

comment on | komentář k | komentář k

Růžičková O. Romosozumab – nový lék v terapii osteoporózy. Clin Osteol 2024; 29(3): 55–76.

Kardiovaskulární riziko při léčbě romosozumabem

Cardiovascular risk with romosozumab treatment

Michal Vrablík

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. | michal.vrablik@lf1.cuni.cz | www.lf1.cuni.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 27. 7. 2024

Vzájemná podmíněnost rizik mezi osteoporózou a aterosklerózou

O osoby s osteoporózou a s anamnézou nízkotraumatické zlomeniny mají vyšší riziko aterosklerotických komplikací. Pacienti po infarktu myokardu či ischemické cévní mozkové příhodě mají vyšší riziko rozvoje osteoporózy. Důvodů je více. V první řadě jsou to sdílené rizikové faktory zvyšující riziko výskytu obou patologií – věk, kouření, fyzická inaktivita, diabetes mellitus a estrogenní deprivace. Obvinit však můžeme i přímé společné patofyziologické mechanismy vedoucí na jedné straně k vasculárním kalcifikacím a na druhé straně ke ztrátě kostní hmoty [1].

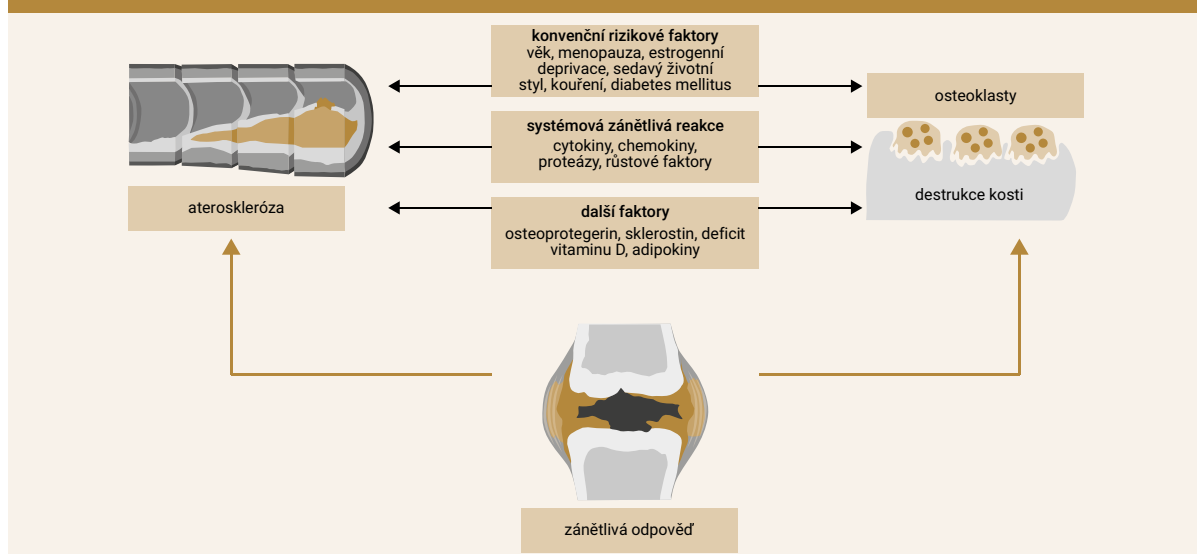
Mechanismem propojujícím tyto děje je subklinický zánět: zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů (inter-

leukin 6, tumor necrosis factor alfa) a dalších mediátorů regulujících funkce osteoblastů, osteoklastů, ale i endoteliálních buněk a hladkého svalstva cévní stěny (osteoprotegerin, sklerostin, fibroblastový růstový faktor 23) [2].

Léčba osteoporózy a romosozumab z hlediska kardiovaskulární bezpečnosti: výsledky klinických studií ARCH a FRAME

Věnovat pozornost kardiovaskulárnímu riziku pacientů s osteoporózou má tedy zásadní význam. Ze stejného důvodu je vhodné posuzovat bezpečnost postupů užívaných v léčbě osteoporózy z hlediska vlivů na kardiovaskulární systém. Poslední přírůstek do portfolia možností farmakoterapie osteoporózy – monoklonální protilátka

Schéma | Společné patofyziologické mechanismy ASKVO a osteoporózy. Upraveno podle [1]



proti sklerostinu romosozumab vzbudil diskusi ohledně možného vlivu této léčby na cévní systém a riziko aterosklerotických cévních příhod. Sklerostin je produkován také buňkami hladkého svalstva arteriální stěny a bývá spojován s progresí vaskulární kalcifikace. Na druhé straně některá pozorování odpovídala možnosti, že svým působením může sklerostin proces vaskulární kalcifikace inhibovat [3]. Na tato kontroverzní pozorování navázal klinický výzkum zaměřený na posouzení léčby romosozumabem, který zvýšil riziko ischemických cévních příhod ve studii **ARCH** (Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk) ve srovnání s alendronátem, ovšem ve větší studii **FRAME** (Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis) žádné navýšení rizika pozorováno nebylo [4,5].

Podívejme se podrobně na zastoupení jednotlivých typů cévních příhod ve studii ARCH shrnutých v **tab. 1**.

Jak vidíme z **tab.1**, byly celkové počty příhod ve studii nízké. Vezmeme-li v úvahu, že studovaná populace měla průměrný věk 74,1 roku, očekávali bychom i při příznivé konstelaci rizikových faktorů 10leté riziko aterosklerotické cévní příhody 10%, jak vyplývá z tabulky SCORE2 pro vysoce rizikové regiony, mezi které patří i Česko. Přitom skutečný výskyt např. koronárních nebo cerebrovaskulárních příhod i v romosozumabové větvi odpovídá 10letému riziku cévní příhod v míře 8 %, ve větvi

léčené aledronátem dokonce 3 %. Zdá se tedy, že vybraná populace reprezentovala populaci spíše méně rizikovou.

Studie FRAME sledovala větší soubor nemocných podobných vstupních charakteristik jako studie ARCH. Ve srovnání s placebem se při užívání romosozumabu v této studii počty kardiovaskulárních příhod vůbec nelišily.

Po publikacích výsledků uvedených studií následovala bohatá diskuse o klinickém významu těchto pozorování a více návrhů vysvětlujících diskrepantní pozorování.

Mezi hlavní patří možný pozitivní vliv alendronátu na cévní riziko ve srovnání s neutrálním vlivem romosozumabu a odlišnosti v charakteristikách souborů pacientů obou studií nebo vliv náhody [6]. Zajímavý byl náhled analýzy hodnotící čistý benefit léčby romosozumabem při výskytu jedné jediné kardiovaskulární příhody v romosozumabovém léčebném rameni byl touto léčbou snížen počet klinických fraktur o 3,7 ve srovnání s alendronátem [7].

Nemá však smysl opakovat popsaná fakta. Spíše se zamysleme nad praktickým přístupem k pacientům vhodným pro léčbu romosozumabem z hlediska kardiovaskulární bezpečnosti. Základním krokem je stanovení rizika výskytu kardiovaskulární příhody. Má-li pacient manifestní cévní onemocnění, pokročilejší chronické renální onemocnění, diabetes mellitus nebo jiný důvod je automaticky zařazen do kategorie vysokého nebo velmi vysokého rizika. Pokud nejsou tyto rizikové fak-

Tab. 1 | Typy a četnost výskytu KV-příhod ve studii ARCH. Upraveno podle [4]

| událost | 12. měsíc: dvojitě zaslepené období | | primární analýza: dvojitě zaslepené a otevřené období* | |
|--|-------------------------------------|---------------------------|--|---|
| | romosozumab (n = 2 040) | alendronát (n = 2 014) | romosozumab → alendronát (n = 2 040) | alendronát → alendronát (n = 2 014) |
| závažná nežádoucí příhoda | 262 (12,8 %) | 278 (13,8 %) | 586 (28,7 %) | 605 (30 %) |
| odhadovaná závažná KV-příhoda† | 50 (2,5 %) | 38 (1,9 %) | 133 (6,5 %) | 122 (6,1 %) |
| srdeční ischemická příhoda | 16 (0,8 %) | 6 (0,3 %) | 30 (1,5 %) | 30 (1,0 %) |
| cévní mozková příhoda | 16 (0,8 %) | 7 (0,3 %) | 45 (2,2 %) | 27 (1,3 %) |
| srdeční selhání | 4 (0,2 %) | 8 (0,4 %) | 12 (0,6 %) | 23 (1,1 %) |
| smrt | 17 (0,8 %) | 12 (0,6 %) | 58 (2,8 %) | 55 (2,7 %) |
| nekoronární revaskularizace | 3 (0,1 %) | 5 (0,2 %) | 6 (0,3 %) | 10 (0,5 %) |
| PVI-příhoda nevyžadující revaskularizaci | 0 | 2 (< 0,1 %) | 2 (< 0,1 %) | 5(0,2 %) |
| smrt | 30 (1,5 %) | 21 (1,0 %) [‡] | 90 (4,4 %) | 90 (4,5 %) [‡] |

*Incidence v době primární analýzy byla kumulativní a zahrnovala všechny příhody ve dvojitě zaslepeném a otevřeném období (do 27. února 2017) u pacientů, kterým byla podána alespoň 1 dávku otevřeného alendronátu.

†Závažné nežádoucí KV-příhody byly posouzeny Duke Clinical Research Institute. Úmrtí KV-příčin zahrnují fatální příhody, které byly posouzeny jako související s kardiovaskulárním systémem nebo neurčené (a tedy možná s ním související).

‡Jedna pacientka měla s léčbou nesouvisející vážnou nežádoucí příhodu pneumonie, která byla ve snímku primární analýzy nesprávně označena jako smrt a nebyla zahrnuta do analýzy smrtelných příhod.

KV – kardiovaskulární **PVI** – periferní vaskulární ischemická (příhoda)

Tab. 2 | Počty kardiovaskulárních příhod ve studii FRAME

| typ příhody | 12 měsíců | | 24 měsíců | |
|----------------------------------|-------------|-----------------|--------------------------|------------------------------|
| | placebo (%) | romosozumab (%) | placebo vs denosumab (%) | romosozumab vs denosumab (%) |
| jakákoli vážná KV-příhoda | 41 (1,1) | 44 (1,2) | 79 (2,2) | 82 (2,3) |
| úmrtí | 23 (0,6) | 29 (0,8) | 47 (1,3) | 52 (1,5) |
| úmrtí z KV-příčin | 15 (0,4) | 17 (0,5) | 29 (0,8) | 31 (0,9) |

KV – kardiovaskulární

Tab. 3 | Kategorie rizika KVO podle tabulek SCORE2* a SCORE2-OP* u zdánlivě zdravých osob podle věku

| | SCORE2 | | SCORE2-OP |
|---|----------------|-------------|---------------|
| | < 50 let | 50–69 let | ≥ 70 let |
| NÍZKÉ až STŘEDNÍ riziko KVO: léčba RF není obecně doporučována | < 2,5 % | < 5 % | < 7,5 % |
| VYSOKÉ riziko KVO: léčba RF má být zvážena | 2,5 až < 7,5 % | 5 až < 10 % | 7,5 až < 15 % |
| VELMI VYSOKÉ riziko KVO: léčba RF je obecně doporučována | ≥ 7,5 % | ≥ 10 % | ≥ 15 % |

KVO – kardiovaskulární onemocnění RF – rizikový faktor *SCORE2/ SCORE2-OP – Systematic COronary Risk Evaluation (osoby ve věku 40–69 let)/ Older Persons (osoby ve věku 70–89 let)

tory jasně manifestovány, je potřeba posoudit riziko výpočtem podle tabulky SCORE2 [8].

Tab. 3 uvádí stratifikaci rizika kardiovaskulární příhody v následujících 10 letech podle věkových kategorií na základě výsledku výpočtu podle tabulky SCORE 2.

Závěr

Pacienti s vysokým a velmi vysokým rizikem by měli mít dobře kontrovaná ovlivnitelná rizika (zanechání kouření, kompenzace arteriální hypertenze, dosažení cílových hodnot plazmatických lipidů, uspokojivá kontrola diabetu). U takových pacientů je velmi pravděpodobně podání romosozumabu bezpečné. Opatrnost je nutná u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody či akutního koronárního syndromu. V našich podmínkách není léčba těmto pacientům doporučována [9].

Za pragmatický přístup ale lze považovat například praxi v některých asijských zemích nebo v USA, v nichž není romosozumab doporučen po dobu 1 roku od proběhlé akutní aterosklerotické příhody [10–12].

Vždy platí, že přínos terapie musí převažovat její možná rizika. Při správném zohlednění a managementu kardiovaskulárního rizika lze tuto podmínku při použití romosozumabu jistě naplnit.

Literatura

1. Szekanez Z, Raterman HG, Pethó Z et al. Common mechanisms and holistic care in atherosclerosis and osteoporosis. *Arthritis Res Ther* 2019; 21(1): 15. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13075-018-1805-7>>.

2. Laroche M, Pécourneau V, Blain H et al. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Joint Bone Spine* 2017; 84(4): 427–432. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.09.022>>.

3. Kroupova K, Palicka V, Rosa J. Monoclonal antibodies for treatment of osteoporosis. *Drugs Today (Barc)* 2023; 59(3): 195–204. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1358/dot.2023.59.3.3453905>>.

4. Saag KG, Petersen J, Brandi ML et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017; 377(15): 1417–1427. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1708322>>.

5. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016; 375(16): 1532–1543. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607948>>.

6. Reid IR. What is the risk of cardiovascular events in osteoporotic patients treated with romosozumab? *Expert Opin Drug Saf* 2022; 21(12): 1441–1443. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2160445>>.

7. Di Monaco M, Castiglioni C, Bardesono F. Letter to the editor: consideration on: 'What is the risk of cardiovascular events in osteoporotic patients treated with romosozumab?' by Reid IR. *Expert Opin Drug Saf* 2023; 22(1): 103–104. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2173737>>.

8. Vrablík M, Cífková R, Tuka V et al. Doporučený postup Evropské kardiologické společnosti pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi 2021. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2022; 64(2): 165–211. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.33678/cor.2022.035>>.

9. EVENITY. SPC. Dostupné z WWW: <https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/evenity-epar-product-information_cs.pdf>.

10. EVENITY®prescribing information, Amgen KK, Tokyo, Japan.

11. EVENITY™ (romosozumab), medication guide, Amgen Korea Limited, Seoul, South Korea. Dostupné z WWW: <<https://www.amgen.co.kr/en/products/evenity>>.

12. EVENITY™ (romosozumab-aqqg) prescribing information, Amgen Inc, Thousand Oaks, CA. Dostupné z WWW: <https://www.blue-shieldca.com/content/dam/bsca/en/provider/docs/2023/November/PRV_MP_Romosozumabaqqg_Evenity.pdf>.