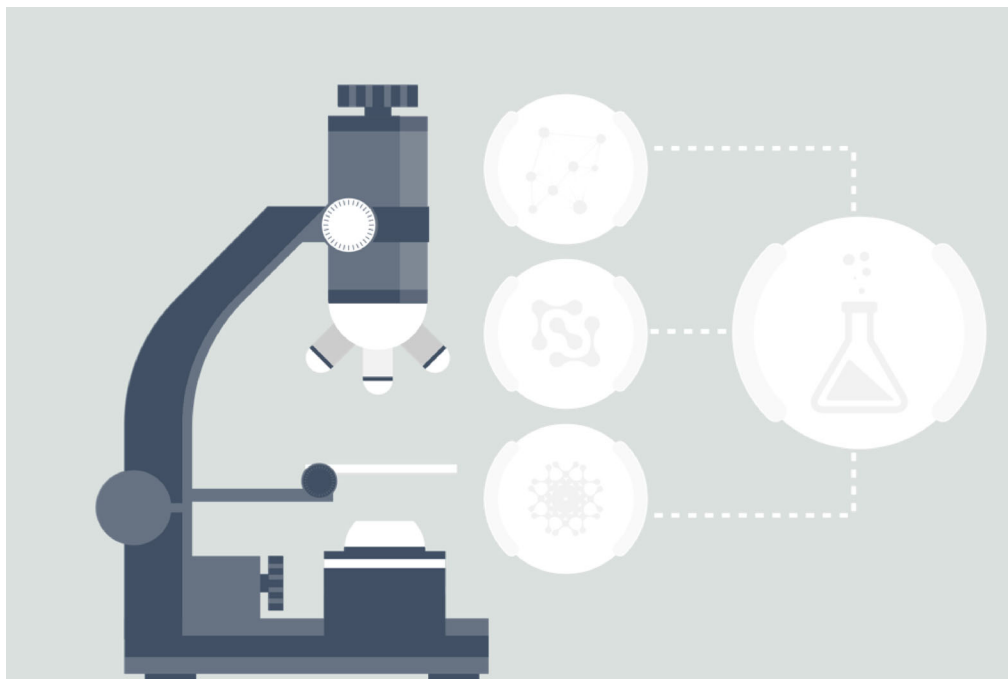


# Denosumabi

Taina Methuen, Pekka Kurki



*Prolia 60 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa, Amgen Europe*

Denosumabi on uudella tavalla vaikuttava lääke osteoporoosin hoitoon. Se on RANK-ligandiin sitoutuva monoklonaalinen vasta-aine, joka vähentää osteoklastien (luunsyöjäsolujen) muodostumista. Tämän seurauksena luun hajoaminen vähenee ja murtumariski pienenee. Valmistetta annetaan kuuden kuukauden välein ihonalaisena injektiona.

Luukadossa eli osteoporoosissa luiden lujuus on vähentynyt ja murtuma-alttius lisääntynyt. Luiden vähittäinen haurastuminen on osa normaalia ikääntymistä, mutta tavanomaista runsaampi haurastuminen on sairaus.

Osteoporoosin perushoitoon kuuluu kalsiumin ja D-vitamiinin saannin turvaaminen, tupakoinnin lopettaminen, riittävä liikunta ja kaatumisriskin vähentäminen. Lääkehoito on yksilöllistä ja sillä pyritään pienentämään murtuman riskiä.

Denosumabi on hyväksytty jatkuvasti käytettäväksi lääkkeeksi postmenopausaalisten naisten osteoporoosin hoitoon ja miehillä eturauhassyövän hormonihoitoon liittyvän luun haurastumisen estoon, kun murtumariski on suurentunut. Denosumabin suositeltu annos on 60 milligrammaa kuuden kuukauden välein kertainjektiona ihon alle reiteen, vatsaan tai olkavarteen. Lääkkeen saa pistää henkilö, joka on saanut riittävän opastuksen pistotekniikkaan. Riittävästä kalsiumin ja D-vitamiinin saannista on huolehdittava hoidon aikana.

## Farmakologia

Kasvutekijä RANK-ligandi (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) on keskeinen luun aineenvaihdunnan säätelijä. Kun RANK-ligandi kiinnittyy osteoklastien (luunsyöjäsolujen) ja niiden esiasteiden pinnalle, osteoklastien muodostuminen ja toiminta lisääntyvät ja luun hajoaminen kiihtyy. Denosumabi on ihmisen monoklonaalinen vasta-aine,

joka sitoutuu RANK-ligandiin ja estää tämän reseptorin aktivoitumisen. Kun vuorovaikutus näin estyy, osteoklastien muodostuminen ja toiminta vähenevät ja niiden elinikä lyhenee. Tämän seurauksena kuoriluun ja hohkaluun hajoaminen vähenee.

Denosumabin hoitoannosta vastaavan ihon alle annetun 1,0 mg/kg annoksen jälkeen maksimipitoisuus seerumissa saavutettiin 10 vuorokauden kuluttua (vaihteluväli 2–28 vuorokautta). Puoliintumisaika oli 26 vuorokautta (6–52 vuorokautta). 53 %:lla potilaista ei havaittu mitattavia määriä denosumabia kuuden kuukauden kuluttua annoksesta. Eri annostasojatutkimuksissa denosumabin farmakokinetiikka oli epälineaarinen ja annoksesta riippuva. Puhdistuma oli pienempi annosten tai pitoisuuksien ollessa suurempia. Altistus kasvoi suunnilleen suhteessa annokseen. Toistuvilla annoksilla ei havaittu kumuloitumista tai farmakokineettisiä muutoksia. Munuaisten vajaatoiminnan aste ei vaikuttanut denosumabin farmakokinetiikkaan. Kliinisissä tutkimuksissa alle prosentilla potilaista todettiin ei-neutraloivia vasta-aineita.

## **Teho**

Kuuden kuukauden välein annettua denosumabia tutkittiin postmenopausaalisilla naisilla (n = 7808) kolmen vuoden ajan. Denosumabi vähensi uusien nikamamurtumien suhteellista riskiä merkitsevästi vuoden, kahden vuoden ja kolmen vuoden jälkeen, jonka seurauksena lannerikamamurtumien suhteellinen riski oli vähentynyt 68 %, lonkkamurtumien 40 % ja muiden kuin nikamamurtumien 20 % lumeryhmään verrattuna.

Denosumabilla hoidettujen luun mineraalitiheys suureni lähtötilanteesta. Muutos erosi merkitsevästi lumevalmisteesta yhden, kahden ja kolmen vuoden jälkeen. Denosumabi suurensi kolmessa vuodessa luun mineraalitiheyttä 9,2 % lannerangassa, 6,0 % lonkassa, 4,8 % reisiluun kaulassa, 7,9 % reisiluun trokanterissa, 3,5 % värttinäluun alakolmanneksessa ja 4,1 % koko luustossa suhteessa lumeeseen.

Denosumabia tutkittiin kolmen vuoden ajan eturauhassyöpää sairastavilla miehillä, jotka saivat androgeenideprivaatiohoitoa (n = 1468) ja joiden murtumariski oli siitä johtuen lisääntynyt. Denosumabi suurensi merkitsevästi luun mineraalitiheyttä lumeeseen verrattuna ja vähensi merkitsevästi uusien nikamamurtumien suhteellista riskiä. Suhteellinen riskin vähenemä oli 85 % vuoden, 69 % kahden vuoden ja 62 % kolmen vuoden kohdalla.

## **Haittavaikutukset**

Denosumabin turvallisuutta arvioitiin 10 534 potilaalla, jotka sairastivat postmenopausaalista osteoporoosia (hoidon kesto enintään viisi vuotta) tai saivat rinta- tai eturauhassyöpän hormonihoidon. Yleisiä haittoja olivat virtsa- ja ylähengitystieinfektiot, iskias, kaihi, ummetus, ihottuma ja raajakipu. Harvinaisempia olivat divertikuliitti, selluliitti, korvatulehdus, leuan luukuolio ja hypokalsemia. Ihotulehdusten kokonaismäärät olivat samanlaiset sekä denosumabi- että lumeryhmissä. Postmenopausaalisen osteoporoosin hoidossa tavattiin kuitenkin enemmän sairaalahoitoa vaativaa selluliittia ja ihottumaa. Eturauhassyöpäpotilaiden tutkimuksessa denosumabia saaneilla oli enemmän kaihia ja divertikuliittia kuin lumeryhmässä.

## **Pohdinta**

Denosumabi on uusi lääke osteoporoosin hoitoon. Valmisteen etuja ovat sen uudenlainen vaikutusmekanismi, joka perustuu osteoklastien toiminnan vähentämiseen sekä antotapaan. Lisäksi etuna on hyvään siedettävyyteen perustuva hyvä hoitomyyntyvyys. Liukoisena valkuaisaineena denosumabi ei kerry luustoon, vaan vaikutus jatkuu niin kauan kuin denosumabia on verenkierrossa. Jos hoito lopetetaan, saavutettu hyöty menetetään. Luun aineenvaihdunta palautuu hoitoa edeltävälle tasolle noin yhdeksän kuukauden kuluessa viimeisestä annoksesta. Tämä on yksi turvallisuustekijä, jos potilas saisi lääkkeestä odottamattomia haittoja.

Denosumabin haittavaikutusprofiili on suotuisa muihin osteoporoosilääkkeisiin verrattuna. Sillä ei esiinny suolistosivuvaikutuksia, jotka ovat monen muun luulääkkeen hoitomyöntyvyyttä heikentävä tekijä. Annostusta ei tarvitse muuttaa myöskään munuaisten vajaatoiminnassa. Laajoissa tutkimuksissa haittavaikutukset eivät juuri eronneet lume- ja lääkeryhmän välillä. Riskienhallintaohjelmalla pyritään varmistamaan, ettei pitkäaikaisessa käytössä tule yllättäviä vakavia haittoja.

#### **Lisätietoja:**

*Kalliokoski A, ym. Monoklonaaliset vasta-aineet tulossa yhä useamman sairauden hoitoon. Suom Lääkäril 2009; 64: 4485–90.*

#### **Taina Methuen**

LL  
Ylilääkäri, Fimea

#### **Pekka Kurki**

LKT  
Tutkimusprofessori, emeritus, Fimea  
Dosentti, Helsingin yliopisto

#### **HYVÄ TIETÄÄ**

Monoklonaaliset vasta-aineet

Monoklonaaliset vasta-aineet (monoclonal antibodies, ”mabit”) ovat biologisia lääkkeitä, joita tuotetaan soluviljelmissä. Vasta-aineita kutsutaan monoklonaaliseksi siksi, että ne ovat peräisin yhdestä B-solusta (kloonista). Näin vasta-ainemolekyylit tunnistaa vain yhden rakenteen (epitooopin) kohdesolussa. Kohdesolun tuhoutuminen perustuu pääasiassa komplementin aktivaatioon sekä vasta-aineesta riippuvaiseen soluvälitteiseen sytotoksisuuteen.