

## Komentarz do pracy „Osteoporoza u osób w wieku podeszłym — patogeneza, ocena ryzyka złamań i skuteczność przeciwzłamaniowa leków”

Zofia Guła, Mariusz Korkosz

Już po oddaniu pracy do Redakcji, zarejestrowano w Polsce do leczenia osteoporozy pomenopauzalnej denosumab, lek antyresorpcyjny o unikatowym mechanizmie działania. Z tego powodu poniżej omówimy, wzorem artykułu, najważniejsze badania kliniczne i wynikające z nich wnioski pod kątem działania denosumabu na markery kostne, gęstość mineralną kości i skuteczność przeciwzłamaniową.

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym neutralizującym *receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand* (RANKL), który jest niezbędny do różnicowania i dojrzewania osteoklastów oraz ich aktywności resorpcyjnej. W warunkach fizjologicznych RANKL pobudza receptor RANK znajdujący się na dojrzałych osteoklastach i ich prekursorach. Efektem biologicznym blokowania RANKL przez denosumab — podobnie jak przez endogenną osteoprotegerynę — jest zahamowanie kościore sorpcji. Układ RANK/RANKL/osteoprotegeryna odgrywa zatem kluczową rolę w remodelingu tkanki kostnej, regulując tempo obrotu kostnego i biorąc udział w powstawaniu osteoporozy, w tym pomenopauzalnej, oraz innych chorób kości związanych z wysokim obrotem kostnym (np. w przerzutach nowotworowych do kości).

W przeprowadzonych dotychczas badaniach u kobiet po menopauzie udowodniono skuteczność denosumabu w redukcji ryzyka złamań osteoporotycznych, zwiększeniu gęstości mineralnej kości (BMD, *bone mineral density*) oraz obniżeniu stężenia markerów obrotu kostnego. Wygodny sposób dawkowania (60 mg podskórnie co 6 miesięcy) oraz brak istotnych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego mogą znacznie poprawić stosowanie się pacjentów do zaleceń (tzw. *compliance*) i zwiększyć skuteczność leczenia osteoporozy. Denosumab nie podwyższał ryzyka ciężkich zakażeń i nowo-

tworów lub innych poważnych działań niepożądanych. Nie wystąpiły również opóźnione gojenie złamań, hipokalcemia ani martwica aseptyczna żuchwy. W grupie leczonej denosumabem częściej natomiast występowały egzema, zapalenie tkanki podskórnej i wzdęcia. Korzystne działanie denosumabu nie zależało od wydolności nerek i lek ten wydaje się bezpieczny i skuteczny u pacjentów z niewydolnością nerek. Denosumab cechuje się zatem korzystnym profilem bezpieczeństwa, chociaż odległe efekty jego działania, szczególnie zmniejszenie tempa obrotu kostnego, nie są jeszcze znane.

Skuteczność kliniczną denosumabu wykazano w 3 dużych badaniach u kobiet po menopauzie z niską masą kostną lub osteoporozą, tj. *Fracture REduction Evaluation of Denosumab In Osteoporosis every 6 Months* (FREEDOM), *Study of Transitioning from Alendronate to Denosumab* (STAND) i *Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab versus alEndronate* (DECIDE).

### *Fracture REduction Evaluation of Denosumab In Osteoporosis every 6 Months*

W 2009 roku ogłoszono wyniki badania rejestracyjnego FREEDOM [1]. Było to trwające 3 lata badanie III fazy, które objęło 7868 kobiet po menopauzie w wieku 60–90 lat (średnio 72,3 roku) z wyjściowym *T-score* w kręgosłupie lędźwiowym lub biodrze (*total hip*) w zakresie od  $-2,5$  do  $-4,0$ . Pacjentki randomizowano do grupy otrzymującej denosumab lub placebo. Leczenie denosumabem spowodowało istotną redukcję ryzyka nowych złamań kręgow (pierwszorzędowy punkt końcowy), które wynosiło 2,3% w grupie denosumabu i 7,2% w grupie placebo, co odpowiada 68-procentowej redukcji ryzyka względnego. Zmniejszyła się również liczba złamań pozakręgowych (6,5% w grupie denosumabu i 8,0% w grupie placebo) i bliższego końca kości udowej (0,7% i 1,2%). W podgrupie

pacjentek w wieku 75 lat i starszych denosumab zmniejszył o 62% względne ryzyko złamania bliższego końca kości udowej.

#### *Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab versus alEndronate*

##### *Study of Transitioning from AleNdrionate to Denosumab*

W badaniach tych porównano denosumab z alendronianem pod kątem wpływu na BMD (analizy te nie miały dostatecznej siły statystycznej do oceny ryzyka złamań osteoporotycznych) i na markery obrotu kostnego. Badanie DECIDE [2] było 12-miesięcznym badaniem III fazy kobiet po menopauzie z wyjściowym *T-score* w kręgosłupie lędźwiowym lub biodrze (*total hip*) mniejszym lub równym  $-2$ . W grupie leczonej denosumabem przyrost BMD był istotnie większy niż w grupie otrzymującej alendronian (różnica wynosiła: 0,6% w szyjce kości udowej, 1,0% w krętarzu, 1,1% w kręgosłupie lędźwiowym i 0,6% w dalszym odcinku kości promieniowej). Badanie STAND [3] miało na celu określenie korzyści zmiany leczenia na denosumab u kobiet przyjmujących alendronian przez co najmniej 6 miesięcy wcześniej. Było to roczne badanie III fazy kobiet po menopauzie w wieku co najmniej 55 lat, z wyjściowym *T-score* od  $-2,0$  do  $-4,0$  w zakresie kręgosłupa lędźwiowego lub biodra (*total hip*). Pacjentki były randomizowane do grupy otrzymującej denosumab lub kontynuującej przyjmowanie alendronianu. W 12. miesiącu w grupie denosumabu stwierdzono istotny statystycznie większy przyrost BMD w zakresie biodra (1,9% *v.* 1,05%), szyjki kości udowej, kręgosłupa lędźwiowego i dalszej

nasady kości promieniowej. Marker resorpcji, CTX, który wyjściowo był znacznie obniżony (średnio  $< 0,2$  ng/ml) z powodu leczenia alendronianem, w grupie denosumabu obniżył się jeszcze bardziej do średnich wartości  $< 0,05$  ng/ml już w 5. dniu po zmianie terapii.

Denosumab jest wartościowym lekiem u kobiet po menopauzie z niską masą kostną lub osteoporozą i zwiększonym ryzykiem złamań. Ze względu na skuteczność przeciwzłamaniową oraz profil bezpieczeństwa wydaje się, że można go stosować jako lek pierwszego rzutu u kobiet pomenopauzalnych, a także pacjentek, które nie mogą przyjmować innych leków przeciwosteoporotycznych, głównie bisfosfonianów, z powodu braku ich skuteczności lub działań niepożądanych. Ponadto denosumabem można leczyć pacjentki z niewydolnością nerek, które mają przeciwwskazania do bisfosfonianów doustnych, a nie mogą stosować bisfosfonianów dożylnych przeciwwskazanych przy obniżonym klirensie kreatyniny.

#### Piśmiennictwo

1. Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R. i wsp. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 756–765.
2. Brown J.P., Prince R.L., Deal C. i wsp. 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: 153–161.
3. Kendler D.L., Roux C., Benhamou C.L. i wsp. 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