

Vývoj nových léčiv v terapii osteoporózy

Jan Štěpán

Revmatologický ústav a 1. lékařská fakulta UK, Praha

Cílem léčení pacientů s vysokou pravděpodobností zlomeniny je snížit riziko první nebo následné fraktury. Prevenci obratlových a neobratlových zlomenin (včetně zlomenin proximálního femuru) umožňují v současné době aminobisfosfonáty, denosumab a teriparatid. Jsou to účinné a dostatečně bezpečné způsoby léčby postmenopauzální osteoporózy a některých dalších typů osteoporózy. Indikace a adherence k léčbě však stále nedostačují. Proto pokračuje vývoj dalších přípravků s novými mechanizmy účinků, od nichž se očekává bezpečnost pro kost i jiné tkáně, účinnost na riziko všech typů zlomenin, dostupnost pro veřejné zdravotnictví a lepší compliance a perzistence ze strany pacientů. Z antiresorpčních léků sem patří odanacatib (selektivní inhibitor katepsinu K), z osteoanabolických léků hlavně monoklonální protilátky proti sclerostinu.

Klíčová slova: bisfosfonáty, blosozumab, denosumab, fraktury, odanacatib, romosozumab, sclerostin, teriparatid.

Developing novel drugs to treat osteoporosis

This is a report of recent progresses in the search for new osteoporosis therapies. The aim of treatment in patients at high risk for fractures is to reduce the risk of a first or a subsequent fracture. Vertebral and nonvertebral fracture prevention (including the hip) using currently available bisphosphonates, denosumab, and teriparatide is effective with a reasonable safety profile in severe osteoporosis. Initiation of and adherence to fracture prevention drugs are still low. New potential developments of promising new drugs with new mechanisms of action include the antiresorptive odanacatib, a selective inhibitor of cathepsin K, and osteoanabolic drugs, particularly monoclonal antibodies against sclerostin.

Key words: bisphosphonates, blosozumab, denosumab, fracture, odanacatib, romosozumab, sclerostin, teriparatide.

Klin Farmakol Farm 2014; 28(3): 108–111

Proč vyvíjet nová léčiva v terapii osteoporózy?

Cílem vyhledávání a léčení nemocných s vysokým rizikem zlomenin je snížit riziko nové zlomeniny. Z celkového počtu osob s vysokým rizikem nízkotraumatické zlomeniny však není v České republice léčeno 88 % mužů a 76 % žen (1). Má to řadu příčin. Léčení jsou pacienti s BMD (denzita kostního minerálu) $\leq -2,5$ T-skóre, ale léky nejsou hrazeny pacientům s vysokou pravděpodobností zlomeniny, pokud mají jen osteopenii. Nedaří se prosadit léčení ani u pacientů, kteří již zlomeninu prodělali, ale kteří se z řady důvodů nedostanou ke specialistovi, oprávněnému léky zajistit. Týká se to zejména pacientů se zlomeninou v oblasti kyčle, obratle, paže, žeber a distálního předloktí. Adherence k léčbě osteoporózy, podobně jako u dalších chronických onemocnění, jen kolem 50 % (2). Pokud je adherence alespoň 80 %, všechny dosud užívané antiresorpční léky významně snižují riziko obratlových zlomenin a některé z nich i riziko neobratlových zlomenin, včetně zlomenin v oblasti kyčle (3). Aminobisfosfonáty sice v různém stupni inhibují remodelaci i modelaci kosti, ale zachovávají mikroarchitekturu trámčité i kortikální kosti, kost je tvrdší a relativní riziko zlomenin s věkem stoupá pomaleji, než bez léčby. Stále proto platí, že přínosy léčby aminobisfosfonáty (alendronát, risedronát, ibandronát a kyselina zoledronová) převažují nad jejich

možnými nežádoucími účinky (osteonekróza čelisti, atypické zlomeniny) (4, 5). Mechanismem účinku se od aminobisfosfonátů zcela liší denosumab, lidská monoklonální protilátka proti RANKL (ligand pro RANK). RANKL, tvořený zejména v osteocytech, aktivuje osteoklastickou osteoresorpci vazbou na RANK (receptor aktivující jaderný faktor kappa B) v membráně osteoklastů. Vyvážáním RANKL denosumabem se blokuje osteoklastická osteoresorpce i rekrutování nových osteoklastů. Denosumab, který je už řadu let v klinické praxi osvědčeným lékem postmenopauzální osteoporózy, je proti perorálním aminobisfosfonátům účinnější, pokud jde o snížení rizika zlomenin obratlů, a adherence k jeho podávání je lepší. U 90 žen léčených denosumabem po 8 let se trvale zvyšovala BMD bederní páteře (o 18,5 %) i proximálního femuru (o 8,2 %), incidence obratlových i neobratlových zlomenin u nich zůstávala nízká, a incidence nežádoucích projevů léku se nezvyšovala (6). Výhodou léku je také rychlá reverzibilita jeho účinků na kost. Denosumab je tedy antiresorpčním lékem volby, ale i jeho indikace je nutné pečlivě zvažovat. Na trhu je také stroncium ranelát. Tento lék má slabé antiresorpční účinky, ale jeho duální efekt nebo osteoanabolický účinek nebyl u pacientů s osteoporózou prokázán, a vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům je v praxi spíše okrajovým lékem (7).

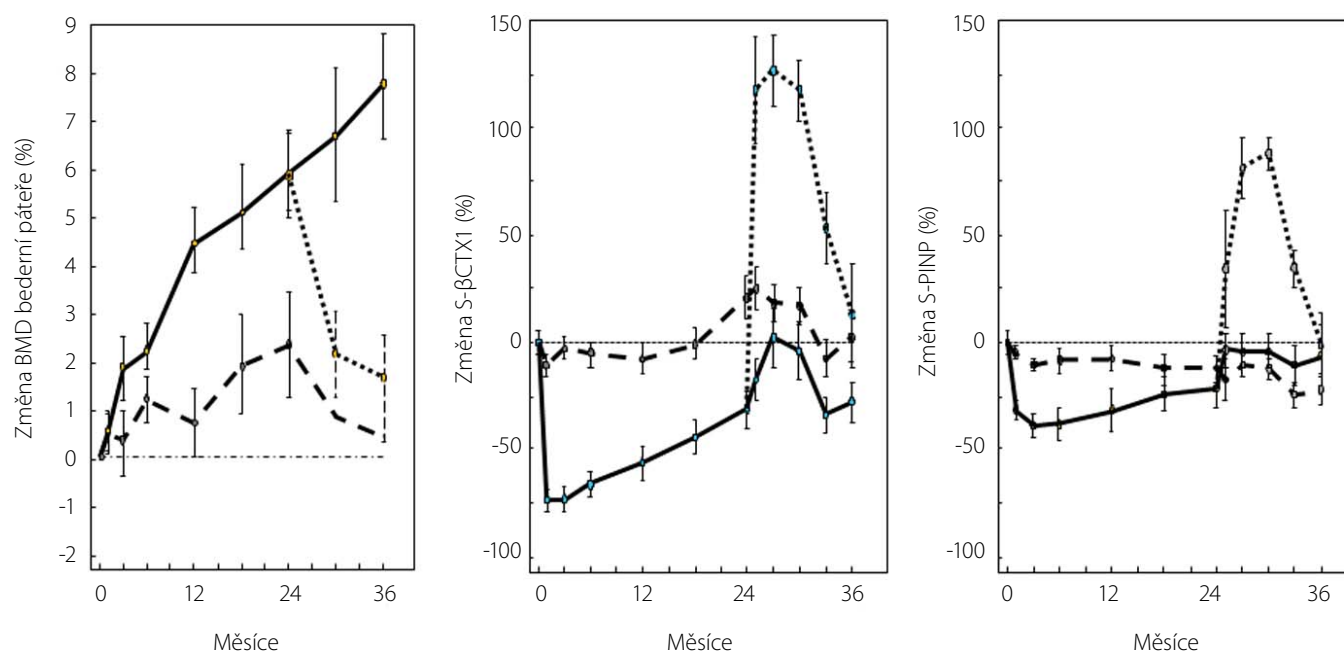
Z osteoanabolických léků je registrován jen intermitentně podávaný teriparatid (rekombinantní PTH₁₋₃₄) a intaktní PTH, které zvyšují remodelaci i modelaci kosti a zajišťují tak nejenom obnovu staré a poškozené kostní matrix, ale také nahrazení již ztracené kosti novou a zdravou tkání (8). Přes mimořádnou účinnost teriparatidu (riziko neobratlových zlomenin klesá po 18 měsících léčby o více než 60 %), bezpečnost léčby (celosvětově u více než milionu pacientů léčených po dobu až 2 let nebylo zjištěno původně obávané riziko osteosarkomu) a velmi dobrou adherenci k léčbě však použití derivátů PTH naráží v klinické praxi na vysokou cenu léku.

Je tu tedy řada důvodů, proč pokračuje vývoj dalších přípravků s novými mechanizmy účinků, od nichž se očekává bezpečnost pro kost i jiné tkáně, účinnost na riziko všech typů zlomenin, dostupnost pro veřejné zdravotnictví a lepší compliance a perzistence ze strany pacientů.

Vývoj nových antiresorpčních léčiv v terapii osteoporózy

Z očekávaných antiresorpčních léků je vhodné zmínit inhibitor katepsinu K (odanacatib). Katepsin K je jedním z 560 proteolytických enzymů u lidí (kolem 2,5 genomu). Katepsin K je cysteinová endopeptidáza, která degraduje kolagen typu I a II. Enzym je přítomný

Graf 1. Účinky podávání odanacatibu na změny BMD bederní páteře (vlevo), sérové koncentrace markeru osteoresorpce (uprostřed) a markeru novotvorby kosti (vpravo) u žen s nízkou kostní hmotou. Plně: odanacatib, čárkovaně: placebo, tečkovaně: vysazení odanacatibu. Upraveno podle (11)



zejména v mnohojaderných osteoklastech, ale také v makrofázích, fibroblastech, pneumocytech a hladkých svalech. Deficience katepsinu K u lidí (pseudosystóza) vede ke hromadění intracelulárních vláken kolagenu ve fibroblastech a je asociována s kostními dysplazií podobnou osteopetroze, kdy je vyšší kostní hmota. Odanacatib je na rozdíl od jiných inhibitorů katepsinů specifický pro katepsin K osteoklastů. Při podávání odanacatibu nejsou osteoklasty schopné degradovat kolagen kostní matrix, ale počet osteoklastů na kostních površích se nesnižuje, osteoklasty zachovávají své další aktivity, demineralizují kost a neztrácejí schopnost generovat signální molekuly regulující funkci osteoblastů (9). Při histomorfometrii kosti získané biopsií u 10 žen léčených odanacatibem nebylo prokázáno snížení aktivační frekvence (10). Studie u opic, které dostávaly odanacatib, svědčí pro zachovanou nebo zvýšenou endosteální a periostální apozici kosti.

Odanacatib se podává jednou za týden perorálně v dávce 50 mg. Některé klinicky významné údaje o odanacatibu jsou již známy z klinické studie fáze II u žen s postmenopauzální osteoporózou, které byly sledovány po dobu 3 let ($n = 169$) (11) (graf 1). Pětileté sledování ukončilo 92 žen z této studie; BMD bederní páteře se u nich proti výchozím hodnotám zvýšila o 11,9 %, v proximálním femuru o 8,5 % a v krčku femuru o 9,8 % (12). Po dvou letech užívání odanacatibu nebo placebo v té-

to studii se u 214 žen vyšetřených pomocí vysokorozlišující periferní výpočetní tomografie prokázalo zachování BMD a mechanické síly kortikální a trámčité kosti distálního radiu a tibie (13). Útlum sérového markeru degradace kolagenu typu I (osteoresorpce) odanacatibem byl výraznější, než útlum markeru syntézy kolagenu typu I. Postupný nárůst sérových koncentrací markerů může vypovídat o přetrvávajícím rekrutování osteoklastů. Po vysazení léčby byly účinky léčby rychle reverzibilní (graf 2). Odanacatib je ověřován také pro léčení osteoporózy u mužů.

Ve dvojité zaslepené, randomizované klinické studii III. fáze je sledováno přes 16 000 žen s postmenopauzální osteoporózou, které užívaly jedenkrát týdně 50 mg odanacatibu nebo placebo. Zatím uveřejněné výsledky měření BMD a kostních markerů u 214 žen potvrzovaly závěry známé ze studie II. fáze (10). Výsledky celé klinické studie III. fáze byly prezentovány na kongresu ASBMR na podzim 2014. V porovnání s placebovou skupinou bylo snížení rizika obratlových a neobratlových zlomenin i zlomenin v oblasti kyčle u žen léčených odanacatibem srovnatelné se snížením rizika jinými velmi účinnými anti-resorpčními léky. Pokud jde o bezpečnost užívání odanacatibu, zatím se zmiňuje numericky vyšší incidence cévní mozkové příhody a fibrilace síní, ztlustění kůže a svědivé vyrážky (u 0,2 % pacientek) a zlomenin femuru v atypických místech (u 0,1 % žen léčených odanacatibem

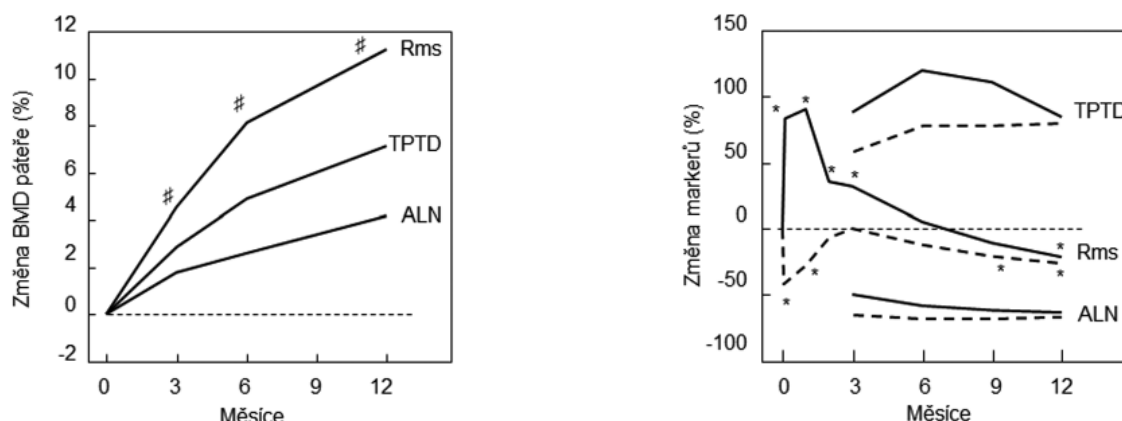
v porovnání se skupinou na placebo). Přesto, i když odanacatib není osteoanabolickým lékem, navozuje odlišné změny markerů kostní remodelace než klasické anti-resorpční léky. Otvírají se tak další možnosti ovlivnit signální cesty komunikace osteoklastů a osteoblastů.

Vývoj nových osteoanabolických léčiv v terapii osteoporózy

Osteoanabolické přípravky jsou kauzálním opatřením při involuční osteoporóze i při osteoporóze indukované glukokortikoidy, kdy je snížena kostní novotvorba, kost ztrácí pružnost a má vysoké riziko zlomeniny. Studie mechanismu účinků teriparatidu otevřely cestu k vývoji dalších osteoanabolických léčiv. Při intermitentním podávání PTH nebo teriparatidu *in vitro* i *in vivo* rychle klesá produkce sclerostinu v kostních buňkách a cíleným ovlivněním signální cesty Wnt (Wingless and INT-1, secernované modifikované glykoproteiny) se zvyšuje proliferace a diferenciací mezenchymálních prekurzorů ve funkční osteoblasty (14). Nutnost každodenní subkutánní aplikace je důvodem pro hledání inovativních způsobů aplikace teriparatidu (15).

Podobné účinky jako intermitentně podávaný PTH má také intermitentně podávaný PTH related peptid (PTHrP), který se tvoří v kosti a fyziologicky se uplatňuje jako parakrinní regulátor vývoje kostních buněk. Pro klinické použití je ověřován synteticky připravovaný PTHrP1–36. Hlavním důvodem vývoje přípravku

Graf 2. Účinky romosozumabu (Rms), teriparatidu (TPTD) nebo alendronátu (ALN) u žen s nízkou kostní hmotou na BMD bederní páteře (vlevo) a na sérové koncentraci markerů kostní remodelace (vpravo): novotvorby kostní hmoty (PINP, plně) a osteoresorpce (βCTX, přerušované). #: změny BMD při léčbě romosozumabem, statisticky významné proti ostatním způsobům léčby. *: změny markerů při léčbě romosozumabem, statisticky významné proti bazální hodnotě. Upraveno podle (19)



byla představa menší stimulace osteoklastické resorpce a v důsledku toho rozšíření anabolického okna a nižší incidence hyperkalcémie. V klinické studii se tento předpoklad nepotvrdil. Během tří měsíců léčení nebyla hyperkalcémie zjištěna u žádné ze 35 žen randomizovaných pro teriparatid, ale byla přítomna u 18 ze 70 žen randomizovaných pro léčbu PTHrP-36. Léčení peptidem nebylo účinnější ani z hlediska změn BMD, ani sérového PINP (16). Dále je v klinickém zkoušení analog fragmentu PTHrP(1-34) (BA058, abalopartid), jehož molekula je modifikována jinými aminokyselinami.

Studium mechanismu účinků parathormonu potvrdilo význam signální cesty Wnt. Jednotlivé metabolické stupně této cesty představují řadu cílů pro vytvoření poolu funkčních osteoblastů, resp. pro regulaci jejich přežívání a pro terapeutickou intervenci (17). Zatím nejvíce pokročil vývoj monoklonálních protilátek proti sclerostinu. Sclerostin, který kompeticí s Wnt o LRP5 nebo 6 (lipoprotein-receptor related proteiny, koreceptory pro Wnt) tlumí rekrutování nových osteoblastů a kompetitivně tlumí jejich proteosyntézu, je vytvářen převážně v osteocytech. Expresce sclerostinu významně klesá po podání PTH nebo PTHrP, ale klesá také při mechanickém zatížení kosti. Příkladem inaktivujících mutací v oblasti genu SOST (SclerOSTeosis), jehož produktem je sclerostin, jsou vzácné autozomálně recesivní kostní dysplazie sclerosteóza a van Buchemova nemoc, při kterých je výrazně vyšší kostní hmota i u heterozygotů (18). Modelově byly tyto klinicky významné situace ověřeny u *sost* ^{-/-} myši (vysoká kostní hmota) a u transgenních myši s nadměrnou expresí sclerostinu (velmi nízká kostní hmota).

Uvedená zjištění byla impulzem pro vývoj monoklonálních protilátek proti sclerostinu. Publikované výsledky klinických studií fáze I ukázaly, že se u lidí během měsíce po podání obou testovaných protilátek, romosozumabu (Amgen) i blosozumabu (Eli Lilly) významně zvyšují sérové koncentrace PINP a snižují hodnoty CTX. Tento duální efekt byl potvrzen v klinické randomizované studii fáze II u 419 žen s nízkou kostní hmotou, kdy byly účinky romosozumabu (podávaného v různých dávkách a intervalech) kontrolovány alendronátem (70 mg jednou týdně), teriparatidem (20 µg s.c. jednou denně) a placebem (19). Údaje u pacientek léčených dávkou 210 mg romosozumabu jednou za měsíc jsou uvedeny v grafu 2. U těchto pacientek se po 12 měsících zvýšila BMD bederní páteře o 11,3 % (statisticky vysoce významně proti ostatním srovnávaným způsobům léčby). Významně se zvýšila i BMD v proximálním femuru a v krčku femuru, nikoli však v distálním radiu. Podle postupného poklesu hodnot sérových markerů kostní remodelace kostní hmoty po prvním měsíci se pokračující podávání protilátky proti sclerostinu uplatňuje slabou inhibicí remodelace kosti, zřejmě účinkem na RANKL/RANK/OPG v osteocytech. Souhlasí to s chyběním dynamiky kostních změn v závislosti na věku při van Buchemově nemoci (18). Také v preklinických studiích u ovariektomovaných krys a u makaků navodil romosozumab rychlé a významné zvýšení kostní hmoty na endostálních i periostálních površích ve všech místech skeletu a zlepšení její mikroarchitektury, aniž by se zvýšily ukazatele osteoresorpce (20). Právě selektivním zvyšováním modelace kosti se mohou účinky monoklonálních protilátek proti sclerostinu vý-

znamně odlišovat od účinků teriparatidu, který stimuluje nejen modelaci, ale zvýšením remodelace s plnou aktivitou osteoblastů obnovuje kvalitu stávající kosti. Pro hodnocení účinků léčby osteoporózy protilátkami proti sclerostinu bude proto důležitý dlouhodobý vývoj změn množství a kvality kostní hmoty (21) a snížení rizika zlomenin v klinické studii fáze III. Stejně důležitá budou i data o bezpečnosti ovlivnění signální cesty Wnt monoklonálními protilátkami proti sclerostinu. Je nezbytné ověření modulace signálních cest selektivně jen v osteoblastech a vyloučení možných nežádoucích účinků oddálení apoptózy osteoblastů (22, 23).

Další směry ve vývoji nových léčiv v terapii osteoporózy

Mimořádně významná interakce mezi ligandem RANKL a jeho receptorem RANK v membráně osteoklastu je fyziologicky regulována osteoprotegerinem. Klinicky se již osvědčilo vyvážení ligandu RANKL denosumabem. Objasnění struktury RANKL, RANK a jejich komplexu ale umožňuje další alternativy. Jednou z nich jsou specifické nanopeptidy, které vazbou na RANK, tedy podobně jako osteoprotegerin, zabrání vytvoření komplexu RANK/RANKL a aktivaci osteoklastické osteoresorpce. Některé z nich jsou nyní preklinicky testovány (24). Snížení rizika zlomenin bylo prokázáno u diabetiků léčených sitagliptinem, který zvyšuje tvorbu střevního glucagon-like peptidu (GLP-2) ovlivňujícího stupeň osteoresorpce.

Perspektivní skupinou léků, které se mohou nepřímo a zatím jen teoreticky uplatnit i v léčbě osteoporózy, jsou monoklonální protilátky proti myostatinu. Expresce periostinu v kambiové vrstvě periostu a v osteocytech je modulo-

vána svalovou hmotou. Periostin je mimořádně významným negativním regulátorem exprese sclerostinu a stimulatorem periostální modelace kosti (8, 25). Interakce svalové a kostní hmoty je proto cílem dalšího výzkumu.

Práce byla podpořena VZMZ 00023728.

Literatura

1. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos 2013; 8(137): 35–42.
2. Curtis JR, Cai Q, Wade SW, et al. Osteoporosis medication adherence: physician perceptions vs. patients' utilization. Bone 2013; 55(1): 1–6.
3. Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, et al. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. Osteoporos Int 2013; 24(1): 209–217.
4. Shane E, Ebeling PR, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second report of a task force of the American society for bone and mineral research. J Bone Miner Res 2014; 29(1): 1–23.
5. Patntirapong S, Singhatanadgit W, Arphavasin S. Alendronate-induced atypical bone fracture: evidence that the drug inhibits osteogenesis. J Clin Pharm Ther 2014; 39(4): 349–353.
6. McClung MR, Lewiecki EM, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. Osteoporos Int 2013; 24(1): 227–235.
7. Štěpán J. Stroncium ranelát nemá při léčení osteoporózy osteoanabolické (duální) účinky. Čes Revmatol 2014; 22(1): 18–24.
8. Ma YL, Zeng QQ, Chiang AY, et al. Effects of teriparatide on cortical histomorphometric variables in postmenopausal women with or without prior alendronate treatment. Bone 2014; 59: 139–147.
9. Stoch SA, Zajic S, Stone J, et al. Effect of the cathepsin K inhibitor odanacatib on bone resorption biomarkers in healthy postmenopausal women: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase I studies. Clin Pharmacol Ther 2009; 86(2): 175–182.
10. Brixen K, Chapurlat R, Cheung AM, et al. Bone density, turnover, and estimated strength in postmenopausal women treated with odanacatib: a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(2): 571–580.
11. Eisman JA, Bone HG, Hosking DJ, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution of effect. J Bone Miner Res 2011; 26(2): 242–251.
12. Langdahl B, Binkley N, Bone H, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: Five years of continued therapy in a phase 2 study. J Bone Miner Res 2012; 27(11): 2251–2258.
13. Cheung A, Majumdar S, Brixen K, et al. Effects of odanacatib on the radius and tibia of postmenopausal women: Improvements in bone geometry, microarchitecture and estimated bone strength. J Bone Miner Res 2014; 29(8): 1786–1794.
14. Štěpán J. Stimulátory kostní novotvorby ve světle nových poznatků. Remedica 2009; 19(4): 267–271.
15. Cosman F, Lane NE, Bolognese MA, et al. Effect of transdermal teriparatide administration on bone mineral density in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(1): 151–158.
16. Horwitz MJ, Augustine M, Kahn L, et al. A comparison of parathyroid hormone-related protein (1–36) and parathyroid hormone (1–34) on markers of bone turnover and bone density in postmenopausal women: the ProP study. J Bone Miner Res 2013; 28(11): 2266–2276.
17. Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. Cell 2006; 127(3): 469–480.
18. van Lierop AH, Hamdy NA, van Egmond ME, et al. Van Buchem disease: clinical, biochemical, and densitometric features of patients and disease carriers. J Bone Miner Res 2013; 28(4): 848–854.
19. McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2014; 370(5): 412–420.
20. Ominsky MS, Niu QT, Li C, et al. Tissue-level mechanisms responsible for the increase in bone formation and bone volume by sclerostin antibody. J Bone Miner Res 2014; 29(6): 1424–1430.
21. Ross RD, Edwards LH, Acerbo AS, et al. Bone matrix quality after sclerostin antibody treatment. J Bone Miner Res 2014; 29(7): 1597–1607.
22. Brack AS, Conboy MJ, Roy S, et al. Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. Science 2007; 317(5839): 807–810.
23. Kansara M, Tsang M, Kodjabachian L, et al. Wnt inhibitory factor 1 is epigenetically silenced in human osteosarcoma, and targeted disruption accelerates osteosarcomagenesis in mice. J Clin Invest 2009; 119(4): 837–851.
24. Teletchea S, Stresing V, Hervouet S, et al. Novel RANK antagonists for the treatment of bone-resorptive disease: theoretical predictions and experimental validation. J Bone Miner Res 2014; 29(6): 1466–1477.
25. Bonnet N, Conway SJ, Ferrari SL. Regulation of beta catenin signaling and parathyroid hormone anabolic effects in bone by the matricellular protein periostin. Proc Natl Acad Sci U S A 2012; 109(37): 15048–15053.

Článek přijat redakcí: 3. 7. 2014

Článek přijat k publikaci: 25. 9. 2014

prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc.

Revmatologický ústav a 1. lékařská fakulta UK
Na Šlupí 4, 128 00 Praha
stepan@revma.cz
