

Hiperparatiroidisme per denosumab

Dra. Laura Ribera

Clínica de Diàlisi de Barcelona-Glòries

Fresenius Medical Care

Maig-16

Introducció

- A la MRC terminal l'osteoporosi pot ser causa de fractures patològiques vertebrals i altres.
- Dintre dels tractaments disponibles:
 - Bisfosfonats: no gaire recomanables.
 - Anàlegs de la PTH (1-34 hPTH-teriparatida).
 - Agents anabolitzants:
 - Hormona de creixement (GH).
 - Derivats de la testosterona, etc.
 - Denosumab

Denosumab (Prolia®)

- Anticòs monoclonal humà (IgG2) que al unir-se selectivament al RANKL (factor circulant activador NFκB) impedeix que aquest actuï sobre el receptor de superfície dels osteoclasts i els seus precursors (RANK), i els activi.
- Disminueix la resorció òssia al bloquejar la formació, funció i supervivència dels osteoclasts.
- No s'excreta pel ronyó: no s'ha de reduir dosi, i provoca una lleugera hipocalcèmia.
- Dosi: 60 mg / 6 mesos.

Cas clínic 1

Home 50 anys

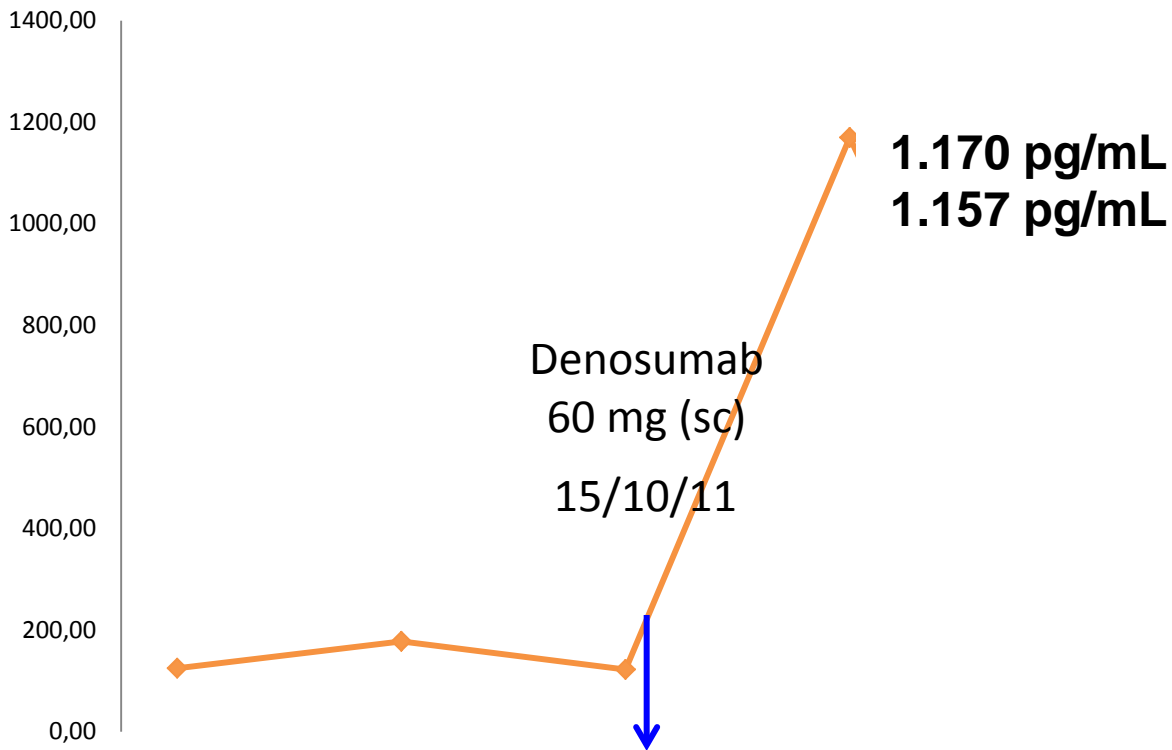
- MRC estadi V, per Nefropatia IgA (PBR- 1986).
- Rep 2 trasplantaments renals al 1989-2004 amb episodis de rebuig agut en 2 ocasions (corticosenible i corticorresistent).
- Períodes de diàlisi el 1986-2001-2009 fins l'actualitat.

El malalt va prendre corticoides durant 20 anys.

Actualment:

- Osteoporosi severa (confirmada per densitometria òssia) amb múltiples fractures vertebrals.
- Seguia tractament amb calcitriol + calcifediol

iPTH, Ca i P



	18/05/2011	20/07/2011	14/09/2011	16/11/2011
Ca	9,20	9,00	9,20	8,30
P	4,30	4,50	4,40	4,30

Cas clínic 1

Exploracions complementàries:

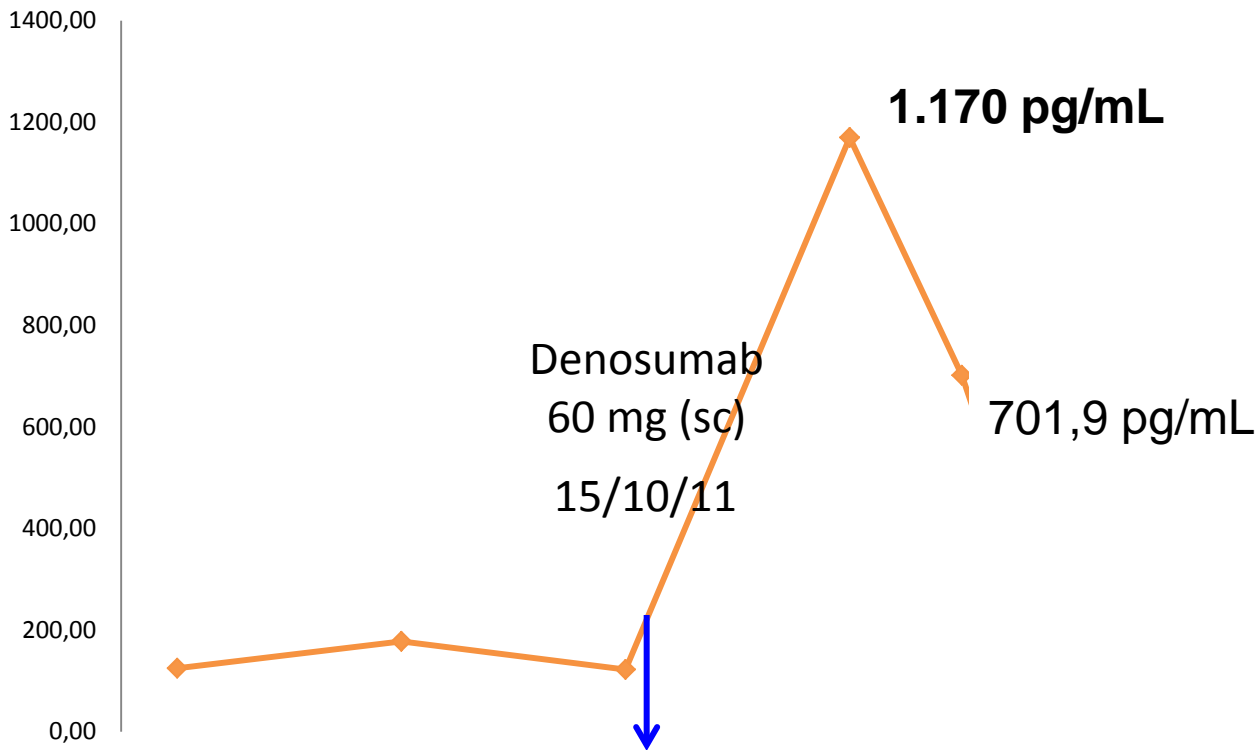
– DMO (20/07/10):

- Maluc : T-score: -4,62 DS
- Columna AP L2-L4: T-score: -2,72 DS

– Gammagrafia paratiroide (22/03/12):

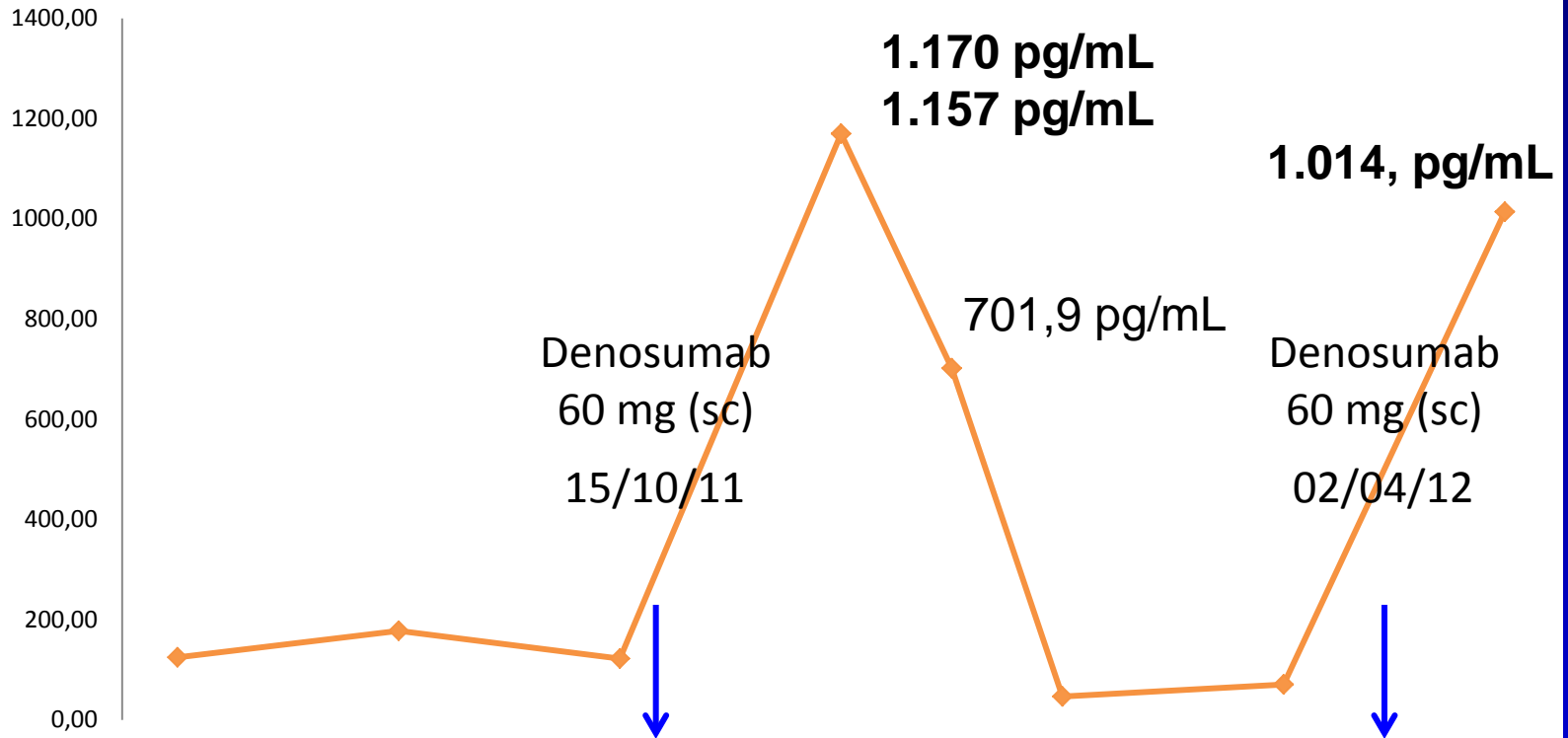
- Glàndules de localització, morfologia i mida normals.
- Distribució homogènia del MIBI.

iPTH, Ca i P



	18/05/2011	20/07/2011	14/09/2011	16/11/2011	14/12/2011
Ca	9,20	9,00	9,20	8,30	9,00
P	4,30	4,50	4,40	4,30	5,20

iPTH, Ca i P



	18/05/2011	20/07/2011	14/09/2011	16/11/2011	14/12/2011	18/01/2012	14/03/2012	16/05/2012
Ca	9,20	9,00	9,20	8,30	9,00	10,00	10,00	9,00
P	4,30	4,50	4,40	4,30	5,20	5,70	4,60	4,00



Denosumab: Drug information

Use Treatment of osteoporosis in postmenopausal women at high risk for fracture; treatment of bone loss in men receiving androgen deprivation therapy (ADT) for nonmetastatic prostate cancer; treatment of bone loss in women receiving aromatase inhibitor (AI) therapy for breast cancer; prevention of skeletal-related events (eg, fracture, spinal cord compression, bone pain requiring surgery/radiation therapy) in patients with bone metastases from solid tumors

Adverse Reactions Significant A postmarketing safety program for Prolia® is available to collect information on adverse events; more information is available at <http://www.proliasafety.com>. To report adverse events for either Prolia® or Xgeva™, prescribers may also call Amgen at 800-772-6436 or FDA at 800-332-1088.

>10%:

Central nervous system: Fatigue (Xgeva™: 45%), headache (Xgeva™: 13%)

Dermatologic: Dermatitis (11%), eczema (11%), rash (3% to 11%)

Endocrine & metabolic: Hypophosphatemia (Xgeva™: 32%; grade 3: 15%), hypocalcemia (2%; Xgeva™: 18%; grade 3: 3%)

Gastrointestinal: Nausea (Xgeva™: 31%), diarrhea (Xgeva™: 20%)

Neuromuscular & skeletal: Weakness (Xgeva™: 45%), arthralgia (14%), limb pain (10% to 12%), back pain (12%)

Respiratory: Dyspnea (Xgeva™: 21%), cough (Xgeva™: 15%)



Official reprint from UpToDate®
www.uptodate.com
©2012 UpToDate®

Denosumab: Drug information

Contraindications

Prolia®: Pre-existing hypocalcemia

Xgeva™: There are no contraindications listed in the manufacturer's labeling.

Disease-related concerns:

- Multiple myeloma: Denosumab is not indicated for the prevention of skeletal-related events in patients with multiple myeloma. In trials of with multiple myeloma patients, denosumab was noninferior to zoledronic acid in delaying time to first skeletal-related event and mortality was increased in a subset of the denosumab-treated group.
- Renal impairment: Use with caution in patients with renal impairment ($Cl_{cr} < 30$ mL/minute) or patients on dialysis; risk of hypocalcemia is increased. Dose adjustment is not needed.

Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis

Steven R. Cummings, M.D., Javier San Martin, M.D., Michael R. McClung, M.D., Ethel S. Siris, M.D., Richard Eastell, M.D., Ian R. Reid, M.D., Pierre Delmas, M.D., Ph.D., Holly B. Zoog, Ph.D., Matt Austin, M.S., Andrea Wang, M.A., Stepan Kutilek, M.D., Silvano Adami, M.D., Ph.D., Jose Zanchetta, M.D., Cesar Libanati, M.D., Suresh Siddhanti, Ph.D., and Claus Christiansen, M.D., for the FREEDOM Trial*

N Engl J Med 2009;361:756-65.

- 7.868 dones amb T-score: - 2,5 i – 4
- Donat dos cops a l'any redueix la incidència de fractures vertebrals i no vertebrals en un 40%.
- Augmentant la densitat òssia en un 10% als 36 m
- Cap augment d'incidència de càncer, infeccions, ni hipocalcèmia.
- **No es mesura la iPTH**

The Transitory Increase in PTH Following Denosumab Administration is Associated With Reduced Intracortical Porosity: a Distinctive Attribute of Denosumab Therapy

Oral Presentations, Presentation Number: 1064

Session: Concurrent Oral Session 11: Osteoporosis Treatment (Clinical): Anti-resorptive Treatment

Saturday, September 17, 2011; San Diego Convention Center, Room 20BCD.

Ego Seeman, Austin Health, University of Melbourne, AUSTRALIA; Cesar Libanati, Amgen Inc., USA; Matt Austin, Amgen Inc., USA; Roland Chapurlat, INSERM UMR 1033, Université de Lyon, France; Steven K. Boyd, University of Calgary, CANADA; Roger Zebaze, Austin Health, University of Melbourne, Australia; David A. Hanley, University of Calgary, Canada; Jose R. Zanchetta, Instituto de Investigaciones Metabólicas, Argentina; Andreas Grauer, Amgen Inc., USA; John P. Bilezikian, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, USA.

A Single-Dose Placebo-Controlled Study of AMG 162, a Fully Human Monoclonal Antibody to RANKL, in Postmenopausal Women

Pirow J Bekker,¹ Donna L Holloway,¹ Amy S Rasmussen,¹ Robyn Murphy,¹ Steven W Martin,¹ Philip T Leese,² Gregory B Holmes,³ Colin R Dunstan,⁴ and Alex M DePaoli¹

J Bone Miner Res 2004;19:1059 –1066

TABLE 6. SERUM INTACT PTH (pmol/liter)

	AMG 162 groups						
	Placebo (n = 12)	0.01 mg/kg (n = 6)	0.03 mg/kg (n = 6)	0.1 mg/kg (n = 6)	0.3 mg/kg (n = 6)	1.0 mg/kg (n = 6)	3.0 mg/kg (n = 7)
Baseline	4.80 (0.46)	5.57 (0.89)	4.99 (1.26)	4.83 (0.67)	4.60 (0.48)	5.04 (0.59)	4.23 (0.44)
24 hours	4.54 (0.26)	5.50 (0.75)	5.16 (0.85)	6.63 (0.76)	5.73 (0.82)	7.23 (1.07)	7.05 (0.96)
4 days	4.55 (0.30)	5.98 (0.83)	7.52 (2.19)	9.44 (1.85)	8.91 (2.47)	10.70 (1.79)	12.79 (2.07)
14 days	4.50 (0.35)	5.13 (0.67)	9.18 (2.18)	11.09 (1.40)	9.30 (2.10)	12.38 (4.28)	11.40 (3.16)
1 month	4.91 (0.53)	6.33 (0.72)	9.11 (2.15)	10.35 (2.07)	10.13 (3.30)	8.33 (1.29)	9.10 (1.14)
2 months	5.34 (0.51)	5.52 (0.67)	7.96 (1.91)	8.14 (0.84)	9.25 (2.40)	8.14 (1.31)	9.10 (1.97)
3 months	5.12 (0.62)	5.27 (1.01)	4.69 (0.45)	5.55 (1.08)	7.09 (0.74)	9.07 (1.99)	8.49 (1.68)
6 months	4.38 (0.34)	3.87 (0.64)	4.10 (0.44)	4.79 (0.57)	5.34 (0.58)	5.31 (0.70)	7.05 (1.09)
9 months	4.77 (1.28)	Not done	Not done	Not done	3.47 (0.87)	4.03*	6.53 (1.54)

Values are mean (SE).

* Cannot calculate SE because $n = 1$.

Reference range: 1.1–6.9 pmol/liter.

La PTH augmenta 3 vegades, als 4 dies, a la dosi de 3 mg/Kg; dosi molt superior a la emprada a aquest malalt.

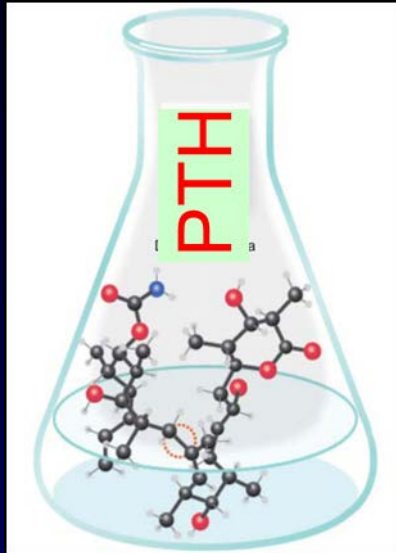
Conclusions preliminars

- L'augment brusc per dues vegades.
- La manca d'hipertròfia de les glàndules.
- Els nivells de PTH que augmenten x 10 (Δ 1000%), i tornen a nivells basals als 3-4 mesos, sense fer res.

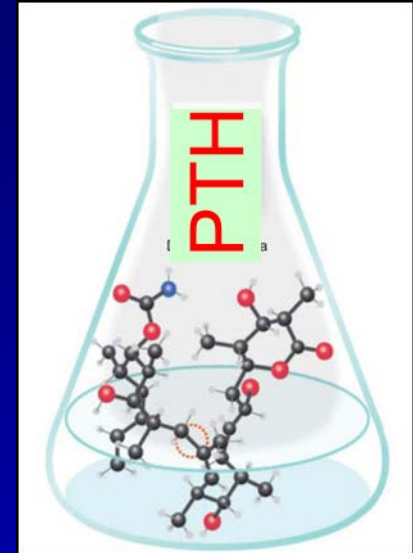
Fan pensar que estem davant d'un fals hiperparatiroidisme.

Una reacció creuada entre l'Ac administrat i el que s'utilitza per mesurar la PTH.

Reacció creuada



+ Denosumab



No hi va haver-hi cap reacció creuda amb els anticossos de dues cases comercials.

Cas clínic 2

Dona de 53 anys:

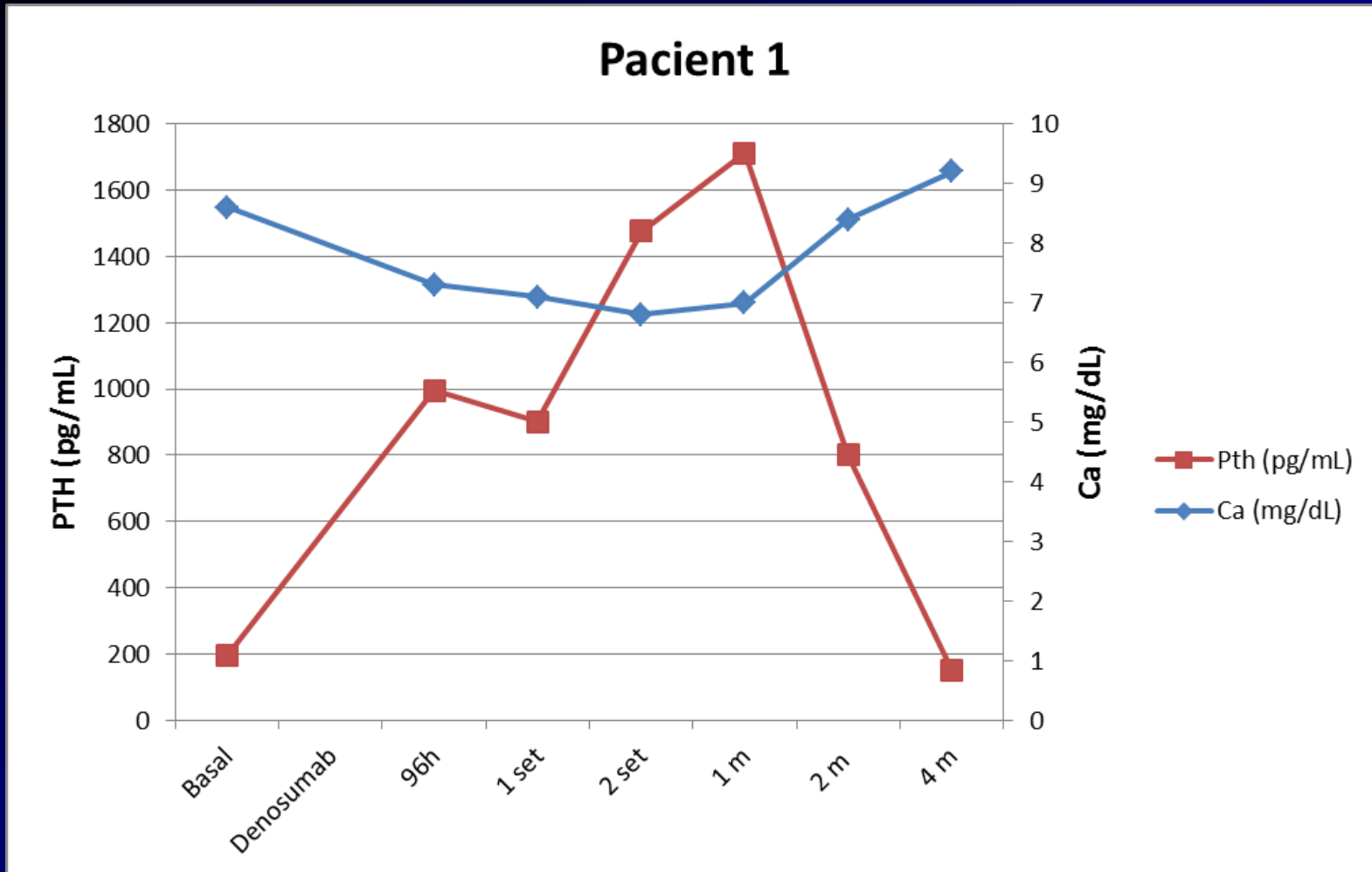
- MRC secundaria a GMN membranosa que debuta com síndrome nefròtica al 1980 i dx per biòpsia renal.
- Rep 2 trasplantaments renals al 2004 i al 2008 amb complicacions de rebuig associat corticosensibles.
- Períodes de diàlisi al 2000-2006-2011 fins l'actualitat.

Consumidora de corticoides durant 20 any també.

Actualment:

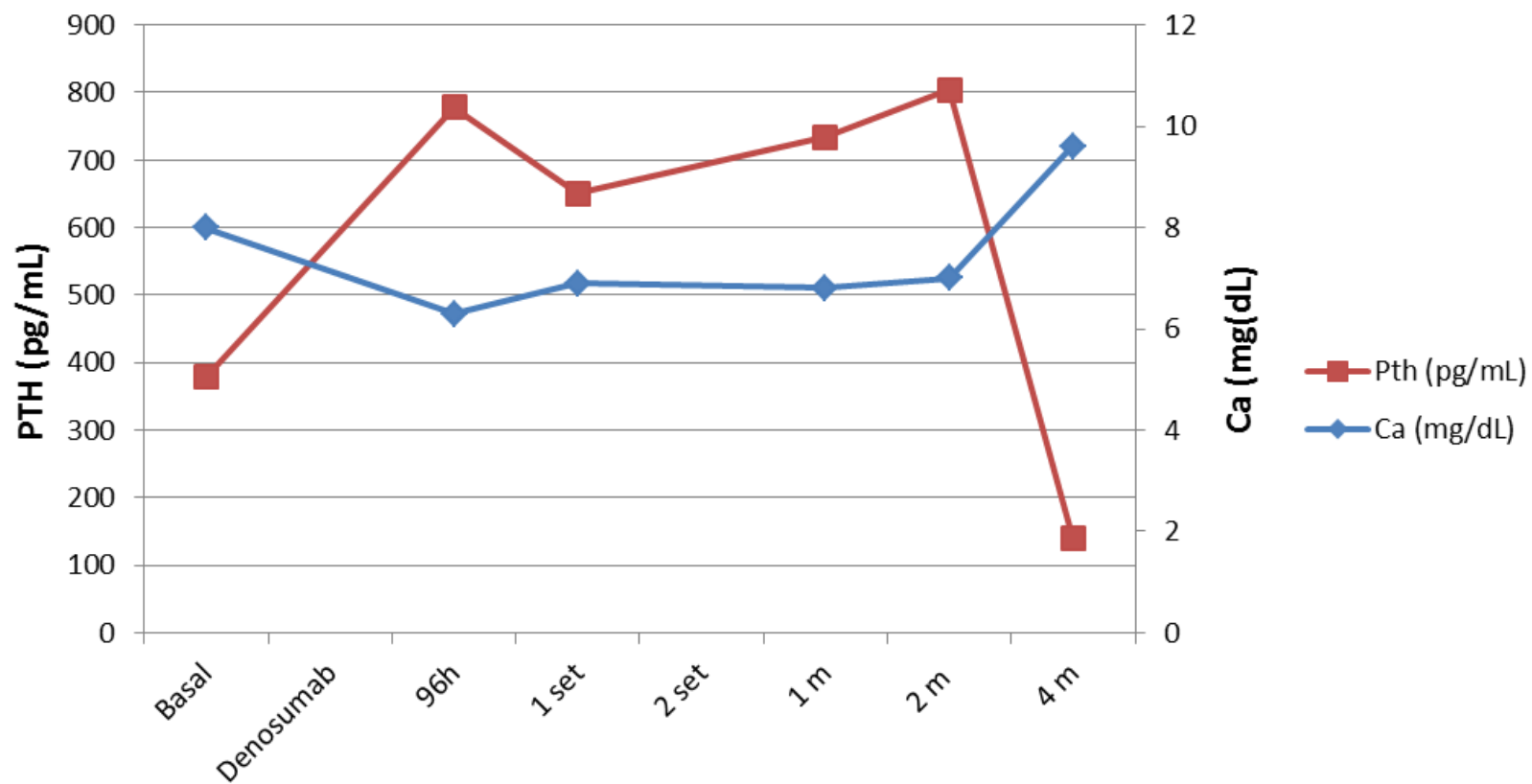
- Osteoporosi severa confirmada per DMO.
- Seguia tractament amb calcidiol i cinacalcet retirats 1 mes abans de començar tractament amb denosumab.

Evolució PTH

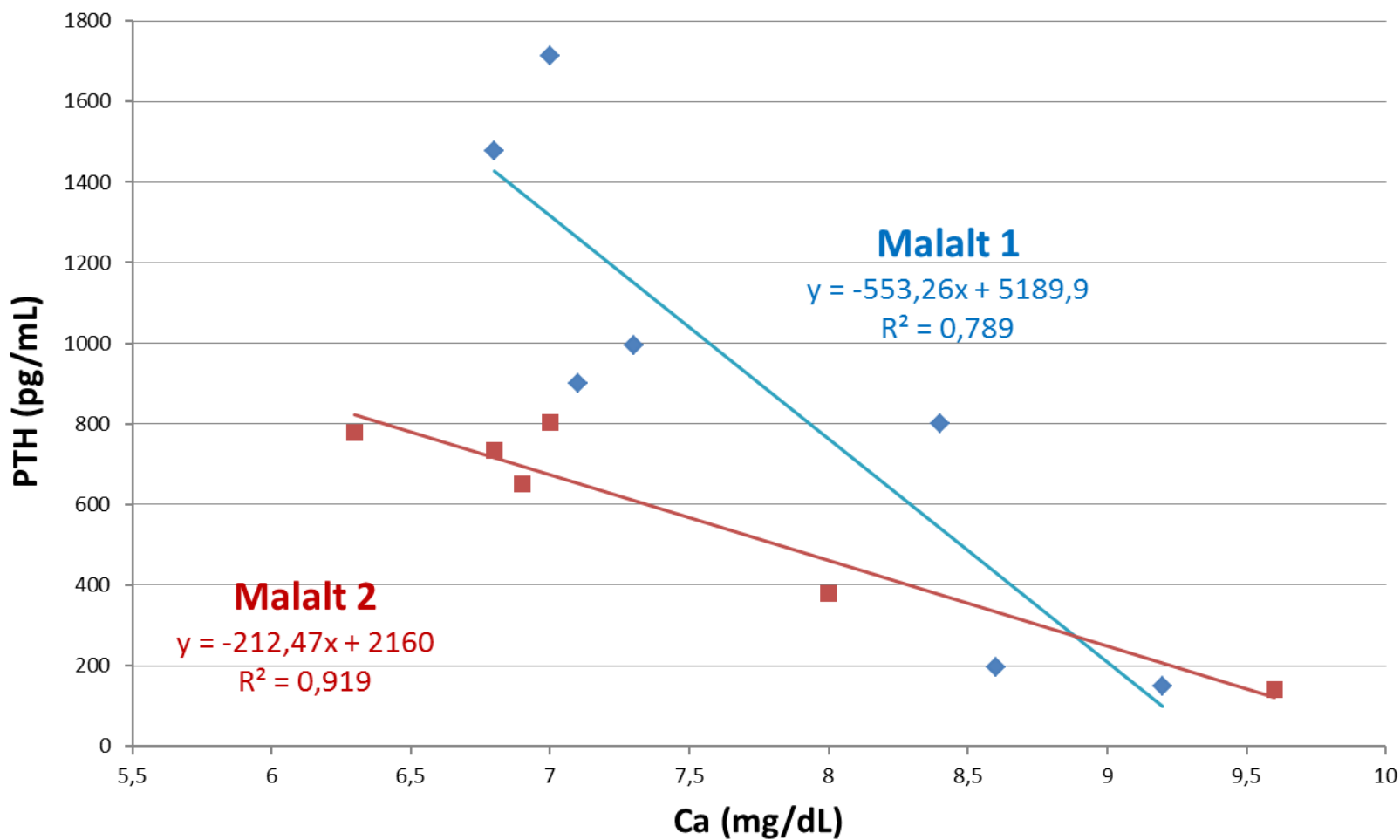


Evolució PTH

Pacient 2



Relació PTH-Ca



Conclusions finals

- La hipocalcèmia apareix a tots els malalts en diàlisi.
- La vida mitja del fàrmac es perllongada i el seu efecte no desapareix fins després de 3-4 m.
- El denosumab és tan eficaç que deixa completament bloquejat el calci ossi.
- La PTH augmenta únicament en relació amb els nivells baixos de calci.

Moltes gràcies a tots vosaltres

Agraïments

- David Ruiz (Fresenius).
- M^a Jesús Martínez de Osaba (Servei d'Hormonologia, HCB).
- Albert Botey (Servei de Nefrologia, HCB).