

Vliv terapie denosumabem na vybrané ukazatele kvality kosti u postmenopauzální osteoporózy

P. HORÁK

III. interní klinika nefrologie, revmatologie a endokrinologie, FN a LF UP Olomouc

SOUHRN

Horák P.: **Vliv terapie denosumabem na vybrané ukazatele kvality kosti u postmenopauzální osteoporózy**

Denosumab je plně humánní monoklonální protilátka IgG2, která specificky a s vysokou afinitou cílí RANK ligand a zabraňuje formaci osteoklastů, inhibuje jejich funkci a zkracuje jejich přežívání. V klinických studiích II.–III. fáze byla sledována řada aspektů efektu denosumabu včetně srovnání s aktivním komparátorem alendronátem. Byl rovněž studován vliv denosumabu na různé parametry kvality kosti. Histologické či histomorfometrické studie potvrdily zachování fyziologické struktury kosti i přes silný antiresorpční účinek léčiva s omezením tvorby tetracyklinových kostních lemů. Analýzy vlivu léčiva na struktury kyčle a QCT předloktí potvrdily efekt denosumabu jak v oblastech s převládající trámčitou, tak kompaktní kostí. FEA analýza QCT kosti pak svědčí pro signifikantní zlepšení pevnosti ve všech sledovaných oblastech. Článek se zabývá především efektem denosumabu na vybrané parametry kvality kosti.

Klíčová slova: denosumab, kvalita kosti, histomorfometrie, HSA, FEA

SUMMARY

Horák P.: **Effect of denosumab therapy on selected bone quality markers in postmenopausal osteoporosis**

Denosumab is a fully human IgG2 monoclonal antibody with highly specific and strong affinity for RANK ligand, which prevents formation of osteoclasts, inhibits their function and shortens their survival. In phase II and III clinical trials, many aspects of the effect of denosumab were studied, including direct comparison with active comparator alendronate. The effect of denosumab on numerous parameters of bone quality was studied as well. Histological and histomorphometric studies confirmed maintenance of normal bone structure despite a strong antiresorptive effect of the drug with diminished formation of tetracycline bone labels. Analyses of the effect on hip structure and QCT of the forearm confirmed the effect of denosumab in regions with prevailing trabecular as well as compact bones. FEA analysis of QCT scans showed a significant improvement of strength at measured sites. The article describes the effect of denosumab on selected bone quality parameters.

Keywords: denosumab, bone quality, histomorphometry, HSA, FEA

Osteologický bulletin 2011;16(2):43–51

Adresa: prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., III. interní klinika nefrologie, revmatologie a endokrinologie, FN a LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 6, 772 00 Olomouc, e-mail: horakp@fnol.cz

Došlo do redakce: 26. 4. 2011

Přijato k tisku: 30. 6. 2011

Denosumab – souhrn klinických dat

Denosumab je přípravek se silným antiresorpčním efektem, vyvinutý pro léčbu stavů spojených s vysokým kostním obrátem [1,2], který je v současnosti registrován pro léčbu osteoporózy postmenopauzálních žen se zvýšeným rizikem zlomenin [3]. Denosumab je plně humánní monoklonální protilátka IgG2, která specificky s vysokou afinitou cílí RANKL (Receptor activator of nuclear factor NF-kappa-B ligand), esenciální mediátor formace, funkce a přežívání osteoklastů. Polypeptid RANKL se nachází jak na povrchu exprimujících buněk (osteoklasty, osteocyty, myocyty, lymfocyty, mesenchymální či synoviální buňky ap.), tak v solubilní formě v séru [4,5,6]. RANKL se v rámci procesu aktivace osteoklastů váže na svůj receptor RANK, patřící do rodiny TNF receptorů a exprimovaný osteoklasty a jejich progenitory. Denosumab napodobuje fyziologickou funkci osteoprotegerinu, cytokinu neutralizujícího RANKL a bránícího osteoresorpci [7,8,9]. Vyvážení

RANKL, ať už osteoprotegerinem či denosumabem, zabraňuje formaci osteoklastů, inhibuje jejich funkci a zkracuje jejich přežívání [10,11].

V rozsáhlém před-registračním programu klinických studií II.–III. fáze byla sledována řada aspektů efektu denosumabu, včetně srovnání s aktivním komparátorem alendronátem. Studie II. fáze hodnotila účinnost a bezpečnost denosumabu v randomizovaných, placebem kontrolovaných, dávkovacích studiích u 412 postmenopauzálních žen (průměrný věk 63 let) s nízkou kostní densitou v měřených oblastech (T-skóre –1,8 až –4,0 u L páteře, 1–8 až –3,5 u proximálního femuru) [12]. Pacientky byly randomizované k užívání denosumabu každé 3 měsíce (6, 14 nebo 30 mg) či každých 6 měsíců (14, 60, 100, nebo 210 mg), k užívání alendronátu (70 mg jednou týdně) či k placebu za současné suplementace vápníku a vitamínu D. Léčba denosumabem vyústila po 12 měsících k nárůstu BMD o 3,0 až 6,7 % v oblasti L páteře, zatímco u placeba došlo k poklesu

o 0,8 % ($P < 0,001$). U krčku femuru došlo k nárůstu BMD o 1,9 až 3,6 % ve srovnání s poklesem o 0,6 % u placebové skupiny. 337 (81,8 %) nemocných dokončilo 24 měsíční studii s nárůstem BMD u L páteře o 4,13 až 8,89 % oproti 1,18% ztrátě u placebo ($P < 0,001$). Při srovnání denosumabu s alendronátem byly nárůsty srovnatelné či větší s výjimkou dávky 14 mg [12].

Studie II. fáze byly prodlouženy nejprve na 48, pak až na 72 měsíců [14].

U 93 nemocných, léčených denosumabem kontinuálně 6 let došlo k nárůstu BMD u L páteře o 13,3 % a u proximálního femuru o 6,1 % nad vstupní hodnoty úvodních studií. U 16 pacientek, které dostávaly 4 roky placebo s následujícími 2 roky denosumabu, došlo k nárůstu BMD srovnatelnému s nárůsty pozorovanými u stejné dávky během prvních dvou let studie [13].

Studie III. fáze hodnotily efekt podávání denosumabu v dávce 60 mg v subkutánní formě každých 6 měsíců.

Studie **DEFEND** hodnotila vliv dvouletého podávání denosumabu na BMD a kostní obrat u postmenopauzálních žen s nízkou kostní densitou. Denosumab po 24 měsících významně zvýšil BMD v oblasti bederní páteře (6,5 % vs.

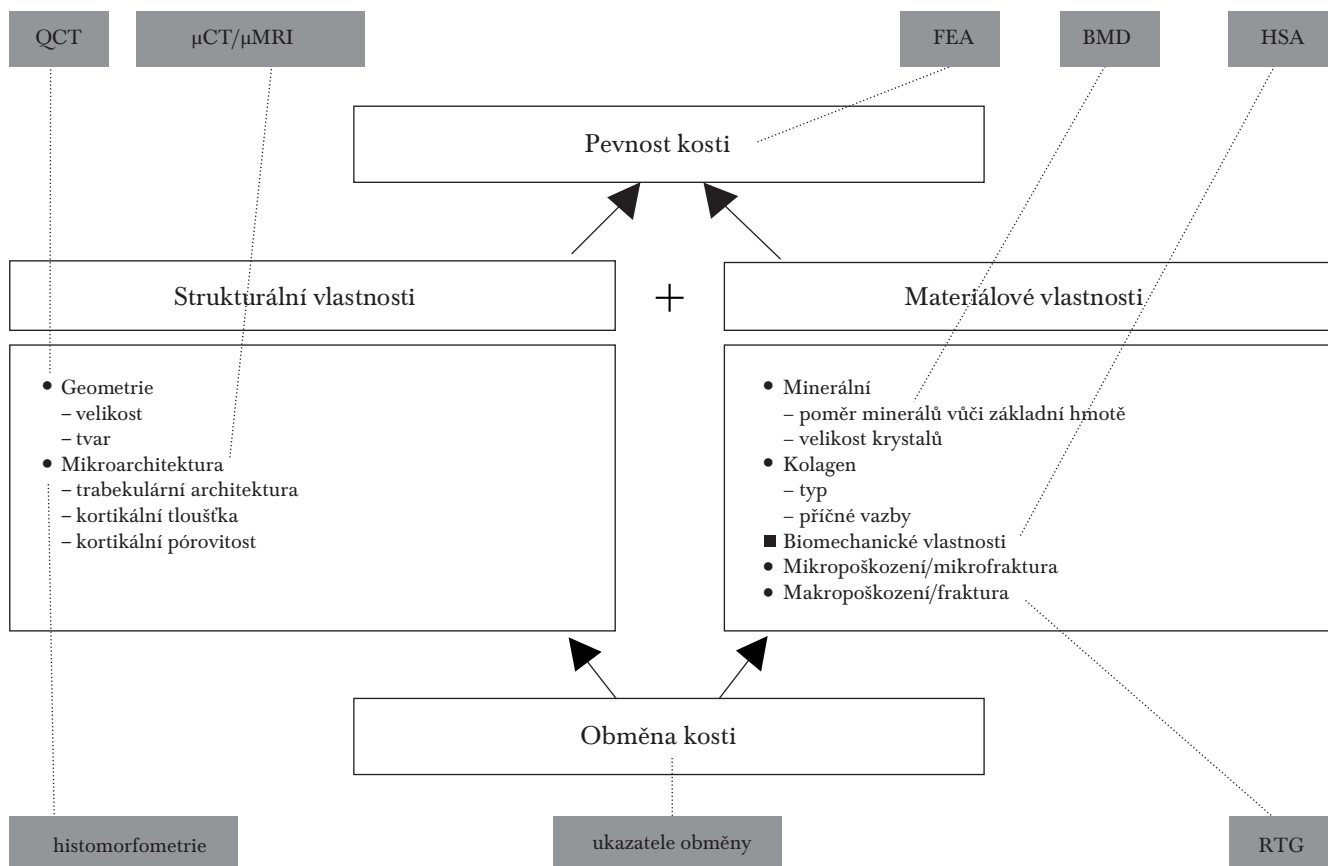
0,6 %; $P < 0,0001$), proximálního femuru, distálního radia i celotělovou BMD [14].

Studie **DECIDE** srovnávala efekt denosumabu a alendronátu z pohledu roční změny BMD ve sledovaných oblastech (proximální femur, bederní páteř, radius), změny ukazatelů kostního obratu a bezpečnost i tolerabilitu. Pacientky byly randomizovány k zaslepenému užívání denosumabu (60 mg co 6 měsíců s. c.) či k podání 70 mg alendronátu týdně. Z 1 189 zařazených pacientů 94 % studii dle protokolu zdárně ukončilo. Denosumab i alendronát signifikantně zvýšily BMD ve všech měřených lokalitách. Nicméně rozdíly mezi nárůstem ve skupině léčené denosumabem a alendronátem se statisticky signifikantně lišily ve prospěch denosumabu, v případě proximálního femuru (primární cíl studie) o 3,5 % vs. 2,6 %; $P < 0,0001$), v případě bederní páteře o 5,3 % vs. 4,2 %; $P < 0,0001$) [15].

Poklesy hladiny bioindikátoru kostní resorpce CTX byly významnější ve skupině léčené denosumabem v měsíci 1, 3, 6 a 9 ($P \leq 0,0001$), v měsíci 12 se signifikantně nelišily. Pokles indikátoru kostní formace P1NP byl významnější u pacientů léčených denosumabem v měsících 1, 3, 6, 9 i 12 ($P \leq 0,0001$) [16].

Obrázek 1

Pevnost kosti, její základní složky, možnosti diagnostiky a měření, upraveno dle Felsenberg et al. [18]



BMD – minerálová kostní denzita, μCT – microcomputed tomography, μMRI – micromagnetic resonance imaging, FEA – finite element analysis, QCT – quantitative computed tomography, HSA – hip structure analysis

Studie **STAND** proběhla u 504 žen původně léčených alendronátem a jejím cílem bylo zhodnocení efektu denosumabu na kostní denzitu a indikátory kostního obratu při přechodu z léčby bisfosfonátem. Jednalo se o dvojité slepou, randomizovanou studii. Medián trvání předcházející terapie alendronátem byl 36 měsíců. BMD v oblasti proximálního femuru (primární cíl studie) narostlo o 1,90 % v měsíci 12 u nemocných léčených denosumabem oproti 1,05 % zvýšení denzity u subjektů, které pokračovaly v léčbě alendronátem ($P < 0,0001$). Podobně významné rozdíly v denzitě byly pozorovány u bederní páteře. V oblasti distálního radia se obě ramena signifikantně nelišila. Denosumab významně snižoval hladiny CTX ($P < 0,0001$) v porovnání s alendronátem, kde hladiny indikátoru zůstávaly dle očekávání na vstupních hodnotách ve všech sledovaných časových bodech [16].

FREEDOM je rozsáhlá tříletá studie, kontrolovaná placebem, zahrnující 7 868 postmenopauzálních žen s osteoporózou, která byla koncipována k průkazu efektu denosumabu na snížení rizika osteoporotických fraktur. Tříleté podávání denosumabu vedlo ve srovnání s placebem k 68% poklesu rizika zlomenin obratlů (2,3 % vs 7,2 %; $P < 0,001$) a 20% poklesu rizika nevertebrálních zlomenin (6,5 % vs 8,0 %; $P = 0,01$), riziko zlomenin proximálního femuru bylo sníženo o 40 % (0,7 % vs 1,2 %; $p = 0,04$). BMD bederní páteře se při léčbě denosumabem zvýšilo za 3 roky o 9,2 %, u proximálního femuru o 6 % ($P < 0,001$) [17]. Jelikož na základní tříletou studii **FREEDOM** navazuje extenze, lze očekávat brzkou publikaci pětiletých dat.

Z klinických studií II. a III. fáze vyplývá, že denosumab snižuje kostní resorpci, zvyšuje kostní denzitu (BMD) a zlepšuje mechanickou odolnost kostní tkáně se snížením rizika vzniku zlomenin obratlových těl a fraktur periferního skeletu včetně zlomenin proximálního femuru.

Kvalita kosti a možnosti jejího hodnocení

O kvalitě kosti vypovídá její pevnost, která je výslednicí strukturálních a materiálových vlastností tkáně. Strukturální vlastnosti kosti zahrnují geometrii (velikost a tvar) a mikroarchitekturu (trabekulární architekturu a kortikální tloušťku/pórovitost). Materiálové vlastnosti kosti jsou minerální (poměr minerálů k základní hmotě a velikosti krystalu), složení kolagenu (typ a vzájemné vazby) a přítomnost mikropoškození. Tyto složky pevnosti kosti jsou ovlivňovány rychlostí obměny kosti, kdy dochází s re-

sorpcí staré kosti k tvorbě kosti nové [18,19]. K posouzení jednotlivých složek vypovídajících o kvalitě kosti lze využít řadu vyšetřovacích metod (obrázek 1).

Fyziologická struktura kosti vyžaduje rovněž zachování poměru trabekulární a kortikální kosti. Je známo, že lidský skelet se skládá z 80 % kortikální a z 20 % trámčité kosti, které se liší svou strukturou, metabolickou aktivitou i funkcí. Kortikální kost se skládá z osteonů – Haverských systémů, skládajících se z koncentrických vrstev mineralizovaného kolagenu [20,21]. Kortikální kost je přítomna na povrchu všech kostí, tvoří většinu objemu dlouhých kostí či kalvy a významně se podílí na pevnosti skeletu. Dvacet procent trámčité kosti odpovídá za 75 % celkové kostní remodelační kapacity [20]. Tvoří ji předivo vzájemně propojených trámců, které mají velký význam jak pro oporu kosti a její soudržnost, tak pro její metabolismus či jako „schránka“ kostní dřevě. Trabekulární struktury tvoří až 65 % obratlových těl.

Tabulka 1

Kostní histologie a histomorfometrie, údaje z transiliakálních biopsií provedených u podskupiny nemocných ve studii **FREEDOM** a **STAND**, upraveno dle Reid I et al. [22]

Incidence, n (%)	FREEDOM		STAND	
	Placebo (n = 45)	Denosumab (n = 47)	Alendronát (n = 21)	Denosumab (n = 15)
Hodnocené biopsie	62	53	21	15
Normální lamelární kost	62 (100)	53 (100)	21 (100)	15 (100)
Normální mineralizace	62 (100)	53 (100)	21 (100)	15 (100)
Normální osteoid	62 (100)	48 (91)	21 (100)	15 (100)
Osteomalácie	0	0	0	0
Dyskrazie dřevě	0	1 (2)†	0	0
Fibróza dřevě	0	0	1 (5)	0
Plstěná kost	0	0	0	0
Kortikální trabekularizace	0	1 (2)	0	0

† Druhý vzorek odebraný v měsíci 36 vykazoval normální strukturu

Tabulka 2

Výsledky značení tetracyklinem u podskupiny nemocných ve studii **FREEDOM** a **STAND**, upraveno dle Reid I et al. [22]

Trabekulární a kortikální lemy				
Incidence, n (%)	FREEDOM		STAND	
	Placebo	Denosumab	Alendronát	Denosumab
Hodnocené biopsie	62	53	21	15
Dvojitý lem	62 (100)	21 (40)	21 (100)	9 (60)
Pouze jeden lem	0	13 (25)	0	3 (20)
Bez nálezu lemu	0	19 (36)	0	3 (20)

Histomorfometrie kosti při léčbě denosumabem

Efekt denosumabu na histologii kosti a na histomorfometrické parametry byl hodnocen v rámci studie FREEDOM [17] v podskupině 92 pacientek (47 denosumab, 45 placebo), které podstoupily transilakální biopsii (68 biopsií ve 24. měsíci, 47 v 36. měsíci a 23 biopsií v obou časových bodech) [22]. Kostní histologie prokázala ve všech vzorcích normální mineralizovanou lamelární kost. V pěti vzorcích nemocných léčených denosumabem však byla pozorována absence osteoidu. Tetracyklinové značení bylo přítomno ve všech placebových vzorcích a pouze v 64 % vzorků kostí pacientek léčených denosumabem. Dvojitě značení tetracyklinem bylo pozorováno v 94 % placebových biopsií a pouze v 19 % biopsií v denosumabové skupině. Jak statické, tak dynamické parametry kostní formace byly v případě denosumabu podstatně redukovány. Resorpce byla rovněž významně snížena, počet osteoklastů byl 0,08/mm v placebové a 0,00/mm v denosumabové skupině [22]. V rámci μ -CT hodnocení se obě skupiny významně nelišily. Kostní

biopsie byly provedeny rovněž ve 12. měsíci studie STAND porovnávající alendronát s denosumabem. Nálezby byly podobné jako ve studii FREEDOM, ukazatele kostního obratu byly nižší než u pacientek léčených alendronátem [22]. Nálezby jsou v souladu s mechanismem účinku denosumabu jako potentního antiresorpčního přípravku, který vede u velké části nemocných k inhibici kostního obratu, přičemž kvalitata kosti zůstává normální (tabulka 1, 2).

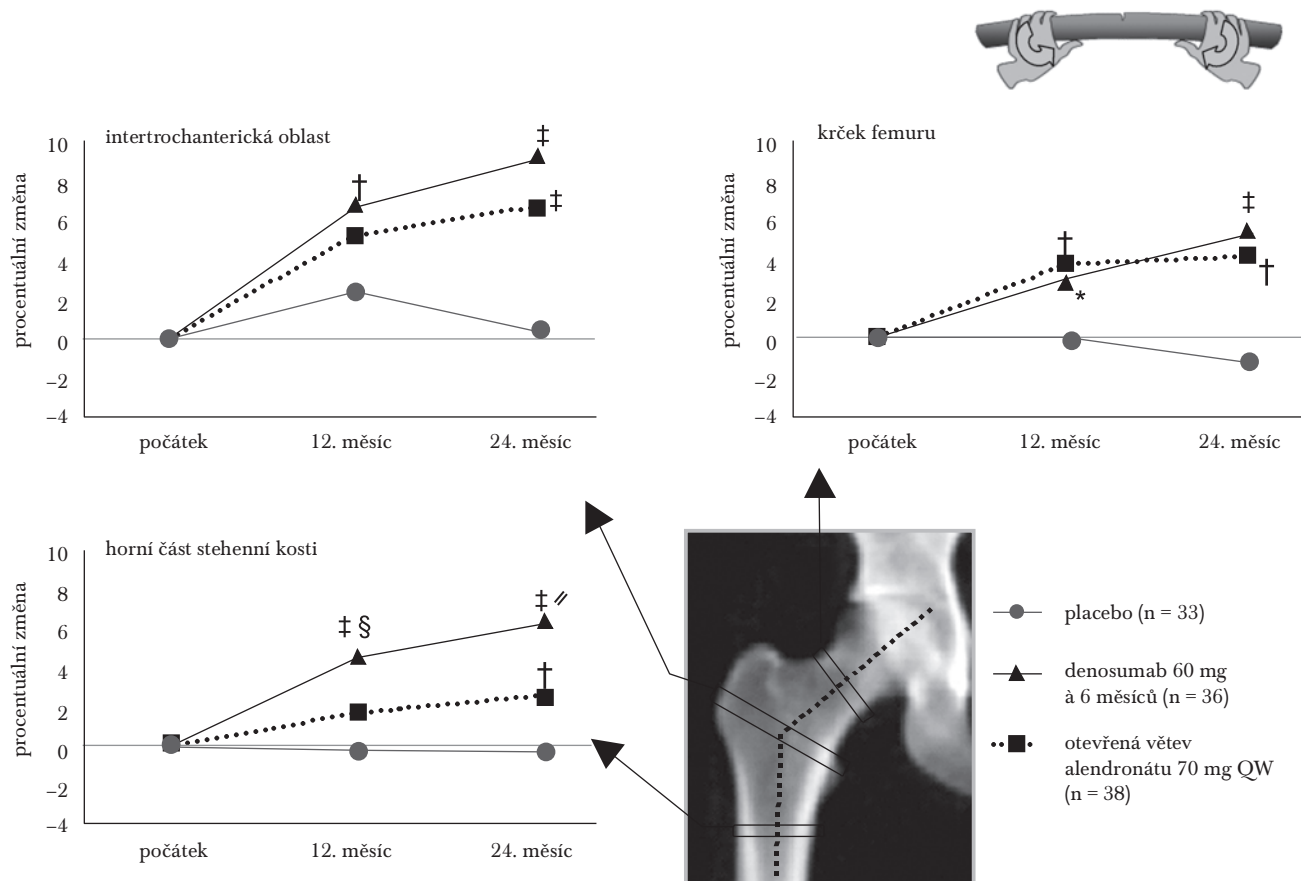
Zatím počtem omezený vzorek biopsií od pacientů po přerušení terapie denosumabem, které byly provedeny mezi 12. a 36. měsícem po ukončení léčby, svědčí pro návrat kostního obratu na původní úroveň a pro reverzibilitu antiresorpčního efektu denosumabu [23].

Vliv denosumabu na strukturu kyčle (Hip Structure Analysis)

Jedná se o metodu strukturální analýzy, která se provádí pro účely biomechanické interpretace průřezových (strukturálních) hodnot proximálního femuru z dvojrozměrných

Obrázek 2

HSA analýza (geometrické parametry) proximálního femuru, moment setrvačnosti průřezové plochy – cross-sectional moment of inertia CSMI (cm^4) – hodnotící pevnost v ohybu, jehož nárůst značí zlepšení biomechanické vlastnosti určující pevnost v ohybu, se v případě denosumabu zlepšil u krčku femuru o 5,36 %, intertrochantericky o 9,22 % a v horní části stehenní kosti o 6,30 % oproti zhoršení parametru u placebo ($P < 0,001$). * $P < 0,05$ vs placebo; † $P < 0,01$ vs. placebo; ‡ $P < 0,001$ vs placebo; § $P < 0,01$ vs. otevřená větev léčená alendronátem; // $P < 0,001$ vs. otevřená větev léčená alendronátem, upraveno dle Beck et al. [28].



denzitometrických obrazů [24,25]. Hlavním omezením přesnosti HSA je skutečnost, že vychází z dvojrozměrné podstaty denzitometrických obrazů a z omezené výpovědní hodnoty denzitometrie všeobecně. Nicméně v případě denosumabu bylo zjištěno za použití statistických metod výpočtu indexu PTE (proportion of treatment effect explained), že změny BMD proximálního femuru, které se dostávají při léčbě, vysvětlují podstatnou část efektu léčiva na snížení rizika vertebrálních (51 %) i ne-vertebrálních (87 %) zlomenin. Závislost změn BMD a efektu léků není tak silná v případě ostatních antiporotických léků [26,27].

Výpočet strukturálních hodnot se provádí po provedení DXA snímků levého nebo pravého kyčle ve třech oblastech [28]:

- Oblast krčku – NN (Narrow neck).
- Intertrochanterická oblast – IT (Inter Trochanter).
- Horní část stehenní kosti – FS (Femoral Shaft).

Skladba skeletu proximálního femuru, kde horní část stehenní kosti je charakterizovaná prakticky výlučnou přítom-

ností kortikální kosti, umožňuje porovnání vývoje denzity v oblastech s rozdílným rozložením trámčité či kompaktní kosti.

HSA určuje tři geometrické parametry [28]:

- Moment setrvačnosti průřezové plochy – cross-sectional moment of inertia CSMI (cm^4) – hodnotí pevnost v ohybu, nárůst značí zlepšení biomechanické vlastnosti kosti.
- Průřezová plocha kosti – cross-sectional area – CSA (cm^2), hodnotí pevnost při osovému tlaku, nárůst značí zlepšení parametru.
- Vzpěrný poměr – BR (–) buckling ratio- hodnotí lokální nestabilitu, pokles značí zlepšení biomechanické vlastnosti kostní tkáně.

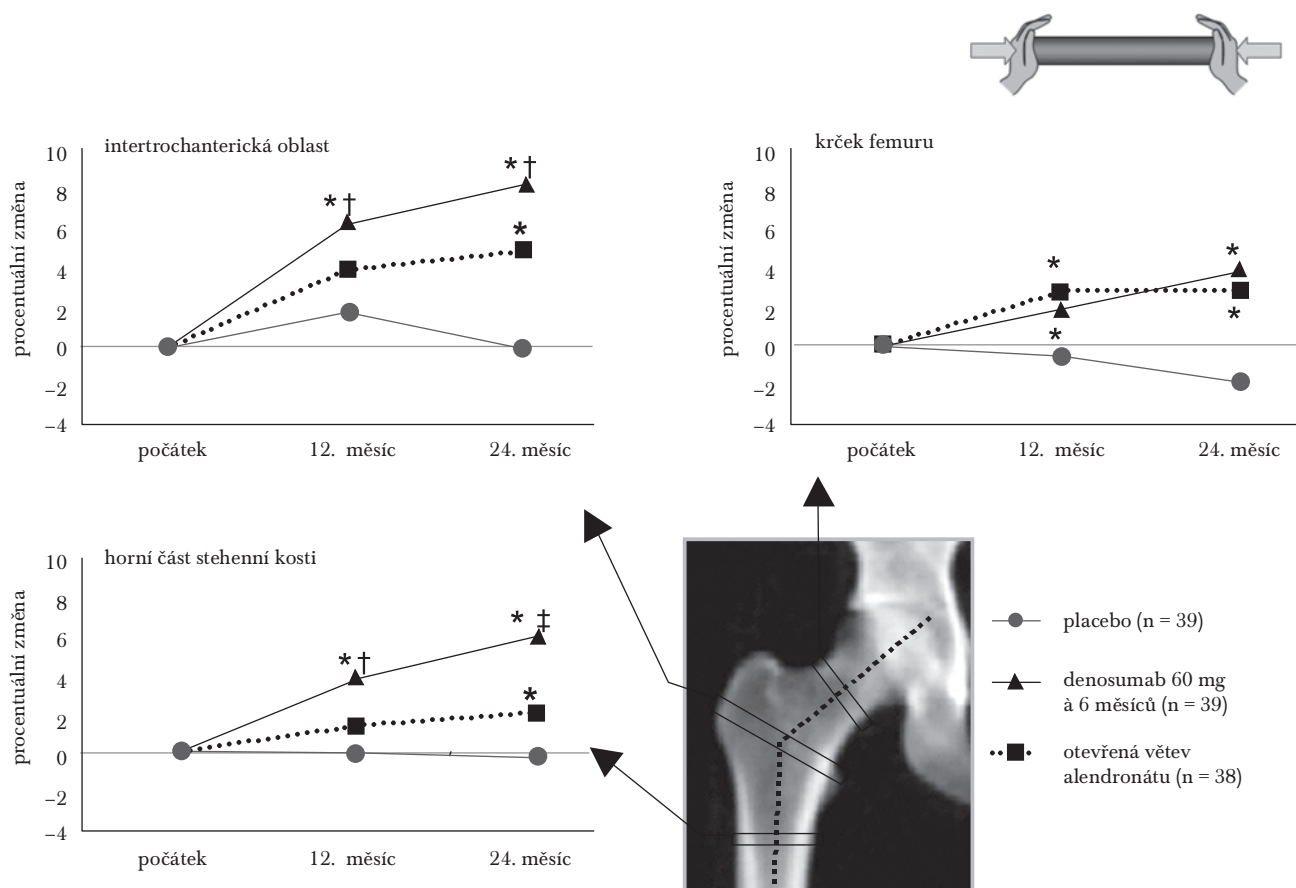
Určení HSA bylo provedeno jako post-hoc analýza studií 2. fáze u podskupiny 116 nemocných léčených denosumabem 60 mg každých 6 měsíců ($n = 39$), užívajících placebo ($n = 39$) či alendronát ($n = 38$) [29].

Moment setrvačnosti průřezové plochy (CSMI), určující pevnost v ohybu, se v případě denosumabu zlepšil u krčku

Obrázek 3

HSA analýza (geometrické parametry) proximálního femuru, průřezová plocha kosti krčku femuru – cross-sectional area – CSA (cm^2) hodnotící pevnost při osovému tlaku (CSA) narostla při léčbě denosumabem o 3,86 %, intertrochantericky o 8,40 % a v horní části stehenní kosti o 5,99 % oproti poklesu parametrů u placebo ($P < 0,001$).

* $P < 0,001$ vs. placebo; † $P < 0,01$ vs. otevřená větev léčená alendronátem; ‡ $P < 0,001$ vs. otevřená větev léčená alendronátem, upraveno dle Beck et al. [28].



femuru o 5,36 %, intertrochantericky o 9,22 % a v horní části stehenní kosti o 6,30 % oproti zhoršení parametru u placebo ($P < 0,001$) (obrázek 2). CSMI index se podobně choval také při léčbě alendronátem, nárůsty byly podobné u krčku femuru a intertrochantericky, ale v oblasti horní části stehenní kosti došlo k nárůstu pouze o 2,64 % (sice signifikantní zlepšení proti placebo, signifikantně však také méně proti denosumabu, $P < 0,001$) [29].

Jak ukazuje obrázek 3, průřezová plocha kosti krčku femuru (CSA) narostla o 3,86 %, intertrochantericky o 8,40 % a v horní části stehenní kosti o 5,99 % oproti poklesům parametru u placebo ($P < 0,001$). Podobné nárůsty CSA indexu byly patrné také v případě alendronátu u krčku femuru a intertrochantericky, zatímco v oblasti horní části stehenní kosti došlo k nárůstu pouze o 1,98 % (více než u placebo, signifikantně méně proti denosumabu, $P < 0,001$) [29].

Vzpěrný poměr (BR), jehož pokles značí zlepšení lokální nestability, se významně zlepšil u krčku femuru, v intertrochanterické oblasti i horní části stehenní kosti ve skupině léčené denosumabem proti placebo ($P < 0,001$). Podobné zlepšení bylo pozorováno také v případě léčby alendroná-

tem u krčku femuru a intertrochantericky, ne však v horní části krčku stehenní kosti, kde se nelišily významně od placebo (obrázek 4) [29].

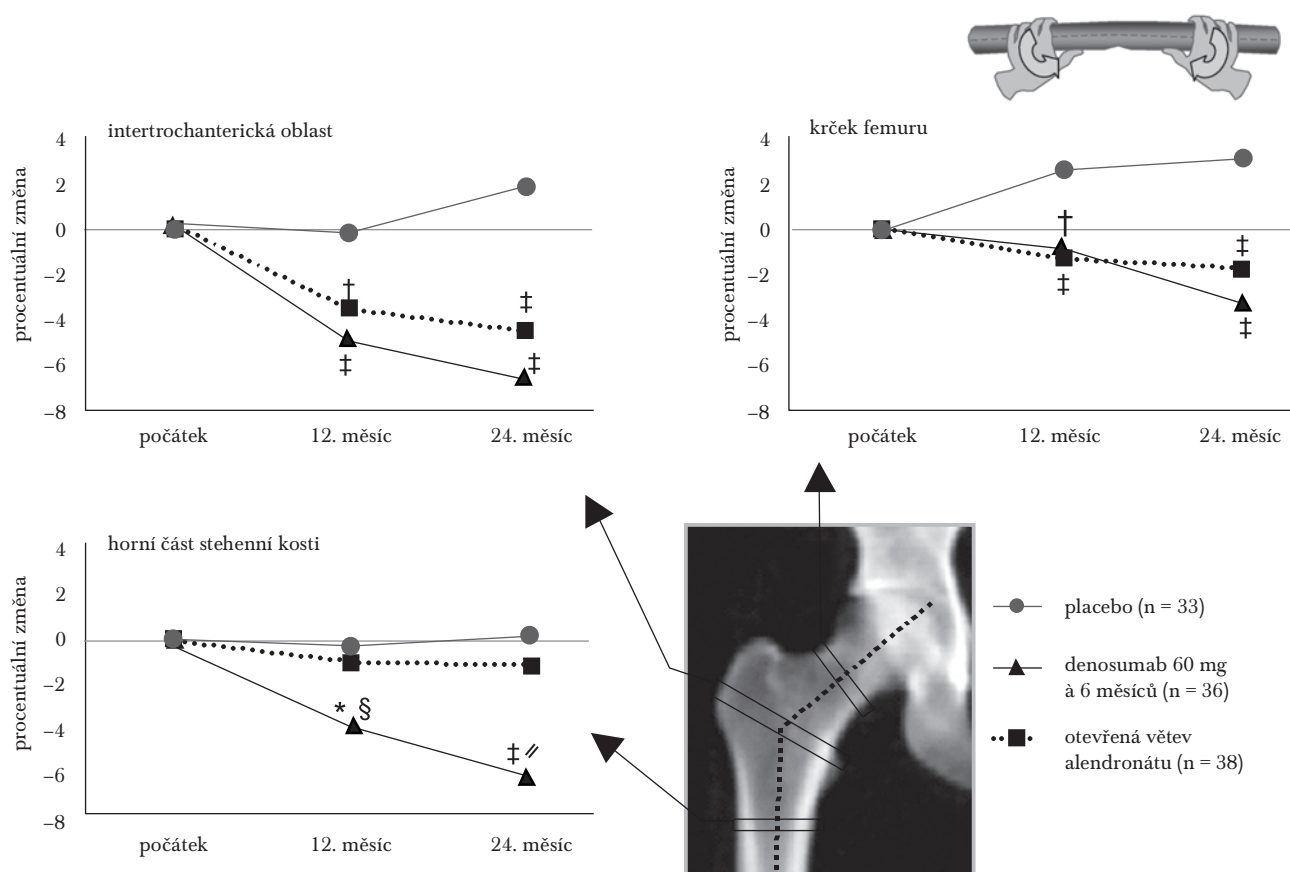
Výsledky této analýzy poukazují na rozdílný efekt denosumabu a alendronátu v oblastech s převládající kompaktní kostí.

QCT analýza distálního radia

Spirální QCT (Quantitative Computed Tomography) vyšetření radia umožňuje analýzu kortikální i trámčité kosti v dané oblasti, jakož i zhodnocení parametrů, jako jsou BMD, BMC (bone mineral content), kortikální obvod či tloušťka. Uvedené hodnoty je možné stanovit v kompartmentu kosti kompaktní i trámčité, jakož i v celkovém kostním kompartmentu proximálního, distálního či ultradistálního radia. Toto vyšetření bylo použito rovněž ve studii DEFEND, popsané z pohledu vlivu na kostní denzitometrii výše [14]. Analýza QCT byla provedena na počátku studie a po 24 měsících [30]. Vyšetření prokázalo významné nárůsty BMD, BMC, celkového objemu kosti, kortikálního obvodu i tloušťky u proximálního, distálního, ale i ultradistál-

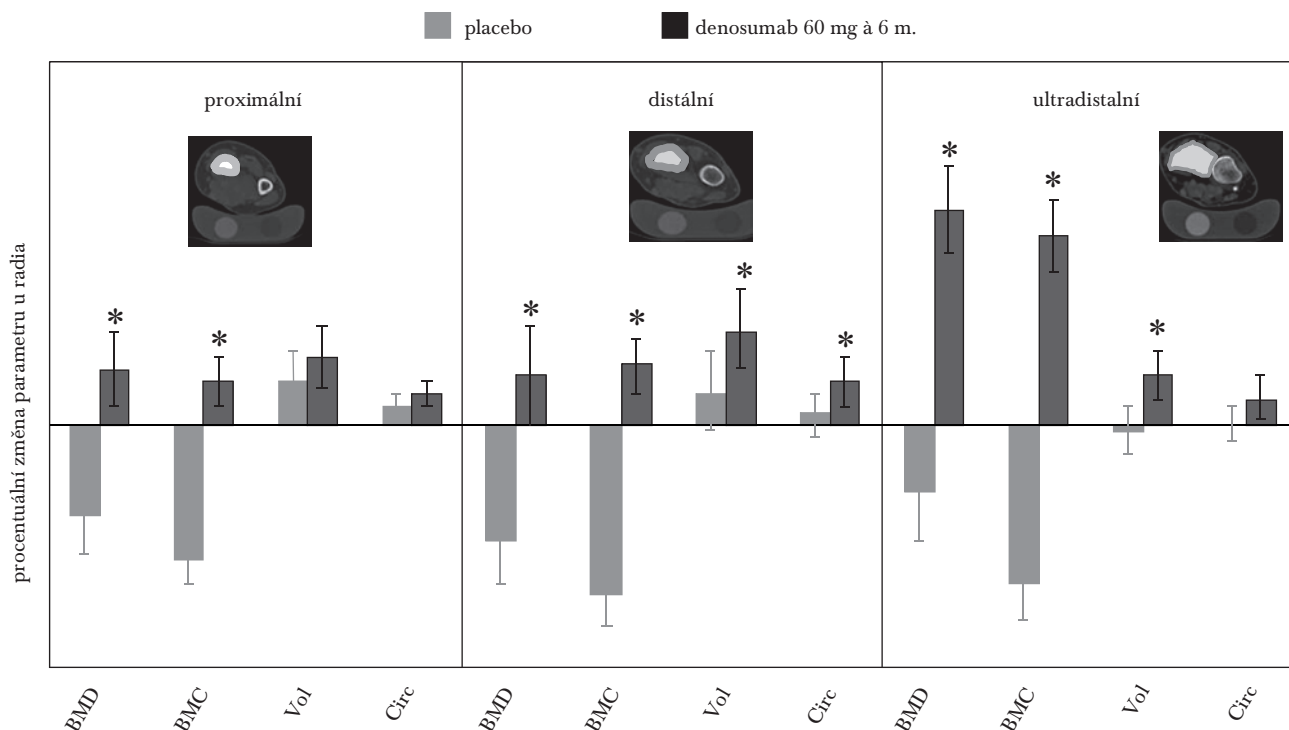
Obrázek 4

HSA analýza (geometrické parametry) proximálního femuru, vzpěrný poměr – buckling ratio (BR) – hodnotící lokální nestabilitu, jehož pokles značí zlepšení lokální nestability kosti, se významně zlepšil u krčku femuru, v intertrochanterické oblasti i horní části stehenní kosti ve skupině léčené denosumabem proti placebo ($P < 0,001$), * $P < 0,05$ vs. placebo; † $P < 0,01$ vs. placebo; ‡ $P < 0,001$ vs. placebo; § $P < 0,05$ vs. otevřená větev léčená alendronátem; // $P < 0,001$ vs. otevřená větev léčená alendronátem, upraveno dle Beck et al. [28].



Obrázek 5

Analýza spirální QCT celkového kostního kompartmentu ukazuje procentuální změny BMD (Bone mineral density), BMC (Bone mineral content) trabekulárního objemu (vol) a trabekulárního obvodu (circ) v oblasti proximálního, distálního a ultradistálního radia. Analýza prokazuje signifikantní ovlivnění jak trámčité, tak trabekulární kosti léčbou denosumabem, * $P < 0,05$ dle ANCOVA, upraveno dle Genant et al. [30].



ního radia v porovnání s poklesy či menšími nárůsty pozorovanými v placebové skupině. **Obrázek 5** ukazuje hodnocení celkového kostního kompartmentu v oblasti proximálního a distálního radia. Nález potvrzuje vliv denosumabu jak na trabekulární, tak na kortikální typ kosti [30].

Finite element analysis (FEA) proximálního femuru a bederního obratle

Jedná se o klinickou aplikaci metod založených na FEM (Finite Element Method), neboli metodě konečných prvků, které hledají řešení komplikovaných parciálních diferenciálních rovnic, které jsou matematicky eliminovány či převedeny na běžné diferenciální rovnice. Použití matematické metody FEM pro studium fyzikálních systémů je pak označováno jako FEA. Typické použití těchto rovnic jsou pevnostní analýzy, analýzy deformace či prostupu tepla. Metody FEM/FEA jsou základním nástrojem pro vytváření virtuálních prototypů studovaných jevů [31].

V rámci studie FREEDOM byla na podkladě QCT snímků pomocí nelineární 3D FEA analýzy hodnocena individuální pevnost stehenní kosti při simulovaném bočním pádu a pevnost L2 při simulovaném kompresním zatížení. Hodnocení bylo provedeno v rámci podskupiny účastnic studie (51 aktivně léčených denosumabem, 48 v placebové skupině) na počátku sledování a v měsících 12, 24 a 36. U žen léčených denosumabem se pevnost femuru signifi-

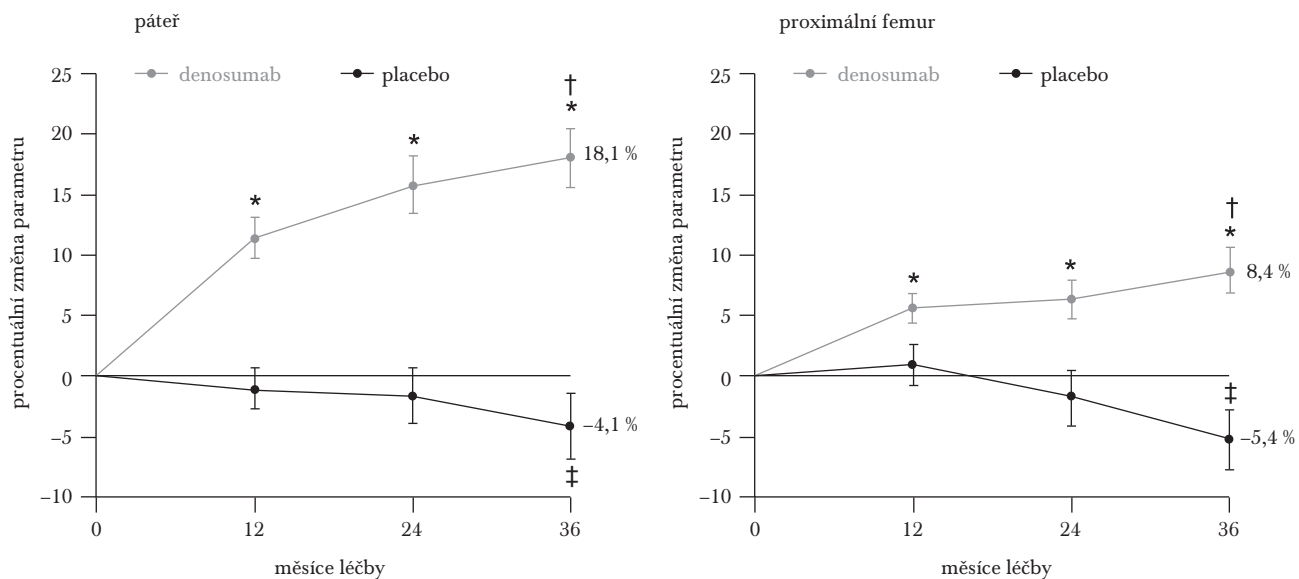
kantně zvýšila oproti úvodu o 5,4 % ($p < 0,0001$) v měsíci 12 s trendem k dalšímu nárůstu až po 8,4 % v měsíci 36 ($p < 0,0001$). Naopak u žen v placebové skupině se pevnost v měsíci 12 neměnila a v měsíci 36 vykázala snížení oproti vstupu do studie (-5,4 %, $P < 0,0001$). Podobné trendy byly zaznamenány také u páteře, pevnost obratle se zvýšila o 18,1 % v měsíci 36 u aktivně léčených pacientek, zatímco u placebo došlo k 4,1% zhoršení ($P = 0,004$). V obou lokalitách došlo rovněž k navýšení pevnosti jak kortikální, tak trabekulární komponenty, změny v kyčli a páteře navíc spolu významně korelovaly ($r = 0,38$, $P = 0,02$). Všechny sledované pacientky aktivně léčené denosumabem vykázaly v měsíci 36 zlepšení nálezů vertebrální pevnosti, v oblasti femuru nedošlo ke zlepšení nálezů pouze u dvou sledovaných postmenopauzálních žen (**obrázek 6**) [32].

Bezpečnostní otázky

V randomizovaných klinických studiích s denosumabem, ať už kontrolovaných placebem, či komparovaných s alendronátem, byl celkový výskyt nežádoucích příhod obdobný v aktivně léčených i placebových či alendronátových skupinách. Nebyl hlášen signifikantně vyšší výskyt hypokalcémie ani malignit v porovnání s placebem či alendronátem. Ve studii FREEDOM byl u pacientek užívajících denosumab častější výskyt infekcí podkoží, včetně erysipelu než v placebové skupině a některé studie ukazovaly mírně vyšší

Obrázek 6

FEA analýza pevnosti celé kosti v oblasti L páteře a proximálního femuru ukazuje signifikantní a setrvalé zlepšení pevnosti kosti u nemocných léčených denosumabem oproti placebo (* $P < 0,001$ proti počátku i proti placebo, † $P < 0,005$ proti počátku). Upraveno dle Keaveny T et al. [32].



výskyt všech infekcí, byť tyto případy nedosahovaly statistické významnosti. Ačkoliv ve studiích u postmenopauzální osteoporózy nebyl pozorován výskyt osteonekrózy čelisti, byla tato komplikace popsána ve studiích s denosumabem u mnohočetného myelomu či u metastazujícího karcinomu [33]. Tato nežádoucí příhoda si zasluhuje pozornost v rámci sledování nemocných v registračních extenzích, jakož i v postmarketingových studiích. Z hlediska vlivu na histologii kosti a parametry histomorfometrie svědčí nálezy pro silný antiresorpční efekt léčiva, který je však reverzibilní, jak dle hladin indikátorů kostního obrátu, tak dle předběžných výsledků hodnocení kostních biopsií po vysazení preparátu [23]. Zbývá však objasnit klinický význam absence tetracyklinového značení u podstatné části denosumabem léčených pacientek [22]. Z hlediska vlivu na trabekulární a kortikální kost poskytují údaje z analýzy QCT předloktí a HSA proximálního femuru obraz poměrně vybalancovaného vlivu na oba základní typy kosti.

Závěr

V případě denosumabu přichází do klinické praxe nový potentní antiresorpční přípravek, první biologický lék osteoporózy, zasahující do osy aktivace osteoklastů. Jeho výhodou je jednak velmi dobrý profil účinnosti prokázaný v rozsáhlých klinických studiích spojený s dobrou bezpečností, jednak možnost zajištění vysoké adherence k jeho užívání díky subkutánnímu podání co 6 měsíců ve zdravotnickém zařízení. Významnou složkou současných poznatků o účinku denosumabu jsou i údaje o kvalitě kosti. V této oblasti je významným přínosem denosumabu jeho rovnovážný efekt na trámčitou i kortikální kost, jakož i zachování normální kostní histologie při silném antiresorpčním tlaku léčiva.

Analýza pevnosti kosti u nemocných léčených denosumabem provedená metodou FEA svědčí pro signifikantní zlepšení mechanické odolnosti kosti, což je zřejmě podkladem dobrého efektu léčiva na snížení rizika všech hlavních osteoporotických zlomenin.

Literatura

- Lewiecki EM. RANK ligand inhibition with denosumab for the management of osteoporosis. *Exper Opin Biol Ther* 2006;6:1041–1050.
- McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354:821–831.
- Rosa J, Bayer M, Horák P, et al. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy II. Dodatek. *Osteologický bulletin* 2010;15:165–168.
- Lewiecki EM. Treatment of osteoporosis with denosumab. *Maturitas* 2010;66:182–186.
- Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3540–3545.
- Fata JE, Kong YY, Li J, et al. The osteoclast differentiation factor osteoprotegerin ligand is essential for mammary gland development. *Cell* 2000;103:41–50.
- Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997;390:175–179.
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL, et al. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337–342.
- Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. Single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004;19:1059–1066.
- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/ossteoclastogenesis inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:3597–3602.
- Lacey DL, Tan HL, Lu J, et al. Osteoprotegerin Ligand modulates murine osteoclast survival in vitro and in vivo. *Am J Pathol* 2000;157:435–448.
- Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, et al. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2007;22:1832–1841.
- 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;43:222–229.

14. 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;93:2149–2157.
15. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on bone mineral density 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.
16. 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.
17. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–765.
18. Felsenberg D, Boonen S. The bone quality framework: determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management. *Clin Ther* 2005;27:1–11.
19. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785–795.
20. Dempster DW. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 6th ed. 2006; pp 7–11.
21. Seeman E, Delmas PD. Bone quality – the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006;354:2250–2261.
22. Reid I, Benhamou C, Bolognese M, et al. Effects of Denosumab on bone histology and histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. *J Bone Miner Res* 2009; 24(Suppl 1), S9, Abstract No. 1027.
23. Brown JP, Dempster DW, Ding B, et al. Remodeling status in postmenopausal women who discontinued denosumab treatment. ASBMR annual meeting 2010; Abstract book, S22, Abstract No. 1069.
24. Hologic, Inc. Emerging trends in dual energy x-ray absorptiometry. http://www.hologic.com/sh/pdf/W_159_09-06_%20EmergTrendinDXA.pdf. Accessed November 20, 2010.
25. Kaptoge S, Beck TJ, Reeve J, et al. Prediction of incident hip fracture risk by femur geometry variables measured by Hip Structural Analysis in the study of osteoporotic fractures. *JBMR* 2008;354:2250–2261.
26. Li Z, Chines AA, Meredith MP. Statistical validation of surrogate endpoints: is bone density a valid surrogate for fracture? *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004;4:64–74.
27. Cummings S, Yang Y, Vittinghoff E, et al. Increases in BMD on denosumab explain much of the reduction in fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2009; 24(Suppl 1): S56.
28. Beck TJ. Extending DXA beyond bone mineral density: understanding hip structure analysis. *Curr Osteoporos Rep* 2007;5:49–55.
29. Beck TJ, Lewiecki EM, Miller PD, et al. Effects of denosumab on the geometry of the proximal femur in postmenopausal women in comparison with alendronate. *J Clin Densitom* 2008;11:351–359.
30. Genant HK, Engelke K, Hanley DA, et al. Denosumab improves density and strength parameters as measured by QCT of the radius in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2010;47:131–139.
31. Babuska I, Banerjee U, Osborn JE. Generalized Finite Element Methods: Main ideas, results, and perspective. *Intern J Comput Met* 2004;1:67–103.
32. Keaveny T, McClung MR, Genant HK, et al. Denosumab improves both femoral and vertebral strength in women with osteoporosis: Results from the FREEDOM Trial. ASBMR annual meeting 2010; Abstract book, S31, Abstract No. 1099.
33. Gev J. FDA questions denosumab safety in advisory meeting documents. Available at: <http://www.medpagetoday.com/ProductAlert/Prescriptions/15486>, accessed February 27, 2011.