

časné době není dostatek dat pro zhodnocení léčby u mužů nebo u glukokortikoidy indukované osteoporózy. Současná úhradová omezení jsou uvedena v tabulce 4.

Glykoprotein sklerostin, který je převážně exprimovaný osteocyty, je inhibitorem osteoanabolické dráhy Wnt (kanonická Wnt) a v souladu s tím inhibuje diferenciaci, proliferaci a přežití osteoblastů. Sklerostin navíc zvyšuje kostní resorpci zvýšením produkce RANKL, což zase stimuluje nábor a aktivaci osteoklastů (94). Romosozumab váže a inhibuje sklerostin, čímž se zvyšuje tvorba kosti v důsledku aktivace kostní novotvorby, která je primárně založena na kostní modelaci nezávislá na předchozí kostní resorpci (95). To je odlišný mechanismus účinku od agonistů receptoru pro PTH, které primárně stimulují tvorbu kosti založenou na remodelaci kosti. Současně romosozumab vede ke změnám v expresi mediátorů osteoklastů (RANKL), čímž se snižuje resorpce kosti.

Podávání romosozumabu vede k rychlému a výraznému zvýšení markerů kostní novotvorby a snížení markerů kostní resorpce (83). Navzdory pokračující léčbě je zvýšení kostní novotvorby pouze dočasné a během dalších 6 měsíců léčby se ztrácí. Markery kostní resorpce ale zůstávají pod výchozí hodnotou po celou dobu léčby (96). Účinnost romosozumabu z hlediska snížení rizika zlomenin u postmenopauzálních žen s FRAME (FRActure study in postmenopausal woMen with osteoporosis) osteoporózou byla prokázána v placebem kontrolované studii FRAME, do které bylo zařazeno 7 180 žen s osteoporózou po menopauze (T-skóre $\leq -2,5$ SD v kyčli). Pacientky byly náhodně přiřazeny k romosozumabu (210 mg s. c. jednou měsíčně) nebo placebo po dobu 12 měsíců a poté všechny ženy dostávaly denosumab (60 mg s. c. po 6 měsících) po dobu dalších 12 měsíců (97). Roční léčba romosozumabem vedla ke statisticky významnému snížení incidence zlomenin obratlů o 73 % ($p = 0,001$). Snížení incidence neobratlových zlomenin nebylo ve studii FRAME prokázáno (sekundární cílový ukazatel). Ve druhé studii ARCH bylo 4 093 postmenopauzálních žen s těžkou osteoporózou (s prevalentní osteoporotickou zlomeninou, průměrné T-skóre krčku stehenní kosti $-2,9$ SD) náhodně přiřazeno k léčbě romosozumabem (210 mg s. c. měsíčně) nebo alendronátem (70 mg p. o. týdně) po dobu 12 měsíců. Všechny pacientky následně dostávaly 12 měsíců alendronát (98). Po 24 měsících se vyskytlo statisticky významně méně radiologických zlomenin obratlů ve skupině léčené romosozumabem a následně alendronátem než ve skupině léčené pouze alendronátem (6,2 vs 11,9 %, RR 0,52, 95% CI 0,40–0,66). V době primární analýzy bylo riziko klinických zlomenin (9,7 vs. 13 %, $p < 0,001$), neobratlových zlomenin (8,7 vs 10,6 %, $p = 0,04$) a zlomenin kyčle (2,0 vs. 3,2 %, $p = 0,02$) také signifikantně nižší ve skupině s romosozumabem. Studie BRIDGE, která porovnávala účinnost romosozumabu ve srovnání s placebem u mužů s osteoporózou, dokumentovala významný nárůst BMD v oblasti bederní páteře a kyčle (99). Nejsou k dispozici žádné informace o účinku romosozumabu na riziko zlomenin u mužů a romosozumab také nebyl hodnocen u pacientů s osteoporózou vyvolanou glukokortikoidy. Délka léčby je omezena na 12. měsíců. Účinek romosozumabu je reverzibilní. To bylo prokázáno v prodloužení studie fáze II (100). Po 2 letech léčby romosozumabem byla koncentrace markeru kostní resorpce CTX v séru mírně snížena ve srovnání s výchozí hodnotou a po přerušení léčby se zvýšila přibližně o 100 %.

Délka léčby je omezena na 12 měsíců. Účinek romosozumabu je reverzibilní. To bylo prokázáno v prodloužení studie fáze II (100). Po 2 letech léčby romosozumabem byla koncentrace markeru kostní resorpce CTX v séru mírně snížena ve srovnání s výchozí hodnotou a po přerušení léčby se zvýšila přibližně o 100 %. Po vysazení romosozumabu je nezbytná navazující antiresorpční léčba, aby se zachoval nárůst kostní hmoty po roční léčbě (37, 98). Romosozumab podávaný jako úvodní terapie u dříve neléčených postmenopauzálních žen s osteoporózou nebo po předchozí léčbě alendronátem významně zvyšuje BMD v páteři i v kyčli (96, 98). BMD se po přerušení léčby vrací zpět k úrovním před léčbou. Následná terapie denosumabem nebo alendronátem zachovává nebo nadále zvyšuje BMD (97, 100, 101). Obě studie prokázaly dobrou účinnost sekvenční antiresorpční léčby, kdy došlo k dalšímu nárůstu BMD a byla zachována účinnost léčby z hlediska snížení rizika zlomenin. Studie STRUCTURE porovnávala účinky romosozumabu a teriparatidu u žen po menopauze, které byly dříve déle než 6 let léčeny BP (102). V obou léčebných skupinách byl pozorován menší nárůst BMD ve srovnání se zvýšením BMD dokumentovaným u žen dříve neléčených BP.

Nežádoucí účinky/kontraindikace

U postmenopauzálních žen s těžkou osteoporózou ve studii ARCH bylo více závažných kardiovaskulárních příhod ve skupině léčené romosozumabem (infarkt myokardu a cerebrovaskulární příhody [0,8 oproti 0,3 %] (98). K určení etiologie kardiovaskulárních a cévních mozkových příhod je zapotřebí další hodnocení. Léčba romosozumabem je proto kontraindikována u žen s předchozí anamnézou nebo se zvýšeným rizikem infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody. Všechny léčené pacientky by měly být o tomto riziku informovány. Ve studiích s romosozumabem měly skupiny léčené romosozumabem zvýšenou frekvenci reakcí v místě vpichu (97, 98, 102). Ve dvou studiích se vyskytly žádné případy atypických zlomenin femuru nebo osteonekrózy čelisti (98, 102), zatímco v jedné studii se ve skupině s romosozumabem vyskytly dva případy osteonekrózy čelisti a jedna atypická zlomenina femuru (97). Kanonická signalizace Wnt moduluje buněčný růst, včetně novotvarů. V celoživotní studii u potkanů léčených romosozumabem ani v klinických studiích nebyl ale pozorován vyšší výskyt nádorového onemocnění.

Jaké léky užít v první volbě?

Léčba osob s vysokým rizikem zlomeniny

U většiny postmenopauzálních žen a mužů ≥ 50 let osteoporózou a s vysokým rizikem zlomenin jsou antiresorpční léky první volbou (Obr. 1).

- První volbou jsou většinou perorální BP (v ČR je k dispozici risedronát, alendronát a ibandronát) nebo intravenózní BP kyselina zoledronová (po zlomenině kyčle a při intoleranci nebo kontraindikaci p. o. BP). Ibandronát i. v. volíme ve 2. volbě u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem zlomenin obratlů při intoleranci nebo kontraindikaci p. o. BP nebo kys. zoledronové (nebylo prokázáno snížení rizika zlomenin kyčle a nebyl studován u mužů).