

Ефект на Денозумаб Върху костната минерална плътност и костния turnover

Доц. Михаил Боянов

УМБАЛ „Александровска“

Въведение

Остеопорозата е хронично прогресиращо състояние, характеризира се с ниска костна маса и влошена структура на костната тъкан с последващо намаление на костната издръжливост и повишен риск от фрактури. През 2000 г. са установени 9 милиона нови случая на остеопоротични фрактури в световен мащаб и остеопороза е била диагностицирана при 75 милиона души в Америка, Европа и Япония.

Инхибиторът на RANKL, денозумаб, е изцяло човешко моноклонално антитяло, което се проучва като средство за профилактика и лечение на остеопороза. RANKL е съществен фактор за формирането, активността и преживяването на остеокластите. В предишни проучвания е установено, че лечението с денозумаб до 4 години значително увеличава костната минерална плътност (КМП) на лумбалните прешлени, общото бедро, проксималната трета на радиуса и цялото тяло в сравнение с плацебо, както и значително намалява риска от гръбначни, негръбначни и бедрени фрактури за поне 3 години при постменопаузални жени с остеопороза.

Бифосфонатите, включително алендронатът, са най-често предписваното средство за лечение на остеопороза. Бифосфонатите също намаляват костната резорбция, но посредством механизъм на действие, различен от този на денозумаб. В сравнително проучване с нелекува-

ни до момента пациенти с денозумаб е било постигнато значително по-голямо повишение на КМП на общото бедро, лумбалните прешлени и груги места на измерване в сравнение с алендронат.¹⁸ Настоящото проучване е проведено при постменопаузални жени, преминали предшествашо лечение с алендронат. Целта е да се оценят ефектите от преминаването към лечение с денозумаб от гледна точка на сигурност, КМП и костно ремоделиране в сравнение с продължаващото лечение с алендронат.

Резултати

От общо 1020 скринирани жени, 504 жени са включени в проучването и 481 (95.4%) са завършили 12-месечен период на проследяване. Случаите на отказ от проучването са сходни между групите на денозумаб и продължаващите алендронатно лечение. Комплайънсът с проучването лекарство е бил много добър: 94% от пациентите във всяка група са получили инжекции (денозумаб или плацебо) и поне 80% от таблетките (алендронат или плацебо) през периода от 12 месеца. Основните демографски и клинични характеристики са сходни между двете изучавани групи. Участниците са на средна възраст от 67.6 години със средна давност на менопаузата 19.3 години. Участниците са били лекувани с бифосфонати за средно 36 месеца (от 6 до 192 месеца). Усреднените стойности на T-score на общото бедро и

лумбалните прешлени са съответно -1.80 и -2.63 и 50% от участниците са имали предишни остеопоротични фрактури. Усреднените начални серумни нива на маркерите за костен turnover CTX-I и PINP са съответно 0.204 ng/mL и 22.11 mg/L, отразяващи редуцията им от предходната бифосфонатна терапия.

Костна минерална плътност (КМП)

Към месец 12 от проучването КМП на общото бедро се е повишила с 1.90% (95% CI 1.61%–2.18%) при пациентите, преминали на денозумаб; в сравнение с 1.05% (95% CI 0.76%–1.34%) спрямо тези с продължаващо лечение с алендронат. Разликата между двете групи е 0.85% (95% CI 0.44%–1.25%), по-висока е КМП в групата на денозумаб; това показва, че денозумаб не отстъпва на алендронат. Тестът за превъзходство показва увеличаване на КМП на общото бедро с денозумаб, статистически по-високо спрямо това, постигнато с алендронат ($p < 0.0001$).

По отношение на лумбалните прешлени към месец 12 от проучването денозумаб е добел до повишение на КМП с 3.03% (95% CI 2.63%–3.44%), докато алендронат – с 1.85% (95% CI 1.44%–2.26%) с разлика от 1.18% (95% CI 0.63%–1.73%); отново се демонстрира превъзходство на денозумаб спрямо алендронат в тази част на скелета ($p < 0.0001$). Значително по-добро повишаване на КМП с денозумаб спрямо алендронат е наблюдавано към 12 месеца и по отношение на

бедрената шийка и проксималната трета на радиуса ($p \leq 0.0121$). Нещо повече, значително увеличение на КМП на лумбалните прешлени и бедрото с денозумаб в сравнение с алендронат е било установено още през месец 6 от проучването ($p < 0.05$).

Изчислената най-малка значима промяна при повторни ДХА е 3.24% за общото бедро, а за лумбалните прешлени – 3.29%. Към 12 месец повече пациенти от групата на денозумаб спрямо групата на алендронат са имали повишение на КМП на общото бедро (23% денозумаб спрямо 14% алендронат, $p < 0.0001$) и лумбалните прешлени (41% денозумаб спрямо 26% алендронат, $p < 0.0001$), което надвишава изчислената най-малка значима промяна за тази област на интерес.

Когато промените в КМП са анализирани спрямо времето на първоначално лечение с алендронат, групите на денозумаб показват по-добри стойности на КМП спрямо групите на алендронат. По отношение на цялото бедро е налице тенденция за по-голямо нарастване на КМП на фона на денозумаб при пациентите, които са преминали по-кратко предходно лечение с алендронат. Тази тенденция не се открива при останалите измервани скелетни участъци. Промените в КМП са анализирани също така и по субгрупи по отношение на всяка една от стойностите на нивата на СТХ-I спрямо изходната точка. При лечение с денозумаб КМП на общото бедро и лумбалните прешлени е най-висока през 12 месеца и се различава най-много от групата на алендронат в пациентите с най-високи първоначални стойности на СТХ-I и PINP.

Биохимични маркери за костен търновър

И в двете групи началните усреднени серумни нива на СТХ-I са в долно-граничните стойности на постменопаузалната референтна скала; при 47% от пациентките, рандомизирани на алендронат, и 51% от пациентите, рандомизирани на денозумаб, са със серумни стойности на СТХ-I под 0.2 ng/mL (очаквано при жени, лекувани с алендронат). В група-

та на продължаващо алендронатно лечение нивата на СТХ-I остават близки до изходната стойност. Обратно, нивата на СТХ-I значително се понижават до 0.05 ng/mL към ден 5 в резултат от лечението с денозумаб. Понижението остава стабилно през месеци 1 и 3, последвано от по-малко понижаване през месец 6. Подобна тенденция на понижаване на СТХ-I се наблюдава и след втората доза денозумаб. През 1 месец приблизително половината от групата на денозумаб имат нива на СТХ-I под долната референтна граница в сравнение с 5% от групата на алендронат. До 6 месеца нивата на СТХ-I се връщат до референтните стойности при 84% от пациентите на денозумаб и всички пациенти на алендронат. В края на проучването (12 месеца) 34% и 54% от пациентите, лекувани съответно с денозумаб и алендронат, имат серумни стойности на СТХ-I в рамките на или над тези от постменопаузалната референтна граница.

31% от пациентите, рандомизирани на алендронат или денозумаб, имат изходни стойности на PINP по-ниски от долната референтна граница за постменопаузална жена (17 mg/L). Средните нива на PINP в групата на алендронат се понижават умерено през месеците от 3 до 9 и възвръщат първоначалните си стойности през 12 месеца. В групата на денозумаб PINP се понижават по-бавно отколкото СТХ-I, достигайки най-ниската си стойност през 3 месеца с намаляване на понижението през 6 месеца. Сходна тенденция се наблюдава след приложение на втората доза денозумаб. След едногодишна терапия 67% и 25% от пациентите, лекувани съответно с алендронат и денозумаб, имат PINP в рамките на или над границите на постменопаузалната норма.

Нежелани реакции

Като цяло сходен брой пациенти от двете групи на лечение докладват нежелани реакции (78% денозумаб, 79% алендронат). Най-често докладваните нежелани реакции (НР) са съответно назофарингит (13.4% и 10.8%), болки в гърба

(10.7% и 11.6%), бронхит (6.3% и 5.6%), болки в ставите (5.9% и 10.4%), запек (5.1% и 4.8%) и болки в крайниците (4.7% и 8.4%). Сериозни НР са докладвани от 5.9% от пациентите на денозумаб и 6.4% от пациентите на алендронат. Честотата на инфекциите и неоплазмите е сходна при двете изследвани групи.

Средните серумни концентрации на калция остават нормални при пациентите, преминали на денозумаб, както и при тези на продължаващо лечение с алендронат. Нито един пациент от двете групи не докладва нежелана клинична реакция, свързана с хипофосфатемия. Никакви особени промени в останалите серумни показатели или хематологични отклонения не са забелязани в двете групи. Нито една участничка не е развила денозумаб-свързващи антитела.

Замисълът на настоящото проучване не включва оценка на фрактурите. Клинични фрактури, докладвани като нежелани реакции, се появяват при 8 пациентки на денозумаб и 4 пациентки на алендронат по време на целия 12-месечен период на лечение ($P=38$). Измежду пациентките, докладвали фрактури по време на проучването, 2 от четирите пациентки на алендронат и 6 от осемте пациентки на денозумаб са имали анамнеза за предшестващи остеопоротични фрактури. По време на едномесечния период, в който всички пациентки са били на алендронат, 4 пациентки са получили клинични фрактури, включително 2 бедрени фрактури.

Дискусия

В настоящото проучване при постменопаузални жени с ниска КМП, били на предходно лечение с алендронат и преминали към денозумаб, се установява увеличаване на КМП и понижаване на маркерите на костния търновър в по-голяма степен, отколкото при продължаване на лечението с алендронат, без клинично проявени случаи на хипокалциемия и при сходен профил на нежеланите реакции. Данните от това сравни-

телно проучване са сходни с друго сравнително проучване при жени, нелекувани дотогава за остеопороза и които в следствие на лечение с деносумаб са имали по-голямо повишение на КМП на общото бедро и други зони на интерес в сравнение с алендронат. Умереното повишаване на КМП и стабилните нива на маркерите за костен твърновър, наблюдавани в алендронатната група, са в съответствие с тези, които се очакват при лечение с алендронат в продължение на няколко години. В друго проучване при пациентите, преминали от продължително лечение с алендронат към золедренова киселина, маркерите за костна резорбция първоначално леко се понижават след инфузията на золедреновата киселина, след което постепенно се повишават над изходната стойност, докато КМП по същество остава непроменена. Обратно, преминаването от дългосрочно лечение с алендронат към деносумаб довежда до значителна динамична редукция на костния твърновър, характеризираща се с бързо първоначално понижаване, последвано от постепенно намаляване на потискащия ефект към края на дозовия интервал. Тази тенденция в маркерите на костния твърновър се различава от стабилното, непроменливо потискане, наблюдавано при дългосрочното лечение с алендронат. Потискането на костния твърновър с деносумаб е съпроводено с увеличаване на КМП, което е почти два пъти по-голямо отколкото това с алендронат.

Алендронат и останалите нитроген-съдържащи бифосфонати се свързват с висок афинитет с костта, след което се поемат от остеокластите, и водят до смущаване на костно-резорбтивната им способност и саморазрушаване (апоптоза). Въпреки че деносумаб също потиска костната резорбция, неговият механизъм на действие е различен от този на алендронат. За разлика от него, инхибирането на RANKL атакува остеокластите на по-ранен етап на развитие, предотвратявайки тяхното пълно узряване и активиране още преди да се прикрепят към костния

матрикс. Тези различия в механизмите на действие на двата агента вероятно са допринесли за по-голямото нарастване на КМП и намаляване на костния твърновър, наблюдавани с деносумаб в настоящото проучване.

Както се очаква при предходно лечение с алендронат, пациентките в това проучване имат по-ниски изходни нива на маркерите за костен твърновър, отколкото пациентките от предишни проучвания с деносумаб. В резултат на продължителния ефект на алендронат в костите, жените от групата на деносумаб може да са били повлияни едновременно от двата антирезорбтивни агента за известен период или за цялото проучване. Все пак средните абсолютни стойности на серумния СТХ след преминаване към лечение с деносумаб са сходни със стойностите, наблюдавани при жените, лекувани с деносумаб, но без дългосрочно прилагане на бифосфонати.

Едногодишните промени в КМП, наблюдавани с деносумаб, са процентно по-малки в сравнение с тези, установени с деносумаб при проучвания при жени, които не са били на предходно бифосфонатно лечение. Все пак повишението на КМП е по-голямо, отколкото при жени, преминали от лечение с алендронат към друг бифосфонат. По-малката промяна в КМП с деносумаб в това проучване представя ситуация, в която общото ремоделирано костно пространство вече е било редуцирано по време на лечението с алендронат – хипотеза, която също може да обясни по-голямото увеличение на КМП на общото бедро и проксималната трета на радиуса под влияние на деносумаб при жени с по-кратък период на предишна употреба на алендронат.

Деносумаб и алендронат показват сходни профили на безопасност в това проучване. Въпреки, че две предходни проучвания при постменопаузални жени установяват по-голяма честота на сериозни нежелани

реакции (инфекции) при деносумаб в сравнение с плацебо, в това, както и в две други по-големи проучвания, проявата на инфекции е балансирана между двете изследвани групи.^{14, 18}

Съществено за настоящото проучване е, че неговият дизайн цели да отрази ситуация, която е приложима в медицинската практика. Приблизително половината от пациентите спират приема на остеопорозните медикаменти в рамките на първата година от лечението. Няколко проучвания показваха, че относителният риск от фрактури е по-нисък при пациентки, които се придържат към терапията. Подкожно прилаганият деносумаб два пъти годишно би могъл да осигури продължителност на ефекта 6 месеца след всяка доза.

Алендронат е най-често използваният бифосфонат за лечение на остеопороза и като такъв е избран за представител на своя клас. Настоящото проучване не сравнява ефикасността на деносумаб за намаляване на фрактурния риск, тъй като за тази цел ще бъде необходимо много по-голямо проучване. Въпреки това, сравнителният дизайн на проучването позволява директно сравнение на деносумаб и алендронат по отношение на ефекта им върху КМП и маркерите за костен твърновър. Такива сурогати се асоциират с понижаване на фрактурния риск при много остеопорозни медикаменти. В допълнение, това проучване предоставя сравнителна информация за страничните ефекти на антирезорбтивните медикаменти.

В заключение, тези резултати показват, че постменопаузалните жени с ниска костна плътност могат да преминат клинично безопасно от ежеседмично орално приложение на алендронат към подкожно инжектиране на деносумаб веднъж на 6 месеца с цел чувствително увеличаване на костната маса.

Статията е публикувана със съдействието на „Амджен България“ ЕООД

Литература

1. David L Kendler, Christian Roux, Claude Laurent Benhamou, Jacques P Brown, Michael Lilliestol, Suresh Siddhanti, Hoi-Shen Man, Javier San Martin, and Henry G Bone. *J Bone Miner Res* 2010; Vol. 25, No. 1, 72–81.