

# A DENOSZUMAB KEZELÉS AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

## A denoszumab és az alendronát eltérően hatnak a kompakt és a szivacsos csontállomány mikroszkópos szerkezetének romlására

Seeman E., Delmas P., Hanley D. és mtsai. JBMR 2010; 25(8): 1886-94

Az osteoporotikus betegek kezelésének célja a csonttörés kockázatának csökkentése, a csontállomány szerkezeti károsodásának megelőzése vagy visszafordítása révén. A töréskockázatot befolyásolják a morfológiai jellemzők, pl. a csontok nagysága és alakja, a csonttömeg kompakt és szivacsos állomány közötti megoszlása, a kompakt csont vastagsága és likacsossága; a csontgerendák száma, vastagsága, valamint a csontszövet materiális jellemzői tekintetében mutatkozó különbségek.

Az osteoporosis pathogenezisének feltárásában eleinte a csigolyatörésekre és a szivacsos csontállomány fogyatkozására összpontosítottak, jóllehet a csonttörések 80%-a non-vertebrális és döntően corticális állományból álló csontregiókban következik be. A csontváz tömegének 80%-a kompakt csontállomány és az sem kétséges, hogy a csonttörésekkel járó morbiditás és mortalitás 90%-áért non-vertebrális csonttörések felelősek.

Míg a csigolyatörés kockázatát a gyógyszerek zöme kb. 50%-kal mérsékli, a non-vertebrális törés kockázat csökkenésének a mértéke csupán 20-30%. Ennek egyik oka lehet, hogy az egyes gyógyszerek kevésbé befolyásolják a kompakt csontállomány térfogatát, amely kevésbé reagál az átépülést serkentő kezelésre.

A preklinikai vizsgálatok során a denoszumab (a RANK ligand ellen termelt, teljes mértékben humán eredetű monoklonális antitest) egerekben növelte a csigolyák és a femur kompakt, valamint szivacsos állományának tömegét és szilárdságát. Ovariectomizált majmokban a corticális állomány porozításának csökkentése révén a kompakt állomány csontsűrűségét is növelte.

A klinikai vizsgálatokban a denoszumab – a biszfoszfonát alendronáthoz képest – gyorsabb ütemű és nagyobb mértékű csontátépülést idézett elő a csontváz mindegyik régiójában, de különösen a kompakt állományból álló régiókban, pl. a radius disztális harmadában. A szer nagyobb mértékben növeli a BMD-t mind kezeletlen posztmenopauzás nők, mind az alendronátról denoszumabra átváltó nőbetegek esetében. Ez a különbség két gyógyszer eltérő hatásmechanizmusát tükrözheti.

Az itt közölt egy év időtartamú vizsgálat a denoszumab és az alendronát corticális, ill. trabeculáris csontállomány mikroszkopikus szerkezetére kifejtett hatásait kívánta összehasonlítani posztmenopauzás nőkben nagyfelbontású kvantitatív CT-vel.

### Beteganyag és módszerek

Nemzetközi, randomizált, kettősvak, placebót és aktív kezelést párhuzamos betegcsoportokon alkalmazó fázis II vizsgálatban 247 posztmenopauzás nőt kezeltek 12 hónapon át. Denoszumabbal (60 mg s.c. 6 havonként, n=83), alendronáttal (Fosamax 70 mg hetente, n=82), vagy placebóval (n=82) kezelt csoportokat alakítottak ki. Mindegyik résztvevő 500 mg/nap kalciumpótlásban is részesült. A napi D-vitaminpótlásról a szűrőkor mért 25(OH)D szérumszint alapján döntöttek.

A vizsgálatot 5 ország 9 vizsgálóhelyén bonyolították le. Jó általános egészségi állapotban lévő 50-70 éves posztmenopauzás nőket válogattak be, ha a lumbális gerinc vagy a teljes csípőtáji régió DXA-val meghatározott T-pontszáma  $-2,0$  és  $-3,0$  között volt. A 12 hónapos követési időszakot 217-en (88%) fejezték be.

A vizsgálat kezdetekor, 6. és 12. havi viziteken klinikai és laboratóriumi vizsgálatokat végeztek, egyebek között a csontanyagcsere-markereket határozták meg (1-es típusú kollagén-keresztkötés C-telopeptid (CTX) és 1-es típusú prokollagén N-terminális propeptid (PINP) szérumszint). A vizsgálat kezdetekor, továbbá a 6. és a 12. havi viziteken HR-pQCT vizsgálatot végeztek a radius és a tibia disztális szakaszán, továbbá qCT vizsgálatot a radius disztális szakaszán.

### Eredmények

A vizsgálat kezdetekor hasonlóak voltak az egyes csoportok demográfiai jellemzői. A denoszumab hamarabb és nagyobb mértékben csökkentette a szérum C-telopeptid szintjét, mint az alendronát. A placebo ágba a teljes csont, a kompakt, valamint a szivacsos csontállomány sűrűsége a 12. hónapra (2,1-0,8%-kal) csökkent a radius disztális szakaszán. Az alendronát ezt megakadályozta, míg a denoszumab hatására nőttek a teljes csont, kompakt és szivacsos állományban mért BMD értékek, és a corticális vastagsága is. Ezek a változások az alendronát teljes és corticális BMD értékét növelő hatását szignifikánsan felülmúlták ( $p \leq 0,24$ ).

A radiuson a 12. hónapban, qCT eljárással mért teljes csont BMD a placebo csoportban csökkent, míg az alendronát és a denoszumab csoportokban nőtt. A növekedés szignifikánsan nagyobb volt denoszumab, mint alendronát hatására, sőt ezeket a különbségeket már a 6. hónapban is megfigyelték.

A szérumban CTX szint csökkenése denoszumab alkalmazásakor gyorsabb ütemű és nagyobb mértékű volt, mint alendronát kezelés során. A szérumban CTX szint már az első héten és minden egyes denoszumab dózis alkalmazása után csökkent. A mellékhatások gyakorisága hasonló volt a terápiás csoportokban, a mellékhatások zöme enyhe volt.

### Megbeszélés

Ez a vizsgálat a denoszumab és az alendronát kompakt és szivacsos csontállomány sűrűségére, valamint mikroszkopikus szerkezetére kifejtett hatásait tanulmányozta. A terápiás válasz az alkalmazott gyógyszerre jellemző volt. A CTX változásában tükröződő csontátépülést a denoszumab az alendronátnál hamarabb és erőteljesebben gátolta. A denoszumab a PINP szintjét is nagyobb mértékben csökkentette. A HR-pQCT és qCT vizsgálatok szerint a radius disztális szakaszán a placebo csoportban csökkent a teljes, a corticális és a trabeculáris csontállomány csontsűrűsége. Mindezeket a változásokat mind a két aktív szer meggátolta, sőt a denoszumab részben vissza is fordította. A denoszumab hatására 6 hónapon belül, az alendronát hatását felülmúló mértékben nőtt a teljes csont és a kompakt állomány csontsűrűsége.

A denoszumab csontsűrűséget növelő, az alendronát felülmúló hatása a két szer szöveti szinten és az elemi sejtes egységek (BMU-k) szintjén érvényesülő, eltérő hatásmechanizmusából eredhet. Szöveti szinten, a prekursor sejtek érett osteoclastok differenciálódását akadályozó denoszumab csökkenti az új csontátépítő egységek kialakulásának ütemét. Emiatt a denoszumab kezelés során kevesebb reszorpciós üreg keletkezik, mint az alendronát terápia során, amit a CTX szérumszint nagyobb mértékű csökkenése is jelez. Denoszumab alkalmazásakor a PINP szint is nagyobb mértékben csökkent. Denoszumab alkalmazásakor a reszorpciós üregek újonnan képződött csontszövet általi feltöltése miatt nő a csontsűrűség és ezzel egyidejűleg a denoszumab kezelés során kevesebb új reszorpciós üreg jön létre, mint alendronát alkalmazásakor.

A CTX szint gyorsabb ütemű csökkenése úgyszintén a két gyógyszer sejtszinten érvényesülő hatásmechanizmusának különbözőségéből eredhet. A denoszumab rövid időn belül megköti az érett osteoclastok differenciálódásához, aktivitásához, és túléléséhez nélkülözhetetlen RANKL-t. Emiatt denoszumab hatására a BMU-k szintjén hamar lecsökkenhet a csontreszorpció. Ezzel szemben az alendronát csontreszorpció-gátló hatása abból eredhet, hogy az osteoclastok a csontreszorpció során felveszik a csont biszfoszfonátot is tartalmazó ásványi anyagait.

Ennek megfelelően, denoszumab kezelés után a csont törékenysége valószínűleg azért nem fokozódik tovább, mert kevesebb reszorpciós üreg alakul ki. Amennyiben denoszumab kezelés során valóban csökken a reszorbeált csont térfogata, akkor a kisebb méretű eróziós lacunák hathatósabban tölthetők fel újonnan képződött csontszöveggel és ennek eredményeként denoszumab alkalmazásakor kevésbé negatív a BMU anyagforgalmának egyenlege. Az alendronát kezelés során nagyobb számban kialakuló, új reszorpciós üregek a csont átépülését és erodálódását eredményezik, ami a csontszerkezet további hanyatlását teszi lehetővé. A denoszumab erőteljes hatása abból is származhat, hogy ez a gyógyszer sokkal inkább hozzáfér a csontváz tömegének 80%-át alkotó kompakt csontállományhoz.

Ez a vizsgálat azt is bizonyítja, hogy a csontátépülés csontreszorpció gátló gyógyszerek hatására bekövetkező csökkenése kihat a kompakt állomány vastagságára. Bizonytalan, hogy az endocorticális, vagy trabeculáris felszíneken kialakult, aktív reszorpciós lacunákban meginduló csontképződés kiteljesedése előidéz-e körülírt megvastagodást. Egy magyarázat szerint a kompakt állomány azért vastagodik, mert a corticális porozitás csökkenése miatt nő a corticális felszín. Ezt a mechanizmus denoszumabbal kezelt majmokon elvégzett preklinikai vizsgálatok adatai támasztják alá.

A corticális felszín porozitás csökkenéséből adódó növekedése fokozza a csont nyomó- és hajlítószilárdságát. Ezek a változások denoszumab alkalmazásakor nagyobbak, mint alendronát kezelés esetén. A csontsűrűség és a kompakt állomány növekedése összhangban áll a két értékelt gyógyszer ismert, csonttörés kockázatát mérséklő hatásával.

### Összefoglalás és következtetések

A szerzők 247 posztmenopauzális nőt kezeltek 12 hónapon át, random besorolás alapján denoszumab (60 mg s.c. 6 havonként), alendronáttal (70 mg hetente), vagy placeboval. Klinikai és laboratóriumi vizsgálatokon kívül a morfológiai változásokat a radius és a tibia disztális szakaszán nagyfelbontású, perifériás kvantitatív komputertomográfiával (HR-pQCT) értékelték, míg a radius disztális szakaszán qCT vizsgálatot is végeztek.

Megállapították, hogy a denoszumab az alendronátnál erőteljesebben szorítja vissza a csontátépülést és ez a csontsűrűség (BMD) nagyobb mértékű gyarapodásához vezet. A denoszumab tehát hatásosabbnak bizonyul a csontszerkezet romlásának megelőzésében. Ezek az adatok amellel szólnak, hogy a két gyógyszernek a csontszövet mikroszkopos szerkezetére és szilárdságára kifejtett hatása eltérő lehet.