

Приложение на *denosumab* за предотвратяване на фрактурите при постменопаузални жени с остеопороза

Д-р Александър Шинков

Клиника по тиреоридни и метаболитни костни заболявания,
УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“

Резюме

Denosumab е изцяло моноклонално антитяло срещу лиганда на рецептора, активиращ нуклеарен фактор κB (RANKL). По този начин той блокира свързването му с RANK и потиска узряването и активирането на остеокластите, намалява костната резорбция и повишава костната минерална плътност (КМП). Уникалните свойства на denosumab го правят потенциално средство за лечение на остеопороза.

Материали

За проучването са набрани 7868 жени на възраст между 60 и 90 години, с КМП на поясни прешлени или бедрена шийка между -2.5 и -4.0 SD. Изследваните лица са рандомизирани да получават 60 mg denosumab или плацебо по формата на подкожна инжекция веднъж на 6 месеца в продължение на 36 месеца. Основната измервана крайна променлива са нови прешленни фрактури. Вторични крайни променливи са неverteбрални фрактури и фрактури на бедрената шийка.

Резултати

В сравнение с плацебо, denosumab намалява риска от прешленни фрактури с 68% (2.3% срещу 7.2%, PP 0.32, CI 0.26–0.41, $p < 0.001$).

Denosumab намалява риска и от бедрени фрактури с 40% (0.7% срещу 1.2%, PP 0.60, CI 0.37–0.97, $p = 0.04$), и от неverteбрални фрактури с 20% (6.5% срещу 8%, PP 0.90, CI 0.67–0.95, $p = 0.01$). Автормите не установяват нарастване на риска от злокачествени заболявания, инфекции, сърдечносъдови заболявания, забавено зарастване на фрактури или хипокалциемия. Не са установени и случаи на остеонекроза на челюстта.

Заклучение

Прилаган подкожно веднъж на 6 месеца в продължение на 36 месеца, Denosumab намалява риска от verteбрални, бедрени и неverteбрални фрактури при жени с остеопороза.

Фрактурите са значима причина за инвалидизация и разходи в системата на здравеопазването. Прилагането на denosumab предлага нов подход за предотвратяване на фрактурите. Denosumab е изцяло моноклонално антитяло срещу лиганда на рецептора активиращ нуклеарен фактор κB (RANKL). Свързвайки се с RANKL, препаратът предотвратява взаимодействието му с неговия рецептор RANK върху остеокластите и прекурсорите им и прекъсва обрратимо остеокласт-медицираното костно разграждане.

Методи

Проучването, наречено Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM), е международно, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване. Изследваните лица са рандомизирани да получават 60 mg denosumab или плацебо по формата на подкожна инжекция веднъж на 6 месеца в продължение на 36 месеца.

В изпитването са включени 7868 жени на възраст между 60 и 90 години с КМП на поясни прешлени или обща бедрена шийка между -2.5 и -4.0 SD. Долната граница от -4.0 е определена от етични съображения поради групата на плацебо. Изключващи критерии за проучването са лечение с орални бифосфонати в продължение на 3 години или при по-кратък срок, прием на бифосфонат през последните 12 месеца; прием на венозен бифосфонат, флуорид или стронциев ранелат в последните 5 години или ХЗЛ, паратхормон, глюкокортикоиди, СЕРМ, калцитонин или калцитриол през последните 6 месеца. Всички участнички получаваха ежедневно минимум 1000 mg калций. Изходни нива на 25(OH)D пог 12 ng/ml са критерий за изключване. При по-високи нива всички участнички получават

съответна доза витамин Д3. При спадане на КМП в хода на проследяването с >7% за година, >10% за целия срок на проучването или достигне стойност под -4.0 SD се обсъжда прекратяване на участието на пациентката.

Вертебралните фрактури се оценяват полуколичествено в началото и след това ежегодно с рентгенография на гръдни и поясни прешлени. Всички нискоенергийни фрактури, с изключение на тези на черепа, лицевите кости, метакарпалните кости и пръстите, се документират по време на проучването като се анализира интервала от включване на пациента до настъпването им.

КМП се измерва в началото и след това ежегодно. При 160 болни са изследвани и проследени и нива на С-терминален телопептид (СТХ – резорбтивен маркер) и N-терминален пропептид на коаген тип I (PINP – маркер на костно изграждане).

Всички смъртни случаи и сериозни нежелани събития с възможна сърдечно-съдова патогенеза са разглеждани от експертен панел. Експерти оценяват и всички данни, свързани евентуално с остео-некроза на челюстта. Наблюдаван е клинично процесът на зарастване на настъпилите невертебрални фрактури.

Статистически изследването има мощност 99% за установяване на намаление на риска от нови вертебрални фрактури с 45% и от нови невертебрални фрактури с 40%, и 91% за установяване на намаление на риска от бедрени фрактури с 40%.

Резултати

Изходните данни на включените в проучването жени са представени в табл. 1. От 7868 жени, 6478 (82%) завършват 36-месечния период и 5979 (76%) са получили пълния брой инжекции за периода.

Честотата на вертебралните фрактури, доказани с рентгено-

графия, е 2.3% (86 от 3702) в групата на *denosumab* и 7.2% (264 от 3691) в групата на плацебо, тоест се установява 68% намаление на релативния риск ($p < 0.001$). Намалението на клиничните вертебрални фрактури е с 69%, а на множествените нови вертебрални фрактури – с 61% ($p < 0.001$) (табл. 2). *Denosumab* намалява и риска от невертебрални фрактури с 20% (6.5% в групата на *denosumab* срещу 8% в групата на плацебо, RR 0.90, CI 0.67–0.95, $p = 0.01$). Медикаментът намалява риска от фрактура на бедрена шийка с 40% – кумулативната честота при лекуваните с *denosumab* е 0.7%, а при тези на плацебо – 1.2% (RR 0.60, CI 0.37–0.97, $p = 0.04$).

Увеличението на КМП на поясни прешлени на 36 месец е средно 9.2% за поясни прешлени и 6.0% за обща бедрена шийка. *Denosumab* намалява серумните нива на СТХ в сравнение с плацебо с 86% на първия месец и със 72% на 6 и 36 месеца. В същото време се наблюдава съответно намаление на PINP с 18%, 50% и 76%.

Безопасност

Не се наблюдава значима разлика между лекуваните с *denosumab* и получаващите плацебо по отношение на общата честота на нежелани събития, нито в честотите на сериозните нежелани събития или случаите на прекратяване на участието в проучването в следствие на нежелани събития (табл. 3). Няма значима разлика също в честотата на злокачествените заболявания, сърдечно-съдовите инциденти или сериозни инфекции.

Не са описани случаи на остео-некроза на челюстта в нито една от двете групи. При две пациентки на *denosumab* и при четири на плацебо се описва забавено зарастване на фрактури. В групата с *denosumab* не е наблюдавана нито една атипична фрактура на бедрената кост.

При 12 пациентки (0.3%), лекувани с *denosumab*, и при 1 (<0.1%) от групата на плацебо е наблюдаван целулит ($p = 0.002$). Екзема се наблюдава при 3.0% от лекуваните с *denosumab* и при 1.7% от групата на плацебо ($p = 0.002$). Локална реакция в мястото на инжектирането е наблюдавана при 33 (0.8%) от лекуваните с *denosumab* и при 26 (0.7%) от групата на плацебо. При нито една пациентка не са се появили неутрализиращи антители срещу *denosumab*.

Обсъждане

Подкожното приложение на *denosumab* 60 mg на 6 месеца в продължение на 36 месеца значимо намалява риска от вертебрални, невертебрални и бедрени фрактури при постменопаузални жени с остео-пороза. Редуцията в риска за вертебрални фрактури се запазва през трите години на лечение.

За разлика от бифосфонатите, които се свързват с хидроксипапатита на костта, *denosumab* пречи на взаимодействието на RANKL и неговия рецептор RANK и така блокира узряването и активирането на остео-кластите. Бифосфонатите намаляват активността и преживяемостта на остео-кластите, но не повлияват узряването им. Постигнатото с *denosumab* намаление на фрактурния риск е сходно на съобщаваното за венозен *zoledronate* и изглежда по-голямо от описаното при пероралните бифосфонати. Ефективността по отношение на невертебралните фрактури е сходна с тази на повечето бифосфонати. Имайки предвид това, шестмесечният интервал на дозиране е съществено предимство за придържането към лечението при повечето пациенти.

По време на проучването се наблюдава повишение на КМП с 9% за лумбалните прешлени и 6% за

общата бедрена шийка. Отделно 12-месечно изследване показва значително по-голямо повишение на КМП сравнено с алендронат.

През първия месец след прилагането му Denosumab намалява костната резорбция с 86%, което надминава съобщаваното за групите антирезорбтивни медикаменти. За разлика от съобщаваните при лечение с бифосфонати остеонекроза на челюстта и забавено зарастване на фрактури, при лечението с denosumab такива не са наблюдавани. През 36-месечното проучване не е съобщена и нито една нетипична фрактура на бедрена кост.

RANK и RANKL принадлежат към семейството на тумор-некротизиращите фактори и като такива се експресират от различни лимфоцитни субкласове. Затова и инхибирането на системата RANK-RANKL поставя въпроси за нарастване на риска от злокачествени новообразувания и инфекции. През 36-месечното лечение такава увеличение не е установено. Наблюдава се по-висока честота на хоспитализации поради целулит, но не и на общия брой случаи на целулит.

В заключение, denosumab предлага алтернативен подход за лечението на пациентите с остеопороза посредством инхибиране на системата RANK-RANKL. Лечението с denosumab постига значимо повишение на КМП и намаление на риска от поясни прешлени и невертебрални фрактури.

Литература

- Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359:1761-7.
- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726-33.
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423:337-42.
- Delmas PD. Clinical potential of ANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases. *J Clin Densitom* 2008; 11:325-38.
- Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2149-57.
- Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, et al. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1832-41.
- McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354:821-31.
- Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008; 43:222-9.
- Capron A, Donaldson S, Raisz LG, Swift S. Osteoporosis panel summary. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1160-2.
- Silverman SL, Cummings SR, Watts NB. Recommendations for the clinical evaluation of agents for treatment of osteoporosis: consensus of an expert panel representing the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), the International Society for Clinical Densitometry (ISCD), and the National Osteoporosis Foundation (NOF). *J Bone Miner Res* 2008; 23:159-65.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1137-48.
- Stone KL, Seeley DG, Lui LY, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1947-54.
- Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1479-91.
- Agresti A. Categorical data analysis New York: John Wiley, 2002.
- Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data New York: John Wiley, 1980.
- Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influences of clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 19:733-59.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348:1535-41.
- Chesnut CH III, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1241-9.
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280:2077-82.
- Wells G, Cranney A, Peterson J, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD004523.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-22.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-52.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-41.
- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11:83-91.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.