

RANK ligand gátlás posztmenopauzális osteoporózisban: III. fázisú klinikai vizsgálatok adatai

Horváth Csaba dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Összefoglalás: A csontátépülés megfelelő szintjét az oszteoklasztok és az oszteoblasztok kiegyensúlyozott működése biztosítja. A menopauza utáni hirtelen hormonális változás során ez az egyensúly felborul, és kórosan fokozott csontvesztés, valamint következményes fokozott csonttörési kockázat alakul ki. A csontfelszívódást elsősorban a RANK ligand szabályozza, amelynek kulcsszerepe van az oszteoklasztok érésében, működésében és túlélésében. A RANK ligand gátló denosumabmal folytatott III. fázisú klinikai vizsgálatokban a denosumab kezelés placebóval szemben szignifikánsan csökkentette az új csigolyatörések, csípőtáji törések és nonvertebrális törések előfordulását. Ezen felül placebo- és alendronát-kezeléshez viszonyítva szignifikánsan emelte a lumbális gerincen, a teljes csípőtájon és az orsócsont disztális 1/3-án mért csont ásványianyag-sűrűséget és szignifikánsan csökkentette a csontanyagcsere markereinek szintjét. Ezek alapján a denosumab kezelés egy hatékony új terápiás lehetőség a posztmenopauzális osteoporózis kezelésére.

INHIBITION OF THE RANK LIGAND IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: DATA FROM PHASE III CLINICAL TRIALS

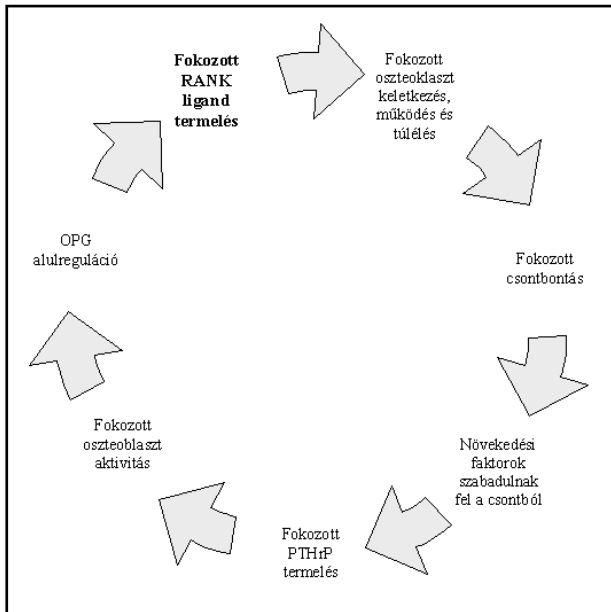
Bone remodeling is regulated by the balanced activity of osteoclasts and osteoblasts. The loss of this balance during the sudden hormonal changes occurring in the postmenopausal period leads to increased bone loss and consequently, increased fracture risk. Bone resorption is mainly regulated by the RANK ligand that plays a pivotal role in the development, function, and survival of osteoclasts. The RANKL inhibitor denosumab significantly decreased the incidence of new vertebral, hip, and non-vertebral fractures versus placebo in the phase III clinical trials. Moreover, when compared to treatment with placebo or alendronate, denosumab therapy significantly increased bone mineral density at the lumbar spine, total hip and the distal third of the radius, as well as significantly decreased the levels of bone turnover markers. Therefore, denosumab is an effective new therapeutic option for the treatment of postmenopausal osteoporosis.

Az osteoporózis a csontváz alacsony csont ásványianyag-sűrűséggel (BMD) és gyengült csontminőséggel járó betegsége, amelynek következtében csökken a csontok erőssége, és nő a csonttörések kockázata (1). Az osteoporózis nagy egészségügyi jelentőséggel bír, Európában, Japánban és az Amerikai Egyesült Államokban 75 milliónál is több embert érint, és a betegek száma világszerte nő. A kórállapot legfontosabb követke-

ményének tartott combnyaktörések száma 1990-ben 1,5 millió volt, azonban becslések szerint 2025-re ez a szám várhatóan 3 millióra, 2050-re pedig akár 6 millió fölé is emelkedhet (1). Az EVOS vizsgálat (European Vertebral Osteoporosis Study) adatai szerint az osteodenzitometriával igazolt osteoporózis magyarországi standardizált prevalenciája 50 év feletti nőknél 32,3% (3), azaz ötven év felett megközelítőleg minden harmadik nőnél kimutatható

Levelezési cím:

Horváth Csaba dr. Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika 1083 Budapest, Korányi Sándor u 2/A / Semmelweis University, 1st Department of Internal Medicine, Korányi Sándor u 2/A, H-1083 Budapest, Hungary



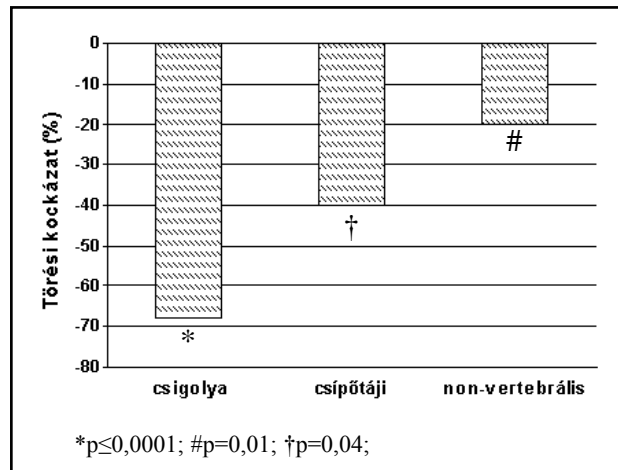
1. ábra: A RANK ligand szerepe és a fokozott csontbontás circulus vitiosusa. PTHrP = parathormon-related peptid (12 nyomán módosítva).

osteoporózis. Ezek alapján Magyarországon a betegség hozzávetőlegesen 600 000 nőt érint (2).

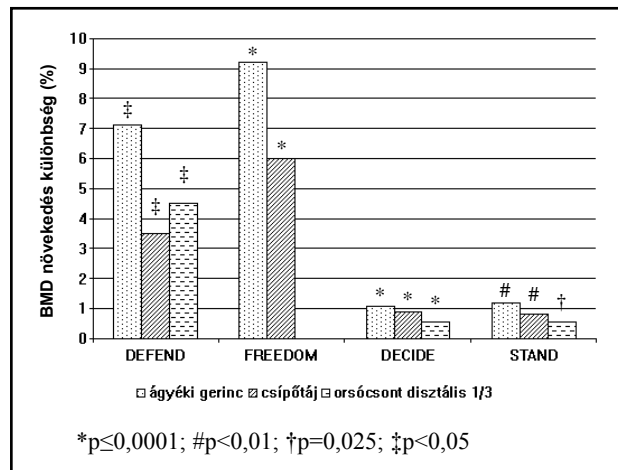
Az osteoporózis következményei a meghatározott helyeken (csípőtáj, csigolyatest, orsócsont disztális vége) kialakuló csonttörések. A csigolyadeformitások standardizált prevalenciája 50 év feletti nők esetén 17,3%, vagyis a csigolyadeformitások Magyarországon évente mintegy 30 000 nőnek jelentenek problémát (2). Poór és munkatársai vizsgálata alapján a csípőtáji törések incidenciája hazánkban 1995-ben 322,9/100 000 volt a 35 év feletti nők körében (2). Somogyi és munkatársai (4), valamint Péntek és munkatársai (5) hasonló eredményre jutottak. Az orsócsont disztális vég törésének incidenciája 1,425/100 000 volt 50 év feletti nőkben (5).

Az osteoporózis következtében bekövetkező csonttörések, azok közül is legfőképpen a csípőtáji törések jelentős terhet rónak mind a betegre, mind az egészségügyi ellátó rendszerre (5, 6). Új megoldást jelentő, és esetlegesen jobb beteg compliance-et biztosító gyógyszerek megjelenésével a betegek sikeres kezelésének esélye növelhető.

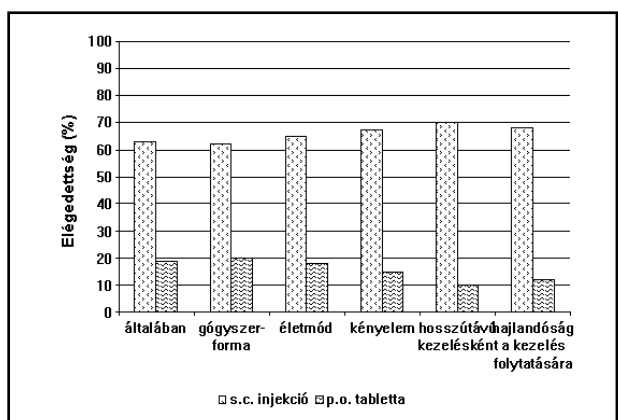
A denoszumab egy teljesen humán, IgG₂ altípusú, monoklonális antitest, amely szelektíven kötődik a RANK ligandhoz, és gátolja annak szerepét az oszteoklasztok keletkezésében, működésében és túlélésében. A gátlás eredményeképpen csökken az oszteoklasztok száma, működése, és túlélése, így következményesen csökken a csontfelszívódás mértéke (7). A denoszumabval folytatott III. fázisú klinikai vizsgálatokban a denoszumab kezelés placebóval szemben szignifikánsan csökkentette az új csigolyatörések, csípőtáji törések és non-vertebrális törések előfordulását, továbbá mind placebóval, mind alendronáttal szemben szignifikánsan emelte a csontváz különböző helyein mért csont ásványianyag-sűrűséget és szignifikán-



2. ábra: Az új csigolya-, csípőtáji és non-vertebrális törések kockázatának csökkenése a FREEDOM III. fázisú klinikai vizsgálatban (8).



3. ábra: Denoszumab kezelés hatására bekövetkezett százalékos BMD változás a III. fázisú klinikai vizsgálatokban placebo kezeléshez (DEFEND, FREEDOM) és alendronát kezeléshez (DECIDE, STAND) viszonyítva (10, 11). A FREEDOM vizsgálatban az orsócsont disztális 1/3-ánál mért BMD értékről nincs adat.



4. ábra: A betegek preferenciája és elégedettsége a kettős vak s.c. injekció, illetve heti per os tableta gyógyszerformát tekintve a DECIDE és a STAND III. fázisú klinikai vizsgálatokban. p<0,0001 valamennyi kérdés esetén (14).

san csökkentette a csontanyagcsere markereinek szintjét. Ezek alapján a denosumab terápia új megoldást jelenthet a posztmenopauzális oszteoporózis kezelésében.

III. FÁZISÚ KLINIKAI VIZSGÁLATOK

A FREEDOM és a DEFEND klinikai vizsgálat: denosumab kezelés placebóval szemben

A FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months), egy 3 évig tartó, III. fázisú klinikai vizsgálat 7868, 60 és 90 év közötti (átlagéletkor 72,3 év) posztmenopauzális oszteoporózisban (T-pontszám $-2,5$ és $-4,0$ között az ágyéki gerincen vagy a csípőtájon, átlag T-pontszám $-2,8$ az ágyéki gerincen) szenvedő nőben placebóval szemben vizsgálta a denosumabnak 36 hónap elteltével az új csigolyatörések előfordulására, valamint a csípőtáji és non-vertebrális törések előfordulásáig eltelt idő hosszára kifejtett hatását. A vizsgálatba bevont betegek 23%-ában fordult már elő megelőzően legalább 1 csigolyatörés. Véletlen besorolás alapján a betegek 6 havonta 60 mg subcutan (s.c.) adott denosumab (n=3902), vagy placebo kezelést kaptak (n=3906). A vizsgálat ideje alatt valamennyi résztvevő napi 1000 mg elemi kalcium-, és 400-800 NE D-vitamin pótlást kapott. A denosumab kezelés a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette az új csigolyatörések, az új non-vertebrális törések, és a csípőtáji törések előfordulását (8). A törési adatok a 2. ábrán láthatók. Egy 441 beteg adatait 36 hónap eltelte után elemző részvizsgálat eredményei szerint a denosumab a placebohoz képest szignifikánsan növelte az ágyéki gerincen és a csípőtájon mért BMD értékét (3. ábra). Továbbá, egy 160 beteg részvételével lefolytatott, a csontanyagcsere markereit elemző részvizsgálatban a denosumab már a kezelés megkezdése után 1 hónappal szignifikánsan csökkentette a placebohoz képest a szérum C-telopeptid szintjét. A csontformációra jellemző P1NP marker szintje a denosumabbal kezelt betegekben szintén szignifikánsan csökkent a placebo kezelésben részesült betegekhez viszonyítva (8).

A DEFEND (Denosumab Fortifies Bone Density) 2 évig tartó, III. fázisú klinikai vizsgálatban a 332 posztmenopauzális nőben (átlagéletkor 59,4 év, T-pontszám $-1,0$ és $-2,5$ között az ágyéki gerincen, átlagos T-pontszám az ágyéki gerincen $-1,61$) elemezte a denosumabnak 24 hónap elteltével az ágyéki gerincen, a teljes csípőtájon, a femurnyakon, a radius disztális 1/3-án és a teljes testen mért BMD értékre kifejtett hatását (3. ábra). A résztvevők napi 1.000 mg kalcium pótlást, és a kiinduláskor mért 25-hidroxi-D-vitamin-szint függvényében eltérő mértékű napi D-vitamin pótlást kaptak a véletlen besoroláson alapuló 6 havonta 60 mg s.c. adott denosumab (n=166), vagy placebo (n=166) kezelés mellett. A denosumab kezelés a placebohoz képest szignifikánsan növelte az ágyéki gerincen, a teljes csípőtájon, a femurnyak területén, a radius disztális 1/3-ánál, és a teljes testen mért BMD értékét (9).

A DECIDE és a STAND klinikai vizsgálat: denosumab kezelés alendronáttal szemben

A DECIDE (Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab versus Alendronate) 1 évig tartó, kettős vak, a gyógyszerformára is kettős vak, III. fázisú, nem-alsóbbrendűséget igazoló klinikai vizsgálatban 1189 posztmenopauzális nőbeteg elemzete (átlagéletkor 64 év, T-pontszám $\leq -2,0$ az ágyéki gerincen vagy a teljes csípőtájon, átlagos T-pontszám $-2,6$ az ágyéki gerincen) alendronát kezeléssel szemben a denosumabnak 12 hónap alatt a teljes csípőtájon, a femurnyakon, a trochanteren, az ágyéki gerincen és a radius disztális 1/3-án mért BMD értékre, valamint 1, 3, 6, 9 és 12 hónap elteltével a csontanyagcsere markereire (szérum CTX-I és P1NP) kifejtett hatását. A résztvevők napi 500 mg kalcium-pótlást, és a kiinduláskor mért 25-hidroxi-D-vitamin-szint függvényében eltérő mértékű napi D-vitamin pótlást kaptak a véletlen besoroláson alapuló 6 havonta 60 mg s.c. adott denosumab (n=594), vagy placebo (n=595) kezelés mellett. Tizenkét hónap elteltével a denosumab kezelés az alendronát kezeléshez viszonyítva szignifikánsan növelte a teljes csípőtájon és valamennyi más helyen mért BMD értékét (3. ábra), valamint szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette a csontanyagcsere markerek szintjét (10).

A STAND (Transitioning from Alendronate to Denosumab) 1 évig tartó, III. fázisú, aktív kontrollós, kettős vak klinikai vizsgálatban 504, ≥ 55 éves (68 ± 8 év) posztmenopauzális nő részvételével (T-pontszám $-2,0$ és $-4,0$ között az ágyéki gerincen vagy a teljes csípőtájon) elemezték alendronáttal szemben a denosumab kezelésnek 12 hónap elteltével a teljes csípőtájon mért BMD értékre kifejtett hatását. A vizsgálatba csak olyan nőket lehetett bevonni, akik a vizsgálat megkezdése előtt legalább 6 hónapig 70 mg/hét adagnak megfelelő per os alendronát kezelésben részesültek (alendronát terápia hossza 44 ± 33 hónap). A bevont betegek napi 1000 mg kalcium-, és 400 NE D-vitamin-pótlásban részesültek a véletlen besoroláson alapuló 6 havonta 60 mg s.c. adott denosumab (n=253), vagy a heti 70 mg per os adott alendronát (n=251) kezelés mellett. Tizenkét hónap elteltével az alendronát kezeléshez viszonyítva a denosumab kezelés szignifikánsan növelte a teljes csípőtáj, az ágyéki gerinc, és a radius disztális 1/3-án mért BMD értékét (3. ábra), azaz a folyamatos alendronát kezeléshez képest az alendronátról denosumab kezelésre átváltott betegekben nagyobb BMD-emelkedést lehetett látni (11).

A denosumab kezelés biztonságossága a III. fázisú klinikai vizsgálatokban

A FREEDOM vizsgálat három éve alatt a placebo és a denosumab karban jelentett nemkívánatos események (AE) száma, beleértve a súlyos fertőzéseket és a neoplazmákat is, nem mutatott szignifikáns különbséget (8). A DEFEND klinikai vizsgálatban a két karban elő-

fordult AE-ek száma hasonlóan alakult. Bár számszerűen több súlyos AE fordult elő a denoszumab kezelésben részesültek között, a különbség statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak. Az AE-ek eltérő számát elsősorban a denoszumab karban nagyobb számban előfordult kórházi kezelést igénylő fertőzések okozták. A fertőzések teljes incidenciája kiegyensúlyozott volt a két kar között (9). A DECIDE és a STAND klinikai vizsgálatokban az AE-ek és a súlyos AE-k, ezeken belül a fertőzések és a neoplazmák előfordulása kiegyensúlyozott volt a denoszumab és az alendronát kar között (10, 11). A posztmenopauzális osteoporosis területén folytatott III. fázisú klinikai vizsgálatokban egy esetben sem mutattak ki denoszumab-ellenes neutralizáló antitestet, és nem jelentettek állcsont-oszteonekrózist sem (8-11).

A betegek megelégedettsége és preferenciája a III. fázisú vizsgálatokban: denoszumab kezelés alendronáttal szemben

A DECIDE és a STAND klinikai vizsgálatokba bevont betegeket kérték meg arra, hogy a kezelés 12 hónapjának elteltével, vagy a kezelés abbahagyása után töltsenek ki egy 34 kérdésből álló, preferencia és elégedettségi kérdőívet (Preference satisfaction Questionnaire [PSQ]) (13), amely a publikált szakirodalomból vett kérdések szűrésével és módosításával készült.

A két vizsgálatba bevont betegek kiinduláskori demográfiai jellemzői, valamint az ágyéki gerincen és a csípőtájon mért T-pontszámok hasonlóak voltak. Szinte valamennyi beteg (99%) kitöltötte a kérdőívet. Szignifikánsan több beteg részesítette előnyben a 6 havonta s.c. kapott injekciót a hetente szedett tablettával szemben, és szignifikánsan több beteg volt elégedett az adagolás módjával 6 havonta adott s.c. injekció formájában a hetente szedett tablettához képest. A legtöbb beteg elégedettebb volt és életmódjával összeegyeztethetőbbnek tartotta a 6 havi s.c. injekciót, mint a heti tablettás kezelést. Továbbá, hosszútávon több beteg folytatta volna a kezelést 6 havi s.c. injekció, mint hetente szedett tablettá formájában (4. ábra). Az eredmények hasonlóak bizonyultak mindkét csoportban, függetlenül attól, hogy a betegek az aktív (denoszumab csoport) vagy a placebo (alendronát csoport) injekciót kapták (14).

KÖVETKEZTETÉSEK

A RANK ligandoz szelektíven kötődő és annak működését gátló denoszumab, egy teljesen humán, IgG₂ altípusú, monoklonális antitest, a gátlás eredményeképpen csökkentette az oszteoklasztok számát, működését, és túlélését, következményesen pedig csökkenti a csontfelszívódás mértékét. A denoszumabval folytatott III. fázisú klinikai vizsgálatokban a denoszumab kezelés placebóval szemben szignifikánsan csökkentette az új csigolya-, csípőtáji és non-vertebrális törések előfordulását. Ezen kívül a denoszumab kezelés mind placebóval, mind alendronáttal szemben szignifikánsan emelte a csontváz különböző

helyein mért BMD-t és szignifikánsan csökkentette a csontanyagcsere markerek szintjét.

Ismert, hogy a posztmenopauzális oszteoporózis kezelésében a compliance és a perzisztencia központi szerepet játszik. A DECIDE és a STAND vizsgálatba bevont betegek előnyben részesítették a hosszabb időközönként adott kezelést, ami arra utal, hogy a betegek számára ez az adagolási mód elfogadható, a kezeléssel kapcsolatban mutatott elégedettség és pozitív percepció pedig kedvezően befolyásolhatja a compliance-et és a perzisztenciát.

A klinikai vizsgálatok hatékonysági, biztonságossági és compliance eredményei alapján a denoszumab kezelés új megoldást jelenthet a posztmenopauzális oszteoporózisban szenvedő nők ellátásában.

IRODALOM

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
2. Poór Gy. Az osteoporosis-ellátás gyakorlata és eredményei Magyarországon. *LAM* 2006;16:697-705.
3. Lunt M, Felsenberg D, Adams J. et al. Population-based geographic variations in DXA bone density in Europe: the EVOS study. *Osteoporos Int* 1997;7:175-89.
4. Somogyi P, Bossányi A, Kricsfalussy M., Horváth Cs. Az osteoporotikus eredetű csonttörések számának becslése Magyarországon. *Ca és Csont.* 2000;3:111-7.
5. Péntek M, Horváth Cs, Boncz I. et al. Epidemiology of osteoporosis related fractures in Hungary from the nationwide health insurance database, 1999-2003. *Osteoporos Int* 2008;19:243-9.
6. Somogyi P, Kricsfalussy M, Gaál J, Cserháti P. Csípőtáji törések jelentősége a magyarországi adatok tükrében. *Osteol. Közl.* 2010.18.67-72.
7. Miller P. Denosumab: anti-RANKL antibody. *Curr Osteoporos Rep* 2009;7:18-22.
8. Cummings SR, San Martin J, McClung MR. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women in osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
9. 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* 2009;93:2149-57.
10. 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;24:153-61.
11. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL. et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010;25:72-81.
12. Burkiwicz JS, Scarpace SL, Bruce SP. Denosumab in osteoporosis and oncology. *Ann Pharmacother* 2009;43:1445-55.
13. Gold DT, Horne R, Hill C. et al. Development, reliability, and validity of a new preference satisfaction questionnaire (PSQ). *J Bone Miner Res* 2008;23:210-1.
14. Kendler DL, Bessette L, Hill CD. et al. Preference and satisfaction with a 6-month subcutaneous injection versus a weekly tablet for treatment of low bone mass. *Osteoporos Int* 2010;21:837-46.