

RANK-ligand gátlása denosumabbal – A bizonyítékok függvényében

Somogyi Péter dr.

Semmelweis Egyetem ÁOK Ortopédiai Klinika, Budapest

A csontritkulás kezelésében újabb mérföldkőhöz érkeztünk. Tegnap még csak beszéltünk róla, mára már belátható közelségbe került a RANK-RANKL-OPG rendszerre ható új szer, a denosumab. A RANKL gátlásával lehetőség nyílik a csontreszorpció gyors és rendkívül hatékony csökkentésére. Mindezek eredménye a kortikális és trabekuláris csontdenzitás növekedése mellett a több régióban is hatásos csonttörésvédelem. A közlemény a fontosabb vizsgálatok leírása mellett külön figyelmet fordít a lehetséges mellékhatásokra is és ezeket a vizsgálatok alapján tárja az olvasó elé, akiknek nagy része vélhetően felhasználója is lehet az új gyógyszernek.

A világon 200 millió embert érint az osteoporosis, hazánkban 600 ezer nő és 300 ezer férfi él a felmérések szerint ezzel a kórképpel (11). A csontritkulásos betegek-nél a magas csonttörési kockázat eredményeképpen típusos helyeken már csekély erőbehatásra létrejöhetnek a csonttörések. Magyarországon évente 30–40 ezer csigolyatest, 12–14 ezer csípőtáji, 35 ezer radius distalis vég és 12 ezer körüli proximális humerus törés következik be. A csípőtáji töröttek 24%-a az első 4 hónapban, 31%-a az első éven belül elhalálozik. Az életben maradtak életminőségének radikális romlása, ennek következtében pedig egészségük érdekében a rájuk fordított költségek egyaránt komoly terhet jelentenek a társadalomra, családjukra és komoly kihívást jelentenek az egészségügynek. A probléma azért is jelentős, mert a lakosság emelkedő átlagos életkora miatt az elkövetkező években a csonttörések előfordulási gyakorisága nőni fog (12).

A csontritkulás terápiájában az orális biszfoszfonátok megjelenése új lehetőségeket nyitott. Későbbiekben az intravénás biszfoszfonátok alkalmazása a gyomor-bélrendszeri betegek, immobilizáltak számára is hatékony terápiát jelent. A csontritkulás terápiájának kutatása folyamatosan fejlődik, egyik fő irányvonala a sejtek, sejt közötti kapcsolatok mechanizmusának alaposabb megismerése.

Az osteoblastok építő funkciót látnak el, míg az osteoclastok segítenek az előregedett csontszövet lebomlásában. Fiatalkorban az osteoblastok révén a modeling van túlsúlyban, hiszen többletcsontot kell képezni, azonban a csúcs-csonttömeget elérve beáll a remodeling állapota. Az osteoblastok és osteoclastok megfelelő működése létfontosságú, mivel az előregedett csontot, ahol

microfracturák keletkezhetnek, fáradás jöhet létre, ki kell cserélni. A menopausában a felgyorsult turnover révén akár 3–5%-os csonttömeg-vesztéssel is számolhatunk évente, ami 5–10 év alatt a csonttömeg megfogyatkozása révén akár 30-szoros csonttörési kockázatot is eredményezhet egy egészséges csúcs-csonttömegű személyhez képest. Érthető tehát, hogy az egyes sejtek között több szinten is bonyolult, többszörös visszakapcsolásokon alapuló mechanizmusok zajlanak. Ennek egy új része a RANK-RANKL-OPG rendszer (7). Mint ismeretes, az osteoclastok a csontvelő myeloid perkurzoraiból keletkeznek az osteoclastogenesis folyamán. Számos szignálmolekula vesz részt a folyamat precíz lebonyolításában. A RANK (receptor activator of nuclear factor κ B) I. típusú homotrimerikus transzmembrán protein, amely osteoclast progenitorokon, érett osteoclastokon és dendritikus sejteken egyaránt létezik. A RANK gyakorlatilag egy receptor, egy jelfogó, ami a RANKL hatására aktiválódhat, és segíti az osteoclastogenesisit. A RANKL tehát a RANK ligandja, amely II. típusú homotrimerikus transzmembrán protein, membránhoz kötött és szolubilis formában is létezik. Az osteoblastok mellett az osteoblast-progenitor csontvelői sejtek és a lymphocyták is termelik. A RANK-RANKL kapcsolódás eredményeként serkentődik az osteoclastogenesis, az osteoclastok proliferációja, differenciációja serkentődik, az érett sejtek túlélési idejére is kedvező hatás érvényesül. Az osteoblastok – és más egyéb sejtek is – termelnek emellett osteoprotegerint (OPG), amely egy csapda receptor és képes a RANKL megkötésére. Tehát az OPG leszoríthatja a RANK-ot a RANKL-ról, ami azt eredményezi, hogy az osteoclastok nem tudják megkapni az érésükhöz szükséges impulzust (5). Az OPG tehát csontformáció irányában hat, míg a RANKL a reszorpció irányába tolja el az egyensúlyt. Állatkísérletek alapján az OPG hiányos egereket osteoporosis, míg a túlexpresszált egereket emelkedett denzitás és értelemszerűen alacsonyabb osteoclast szám jellemzi. A RANKL gátlásával, megkötésével tehát képesek vagyunk a reszorpció ellen dolgozni.

A denosumab egy RANKL-ellenes teljesen humán monoklonális antitest, ami megköti a RANKL-t, ezáltal megakadályozza annak az osteoclastokat serkentő hatását (1).

A közlemény olvasásakor már belátható közelségbe került az a géntechnológiai úton előállított gyógyszer, ami számos vizsgálat és több ezer beteg vizsgálata alapján képes egy teljesen új hatásmechanizmussal, hatékonyan, reverzibilisen, biztonságosan és kényelmes adagolási módszerrel a csonttöréseket csökkenteni.

A II. fázisú vizsgálatok során 412 postmenopausas nőt vizsgáltak (8), akiket denzitásuk alapján osteopenias és osteoporosisos csoportokba soroltak (lumbalis T-score értékek $-1,8$ és $-4,0$ SD között, femuron T-score: $-1,8$ -tól $-3,5$ SD-ig). A vizsgált személyeket 9 csoportba osztották. 3 havonta (6, 14, 30 mg), vagy 6 havonta (14, 60, 100, 210 mg) alkalmazták 3-, illetve 4-féle dózisban a denosumabot, és emellett volt egy alendronat csoport és egy placebo csoport is. Az első 12 hónapban a lumbalis BMD növekedés $3,0$ – $6,7\%$ volt (placebo $0,8\%$ növekedés), a csípőtájon $1,9$ – $3,6\%$ -os növekedést regisztráltak. A radiuson is találtak növekedést, ez $0,4$ – $1,3\%$ -os volt. *A laborok közül a CTX (C-telopeptid) már 3 nap (!) után csökkenést mutatott a kontrollhoz képest.* A CTX csökkenés 88% -os volt, amit egy hónap elteltével követett az alkalikus foszfatáz is. A turnover szuppressziója dóziszfüggő volt, extrém gyors, tartós és reverzibilis. (Ne felejtjük el, hogy egy antiporotikus szernél elsők között van a gyorsaság kérdése a hatékonyság mellett, mert a csigolyatest-törötték 20% -a 1 éven belül újra törik, ha nem kap kezelést, ha a hatékonysága eredménytelen, ha későn jut el orvosához, vagy ha a gyógyszer nem elég gyors).

A vizsgálatot 24 hónap eltelte után a betegek $81,8\%$ -a folytatta (9), ekkor a lumbalis BMD $4,13$ – $8,89\%$ között emelkedett, a kontroll eközben már $1,8\%$ -ot csökkent. Az alendronáthoz viszonyítva minden csoportban nagyobb volt a BMD növekedés (kivéve a rendkívül alacsony 14 mg-os dózisban). A vizsgálatot a pácienseken 2 év után is folytatták. 48 hónapon át dózismódosításokkal (10) – többnyire fél évente 60 mg denosumabot adtak – amelynek eredményeként a csontdenzitások tovább emelkedtek. A csontmarkerek szintje a kezelés felfüggesztését követően emelkedett, a terápia újbóli folytatását követően a markerek gyorsan ismét csökkenést mutattak.

A *DEFEND* vizsgálatban (2) (Denosumab Fortifies Bone Density) 2 éven át követtek 332 postmenopausában levő osteopenias nőt. A vizsgáltak fele basisterápiát kapott, míg a maradék 166 fő fél évente subcutan kapta a denosumabot. A vizsgáltak 84% -a fejezte be a kezelést, amelynek eredményeként lumbalisan, a femuron, a radiuson és teljes testen is denzitásnövekedést értek el a denosumabbal kezelt csoportban, miközben a formációs és reszorpciós markerek is gyorsan és tartósan csökkentek. A mellékhatásokat tekintve ebben a vizsgálatban nem találtak érdemi eltérést a két csoport között.

A *FREEDOM* vizsgálatban (4) (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 months) 3 éven át 7868 főt vontak be. A kiindulási T-score értékek bármely régióban $-2,5$ és $-4,0$ SD között voltak, a betegek átlagéletkora $72,3$ év volt (hasonló a

napi gyakorlatunkhoz). A vizsgáltak 23% -a ezt megelőzően elszenvedett már csigolyatest törést. 3902 nő kapott subcutan fél évente denosumab injekciót, míg a többi páciens basisterápiában részesült. Az elsődleges végpont az új vertebrális csonttörések, míg a másodlagos végpont a csípőtáji és a nem-vertebrális törések vizsgálata volt. Az évente két alkalommal subcutan denosumab injekciót kapó nők esetében 68% -kal csökkent a csigolyatörés kockázata a placebo csoporthoz viszonyítva és 40% -kal csökkent a csípőtáji törés kockázata, továbbá 20% -kal a nem vertebrális törések kockázata. Ezen multicentrikus, randomizált, dupla-vak, placebo-kontrollált vizsgálat három éve alatt a denosumabbal kezelt nők BMD-je $8,8$ százalékkal emelkedett az ágyéki gerinc területén és $6,4$ százalékkal a csípő területén.

A *DECIDE* vizsgálat (3) (Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab versus Alendronate) egy évig tartott. A pácienseket (1189 fő) véletlenszerűen két csoportra osztották. $-2,0$ SD alatti T-score értékkel rendelkező nőket vizsgáltak, akiknek a fele hetente 70 mg alendronátot kapott megfelelő kalcium és D-vitamin pótlás mellett, míg a fennmaradó csoport fél évente kapott 60 mg denosumabot a besisterápiája mellett. Lumbalisan, femoralisan, a radiuson is szignifikánsan nagyobb denzitásnövekedést találtak a denosumab alkalmazása mellett, a markerek csökkenése is szignifikánsan nagyobb volt. Mellékhatások tekintetében nem volt szignifikáns az eltérés a denosumab- és az alendronát-kezelés között.

A *STAND* (Study of Transitioning from Alendronate to Denosumab) vizsgálatba (6) olyan posztmenopauzás nőket vontak be, akik 55 évnél idősebbek voltak. A vizsgált 504 nő (átlagéletkor $67,6$ év) mindegyike korábban alendronát kezelést kapott. (Ez azért lényeges számunkra, mert a napi rutinban is sok betegünkönél merülhet fel a kérdés több éves alendronát kezelés után, hogy hogyan tovább?) A vizsgáltak denzitásértéke $-2,0$ és $-4,0$ SD T-score érték között volt. Véletlenszerűen két csoportba kerültek a betegek (251 vs. 253 fő). Az egyik csoportban folytatták az előző terápiát megfelelő kalcium és D-vitamin pótlása mellett, míg a másik csoportban denosumabot kaptak a D-vitamin és kalcium mellé. Az egyéves alkalmazás végén mért BMD értékek a denosumab csoportban szignifikánsan nagyobbak voltak a teljes csípő ($1,9\%$ vs. $1,05\%$, $p < 0,0001$), a combnyak, a gerinc és radius vonatkozásában is.

A *HALT* vizsgálatba (13) 1468 androgén deprivációs kezelés (ADT) alatt álló, metasztatizis nélküli prosztatarákos férfit vontak be. Ebben a multicentrikus, randomizált, dupla-vak, placebo-kontrollált vizsgálatban a 60 mg subcutan adagolt denosumab-ot kapó férfiak esetében a BMD $6,7$ százalékos növekedését észlelték az ágyéki gerinc területén a placebo csoporthoz viszonyítva (elsődleges végpont) 24 hónap után. A BMD növekedése az ágyéki gerinc területén már egy hónappal a denosumab kezelés elkezdését követően kimutatható volt, és folyamatosan emelkedett a vizsgálat során. Emellett a denosumab jelentős BMD emelkedést váltott ki az egyéb

régiókban is (total csípő 4,8%, combnyak 3,9% és a radius distalis 1/3-a 5,5%) a placebo csoporthoz viszonyítva. A HALT vizsgálat adatai alapján a denosumab kezelés alatt álló betegek esetében az új csigolyatest-törés kockázata 62 százalékkal csökkent a placebo csoporthoz képest 36 hónap után, ami jelentős eredménynek számít. Kiemelendő az a tény is, hogy tumoros betegek körében zajlott a vizsgálat.

BIZTONSÁG, MELLÉKHATÁSOK

A korai fázis II vizsgálat adatai alapján 24 hónap után nem találtak szignifikáns különbséget a placebo, alendronát és denosumab csoportok között a mellékhatások tekintetében (a vizsgálatot 412 páciens kezdte el). A denosumab kezelés mellett 6 esetben tapasztaltak infekciót (2 diverticulitis, 3 pneumonia, 1 esetben laryngitis fordult elő). Egy haláleset következett be gyomorcarcinoma következtében. A vizsgálat 4 éve alatt a súlyos mellékhatások aránya hasonló volt az alendronát és a denosumab csoportban (17,8% vs. 17,4%), a placebo csoportban ez az érték 10,9% volt. A malignus betegségek és infekciók azonos mértékben fordultak elő. Négy haláleset történt a denosumab csoportban: a fentebb említett gyomorcarcinoma, 1 agyi neoplasma, 1 adenocarcinoma, 1 pedig cerebrovascularis esemény miatt. Nem találtak serum kalcium ingadozást. Az objektivitás érdekében megjegyzendő, hogy a hányinger, dyspepsia ritkábban fordult elő, mint az alendronáttal kezelt csoportban.

A mellékhatások tekintetében a DEFEND vizsgálatban sem találtak a kalcium és D-vitamin pótlás mellett placeboval, illetve denosumabbal kezelt csoporthoz képest szignifikáns különbséget.

A FREEDOM vizsgálat 7868 fő részvételével zajlott le. A mellékhatások számát tekintve nem volt különbség a placeboval és a denosumabbal kezelt csoport között. 90 fő halt meg a placebo csoportban, 70 a denosumab csoportban. A denosumab csoportnál hypocalcaemiát nem találtak. A súlyos, nemkívánatos mellékhatások tekintetében szignifikáns különbség nem volt (infekció 4,1% vs. 3,4%, daganat 3,7% vs. 3,2%). Osteonecrosist nem találtak. Pitvarfibrillatio, coronaria esemény hasonló számban fordult elő.

Ekzema valamivel gyakrabban alakult ki (3,0% vs. 1,7%), flatulencia szintén (2,2% vs. 1,4%) a denosumab csoportban. Érdekes, hogy az elesések száma valamivel kevesebb volt (4,5% vs. 5,7%).

12 esetben (0,3%) jelentettek súlyos cellulitist denosumab alkalmazása mellett, szemben az 1 placebo kezelttel. A cellulitisz összességét nézve azonban 47 eset (1,2%) történt a denosumab csoportban, míg a placeboiban 36 esetet (0,9%) jelentettek. A két érték azonban szignifikánsan nem különbözött egymástól.

A DECIDE vizsgálatban nem volt különbség mellékhatások tekintetében a denosumab csoport és az alendronát csoport között (80,9% versus 82,3%). A legtöbb mellék-

hatás enyhe, vagy közepes súlyosságúnak bizonyult. A súlyos mellékhatások aránya 5,7% vs. 6,3% volt. Egy-egy halálozás történt mindkét csoportban – a vizsgálok szerint a gyógyszeres kezelésektől függetlenül. Az infekciók előfordulása mindkét csoportban hasonló volt. Daganatos betegségek megoszlásában sem volt lényegi különbség a 2 csoport között.

A STAND vizsgálatban hasonló volt a denosumab és az alendronát csoportban talált nemkívánatos események előfordulása. Kiemelendő, hogy a súlyos mellékhatások is hasonló arányban fordultak elő. Nasopharyngitis valamivel gyakoribb volt a denosumab csoportban (13,4% vs. 10,4%), azonban az arthralgia ritkábban fordult elő (5,9% vs. 10,4%).

A HALT vizsgálatban mindkét kezelési karban előforduló leggyakoribb nemkívánatos események az arthralgia, hátfájás, székrekedés, végtagfájdalmak és a magas vérnyomás voltak. Mindkét csoport esetében közel hasonló arányban fordultak elő.

Összefoglalva elmondható, hogy a félévente egy alkalommal subcutan beadott denosumab hatékonyan emeli a denzitást mind a spongiosa, mind pedig a lassú csontanyagcseréjű corticalis régióban, és csökkenti a csonttörések kialakulásának lehetőségét mind csípőtájon, mind pedig a csigolyatesteken és a radiuson. Menopausa körül a nőknél a menstruáció abbamaradása után közvetlenül, és 70 év felett is egyaránt hatékonyan bizonyul a törésmegelőzésben. Már a 3. napon képes a markerek csökkentésére, ezáltal rendkívül gyorsan fejti ki hatását. A félévente alkalmazás eredményeként biztos a gyógyszer beadása és bejutása a szervezetbe, ami rövidtávon a compliance/adherencia problémákat is kiküszöböli. Mellékhatásait tekintve biztonságos szernek ígérkezik, de mint minden új gyógyszer, fokozott odafigyelést kíván. Orvos szakmai szempontból első vonalbeli gyógyszer, így felhasználása széles körű kell, legyen. Egy mondatban összefoglalva kortikális és trabekuláris csontra vonatkozó hatékonysága mellett külön érdemes kiemelni hatásának gyorsaságát, reverzibilitását és gastrointestinalis biztonságát.

IRODALOM

1. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS et al. A single dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004;19:1059-66.
2. 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(6):2149-57.
3. Brown JP, Prince RL, Deal C et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24(1):153-61.
4. Cummings SR, Martin JS, McClung MR et al. Denosumab for Prevention of Fractures in
5. Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.

6. *Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ.* Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocrine Rev* 2008;29(2):155-92.
7. *Kendler DL, Benhamou CL, Brown JP, et al.* Effect of denosumab vs. alendronate on bone mineral density, bone turnover markers, and safety in women previously treated with alendronate. *J Bone Miner Res* 2008;23(Suppl):S473.
8. *Kostenuik P, Nguyen H, McCabe J et al.* Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases bone density in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL. *J Bone Miner Res* 2009;24:182-195
9. *Lewiecki EM.* Denosumab: a promising drug for prevention and treatment of osteoporosis. *Women's Health* 2006;2(4): 517-25.
10. *Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR et al;* AMG 162 Bone Loss Study Group. 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(12):1832-41.
11. *Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM et al,* Amg Bone Loss Study Group. 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(2):222-9.
12. *Poór Gy.* Az osteoporosis-ellátás gyakorlata és eredményei Magyarországon. *LAM* 2006;16(8-9) 619-627
13. *Poór Gy.* Osteoporosis és más metabolikus csontbetegségek a klinikai gyakorlatban. *Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest,* 2010
14. *Smith MR, Egerdie B, Toriz NH et al.* Denosumab in Men Receiving Androgen-DeprivationTherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-55.