

Simeon Grazio

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Zagreb • Hrvatska

Osteoanabolici i lijekovi koji će se primjenivati u liječenju osteoporoze

Osteoanabolics and the forthcoming drugs for the treatment of osteoporosis

Adresa za dopisivanje:

prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Vinogradska 29 • 10000 Zagreb • Hrvatska

Sažetak

Osteoanabolici su agensi koji stvaraju kost. Prvi odobreni lijek s osteoanaboličkim djelovanjem za liječenje osteoporoze jest teriparatid. U studiji Fracture Prevention Trial teriparatid je povećao mineralnu gustoću kosti slabinske kralježnice, proksimalnog femura i vrata femura znatno više u odnosu na placebo, a također je prevenirao nove prijelome. Za razliku od antiresorptivnih lijekova, teriparatid je

pokazao pozitivne učinke na različite pokazatelje strukture i mikroarhitekture primjenom 2D histomorfometrijske analize i izravnih 3D mjerenja. Bolji uvid u patofiziologiju kosti i razumijevanje glavnih mehanizama uključenih u razvoj osteoporoze doveli su do razvoja novih spojeva s terapijskim potencijalom. Među njima najviše obećavaju inhibitori katepsina K i lijekovi usmjereni na sklerostin.

Ključne riječi

osteoporoza; stvaranje kosti; PTH; prijelomi; ciljana terapija

Summary

Osteoanabolics are bone forming agents. The first approved osteoanabolic drug for the treatment of osteoporosis is teriparatide (TPTD). In the fracture prevention trial TPTD increased lumbar spine, total hip and femoral neck BMD is significantly greater compared with placebo, and it also prevents new fractures. Differently from the antiresorptive drugs, TPTD showed positive effects on various structural

indices and microarchitecture using 2D histomorphometric analyses and 3D direct measurement. The insight into bone physiopathology and the better understanding of the core mechanisms involved in the development of osteoporosis led to the development of new compounds with therapeutic potential. Among them the most promising are Cathepsin K inhibitors and anti-sclerostin drugs.

Keywords

osteoporosis; bone formation; PTH; fractures; targeted therapy

Uvod

Biomehanička funkcija kosti ovisi o više čimbenika, a njezina čvrstoća kao glavno obilježje ovisi o gustoći i kvaliteti kosti (1). Lijekovi koji stvaraju novu kost (osteoblastički)

povećavaju aktivnost osteoblasta neovisno od aktivnosti resorpcije kosti, a stvaranje nove kosti omogućeno je na površinama bez aktivacijske i resorptivne aktivnosti.

Parat-hormon / teriparatid

Paratiroidni ili parat-hormon (skraćena PTH) koji izlučuju paratireoidne žlijezde važan je regulator serumske koncentracije kalcija. Ljudski PTH jednolančani je polipeptid sa 84 aminokiseline, a N-terminalni dio, 1-34 je biološki aktivan (2). Učinci PTH na kost ovise o uzorku sustavne izloženosti, a njegova intermitentna primjena potiče stvaranje nove kosti. Rekombinantni oblik parat-hormona naziva se teriparatid (skraćena TPT) i koristi se kao lijek, s tim da je u Europi uz njega registriran i parat-hormon pune duljine PTH1-84. Općenito, anabolički učinak rhPTH najveći je na trabekularnu kost i na endokortikalne površine, ali je primjetan i na periostealnim površinama kosti (3). Uz očuvanje čvrstoće kosti primjenom TPT-a opaženo je poboljšanje mikroarhitekture, što je dokazano u istraživanjima na animalnim modelima, kao i u ljudi, primjenom histomorfometrije 2D i slikovnih metoda 3D (4, 5). U usporedbi s bisfosfonatima, kao tipičnim antiresorptivnim lijekovima, TPT povišuje biljege koštane pregradnje, a ta je razlika vidljiva već nakon jednog mjeseca liječenja, no nastavlja se i u daljnjim točkama praćenja (3, 6 i 12 mjeseci), s tim da se javlja ranije i izraženija je za biljege koštane izgradnje nego za one koštane razgradnje.

Učinkovitost teriparatida u kliničkim studijama

Učinkovitost i podnošljivost TPT-a istražena je u studiji Fracture Prevention Trial (FPT). U toj dvostruko slijepoj, randomiziranoj i kontroliranoj studiji 1637 postmenopausalnih žena s prethodnim vertebralnim prijelomom je randomizirano u tri skupine: placebo, TPT od 20 µg/dan ili 40 µg/dan potkožnom injekcijom u trajanju do dvije godine (medijan 19 mjeseci). Liječenje TPT-om rezultiralo je statističkim povećanjem mineralne gustoće kosti (engl. skraćena BMD) u obje skupine na aktivnom lijeku u odnosu na placebo, i to na svakoj od predviđenih vizita uključivši i prvu nakon tri mjeseca. Na kraju studije BMD je u području slabinske kralježnice u skupini liječenih TPT-om od 20 µg bio 9% viši, a u skupini sa 40 µg 13% viši u odnosu na placebo. Vrijednost BMD-a proksimalnog femura ukupno je porasla u obje skupine liječene TPT-om (u placebo-skupini zabilježen je pad od 1%), dok je u području vrata femura BMD bio viši u obje skupine liječene TPT-om u odnosu na placebo (za 4% i za 6%). Bolesnice su imale slično povećanje BMD-a slabinske kralježnice neovisno od početne vrijednosti BMD-a. Relativni rizik za jedan ili više novih prijeloma kralježaka bio je snižen u obje skupine liječene TPT-om

(65% i 69%) u odnosu na placebo (6, 7). Iako je incidenca novih nevertebralnih prijeloma na malu traumu bila slična među skupinama, protektivni učinak TPT-a bio je vidljiv nakon 9 do 12 mjeseci liječenja i kontinuirano se poboljšavao u odnosu na placebo. Relativno sniženje rizika za nevertebralne prijelome u odnosu na placebo bio je 53% (TPT 20 µg) i 54% (TPT 40 µg), dok je apsolutni rizik za jedan ili više nevertebralnih prijeloma bio 3% u svakoj od skupina liječenih TPT-om i 6% za placebo-skupinu (8). TPT je snizio incidenciju novih prijeloma kralježaka podjednako u starijih u odnosu na mlađe bolesnice (dobna granica 75 godina), a dobitit je bila slična i za nevertebralne prijelome s obzirom na to da interakcija liječenja prema dobi nije bila znatna ($p = 0,42$) (9). U evaluaciji važnosti BMD-a kao surogata za ocjenu rizika od prijeloma djelovanjem TPT-a povišenje vrijednosti BMD-a za 0,09 g/cm² (~10%) u slabinskoj kralježnici dovodi do sniženja rizika za prijelome od 30 do 41%, što govori u prilog da većina sniženja rizika za prijelome primjenom TPT-a proizlazi iz promjena čvrstoće kosti koja nije povezana s BMD-om (10). TPT sprečava rizik za osteoporotske prijelome glede njihova broja i težine, kao i progresivnog sniženja rizika za bol u leđima na svakoj od vizita (11, 8). U nastavku studije Fracture Prevention Trial rezultati su pokazali da pozitivan učinak TPT-a na BMD traje do 30 mjeseci nakon prestanka liječenja (12).

Dvije opservacijske studije The European Study of Forsteo (EUROFORS) i European Forsteo Observational Study (EFOS) na uzorku postmenopausalnih žena, uz ograničenja koje ima ovakav oblik studija, načelno su potvrdile pozitivne učinke TPT-a (13, 14).

Osteoporoza u muškaraca općenito je zanemarena, a u kliničkoj, randomiziranoj studiji koja je uključila 437 muškaraca s primarnom osteoporozom TPT je pokazao učinkovitost usporedivu s onom u postmenopausalnih žena (15).

TPT se pokazao superiornim u odnosu na alendronat za osteoporozu uzrokovanu glukokortikoidima, uključivši razdoblje do 36 mjeseci, te je za sada najučinkovitiji lijek u toj indikaciji (16, 17).

Sekvencijsko liječenje

S obzirom na različitosti mehanizma djelovanja željelo se istražiti učinak TPT-a nakon primjene raloksifena i alendronata. Porast BMD-a u području slabinske kralježnice i proksimalnog dijela femura bio je sličan između 6. i 18.

mjeseca liječenja. Međutim, nakon toga je srednje povećanje BMD-a u slabinskoj kralježnici bilo 10,2 % u ispitanika prethodno liječenih raloksifenom, a 4,1 % u onih prethodno liječenih alendronatom ($p < 0,05$). Isti je trend zamijećen za BMD proksimalnog dijela femura (18).

Novosti u liječenju osteoporoze primjenom teriparatida

Neki rezultati upućuju da bi odgovor koštanih stanica na TPT mogao biti uvjetovan režimom doziranja jer je u jednoj studiji 12-mjesečna jutarnja primjena lijeka rezultirala većim povećanjem BMD-a nego večernja primjena (19). Tjedna primjena TPT-a je evoluirana u japanskoj dvostruko randomiziranoj studiji na 578 muškaraca i žena, a rezultati su pokazali usporedivost tjedne i dnevne primjene (20). Tjedni TPT registriran je u Japanu. Prelimirani rezultati upućuju da je primjena TPT-a putem transdermalnog naljepka glede BMD kralježnice proksimalnog femura (tijekom šest mjeseci) učinkovita i sigurna (21). U prvoj kliničkoj studiji implantiranog,

bežično kontroliranog mikročipa TPT je pokazao usporediv farmakokinetički profil prema dnevnoj potkožnoj primjeni. Takav način dovođenja lijeka ima potencijalne prednosti jer se bolesnik ne mora svakodnevno bosti i ne postoji opasnost da će zaboraviti dati lijek (22).

Podnošljivost teriparatida

U studiji Fracture Prevention Trial najčešća nuspojava bila je vrtoglavica (6,1 % u placebo skupini, 9,2 % u skupini TPT 20 $\mu\text{g}/\text{dan}$ i 8,0 % u skupini TPT 40 $\mu\text{g}/\text{dan}$) ($p = 0,144$). Učestalost mučnine i glavobolje u skupini TPT 20 $\mu\text{g}/\text{dan}$ bila je slična kao u placebo-skupini, dok ih je 3 % izvijestilo o grčevima u nogama. Znatno više mučnine i glavobolje bilo je u skupini liječenih TPT-om sa 40 $\mu\text{g}/\text{dan}$ u odnosu na placebo. Liječenje TPT-om rezultiralo je prolaznim povišenjem vrijednosti serumskog kalcija (vrhunac oko 4 sata po primjeni), kalcijurijom te povišenom razinom mokraćne kiseline, no nije bilo statistički znatne promjene u razini serumskog kalcija 24 sata nakon primjene lijeka (6).

Novi lijekovi za liječenje osteoporoze

Bolji uvid u patofiziologiju kosti i razumijevanje glavnih mehanizama uključenih u razvoj osteoporoze pomogli su istraživačima identificirati nove ciljeve intervencije i doveli su do razvoja novih spojeva s terapijskim potencijalom u liječenju osteoporoze.

Katepsin K (engl. skraćena CatK) glavna je proteaza odgovorna za razgradnju kolagena tipa I, obilno zastupljena u osteoklastima. Inhibitori CatK smanjuju resorpcijsku aktivnost osteoklasta i usporavaju transcitotički prijenos uklanjanja matriksa, bez utjecaja na druge funkcije osteoklasta (npr. otpuštanje osteogenih čimbenika) (23). Odanacatib je selektivni inhibitor Cat K koji je u dvogodišnjoj studiji faze II u dozi od 50 mg tjedno nakon 2 godine prouzročio povećanje BMD-a slabinske kralježnice za 5,5 % i proksimalnog femura za 3,2 %, a linearni porast utvrđen je i u petogodišnjoj ekstenziji studije (24, 25). Odanacatib inhibira biljege koštane izgradnje manje nego biljege razgradnje, što ga u usporedbi s bisfosfonatima ili denosumabom čini selektivnijim antiresorptivnim lijekom.

Sklerostin (SOST) je uz dickkopf-1 (dkk1) glavni endogeni inhibitor tzv. kanonskog Wnt/ β -catenin signalnog puta, koji potiče izgradnju kosti, pa je u toj situaciji smanjena diferencijacija i regrutiranje osteoblasta. Romosozumab je monoklonsko protutijelo usmjereno na sklerostin, koje je u fazi II studije na uzorku postmenopausalnih žena s osteoporozom, u dozi od 210 mg mjesečno nakon 12 mjeseci primjene prouzročilo porast BMD-a

na slabinskoj kralježnici (11,3 %), proksimalnom femuru - ukupno i na vratu femura, što je bilo znatno više u odnosu na komparatore (alendronat i teriparatid) (26). Drugo monoklonsko protutijelo koje je razvijeno i ispitano, također u studiji faze II, jest blosozumab. Lijek je pokazao pozitivan učinak ovisan o dozi glede porasta BMD-a, a u svim dozama bio je superioran placebo (27). Osobito je zanimljivo da protutijela na sklerostin povisuju vrijednosti biljega koštane izgradnje, dok snižavaju vrijednosti biljega razgradnje.

Ostali potencijalni lijekovi za liječenje osteoporoze jesu: inhibitori Src kinaze (npr. saracataib), bjelančevine povezane s PTH-om (uključivši i njihove sintetske analoge), nitroglicerina, blokatori serotonina, antagonist receptora osjetljivog na kalcij (engl. calcium-sensing receptor), aktivina, hipolipemici te inzulinski čimbenik rasta - 1 (engl. skraćena IGF-1) (28 - 31).

Zaključno, osteoanabolici predstavljaju napredak u liječenju osteoporoze jer uz izgradnju nove kosti poboljšavaju i njezinu kvalitetu. Najbolji odnos troška i učinkovitosti imaju u bolesnika s teškom osteoporozom ili u osoba koje imaju visoki rizik za prijelome (npr. bolesnici na kroničnoj terapiji glukokortikoidima). Novije molekule s ciljanim liječenjem trebale bi smanjiti spektar i težinu nuspojava, a uz učinkovitost glede povišenja BMD-a i antifrakturnog učinka predstavljaju različiti pristup u liječenju osteoporoze. Među tim novim ciljanim terapijama najviše obećavaju inhibitori CatK i blokatori sklerostina.

Izjava o sukobu interesa

Autor izjavljuje da nije u sukobu interesa.

Literatura

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.
2. Jin L, Briggs SL, Chandrasekhar S, i sur. Crystal structure of human parathyroid hormone 1-34 at 0.9-Å resolution. *J Biol Chem*. 2000;275(35):27238-44.
3. Sato M, Westmore M, Ma YL, i sur. Teriparatide [PTH(1-34)] strengthens the proximal femur of ovariectomized nonhuman primates despite increasing porosity. *J Bone Miner Res*. 2004;19:623-9.
4. Ma YL, Cain RL, Halladay DL, i sur. Catabolic effects of continuous human PTH (1-38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology*. 2001;142:4047-54.
5. Paschalis EP, Glass EV, Donley DW, Eriksen EF. Bone mineral and collagen quality in iliac crest biopsies of patients given teriparatide: new results from the fracture prevention trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4644-49.
6. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, i sur. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1434-41.
7. Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide was largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2003;18:18-23.
8. Lindsay R, Miller P, Pohl G, Glass EV, Chen P, Krege JH. Relationship between duration of teriparatide therapy and clinical outcomes in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009;20:943-8.
9. Boonen S, Marin F, Mellstrom D, i sur. Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:782-9.
10. Chen P, Miller PD, Delmas PD, Misurski DA, Krege JH. Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2006;21:1785-90.
11. Genant HK, Siris E, Crans GG, Desiaiah D, Krege JH. Reduction in vertebral fracture risk in teriparatide-treated postmenopausal women as assessed by spinal deformity index. *Bone*. 2005;37:170-4.
12. Lindsay R, Scheele WH, Clancy AD, i sur. Reduction in nonvertebral fragility fractures and increase in spinal bone density is maintained 31 months after discontinuation of recombinant human parathyroid hormone (1-34) in postmenopausal women with osteoporosis. *U: Program i sažetci s 84. godišnjeg sastanka the Endocrine Society*; 2002 Lip 19-22. 2002;OR35-6, str. 113.
13. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, i sur. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res*. 2008;23:1591-600.
14. Fahrleitner-Pammer A, Langdahl BL, Marin F, i sur. Fracture rate and back pain during and after discontinuation of teriparatide: 36-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Osteoporos Int*. 2011;22:2709-19.
15. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, i sur. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2003;18:9-17.
16. Saag KG, Shane E, Boonen S, i sur. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2028-39.
17. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelear JP, i sur. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3346-55.
18. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res*. 2004;19:745-51.
19. Michalska D, Luchavova M, Zikan V, Raska I Jr, Kubena AA, Stepan JJ. Effects of morning vs. evening teriparatide injection on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23:2885-91.
20. Sugimoto T, Shiraki M, Nakano T, i sur. Vertebral fracture risk after once-weekly teriparatide injections: follow-up study of Teriparatide Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:195-203.
21. Cosman F, Lane NE, Bolognese MA, i sur. Effect of transdermal teriparatide administration on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:151-8.
22. Farra R, Sheppard NF, McCabe L, i sur. First-in-human testing of a wirelessly controlled drug delivery microchip. *Sci Transl Med*. 2012;4(122):122ra21. doi:10.1126/scitranslmed.3003276.
23. Duong le T. Therapeutic inhibition of cathepsin K-reducing bone resorption while maintaining bone formation. *Bonekey Rep*, 2012;1:67. doi:10.1038/bonekey.2012.67.
24. Bone HG, McClung MR, Roux C, i sur. Odanacatib, a cathepsin K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res*. 2010;25:937-47.
25. Langdahl B, Binkley N, Bone H, i sur. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low

- bone mineral density: five years of continued therapy in a phase II study. *J Bone Miner Res.* 2012;27:2251-8.
26. McClung MR, Grauer A, Boonen S, i sur. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2014;370:412-20.
27. McColm J, Womack T, Hu L, Tang C, Chiang A. Bloszumab, a humanized monoclonal antibody against sclerostin, demonstrated anabolic effects on bone in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2012;27(Supl 1):S9.
28. Hannon RA, Clack G, Rimmer M, i sur. Effects of the Src kinase inhibitor saracatinib (AZD0530) on bone turnover in healthy men: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple ascending dose phase I trial. *J Bone Miner Res.* 2010;25:463-71.
29. Hattersley G, Bilezikian JP, Guerriero J. Bone anabolic efficacy and safety of BA058, a novel analog of hPTHrP: results from a phase 2 clinical trial in postmenopausal women with osteoporosis. U: Program i sažetci s 94. godišnjeg sastanka the Endocrine Society; 2012; Houston, SAD. 2012;OR08-1.
30. Yadav VK, Balaji S, Suresh PS, i sur. Pharmacological inhibition of gut-derived serotonin synthesis is a potential bone anabolic treatment for osteoporosis. *Nat Med.* 2010;16:308-12.
31. Ruckle J, Jacobs M, Kramer W, i sur. Single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ACE-011 (ActRIIA-IgG1) in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2009;24:744-52.