Denosumab

Petr Hrdý, Pavel Novosad
Osteocentrum, MEDIEKOS Labor s.r.o., Zlín

Denosumab je plně humánní rekombinantní monoklonální protilátka (IgG2), která inhibuje kostní resorpci cestou blokování ligandu pro Receptor Aktivujícího Nukleárního faktoru KappaB (RANK ligand, RANKL), což je klíčový mediátor funkce, formace a přežívání osteoklastů. Terapie denosumabem vede k redukci rizika vertebrálních i nevertebrálních fraktur stejně jako fraktur krčku kosti stehenní, což bylo prokázáno ve velké multicentrické studii proti placebu (studie FREEDOM). Stejně tak terapie denosumabem vede k signifikantnímu nárůstu BMD ve srovnání s účinnou látkou (studie DECIDE a STAND). Denosumab je podáván parenterálně, jednou za 6 měsíců v dávce 60 mg subkutánní injekcí, což může vést ke zvýšení adherence k léčbě osteoporózy ve srovnání s ostatními léky.

Klíčová slova: denosumab, osteoporóza, RANK ligand.

Denosumab

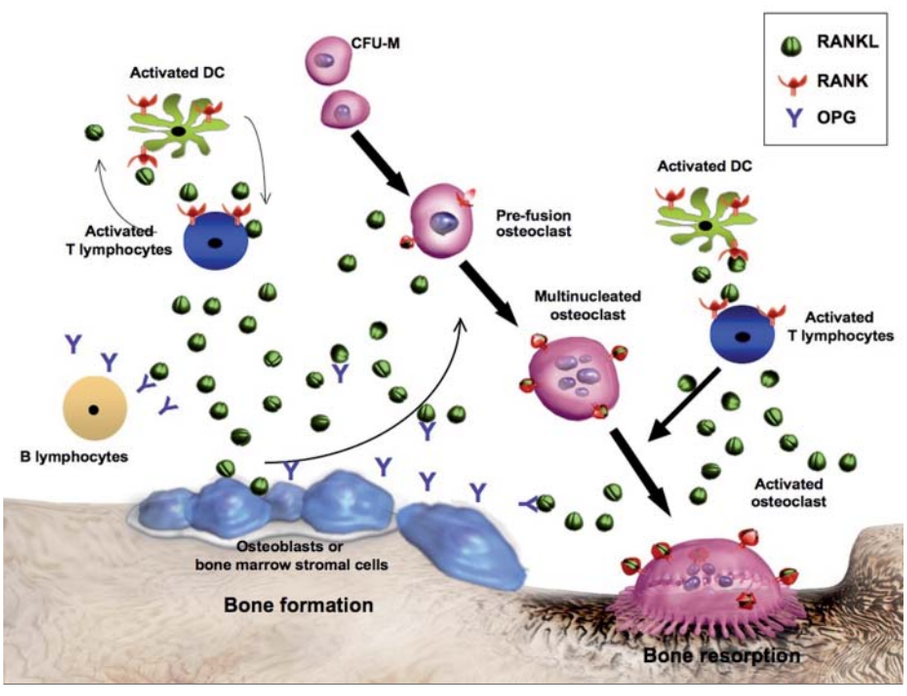
Denosumab is a fully human recombinant monoclonal antibody (IgG2), that inhibits bone resorption by blocking receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANK ligand, RANKL), which is the key mediator of function, formation and surviving of osteoclasts. Therapy of denosumab leads to risk reduction of vertebral and nonvertebral fractures the same way as fractures of proximal femur, which was demonstrated in big multicentric study against the placebo (study FREEDOM). As well the therapy of denosumab leads to significant rising of BMD in compare to active drug (studies DECIDE and STAND). Denosumab is administered parenteral, once every 6 months via subcutaneous injection of 60 mg dose, that may improve adherence to treatment of osteoporosis in comparation with other osteoporosis treatment.

Key words: denosumab, osteoporosis, RANK ligand.

Prakt. lékáren. 2011; 7(4): 158–159

Postmenopauzální osteoporóza je v typickém případě charakterizována vystupňovanou kostní osteoresorpcí nad novotvorbou kosti, což lze patofyziologicky na molekulární úrovni vysvětlit převahou tvorby cytokinu RANKL nad produkcí osteoprotegerinu (OPG). Zvýšená produkce RANKL stimuluje aktivaci, diferenciaci a přežívání osteoklastů (kostní buňky hrající hlavní roli v kostní osteoresorpci). Tomu brání OPG, který je produkován zejména osteoblasty (kostní buňky hrající hlavní roli v novotvorbě kosti, funkce osteoklastů a osteoblastů je pro účely tohoto článku zjednodušena). OPG se váže na aktivní RANKL a zabrání tak jeho uplatnění a aktivaci na osteoklastech a jejich prekurzorech, čímž v konečném důsledku OPG brání kostní osteoresorpci (obrázek 1). Poměr RANKL/OPG tedy hraje jednu z klíčových úloh v patofyziologii postmenopauzální osteoporózy a jeho ovlivnění je jedním z hlavních cílů terapie této nemoci (1, 2). Experimentálně se tedy nabízí podání OPG ke zvrácení vystupňované kostní resorpce. U lidí byla prokázána závislost úrovně osteoresorpce na dávce podávaného rekombinantního OPG, ale pro praxi je limitující krátký poločas OPG vedoucí k rychlému obnovení osteoresorpce po poklesu hladiny OPG v krvi (3). Proto v praxi došel uplatnění vývoj plně humánní rekombinantní lidské protilátky proti RANKL (denosumab), která brání vazbě RANKL na jeho receptor podobně jako OPG.

Obrázek 1. RANKL/OPG systém



Denosumab je novým antiresorpčním léčivem k terapii nemocí kostí (ATC kód: M05BX04). Přípravek je v Evropské Unii registrován jako Prolia® injekční roztok pro podkožní aplikaci v předplněné injekční stříkačce (denosumabum 60 mg v 1 ml roztoku). Je registrován v indikaci léčby osteoporózy u žen po menopauze a k terapii mužů s karcinomem prostaty, kteří jsou vystaveni hormonální ablaci (ve studii HALT-Prostata-CA – orchiektomie nebo analoga GnRH) způsobující kostní ztráty. Denosumab je lidská monoklonální protilátka (IgG2) proti RANKL, protilátka je produkovaná technologií rekombinantní DNA. Denosumab má vysokou afinitu a specifitu pro RANKL, neváže se na jiné receptory (TNF alfa, TNF beta, CD40) a nevyvolává tvorbu neutralizujících protilátek.

Denosumab je podáván zdravotnickým pracovníkem jednorázovou podkožní injekcí

jednou za 6 měsíců do kůže stehna, břicha či vnější části paže, není určen k autoaplikaci. Jako u všech antiresorpčních léků musí být zajištěn dostatečný přísun vápníku (1 200 mg) a vitaminu D (800 IU) denně. Studie FREEDOM požadovala suplementaci minimálně 1000 mg kalcia a vitamin D měl být dávkován dle hladin 25-hydroxyvitaminu D v séru. Není třeba upravovat dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin či u pacientů starších 65 let. Z kontraindikací je zatím známa pouze nekorigovaná hypokalcemie a hypersenzitivita na léčivou látku.

Denosumab prokázal v rámci 3. fáze klinického zkoušení klinickou účinnost v léčbě postmenopauzální osteoporózy ve třech velkých klinických studiích. V placebem kontrolované studii FREEDOM byla dokumentována signifikantní redukce rizika vertebrálních a nevertebrálních zlomenin stejně jako fraktur proximálního femuru u pacientek s postmenopauzální osteoporózou (4). Ve studii DECIDE byl prokázán signifikantní nárůst kostní minerální denzity (BMD) v oblasti proximálního femuru i lumbální páteře po 12měsíční terapii denosumabem ve srovnání se skupinou léčenou alendronátem. Taktéž ve studii STAND bylo prokázáno signifikantní zlepšení BMD u pacientů, kteří byli po úvodní terapii alendronátem převedeni na léčbu denosumabem oproti skupině, která pokračovala v terapii alendronátem (5, 6).

Na rozdíl od perorálních aminobisfosfonátů je nástup účinku denosumabu rychlejší, jeho účinky na kostní resorpci jsou po vysazení rychleji reverzibilní a nehromadí se ve skeletu. Snížení osteoresorpce je relativně nezávislé na podané dávce protilátky, avšak na podané dávce závisí doba trvání účinku léku. Poločas denosumabu v cirkulaci je přibližně 30 dní při dávkování 1 mg/kg, po aplikaci této dávky zůstává kostní resorpce utlumena po dobu 6 měsíců. Po subkutánním podání této dávky dosahuje lék maximální koncentrace 6 ug/ml v průměru za 10 dní. Denosumab brání diferenciaci osteoklastů a blokuje jejich aktivitu po celou dobu své přítomnosti v oběhu. Během 3 měsíců po podání dochází také ke snížení sérové koncentrace markerů kostní novotvorby, neboť aktivita osteoklastů a osteoblastů je provázána. Při půlročním intervalu dávkování zůstává na konci každého dávkovacího období koncentrace markerů kostní resorpce utlumena o 45–80 %, což je méně než v prvním měsíci po podání denosumabu. Tento rozdíl svědčí pro reverzibilitu účinku denosumabu na remodelaci kosti. K udržení účinku denosumabu je třeba jej podávat opakovaně.

V osteologii je známo, že dlouhodobá utlumená kostní remodelace může zhoršovat kvalitu kosti a zvyšovat riziko zlomeniny. Během dlouhodobé léčby denosumabem kontrolované placebem byly dokumentovány nežádoucí účinky v souvislosti s kožními afekcemi. Ve 3leté studii FREEDOM byl zaznamenán ve srovnání s kontrolní skupinou vyšší výskyt ekzému a kožních infekcí vyžadujících hospitalizaci. Studie FREEDOM má pokračování v open-label studii NCT00523341, která by měla být ukončena v roce 2015, účastní se jí 5600 postmenopauzálních žen. Cílem je sledovat účinnost a bezpečnost při dlouhodobém (až desetiletém) podávání. V prvních 2 letech této studie byly zaznamenány 2 osteonekrózy čelisti, žádná atypická zlomenina femuru. Dále je z klinického hlediska podstatné, že v krátké době po vysazení denosumabu se remodelace kosti plně upravuje.

Je tedy třeba upozornit na to, že ženy s osteoporózou by neměly po dobu léčby denosumabem podstupovat stomatochirurgické zákroky, pokud mají rizikové faktory osteonekrózy čelisti (zhoubné nádory s kostními lézemi, chemoterapie, antiangiogenní léčba biologickými léčivými přípravky, podávání kortikoidů, radioterapie hlavy a krku, špatná hygiena dutiny ústní, preexistující dentální onemocnění, anémie, koagulopatie, infekce a předchozí dlouhodobá léčba bisfosfonáty).

Závěr

Denosumab je zatím poslední ve vývojové řadě antiresorpčních léků, jeho účinnost je dokumentována na řadě pacientů v rámci velkých multicentrických studií. Na rozdíl od aminobisfosfonátů má rychlejší nástup účinku a nehromadí se ve skeletu.

Výhody denosumabu oproti bisfosfonátům:

- reverzibilita účinku
- nepřítomnost GIT nežádoucích účinků
- potencionální možné použití u pacientů s renálním selháním
- lepší compliance díky podávání 1x za 6 měsíců

Nevýhody denosumabu oproti bifosfonátům:

- díky reverzibilitě účinku nutno zajistit podání pacientce každých 6 měsíců, při přerušení léčby nutno zajistit léčbu jiným antiresorpčním léčivem (např. bisfosfonáty)
- zatím neznáme optimální délku léčby
- zatímco bisfosfonáty jsou používány v terapii osteoporózy více než 15 let, u denosumabu máme k dispozici pětiletá data o bezpečnosti, důležité bude především působení na imunitní systém při dlouhodobém podávání
- na rozdíl od biologické léčby v jiných oblastech medicíny lze předpokládat, že cena bude řádově srovnatelná se současnou terapií 1. volby aminobisfosfonáty, ale přece jen vyšší (7)

Klinicky se antiresorpční účinky denosumabu po 3 letech uplatňují rychlým útlumem osteoresorpce a významným snížením rizika všech typů nízkotraumatických zlomenin, bez významných nežádoucích účinků. Účinky denosumabu na osteoklastickou osteoresorpci a remodelaci kosti jsou po vysazení léku rychle a plně reverzibilní. Subkutánní aplikace léku každých 6 měsíců se jeví jako vhodná alternativa zvyšující adherenci a compliance pacientů k terapii. Denosumab je perspektivním lékem i v osteoonkologii. FDA v listopadu 2010 zaregistrovala přípravek Xgeva®, což je 120 mg denosumabu v jednorázové subkutánní injekci podávané 1x měsíčně jako prevence kostních příhod u kostních metastáz u pacientů s karcinomem prsu a prostaty (8).

Literatura

1. O'Brien EA, Williams JH, Marshall MJ. Osteoprotegerin is produced when prostaglandin synthesis is inhibited causing osteoclasts to detach from the surface of mouse parietal bone and attach to the endocranial membrane. Bone 2001; 28(2): 208–214.

2. Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. J Mol Med 2001; 79(5–6): 243–253.

3. Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A, et al. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2001; 16(2): 348–360.

4. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361(8): 756–765.

5. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. 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): 222–229.

6. 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.

7. Rancher TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. The Lancet 2011; 377(9773): 1276–1287.

8. www.xgeva.com/oncology.html [cit.2011/03/21].

Článek přijat redakcí 4. 4. 2011
Článek přijat k publikaci 25. 5. 2011

MUDr. Petr Hrdý
MEDIEKOS Labor s. r. o.
Antonínova 4464, 760 01 Zlín
hrdy@mediekoslabor.cz