

# Denosumab effektivt mot benskörhet

## Biologiskt läkemedel ger nya möjligheter behandla folksjukdom



**OVE TÖRRING**, docent, överläkare, sektionen för endokrinologi, verksamhetsområde internmedicin, Södersjukhuset, Stockholm  
 ove.torring@ki.se

Fem av de i dag totalt tio »benspecifika« läkemedel mot osteoporos som godkända av Läkemedelsverket baserat på frakturdata från randomiserade studier är bisfosfonater. Övriga preparat innefattar SERM (selektiva östrogenreceptormodulatorer), strontiumranelat och paratyroideahormon.

Nu har ännu ett behandlingsalternativ med en ny verkningsmekanism presenterats. Denosumab är en human monoklonal antikropp som specifikt hämmar RANKL (receptor activator of NF- $\kappa$ B-ligand). RANKL är viktig för rekrytering, differentiering och aktivering av osteoklasterna samt för deras överlevnad. Blockering av RANKL medför därför en kraftig hämning av benresorptionen, vilket medför en ökning av benmassan, bättre hållfasthet av skelettet och minskad frakturrisik. Denosumab har i en 3-årig studie (FREEDOM) visats kunna minska risken för nya frakturer hos postmenopausala kvinnor med osteoporos.

### FREEDOM – randomiserad behandling

I studien Fracture reduction evaluation of denosumab in osteoporosis every 6 months (FREEDOM), i vilken fem svenska prövningscentrum deltog, randomiserades 7808 postmenopausala kvinnor i åldern 60–90 år och med T-poäng < -2,5 i ländrygg eller höft till att erhålla subkutan injektion var 6:e månad under 3 år med antingen denosumab eller placebo [1]. Alla behandlades också med kalcium och vitamin D.

Genomsnittsåldern var 72 år, och 32 procent av deltagarna var över 75 år. Generellt sett var andelen patienter med mycket hög frakturrisik lägre än i flertalet andra stora frakturstudier, eftersom

endast 24 procent av deltagarna hade en prevalent kotfraktur vid studiestart.

Behandling med denosumab medförde en relativ riskreduktion för nya kotfrakturer med 68 procent, för höftfrakturer med 40 procent och för icke-vertebrala frakturer med 20 procent (Tabell I). Intressant är också att effekten var lika bra eller bättre avseende kotfrakturer och höftfrakturer hos patienter med hög risk, såsom kvinnor över 75 år [2]. Benmassan ökade med 9,2 procent mer i ländryggen och 6,0 procent i höften i denosumabgruppen jämfört med placebogruppen.

### Lika effektiv som andra medel

Det är svårt att utvärdera skillnader i behandlingseffekt mellan läkemedel som inte jämförts med varandra direkt. Tyvärr är adekvata randomiserade studier där man jämfört effekterna av två olika läkemedel ovanliga inom nästan alla sjukdomsgrupper; inom osteoporosfältet saknas de helt.

De placebokontrollerade läkemedelsstudier som gjorts för de olika läkemedlen baseras på patientgrupper med mycket olika basal frakturrisik, vilket försvårar en jämförelse. På basis av resultaten från befintliga studier förefaller dock denosumab minska risken för kotfraktur lika effektivt som zoledronsyra [3], teriparatid och parathormon [4, 5] och något mer effektivt än orala bisfosfonater såsom alendronsyra [6] och risedronsyra [7].

Den minskade risken för höftfraktur och icke-vertebrala frakturer verkar vara ungefär densamma som vid behandling med bisfosfonater [1, 3, 6, 7].

### Låg risk för allergi- och immunreaktion

Verkningsmekanismen (se nedan) är mycket specifik. Denosumab binder inte till några andra kända cytokiner från samma familj, såsom tumörnekrosfaktor (TNF) alfa, vilket tumminimera risken för biverkningar via andra receptorsystem. Risken för allergi- och immunreaktioner är liten, eftersom



Foto: Du Cane Medical Imaging Ltd/SPL/BL

En subkutan injektion en gång i halvåret av den monoklonala antikroppen denosumab minskar risken för bl a höftfraktur hos kvinnor med postmenopausal osteoporos.

denosumab är en human antikropp. RANKL uttrycks på vissa celler i immunsystemet [8], men dess eventuella funktion är okänd.

I en mindre preventionsstudie (n = 332) och en fas 2-studie med 314 patienter i denosumabgruppen och 46 deltagare i alendronsyra- och placebo-grupperna rapporterades några fler patienter i denosumabgrupperna än i placebo-grupperna ha behövt sjukhusvård på grund av infektioner [9, 10].

I FREEDOM och övriga randomiserade studier har man dock inte sett någon signifikant ökning i antalet allvarliga infektioner med denosumabbehandling.

### Effekter och biverkningar i FREEDOM

Den stora FREEDOM-studien med nära 8000 deltagare är den viktigaste studien avseende såväl effekter som bi-

### ■ sammanfattat

**Denosumab** är en human monoklonal antikropp som riktar sig mycket specifikt mot RANKL, vilket medför en kraftig hämning av osteoklastaktivitet och benresorption.

**Behandling** med denosumab minskar risken för kotfraktur, höftfraktur och andra frakturer hos kvinnor med postmenopausal osteoporos.

**Denosumab** ges som subkutan injektion en gång var 6:e månad.

**TABELL 1.** Frakturresultat i FREEDOM-studien. ARR = absolut riskreduktion; RRR = relativ riskreduktion; KI = konfidensintervall.

	Denosumab (n = 3 902)	Placebo (n = 3 906)	ARR, % (95 % KI)	RRR, % (95% KI)	P-värde
Ny vertebral fraktur, antal (procent) <sup>1</sup>	86 (2,3)	264 (7,2)	4,8 (3,9–5,8)	68 (59–74)	<0,001
Höftfraktur, antal (procent) <sup>2</sup>	26 (0,7)	43 (1,2)	0,3 (–0,1–0,7)	40 (3–63)	0,04
Icke-vertebral fraktur, antal (procent) <sup>2</sup>	238 (6,5)	293 (8,0)	1,5 (0,3–2,7)	20 (5–33)	0,01
Ny klinisk vertebral fraktur, antal (procent) <sup>3</sup>	29 (0,8)	92 (2,6)	1,7 (1,1–2,3)	69 (53–80)	<0,001

<sup>1</sup> Primärt effektmått i studien.

<sup>2</sup> Sekundärt effektmått i studien.

verkningar. Som alltid i en randomiserad studie av denna storlek är de rapporterade biverkningarna av blandad karaktär i båda grupperna. I studien sågs en trend (P=0,08) mot lägre mortalitet i denosumabgruppen jämfört med placebogruppen.

Det förekom några fler fall av allvarlig cellulit inklusive erysipelas i denosumabgruppen än i placebogruppen (12 fall respektive 1 fall; P=0,002). Det var dock ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna om man inkluderade alla med cellulit oavsett sjukdomsgrad (47 patienter i denosumabgruppen mot 36 patienter i placebogruppen) [1].

Man observerade fler fall av eksem (3 procent) i denosumabgruppen än i kontrollgruppen (1,7 procent; P=<0,001).

Sammantaget såg man inget mönster som styrker en negativ effekt av denosumab på immunsystemet. Det är svårt att avgöra om observerade skillnader är ett utslag av slumpen eller uttryck för en liten riskökning. Inget fall av osteonekros i käkbenet noterades.

Totalt 4500 av deltagarna i studien kommer att fortsätta med denosumab och följas i ytterligare 7 år.

**Central verkningsmekanism ger effekt**  
Osteoklasterna är de celler som bryter ned benvävnad i en process som kallas resorption. Ökad resorption är den vanligaste och viktigaste orsaken till osteoporos. Under decennier har man letat efter den specifika mekanism som reglerar kopplingen mellan benresorption och benformation.

För drygt 10 år sedan identifierades en central mekanism i denna reglering av benmetabolismen – RANK/OPG-systemet [11, 12]. RANKL är ett cytokin som kan utsöndras från såväl normala benceller som tumörceller. OPG (osteoprotegerin) är en skyddande molekyl som binds till RANKL och därmed förhindrar denna att binda sig till och aktivera sin receptor (RANK).

Balansen mellan RANKL och OPG styr aktiviteten i benomsättningen. Ju mera RANKL i förhållande till OPG, desto högre blir benresorptionen. RANKL/OPG-mekanismen förklarar

t ex den ökade benresorption och minskande bentäthet man ser i samband med menopausen, eftersom bristen på östrogen minskar OPG och ökar RANKL. Osteoklastaktivering hämmas, oavsett bakomliggande tillstånd, vid blockering av RANKL-systemet.

Denosumab är en human antikropp av typen IgG2 specifikt riktad mot RANKL. Efter injektion binder denosumab till RANKL, som då i stort sett elimineras. I avsaknad av RANKL hämmas såväl utmognad av preosteoklasterna till osteoklasterna som aktivering av redan mogna osteoklasterna. Vid behandling med denosumab hämmas därför benresorptionen, vilket får positiva konsekvenser för benmassan och benvävnadens mikroarkitektur; i slutändan ger det minskad frakturrisik.

Denosumab lagras inte i skelettet, och behandling medför en mycket snabb, kraftig hämning av benomsättningen, vilket hittills har studerats i upp till 72 månader [13]. Effekten är helt reversibel, och benmarkörerna normaliseras inom cirka 9 månader efter den senast givna injektionen [10].

### Positivt omdöme från EMEA

I flera år har valmöjlighet mellan olika diabetesläkemedel utifrån verkningsmekanism och önskad effekt varit en självklarhet. Inom osteoporosfältet ser vi samma utveckling, dvs nya läkemedel baserade på nya verkningsmekanismer kommer till.

Finns det behov av fler läkemedel vid osteoporos? Effekten av läkemedel beror på deras effektivitet och biverkningar och på patienternas följsamhet. De orala bisfosfonaterna som i dag är förstahandsbehandling vid postmenopausal osteoporos har väldokumenterad frakturforebyggande effekt, och generisk alendronsyra har dessutom ett lågt pris.

Bisfosfonater medför dock biverkningar hos en del patienter och är olämpliga i vissa fall. Det finns stora problem med följsamheten vid behandling med orala bisfosfonater, där endast var fjärde till var femte patient fortsätter att ta sin medicin under upp till 3 år [14].

Administrationsstättet för denosumab (subkutan injektion var 6:e månad) förefaller bekvämt för såväl patienter som vårdpersonal, vilket kan öka följsamheten; detta särskilt hos äldre patienter som i hög utsträckning har samtidig behandling med flera andra läkemedel.

Registreringsansökan för denosumab har inlämnats till den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA där man fått ett positivt omdöme [15], men formellt beslut är ännu inte fattat.

Förhoppningsvis blir priset rimligt, eftersom det finns ett behov av ytterligare effektiva terapialternativ för denna underbehandlade folksjukdom.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren är en av fem svenska prövningsledare i FREEDOM-studien.*

### REFERENSER

- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-65.
- Boonen S, McClung M, Minisola S, Lippuner K, Törring O, Rizzoli R, et al. Effect of Denosumab on the incidence of hip, new vertebral, and non-vertebral fractures over 3 years among postmenopausal women with higher fracture risk: a subgroup analysis from the FREEDOM study. *ASBMR.* 2009; abstract SA085. <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=da35831c-de93-4607-8b12-b7caf42f45d>
- Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting therapy: A randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone.* 2008;43:222-9.
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003; 423(6937):337-42.
- Siris ES, Selby PL, Saag KG, Borgström F, Herrings RM, Silverman SL, et al. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med.* 2009; 122(2 Suppl):S3-13.