

· 述评 ·

地舒单抗和罗莫佐单抗治疗骨质疏松症的进展及展望

晁爱军

天津市天津医院骨内科, 天津 300211

通信作者: 晁爱军, Email: ajoinmail@126.com

【摘要】 地舒单抗和罗莫佐单抗是目前治疗骨质疏松症仅有的两个生物制剂, 分属于抑制骨吸收及双向调节机制药物。目前的证据显示地舒单抗在长期治疗中是安全和有效的。罗莫佐单抗是强效的抗骨质疏松治疗药品, 能够快速提高骨密度, 但必须序贯抗骨吸收药物, 目前应当关注其心血管风险。以往的骨质疏松治疗史可能影响罗莫佐单抗的疗效。罗莫佐单抗对于骨密度的改善作用, 使进一步降低骨质疏松性骨折风险成为可能。

【关键词】 骨质疏松症; 地舒单抗; 罗莫佐单抗; 生物制剂

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20230708-07013

Progress and prospects of denosumab and romosozumab in osteoporosis treatment Chao Aijun.

Department of Osteo-internal, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China

Corresponding author: Chao Aijun, Email: ajoinmail@126.com

【Abstract】 Denosumab and romosozumab are the only two biologics for the treatment of osteoporosis, belonging to bone resorption inhibitors and bidirectional regulatory drugs, respectively. Current evidence shows that denosumab is safe and effective in long-term treatment. Romosozumab is a potent anti-osteoporosis treatment that can rapidly improve bone density, but must be sequentially followed by anti-bone resorption drugs, and cardiovascular risks should be alerted. A history of previous osteoporosis treatment may affect the efficacy of romosozumab. The effect of romosozumab on bone mineral density makes it possible to further reduce the risk of osteoporotic fractures.

【Keywords】 Osteoporosis; Denosumab; Romosozumab; Biologics

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20230708-07013

在地舒单抗(Denosumab)之前的骨质疏松症治疗药物,主要是缘于对骨质疏松发生机制的观察而衍生出的雌激素替代治疗方法,或是观察到双膦酸盐可以使羟基磷灰石在酸性环境中稳定而发现双膦酸盐可以治疗骨质疏松症。而地舒单抗是缘于对核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)/核因子 κ B受体活化因子(receptor activator of NF- κ B, RANK)/骨保护素(osteoprotegerin, OPG)通路的认识,而罗莫佐单抗(Romosozumab)则是由于意外发现骨质疏松病人的基因突变涉及Wnt通路,并因此发明出来的药物。在国内,这是两个相对较新的药物,本文就其临床应用可能遇到的问题作一阐述。

1 地舒单抗

地舒单抗是世界上第一个治疗骨质疏松症的生物药,通过与RANKL结合,阻断破骨细胞分化、

成熟过程,抑制骨吸收功能而起到维持骨密度,减少骨折的作用。地舒单抗对于降低骨折事件的研究证据主要是Freedom 3年及7年延伸研究,在这两项研究中,显示了其对于减少骨质疏松性骨折,维持骨密度稳定的良好作用^[1-2]。

骨质疏松症治疗药物从雌激素类似物及雌激素受体调节剂到双膦酸盐类再到地舒单抗,使用1年都能发挥维持骨密度、减少重要部位骨折的作用,因此,骨质疏松症治疗的核心其实是长期治疗下的有效性和安全性问题,也包括一旦中止治疗后骨密度及骨折事件的变化。双膦酸盐类药物具有与羟基磷灰石牢固结合、代谢缓慢的特点,在服用较长时间后可以暂时中断而不会出现骨密度快速下降、骨折事件明显增加的情况,称药物假期。地舒单抗的药物特性决定其没有药物假期,因此需要长期治疗。目前的证据表明,与安慰剂比较,地

舒单抗治疗 3 年可以降低椎体、髌部、非椎体和腕部骨折相对风险,在其延伸研究中,无论是持续治疗 10 年还是先接受 3 年安慰剂再接受 7 年地舒单抗治疗的患者,在持续接受药物治疗较长时间内,椎体骨折和非椎体骨折都能维持在较低水平,与地舒单抗治疗 3 年骨折风险相似。

长期治疗的另一个问题就是安全性,在初期的 3 年研究中,不良事件及严重不良事件在治疗组和对照组是类似的,主要集中在感染事件,在治疗组为 31.0%~37.7%,安慰剂组 31.7%~38.6%,此后共 7 年的长期治疗中,感染事件发生率未见随治疗时间延长而增加的现象。非典型骨折和颌骨坏死是抑制骨吸收药物两个特别受关注的不良反应。在 3 年的基础研究中未发现非典型骨折与颌骨坏死发生,在之后的 7 年扩展研究中,发生 2 例非典型骨折、13 例颌骨坏死,其中 11 例颌骨坏死被认为是轻度的,而且大部分病损在研究结束时已经治愈。相对于抗骨质疏松人群,在使用大剂量地舒单抗治疗肿瘤骨转移人群中,颌骨坏死发生风险比较高^[3]。目前还缺乏更大规模、更长期应用地舒单抗时颌骨坏死及非典型骨折的风险研究,从目前数据及地舒单抗的药物特性看,这些风险相对较低。但至少有两点值得强调,一是骨质疏松人群和治疗肿瘤骨转移人群应用地舒单抗时产生的这类不良事件并不相同,因为后者使用的剂量和频率明显大于前者;二是虽然这类不良事件的发生风险低,但所有的医生和患者都应高度重视。在骨质疏松症治疗中,保持良好的口腔健康习惯至关重要。

低血钙是地舒单抗最常见的不良反应,特别是在肾功能不全的患者中更容易发生,王琰等^[4]对 20 例接受维持性血液透析伴有骨量减少或骨质疏松患者的研究表明,使用 1 个月后血钙明显下降。在韩国的真实世界研究中发现,低血钙的发生率为 0.3%,虽然目前没有发现这种低血钙对人会产生什么严重后果,仍然建议补充足够的钙以及活性维生素 D。

长期治疗时,另外一个需要考虑的问题就是抗骨质疏松药物的相互转换。目前的证据显示从促骨形成药物转换成抑制骨吸收药物,能够维持促骨形成药物治疗所获得的骨量,而从抑制骨吸收药物转换成促骨形成药物,会有一段骨密度下降期,因此建议如果患者有应用促骨形成药物的指征,最好采取促骨形成序贯抑制骨吸收的策略。目前比较

复杂的是抑制骨吸收药物互相转换的问题,因为地舒单抗几乎是目前最强的抑制骨吸收的药物,因此,从其他抑制骨吸收药物转换成地舒单抗能够进一步增加骨密度。在一项比较既往未接受过治疗或正在接受阿仑膦酸钠治疗转换为地舒单抗的研究中发现,虽然未接受过治疗的人群在接受地舒单抗后骨密度改善更大,但从阿仑膦酸钠转换成地舒单抗仍然会有骨密度的进一步提升^[5]。目前的证据显示,抑制骨吸收药品作用越强,骨密度改善的可能性越大。因此,目前并无证据支持转换为其他抑制骨吸收的药物较继续应用地舒单抗会有更大的获益。

是否可以停止地舒单抗的治疗是医生或患者经常探讨的一个话题。目前的证据显示中止治疗可能造成骨转换指标的升高,进而出现骨密度下降,而后可能会有某些骨折事件的增加。Miller 等^[6]的研究发现,在抑制骨吸收治疗一段时间后,与终止治疗相比,持续治疗椎体骨密度或是髌部骨密度会有更好的提升。Bone 等^[7]对 256 例接受了 24 个月地舒单抗治疗的患者观察发现,中止治疗后 48 个月时骨密度会出现下降,甚至出现椎体骨折风险的增加^[8]。接受地舒单抗治疗的患者,虽然相对于完全停止治疗,序贯阿仑膦酸钠^[9]或是唑来膦酸会有更好的保护骨密度的效果,但仍然无法阻止骨密度的下降^[10]。

2 罗莫佐单抗

罗莫佐单抗是一种人源化单克隆抗体,通过抑制 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)通路,能够在促进骨形成的同时抑制骨吸收,解除骨吸收和骨形成的耦联,是一种全新作用机制的药物。关于罗莫佐单抗最重要的是两项以骨折为终点的 FRAME^[11]和 ARCH^[12]研究。FRAME 研究针对的是骨密度 T 值 $-2.5 \sim -3.5$ 的绝经后女性,以安慰剂作为对照,罗莫佐单抗每月注射 1 次,每次 210 mg,共 12 个月,然后两组都再序贯地舒单抗 12 个月,每 6 个月 60 mg。与安慰剂比较,12 个月时,罗莫佐单抗可降低椎体骨折风险 73%,降低临床骨折风险 36%;到 24 个月时椎体骨折风险下降 75%,非椎体骨折在两组间差异无统计学意义。安全性上,罗莫佐单抗组出现 2 例颌骨坏死,1 例是在接受罗莫佐单抗 12 剂后发生,1 例是在完成了罗莫佐单抗治疗,接受 1 剂地舒单抗后发生,在罗莫佐单抗组还出现 1 例非典型骨折。与对照组相比,严重或致死性的心血管事

件没有区别。ARCH 研究是以阿仑膦酸钠为对照,针对绝经后骨质疏松症患者,共计 12 个月,然后两组都继续口服 12 个月的阿仑膦酸钠。结果显示与单纯使用阿仑膦酸钠相比,罗莫佐单抗序贯阿仑膦酸钠可以降低椎体骨折、临床骨折、非椎体骨折和髌部骨折风险,严重心血管不良事件在罗莫佐单抗组较单独应用阿仑膦酸钠高,为 2.5% 对 1.9%,心脏缺血事件在罗莫佐单抗组高于阿仑膦酸钠组。

虽然目前没有发现 Wnt/ β -catenin 通路和心脏有什么关系,但由于在 ARCH 研究中严重心血管事件增加,2019 年 4 月美国食品药品监督管理局在批准罗莫佐单抗上市时附加了心血管事件的黑框警告。目前罗莫佐单抗对心血管的影响仍未得出确切的结论。在一项对平均年龄 (73.6 ± 13.1) 岁的 204 例受试者进行为期 1 年的观察性研究显示^[13],罗莫佐单抗总体不良反应发生率 27.8%,其中严重不良事件 4.3%,没有发生严重心血管事件。在另外一项包含了糖尿病患者在内的 262 例骨质疏松症患者的研究中^[14],没有出现罗莫佐单抗相关的心血管事件或死亡事件。一项评估罗莫佐单抗心血管安全性的荟萃分析中,作者纳入了 3 个 RCT 研究,共纳入了 11 954 例受试者,结果心血管事件的相对风险为 1.54, $P=0.12$,差异无统计学意义^[15]。但也有相反的例子,在一项比较罗莫佐单抗和地舒单抗心血管安全性的荟萃分析中发现,3p-MACE (死亡或心血管死亡、心肌梗死、中风) 在两组相似,但罗莫佐单抗可能增加 4p-MACE (3p-MACE 加心功能不全) 的风险,而地舒单抗则不增加这种风险^[16]。

作为一个新药,与目前治疗骨质疏松症的主流药物相比作用如何也备受关注,在患有骨质疏松症的类风湿患者中采用罗莫佐单抗和地舒单抗治疗 1 年^[17],腰椎骨密度改善效果罗莫佐单抗优于地舒单抗。另一项真实世界的研究显示,无论是腰椎还是髌部,罗莫佐单抗对于骨密度的改善均优于地舒单抗^[18]。罗莫佐单抗和阿仑膦酸钠相比,在改善腰椎骨密度上更有效^[19]。与另外一个促成骨治疗药物特立帕肽相比,罗莫佐单抗效果更优^[20]。

既往骨质疏松治疗史对罗莫佐单抗治疗效果的影响也值得关注。在一项研究中显示,未接受过治疗者骨密度增加的最多,达 18.2%~22.0%,其次是特立帕肽组,增加 10.8%~15.0%,有应用双膦酸盐史者增加 10.2%~12.0%,地舒单抗组者增加 6.6%~9.7%,表明有过骨质疏松治疗史,会影响罗

莫佐单抗的治疗效果^[21]。而另外一项比较既往有过骨质疏松治疗史接受罗莫佐单抗治疗的研究显示,特立帕肽使用时间不影响罗莫佐单抗的效果,而以往地舒单抗或双膦酸盐使用时长影响腰椎骨密度,超过 1 年的地舒单抗或双膦酸盐会减弱罗莫佐单抗的治疗效果^[22]。

罗莫佐单抗作为促成骨药物,其特性决定了不可能长期应用,因此必须序贯抑制骨吸收药物才能保留获得的骨量,而且,虽然有着强效的增加骨密度作用,但停用罗莫佐单抗后骨密度下降也是比较快的,因此,关于罗莫佐单抗的临床研究,都会序贯抑制骨吸收药减少骨量的快速丢失。目前比较合理的选择就是序贯双膦酸盐类或是地舒单抗。一项涉及 294 例患者的研究显示,在完成了 12 个月的罗莫佐单抗治疗后,在腰椎骨密度方面序贯地舒单抗优于伊班膦酸,但在髌部则没有区别^[23]。

罗莫佐单抗可能是当前最强效的治疗骨质疏松药物,有可能改变以往相对骨折风险的评价策略。目前,骨质疏松症的治疗效果都是和不治疗或是其他治疗相比,患者能够获益,但绝对骨密度应当是更好的治疗目标。一项研究显示,施加 4 500N 的压力就会造成骨质疏松的骨骼发生骨折,而高骨质疏松骨折风险的骨骼密度只能承受约 3 700N 的负荷,因此更容易发生骨折,但罗莫佐单抗治疗 6 个月时,骨骼的负荷能力达 5 010N,因而减少了轻微外伤时发生骨折的可能性^[24]。因此,如果治疗能够达到理想的负荷值,才能够真正实现不发生骨质疏松骨折的终极治疗目标。在 Frame 研究中,罗莫佐单抗在椎体、股骨颈和髌部骨密度的提升方面都优于阿仑膦酸钠组,而这种变化与骨折风险下降密切相关。另外一篇 Frame 研究的事后分析显示,基线时用 FRAX 工具评估未来 10 年的骨折风险,与对照组相比,罗莫佐单抗对于不同预测值骨折风险下降是不同的,比如在第 25 百分位,罗莫佐单抗可以减少主要部位骨折风险 22%,而在第 75 百分位则可以减少 41% 的骨折风险,意味着罗莫佐单抗治疗更高骨折风险的患者可能获益更大^[25]。

总之,地舒单抗和罗莫佐单抗作为两个治疗骨质疏松症新的生物制剂,拓展了骨质疏松的治疗手段,相对于传统药物,也显示出了诸多优势,包括更有效的改善骨密度,更有效的减少骨折,为更好的治疗骨质疏松症提供了新的武器。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(8): 756-765. DOI: 10. 1056/NEJMoa0809493.
- [2] Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(7): 513-523. DOI: 10. 1016/S2213-8587(17)30138-9.
- [3] Stopeck AT, Fizazi K, Body JJ, et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer [J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(1): 447-455. DOI: 10. 1007/s00520-015-2904-5.
- [4] 王琰, 朱丽, 杨冰, 等. 地舒单抗对维持性血液透析患者血钙和骨转换指标的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(8): 594-597. DOI: 10. 3760/ema. j. cn112137-20220913-01935.
- [5] Tsuchiya K, Ishikawa K, Kudo Y, et al. Analysis of the subsequent treatment of osteoporosis by transitioning from bisphosphonates to denosumab, using quantitative computed tomography: a prospective cohort study [J]. *Bone Rep*, 2021, 14: 101090. DOI: 10. 1016/j. bonr. 2021. 101090.
- [6] Miller PD, Pannacciulli N, Malouf-Sierra J, et al. Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates [J]. *Osteoporos Int*, 2020, 31(1): 181-191. DOI: 10. 1007/s00198-019-05233-x.
- [7] Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 972-980. DOI: 10. 1210/jc. 2010-1502.
- [8] Cosman F, Huang S, McDermott M, et al. Multiple vertebral fractures after denosumab discontinuation: FREEDOM and FREEDOM extension trials additional post hoc analyses [J]. *J Bone Miner Res*, 2022, 37(11): 2112-2120. DOI: 10. 1002/jbmr. 4705.
- [9] Grassi G, Chiodini I, Palmieri S, et al. Bisphosphonates after denosumab withdrawal reduce the vertebral fractures incidence [J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 185(3): 387-396. DOI: 10. 1530/EJE-21-0157.
- [10] Sølling AS, Harsløf T, Langdahl B. Treatment with zoledronate subsequent to denosumab in osteoporosis: a randomized trial [J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(10): 1858-1870. DOI: 10. 1002/jbmr. 4098.
- [11] Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(16): 1532-1543. DOI: 10. 1056/NEJMoa1607948.
- [12] Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(15): 1417-1427. DOI: 10. 1056/NEJMoa1708322.
- [13] Kobayakawa T, Suzuki T, Nakano M, et al. Real-world effects and adverse events of romosozumab in Japanese osteoporotic patients: a prospective cohort study [J]. *Bone Rep*, 2021, 14: 101068. DOI: 10. 1016/j. bonr. 2021. 101068.
- [14] Tominaga A, Wada K, Okazaki K, et al. Early clinical effects, safety, and predictors of the effects of romosozumab treatment in osteoporosis patients: one-year study [J]. *Osteoporos Int*, 2021, 32(10): 1999-2009. DOI: 10. 1007/s00198-021-05925-3.
- [15] Bovijn J, Krebs K, Chen CY, et al. Evaluating the cardiovascular safety of sclerostin inhibition using evidence from meta-analysis of clinical trials and human genetics [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(549): eaay6570. DOI: 10. 1126/scitranslmed. aay6570.
- [16] Lv F, Cai X, Yang W, et al. Denosumab or romosozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: systematic review and meta-analysis [J]. *Bone*, 2020, 130: 115121. DOI: 10. 1016/j. bone. 2019. 115121.
- [17] Kobayakawa T, Miyazaki A, Kanayama Y, et al. Comparable efficacy of denosumab and romosozumab in patients with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoid administration [J]. *Mod Rheumatol*, 2023, 33(1): 96-103. DOI: 10. 1093/mr/roac014.
- [18] Kobayakawa T, Miyazaki A, Saito M, et al. Denosumab versus romosozumab for postmenopausal osteoporosis treatment [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11801. DOI: 10. 1038/s41598-021-91248-6.
- [19] Kaveh S, Hosseini Fard H, Ghadimi N, et al. Efficacy and safety of Romosozumab in treatment for low bone mineral density: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(11): 3261-3276. DOI: 10. 1007/s10067-020-04948-1.
- [20] Tian A, Jia H, Zhu S, et al. Romosozumab versus teriparatide for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a systematic review and meta-analysis through a grade analysis of evidence [J]. *Orthop Surg*, 2021, 13(7): 1941-1950. DOI: 10. 1111/os. 13136.
- [21] Ebina K, Etani Y, Tsuboi H, et al. Effects of prior osteoporosis treatment on the treatment response of romosozumab followed by denosumab in patients with postmenopausal osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33(8): 1807-1813. DOI: 10. 1007/s00198-022-06386-y.
- [22] Tominaga A, Wada K, Okazaki K, et al. Effect of the duration of previous osteoporosis treatment on the effect of romosozumab treatment [J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33(6): 1265-1273. DOI: 10. 1007/s00198-021-06261-2.
- [23] Kobayakawa T, Miyazaki A, Takahashi J, et al. Verification of efficacy and safety of ibandronate or denosumab for postmenopausal osteoporosis after 12-month treatment with romosozumab as sequential therapy: the prospective VICTOR study [J]. *Bone*, 2022, 162: 116480. DOI: 10. 1016/j. bone. 2022. 116480.
- [24] Brown JP, Engelke K, Keaveny TM, et al. Romosozumab improves lumbar spine bone mass and bone strength parameters relative to alendronate in postmenopausal women: results from the Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women With Osteoporosis at High Risk (ARCH) trial [J]. *J Bone Miner Res*, 2021, 36(11): 2139-2152. DOI: 10. 1002/jbmr. 4409.
- [25] McCloskey EV, Johansson H, Harvey NC, et al. Romosozumab efficacy on fracture outcomes is greater in patients at high baseline fracture risk: a post hoc analysis of the first year of the frame study [J]. *Osteoporos Int*, 2021, 32(8): 1601-1608. DOI: 10. 1007/s00198-020-05815-0.

(收稿日期: 2023-07-08)