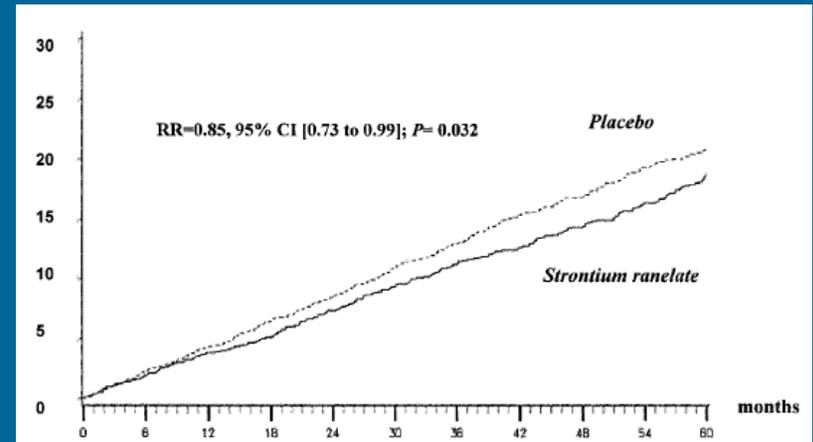
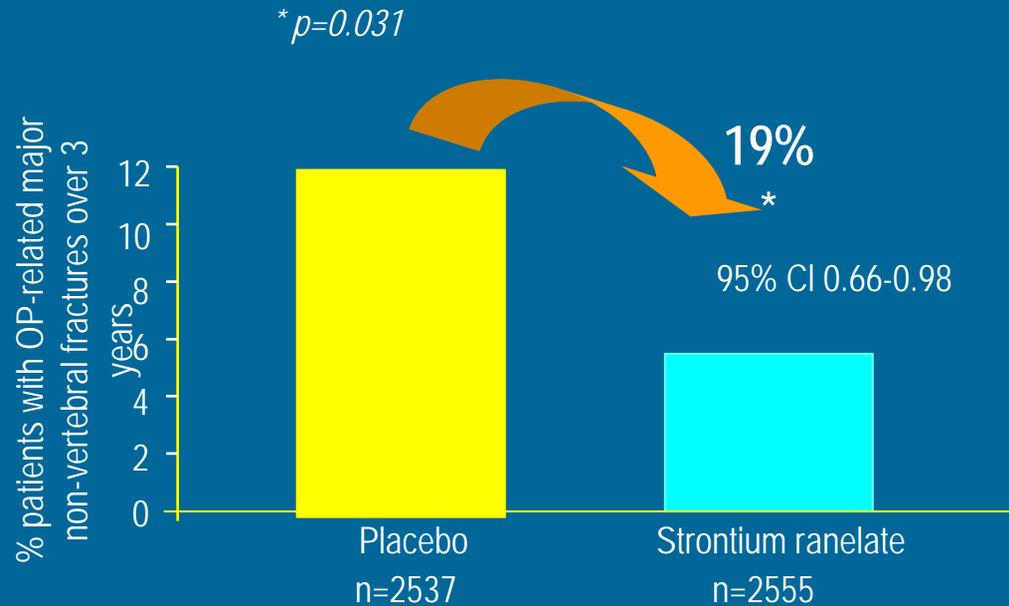
■ placebo

Osteoporos Int (2009) 20:1663–1673

Meunier P J et al. N Engl J Med. 2004;

# Reducción de fracturas no vertebrales con ranelato de estroncio

## Estudio TROPOS

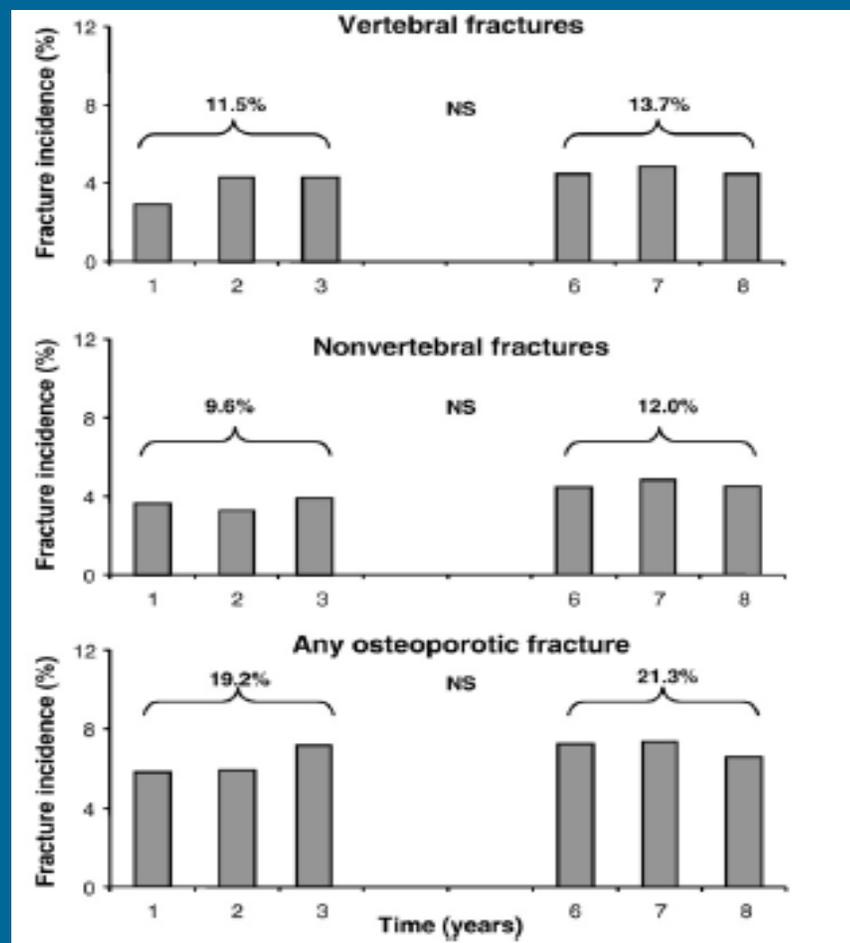
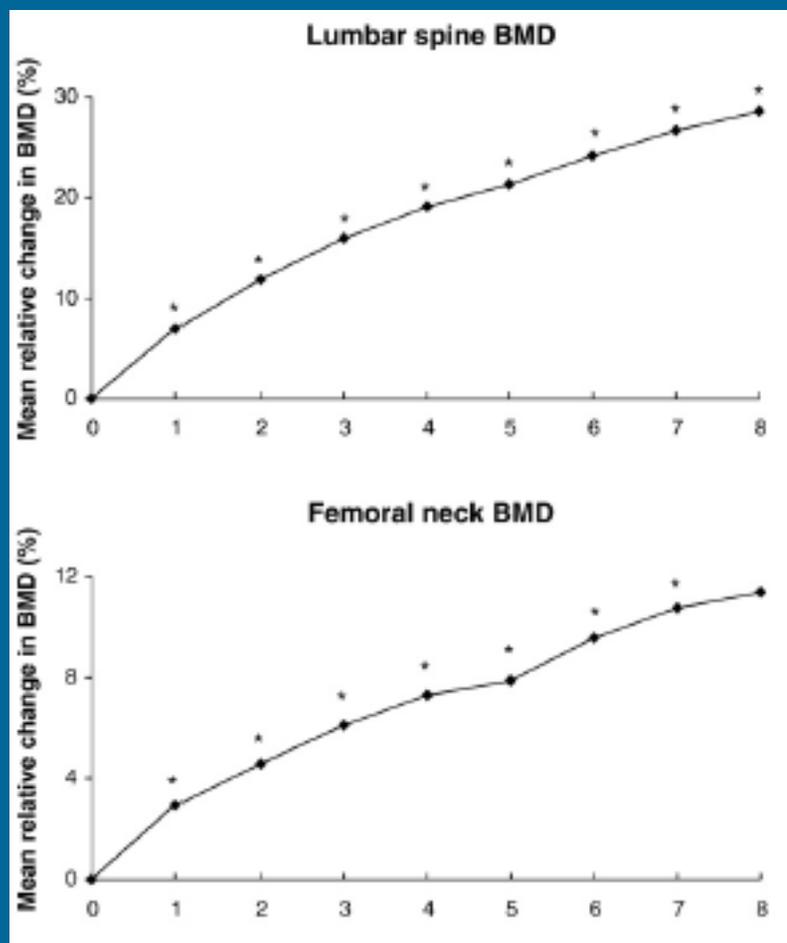


Reginster JY, et al. J Clin Endocrinol Metab 2005;.

Reginster JY, et al. Arthritis & Rheumatism 2008

# Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: Results at 8 years

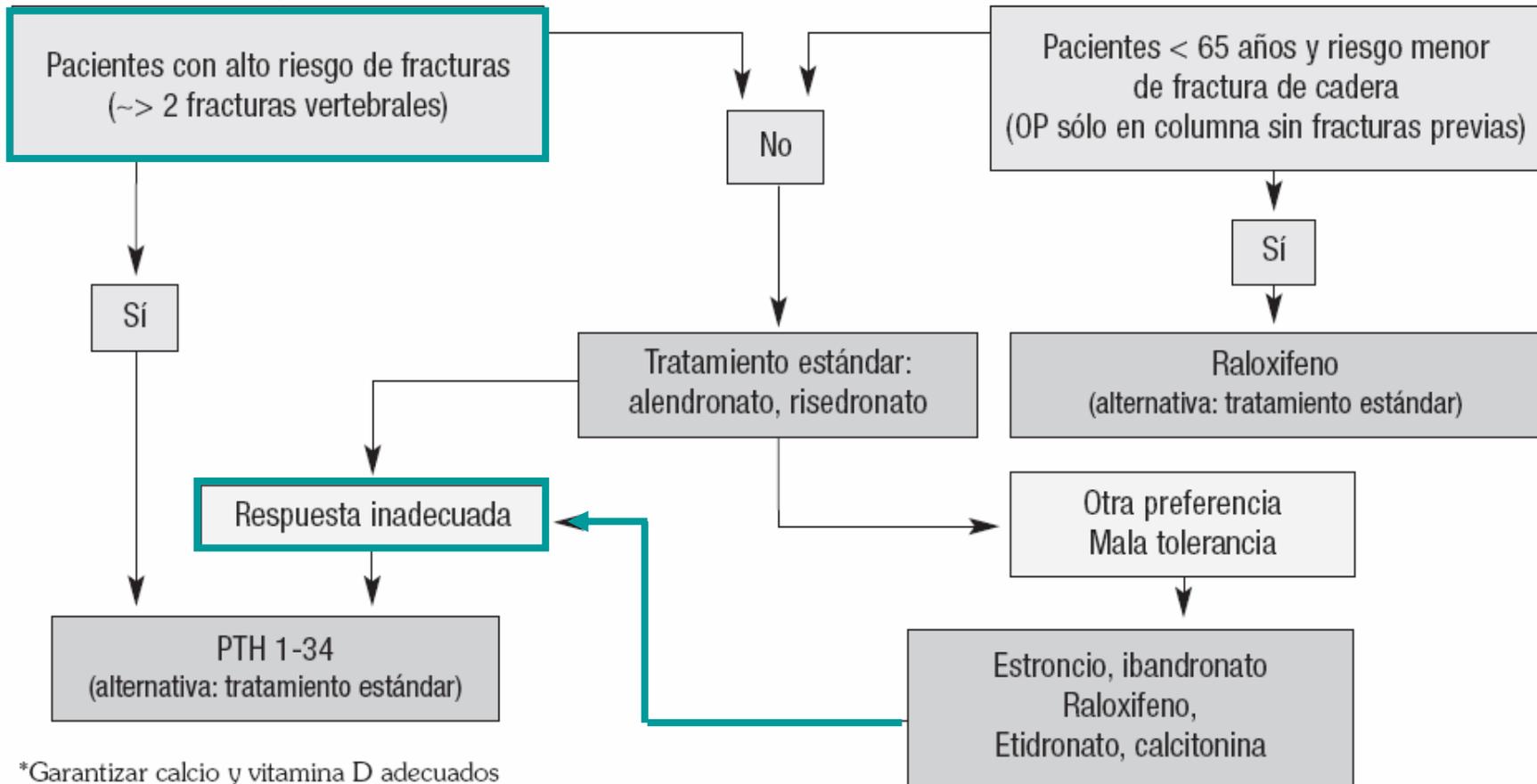
J.Y. Reginster<sup>a,\*</sup>, O. Bruyère<sup>a</sup>, A. Sawicki<sup>b</sup>, A. Roces-Varela<sup>c</sup>, P. Fardellone<sup>d</sup>, A. Roberts<sup>e</sup>, J.P. Devogelaer<sup>f</sup>



# Consideraciones estudios con osteoformadores

- Deficit de estudios comparativos frente a BPs
- Reducción de riesgo de Fx vertebral es similar en estudios de PTH 1-34 y PTH 1-84 en comparación con BPs
- No existen datos acerca de fractura de cadera
- Otras pautas y la duración del del tratamiento deberían ser estudiados
- En pacientes de alto riesgo la terapia secuencial es una opción atractiva

# Osteoporosis posmenopáusica\*



\*Garantizar calcio y vitamina D adecuados

# Gracias

