proLékaře.cz | 18.7.2025


# Romosozumab – nový lék v terapii osteoporózy

## Romosozumab – new drug in treatment of osteoporosis

Olga Růžičková

Osteologické centrum, Revmatologický ústav, Praha

✉ **MUDr. Olga Růžičková** | ruzickova@revma.cz | www.revma.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 15. 7. 2024
Accepted | Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii 7. 8. 2024

**Abstrakt**
Osteoporóza (OP) je systémové metabolické onemocnění charakterizované sníženým obsahem kostní hmoty a narušením mikroarchitektury kosti, což je příčinou zvýšené fragility kosti, a tím zvýšeného rizika zlomenin již při minimálním traumatu. Cílem léčby osteoporózy je restituce prořídlé kostní tkáně. Konečným a hlavním cílem je prevence zlomenin. Podle toho je možno také posuzovat účinnost léčby. Časnějším, nepřímým ukazatelem úspěšnosti léčby je zvýšení kostní denzity, nebo alespoň zpomalení jejího úbytku na fyziologickou hranici. Sklerostin je protein, který je u lidí kódován genem *SOST*. Sklerostin je produkován především osteocyty, má antianabolické účinky na novotvorbu kostí. Romosozumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG2 proti sklerostinu. Vývoj protilátky proti sklerostinu se jevil ideálním k ovlivnění novotvorby kosti právě pro téměř výhradní expresi genu *SOST* v kosti. Romosozumab se ukázal jako mimořádně účinný při zvyšování denzity kostního minerálu (BMD), modulaci markerů kostního obratu a redukci rizika fraktur. Při léčbě romosozumabem dochází k rychlému a účinnému snížení rizika zlomenin u postmenopauzálních žen s osteoporózou. Dvojí mechanizmus účinku činí z romosozumabu jedinečnou a účinnou možnost léčby osteoporózy, zejména v případech, v nichž je žádoucí rychlé navýšení denzity kostí. Významné snížení rizika zlomenin představuje podstatný klinický přínos.

**Klíčová slova**: osteoporóza – osteoporotické fraktury – romosozumab – sklerostin

**Abstract**
Osteoporosis (OP) is a systemic metabolic disease characterized by reduced bone mass and disturbed bone microarchitecture, which causes increased bone fragility and thus increased risk of fractures even with minimal trauma. The goal of osteoporosis treatment is restitution of thinned bone tissue. The ultimate and main goal is fracture prevention. The effectiveness of treatment can also be judged accordingly. An early, indirect indicator of the success of treatment is an increase in bone density, or at least a slowing of bone loss to the physiological limit. Sclerostin is a protein that in humans is encoded by the SOST gene. Sclerostin is produced mainly by osteocytes and has antianabolic effects on bone formation. Romosozumab is a humanized IgG2 monoclonal antibody against sclerostin. The development of an antibody against sclerostin seemed ideal to affect bone formation precisely because of the almost exclusive expression of the SOST gene in bone. Romosozumab has proven to be extremely effective in increasing bone mineral density (BMD), modulating markers of bone turnover and reducing fracture risk. Treatment with romosozumab results in a rapid and effective reduction in fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. The dual mechanism of action makes romosozumab a unique and effective treatment option for osteoporosis, particularly in cases where rapid increases in bone density are desired. The significant reduction in fracture risk represents a substantial clinical benefit.

**Keywords**: osteoporosis – osteoporotic fracture – romosozumab – sclerostin

proLékaře.cz | 18.7.2025


## Osteoporóza

Osteoporóza (OP) je systémové metabolické onemocnění charakterizované sníženým obsahem kostní hmoty a narušením mikroarchitektury kosti, což je příčinou zvýšené fragility kosti, a tím zvýšeného rizika zlomenin již při minimálním traumatu.

Jedná se o chronické onemocnění, které se vyznačuje nízkým vrcholným množstvím kostní hmoty a rychlou progresivní ztrátou kostní hmoty související s estrogenním deficitem a stárnutím. Na výsledný stav kosti mají samozřejmě vliv i další faktory jako přidružená onemocnění a komedikace, nemalý vliv mají také faktory životního stylu, nutrice, kouření, nedostatek pohybové aktivity [1].

Toto onemocnění postihuje velmi významné množství lidí, postihuje obě pohlaví, všechny rasy a jeho prevalence v závislosti na celosvětovém stárnutí populace, respektive nárůstu průměrného věku dožití zákonitě dále poroste, čímž se toto onemocnění stává už nyní závažným globálním zdravotním problémem zvláště v ekonomicky vyspělých zemích.

Osteoporóza logicky zapříčiňuje vznik a nárůst zlomenin, který s sebou zákonitě přináší nemalé ekonomické náklady pro společnost, poskytovatele zdravotní péče, pacienty a jejich rodiny.

Riziko vzniku osteoporózy signifikantně narůstá s věkem a s tím je spjat i nárůst rizika fraktur jako nejzávažnější komplikace tohoto onemocnění, která u pacientů ve vyšším věku vede k signifikantnímu nárůstu mortality, morbidity a významnému snížení kvality života [2].

Osteoporóza je onemocnění s masovým výskytem, postihující převážně starší populaci. Na základě denzitometrických studií je možné předpokládat, že osteoporózou je ohrožena každá třetí běloška a každý šestý běloch ve věku nad 50 let. V České republice osteoporóza postihuje 33 % žen a 15 % mužů ve věku nad 50 let a 47 % žen a 39 % mužů ve věku nad 70 let, celkově tedy více než 6 % obyvatel.

Důsledkem osteoporózy jsou zlomeniny, které výrazně zhoršují kvalitu života a zkracují jeho délku. Riziko zlomeniny krčku stehenní kosti je pro 50letou ženu 9–18%, pro 50letého muže 3–6%. 20–30 % pacientů, kteří utrpěli tuto zlomeninu, do roka umírá, 30–40 % je trvale odkázáno na pomoc jiných osob [3–6].

Studie odhadují, že 56 % žen a 29 % mužů ve věku nad 60 let utrpí osteoporotickou zlomeninu, pokud nebudou sledováni. Předpokládá se, že světová incidence zlomenin proximální části kosti stehenní u žen naroste do roku 2050 o 240 % a u mužů o 310 % [7,8]. Významným faktorem je zde výrazné prodloužení průměrné délky života obyvatel, jen v České republice došlo od roku 1989 k prodloužení průměrného věku dožití přibližně o 10 let. U žen stejně tak jako u mužů je jen malá část zlomenin obratlů symptomatická (projeví se klinickou bolestí, omezením funkce), většina však probíhá asymptomaticky (bez klinických příznaků) a zůstává nediagnostikována [9]. Osteoporóza se často označuje jako tichý zloděj kostí a pacient je překvapen akutní zlomeninou bez výraznějšího traumatického mechanizmu.

Po zlomenině v oblasti kyčle u žen i u mužů, narůstá riziko úmrtí s věkem a nejvyšší je v průběhu prvního roku po zlomenině [10]. Výsledky ukázaly, že riziko úmrtí je signifikantně vyšší u pacientů s již přítomnou vertebrální frakturou na počátku sledování ve srovnání s věkově shodnou skupinou pacientů bez této zlomeniny. Klinická důležitost diagnostiky a léčby osteoporózy tkví v prevenci osteoporotických zlomenin. Ze studií vyplývá, že pouze 5–30 % pacientů po osteoporotické zlomenině v oblasti kyčle je dále diagnostikováno a léčeno [10].

Současný trend prodlužování průměrné délky života s sebou přináší nárůst výskytu osteoporózy v míře dosahující pandemie, což jednoznačně vede k nutnosti výrazného zlepšení preventivních opatření, vypracování dlouhodobých léčebných postupů v horizontu několika desetiletí a v neposlední řadě vyžaduje přípravu a správné využití s tím souvisejících socioekonomických nákladů.

## Diagnostika osteoporózy

Osteoporotické fraktury jsou společným problémem stárnoucí populace. Praktičtí lékaři jsou schopni identifikovat pacienty v riziku zlomeniny na základě stanovení denzity kostního minerálu (Bone Mineral Density – BMD) a určení rizika zlomeniny. I když je hodnota denzity kostního minerálu diagnostickým kritériem osteoporózy, zdá se, že je pouze jedním z faktorů pevnosti kosti.

Měření denzity kostního minerálu je považováno za standardní vyšetřovací metodu používanou k diagnóze osteoporózy a stanovení rizika zlomenin. Ale většina osteoporotických zlomenin nastává u pacientů, jejichž denzita kostního minerálu se pohybuje v rozmezí osteopenie, tedy hodnota jejich T-skóre je > -2,5 SD (Standard Deviation). Mnoho dalších rizikových faktorů bylo identifikováno jako samostatné, na BMD nezávislé rizikové faktory. Nízká hodnota BMD a klinické rizikové faktory zlomenin jsou faktory podílející se na nárůstu relativního rizika zlomenin. V Rotterdamské studii, které se účastnilo 7 806 pacientů starších 55 let, 56 % nevertebrálních zlomenin u žen a 79 % u mužů proběhlo u pacientů s BMD v osteopenickém rozmezí (T-skóre -1,0 až -2,5 SD). Zároveň analýzy některých klinických studií ukázaly, že zlepšení hodnoty BMD odpovídá pouze částečně za snížení rizika zlomenin obratlů [11–15].

Světová zdravotnická organizace (WHO) vytvořila algoritmus výpočtu rizika fraktur FRAX®(Fracture Risk Assessment Tool) zahrnující klinické rizikové faktory. Pomocí vyšetření FRAX lze vypočítat 10letou pravdě-

proLékaře.cz | 18.7.2025


podobnost zlomeniny v oblasti kyčle a 10letou pravděpodobnost hlavních osteoporotických zlomenin.

Přínos vyšetření FRAX spočívá ve výpočtu rizika zlomenin u žen a mužů s využitím klinických rizikových faktorů zlomenin s, nebo bez využití hodnoty BMD v oblasti krčku femuru.

Léčba osteoporózy je doporučena pro všechny pacienty s nízkou kostní denzitou a 10letým rizikem zlomeniny v oblasti kyčle > 3 % nebo s 10letým rizikem hlavních osteoporotických zlomenin > 20 % dle skóre FRAX.

Výpočet 10letého rizika zlomeniny pomocí skóre FRAX by měl pomoci identifikovat subpopulaci osteopenických pacientů s vyšším rizikem zlomenin, kteří budou výrazně benefitovat z eventuální léčby. Vývoj nástroje k určení rizika zlomenin, kvality kostní tkáně, přispěje ke zkvalitnění identifikace pacientů ve zvýšeném riziku fraktur, kteří mají pravděpodobnost lepší odpovědi na léčbu v budoucnosti [16–22].

Přístup kombinující měření kostní denzity, stanovení klinických rizikových faktorů vyjádřených pomocí skóre FRAX a stanovení markerů kostního obratu by měl vést ke zpřesnění odhadu rizika zlomenin, tedy k přesnějšímu vytipování rizikových pacientů.

## Prevence a léčba osteoporózy

V průběhu minulých let došlo k omezení léčby osteoporózy dokonce i u pacientů v nejvyšším riziku zlomeniny a tento trend je, bohužel, celosvětový [23], jen v USA je léčeno < 25 % pacientů, kteří prodělali jakoukoliv osteoporotickou zlomeninu včetně fraktury v oblasti proximálního femuru [24]. Částečně je to dáno nedostatečným pochopením souvislosti mezi úbytkem kostní hmoty a vznikem fraktury a dále také ne vždy jasným pochopením, které faktory činí pacienta skutečně vysoce rizikovým.

Nezbytnou součástí prevence a léčby osteoporózy jsou opatření nefarmakologická: dostatečný příjem kalcia v dietě, saturace organizmu vitaminem D, udržování tělesné hmotnosti přiměřené výšce postavy, přiměřená fyzická aktivita, prevence pádů u seniorů, vyloučení kouření, nadměrného příjmu alkoholu a kofeinu.

Cílem léčby osteoporózy je restituce prořídlé kostní tkáně. Konečným a hlavním cílem je prevence zlomenin. Podle toho je možno také posuzovat účinnost léčby. Časnějším, nepřímým ukazatelem úspěšnosti léčby je zvýšení kostní denzity, nebo alespoň zpomalení jejího úbytku na fyziologickou hranici. Toto měření lze provést nejdříve po roce léčby, dříve nelze očekávat změření signifikantní změny v BMD. Poměrně časným ukazatelem účinnosti léčby je změna koncentrace markerů kostního obratu (změřitelná změna již po 3–6 měsících léčby).

## Kortikální kost

Výzkum osteoporózy byl donedávna převážně zaměřen na obratlové zlomeniny a ztrátu trabekulární kosti, přestože nonvertebrální zlomeniny v převážně kortikálních oblastech skeletu představují téměř 80 % zlomenin a větší část morbidity a mortality spojené se zlomeninou ve vyšším věku, v němž už se rychlost úbytku trabekulární kosti snižuje.

80 % skeletu tvoří kortikální kost, poměr objem/povrch kosti činí dostupnost povrchu k remodelaci nižší než u trabekulární kosti. Remodelace je iniciována na kostním povrchu. Objem kosti s velkým povrchem je remodelován rychle velkým počtem základních multicelulárních jednotek, proto trabekulární kosti ubývá rychleji. Nízký poměr povrch/objem u kortikální kosti v časné dospělosti činí kostní hmotu méně přístupnou remodelaci než kost trabekulární. Kostní ztráta na periferii v prvních 15 letech po menopauze je pouze částí celkového úbytku kostní hmoty v průběhu života. To odpovídá etiologii a patogenezi nonvertebrálních zlomenin, které nastávají přednostně v kortikáních oblastech po 65 letech věku, kdy také dochází k největšímu úbytku kostní hmoty a většina této hmoty představuje kortikální kost.

50 % ztráty kortikální kosti na periferii je výsledkem remodelace kortexu přiléhajícího ke dřeni. Tento proces vede ke ztenčení kortexu zvýšenou kavitací, které vytváří dojem trabekulární kosti. To má za následek nadhodnocení trabekulární denzity ve vysokém věku a 4násobnému podcenění kostní trabekulární ztráty v souvislosti s věkem. Výpočet porozity zbývající kompakty bez zahrnutí trabekularizované kortikální kosti vede k 3násobnému podcenění s věkem související porozity. Tento jev není detekovatelný DEXA-vyšetřením (Dual Energy X-ray Absorptiometry). Převaha kortikální kostní ztráty nad trabekulární v periferii je nejspíše dána nárůstem intrakortikálních povrchů, což je následek zvýšené porozity, neúplného zaplnění narůstajícího počtu remodelačních jednotek, které spolu postupně komunikují. Narušení trabekulárních povrchů vede k perforaci a zániku trámců, a tedy ke zmenšení povrchu kosti, a tím i ke zmenšení remodelace kosti. Oproti tomu nárůst intrakortikálního prostoru zpřístupňuje remodelaci větší objem kosti, a to zvláště na endokortikálním povrchu, na němž je intenzita remodelace 2násobná, než je tomu u trabekulární kosti.

Nárůst porozity kortikální kosti redukuje pevnost kosti. Při nárůstu porozity kortikální kosti ze 4 % na 20 % se odolnost kosti vůči deformitě snižuje 3krát. Největší dokumentovaná porozita u starých jedinců byla 46 %. Tato kost se pak jeví jako trámčitá. S věkem spojený nárůst porozity ze 4 na 12 % v 60 letech je tedy výrazně podhodnocený. Zbytky kortikální kosti mají architekturu chao-

proLékaře.cz | 18.7.2025


ticky uspořádané trabekulární kosti, která má stejnou pevnost jako skutečná trabekulární kost. Většina lidí se zlomeninami nemá osteoporózu (T-skóre > -2,5 SD) a většina pacientů s osteoporózou nemá zlomeniny. BMD jen málo koreluje s intrakortikální porozitou, jedinci s normální BMD mají vysokou porozitu kortikální kosti a zvýšenou fragilitu, zatímco jedinci s osteoporózou mohou mít nízkou hodnotu vrcholné kostní hmoty a nízkou porozitu. Pro identifikaci pacienta ve vysokém riziku zlomeniny a cílení léčby je tedy výhodné znát porozitu kortikální kosti. Pro diagnózu je velmi důležité znát přesnou strukturu kosti, zvláště porozitu kortikální kosti napodobující trabekulární kost, protože ta představuje největší zdroj kostní ztráty. Ve vyšším věku je tedy výhodou použití léku působícího na kortikální kost.

Tato zjištění nesnižují vliv trabekulární kosti na patogenezi kostní fragility. Zvýšená ztráta trabekulární kosti je spojena s obratlovými zlomeninami, avšak i zde se uplatňuje vliv kortikální kosti, její remodelace a porozity. Zastoupení kortikální kosti v tělech obratlů se pohybuje mezi 30 a 60 %, kortex se podílí na pevnosti obratle ze 38–75 %. Většina zlomenin ve vysokém věku není obratlová a nastávají po 65. roce věku díky intrakortikální, nikoli endokortikální nebo trabekulární remodelaci [25].

## Kostní metabolizmus

Kost je živá tkáň, která v průběhu celého života podléhá obměně. Remodelace, která zahrnuje kostní resorpci a novotvorbu, tak umožňuje adaptaci skeletu na aktuální potřeby organizmu a zároveň sanuje vzniklá mikropoškození. Pokud dojde k porušení rovnováhy mezi novotvorbou a resorpcí kosti, vzniká nejprve osteopenický stav, a pokud tato nerovnováha trvá, dojde ke vzniku osteoporózy se všemi jejími komplikacemi, vedoucí k výraznému zhoršení kvality života a zvýšení morbidity i mortality. Ztráta kostní hmoty provází mnoho onemocnění, jako jsou chronická infekční onemocnění, revmatoidní artritida, leukemie, postmenopauzální osteoporóza, kostní metastázy a mnohá další.

Kostní remodelace probíhá jak na endokortikálním, tak na trabekulárním kostním povrchu a také intrakortikálně, k zajištění správné adaptace a funkce skeletu, včetně hojení mikropoškození a zajištění homeostázy kalcia. Remodelace probíhá na všech površích kostí dle aktuální potřeby.

Kostní tkáň obsahuje 3 typy specializovaných kostních buněk, jsou to osteoklasty, osteoblasty a osteocyty.

**Osteoklast** je buňka odvozená z hematopoetických buněk monocytomakrofágové linie. Hemopoetická prekurzorová buňka kostní dřeně potřebuje pro svou diferenciaci v preosteoklast stimulaci růstovým faktorem – kolonie makrofágů stimulující faktor 1 (Colony Stimulating Factor 1- CSF 1). Osteoklast je zodpovědný za resorpci kosti. Diferencovaný osteoklast je mnohojaderná buňka vybavená zřasenou membránou schopnou přilnutí k povrchu kosti. Zde pak dochází k sekreci kyselin a enzymů (tkáňové metaloproteinázy, katepsin K), které umožňují vlastní resorpci kostní tkáně. Ke vzniku mnohojaderného zralého osteoklastu dochází po navázání cytokinu RANKL (ligand aktivátoru receptoru nukleárního faktoru kappa/Receptor Activator Of Nuclear Factor Kappa B Ligand), který je produkován osteoblasty a T-lymfocyty a který se váže na svůj receptor (RANK). RANKL/RANK má zásadní roli v diferenciaci a přežívání osteoklastů. **Osteoblasty** jsou pak odvozeny z pluripotentní mezenchymální kmenové buňky (Mesenchymal Stem Cell – MSC). Jejich úkolem je syntéza nové kostní hmoty osteoidu a umožnění následné mineralizace. Osteocyty jsou terminálně diferencované osteoblasty zavzaté do vlastní mineralizované kostní hmoty. Osteocyty představují asi 90 % všech kostních buněk dospělého skeletu. Tyto buňky jsou propojeny vzájemně, ale také jsou propojeny s osteoblasty na kostním povrchu pomocí rozsáhlé sítě kanálků, které jsou naplněny kostní extracelulární tekutinou. Takto propojené buňky pak pracují jako mechanosenzor registrující působící síly a mikropoškození. V návaznosti na tuto funkci dále probíhá remodelace a reparace kosti.

Remodelace kosti je děj, který v daném čase probíhá v základních mnohobuněčných jednotkách BMU (Basic Multicellular Units) jen na určitých místech kostních povrchů. Je to kontinuální proces dvou dějů, a to kostní resorpce a kostní novotvorby, který umožňuje obnovu kostry při zachování její struktury.

Diferenciace a aktivace osteoblastů a osteoklastů je regulována pomocí transkripčních faktorů (TF), cytokinů a růstových faktorů (Growth Factor – GF), které jsou produkovány jednak lokálně, samotnými kostními buňkami, jednak systémovými faktory. Pro rozvoj osteoblastické řady jsou klíčové TF Runx2/cbfa 1 a Osx (osterix). Protichůdně pak na pluripotentní kmenovou buňku působí TF Ppar gamma, který vede k přeměně kmenové buňky na adipocyt. A to je důležitý faktor stárnutí skeletu. Protein 5 a/nebo 6 spojený s LDL-receptorem (Lrp5, Lrp6) spojený s koreceptorem frizzled (Fzd), jeho agonistou (Wnts) a antagonistou (Dickkopf, Dkk1, sklerostin, *SOTS*) využívající beta-kateninové cesty, jsou hlavními regulátory kostní formace (obr. 3). Ačkoliv terminální specifické faktory účastnící se konečné diferenciace osteoblastů v osteocyty nejsou přesně známy, je jisté, že v tomto procesu se účastní sklerostin, fibroblastový růstový faktor (FGF23), periostin, dentinový kyselý fosfoprotein (DMP1) a další molekuly zapojené do homeostázy mineralizované tkáně [26,27].

Diferenciace osteoklastu je závislá na několika transkripčních faktorech (PU.1 a AP1-skupiny, jako je Fos)

proLékaře.cz | 18.7.2025


a nukleárním faktoru aktivovaných T-buněk (NFATc1) a velmi specifickém cytokinu, ligandu aktivátoru receptoru nukleárního faktoru kappa B (RANKL), který je produkován osteoblasty a T-lymfocyty a který se váže na svůj receptor (RANK). RANKL/RANK má zásadní roli v diferenciaci a přežívání osteoklastů. B-lymfocyty a další buňky produkují osteoprotegerin (OPG), který působí jako kompetetivní antagonista vazby RANKLu na RANK, a brání tak osteoklastogenezi. OPG a RANKL mají zásadní úlohu v propojení funkce osteoblastů a osteoklastů [28].

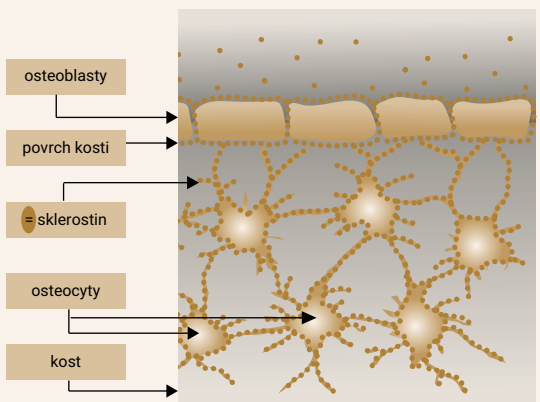
V patogenetickém procesu úbytku kostní hmoty se účastní i další faktory jako IGF (inzulinu podobný růstový faktor/Insuline-like Growth Factor), TGFbeta (transformující růstový faktor beta/Transforming Growth Factor beta). I další cytokiny jako IL1, prostaglandiny, IL6, TNF-alfa. Dále do kostní remodelace zasahují i oxid dusnatý a leukotrieny.

## Sklerostin

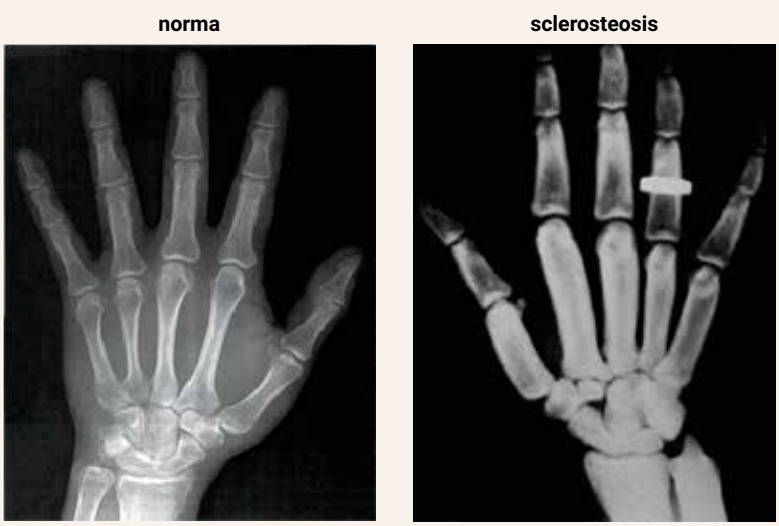
Sklerostin je protein, který je u lidí kódován genem *SOST* [29] Jedná se o sekretovaný glykoprotein se sekvenční podobností s rodinou antagonistů kostního morfogenetického proteinu (BMP). Sklerostin je produkován především osteocyty, ale je exprimován i v jiných tkáních [30] a má antianabolické účinky na novotvorbu kostí [31] (obr. 2). Gen *SOST* se nachází na chromosomu 17q12–q21 [32]. Sklerostin se váže na receptory LRP5/6 a inhibuje signální dráhu Wnt. Inhibice dráhy Wnt vede k inhibici novotvorby kosti [33,34]. Sklerostin je exprimován v osteocytech a některých chondrocytech a inhibuje tvorbu kostí osteoblasty [35,36,37]. Produkce sklerostinu osteocyty je inhibována parathormonem [37,38] mechanickým zatížením [39], estrogenem [40] a cytokiny včetně prostaglandinu E2 [41], onkostatinem M, kardiotrofinem 1 a leukemickým inhibičním faktorem [42]. Produkce sklerostinu je zvýšena kalcitoninem [43]. Aktivita osteoblastů je tedy samoregulována systémem negativní zpětné vazby (obr. 1).

Romosozumab má duální účinek, při jeho podávání dochází ke stimulaci kostní formace a zároveň k inhibici kostní resorpce, a to zvýšením produkce osteoprotegerinu osteoblasty, který následně váže RANK, a tak inhibuje diferanciaci a aktivaci osteoklastů.

**Obr. 2 | Sklerostin ve struktuře kosti:** sklerostin secernovaný osteocyty inhibuje blokací signální dráhy Wnt kostní formaci mediovanou osteoblasty. Upraveno podle [82]




**Obr. 1 | RTG – novotvorba kosti (sklerosteóza):** defekt v genu *SOST* nebo v expresi tohoto genu ústí v absenci proteinu sklerostin, což se projevuje mimo jiné zvýšením kostní hmoty.



proLékaře.cz | 18.7.2025



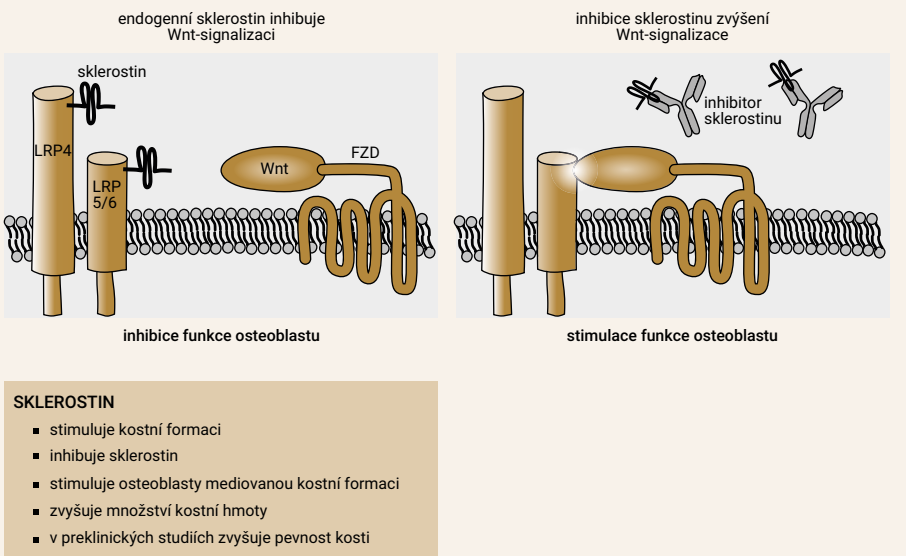
Mutace v genu, který kóduje sklerostinový protein, jsou spojeny s nárůstem kostní hmoty, sklerosteózou a van Buchemovou chorobou [32].

Van Buchemova choroba je autosomálně recesivní onemocnění skeletu [44]. Onemocnění bylo poprvé popsáno v roce 1955 jako hyperostosis corticalis generalisata familiaris [44,45]. Nadměrná tvorba kostí je nejvýraznější na lebce, na dolní čelisti, klíčních kostech, žebrech a diafýzách dlouhých kostí. K novotvorbě kostí dochází po celý život [44]. Jedná se o velmi vzácné onemocnění, v roce 2002 bylo známo asi 30 případů [44]. V roce 1967 van Buchem charakterizoval onemocnění u 15 pacientů holandského původu [44]. Pacienti trpící sklerosteózou se odlišují od pacientů postižených van Buchemovou chorobou, jsou většinou vyšší, mají vysokou denzitu kostního minerálu a generalizovanou osteosklerózu, trvalá a intenzivní novotvorba kosti vede ke vzniku úžinových syndromů a malformací skeletu [46]. Na konci 90. let 20. století vědci ze společnosti Chiroscience a Univerzity v Kapském Městě zjistili, že za poruchu je zodpovědná „jediná mutace" v genu (obr. 4) [47].

Vývoj protilátky proti sklerostinu se jevil ideálním k ovlivnění novotvorby kosti právě pro téměř výhradní expresi genu *SOST* v kosti [35].

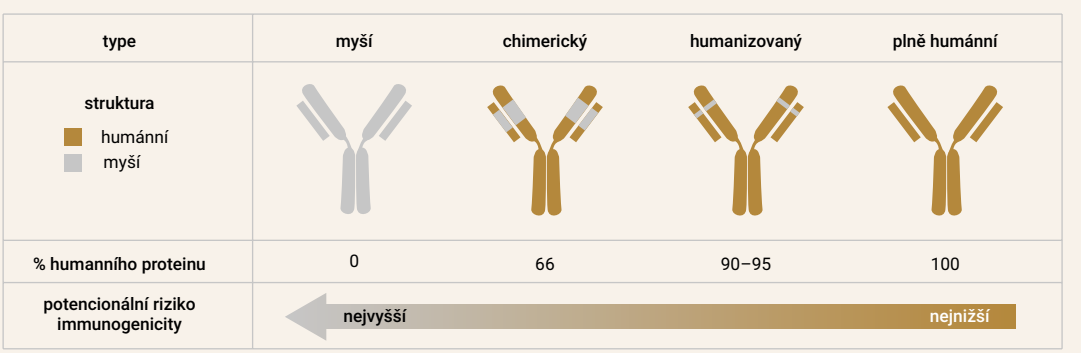
Romosozumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG2 proti sklerostinu.

**Obr. 3 | Wnt-β-kateninová signální cesta v regulaci kostní hmoty.** Upraveno podle [82,83]




**FZD** – frizzled receptor **LRP** – lipoproteinový receptor **Wnt** – Wingless/int

**Obr. 4 | Mutace v genu *SOST*.** Upraveno podle [84]



proLékaře.cz | 18.7.2025


## Klinická hodnocení/studie

Romosozumab vedl k nárůstu kostní hmoty v předklinických studiích u osteoporotických potkanů a opic [48,49]. V klinických hodnoceních fáze 1 vedlo podání 1 dávky romosozumabu k nárůstu kostní hmoty v oblasti proximálního femuru a páteře u zdravých mužů a žen po menopauze, lék byl snášen dobře [50], graf 1.

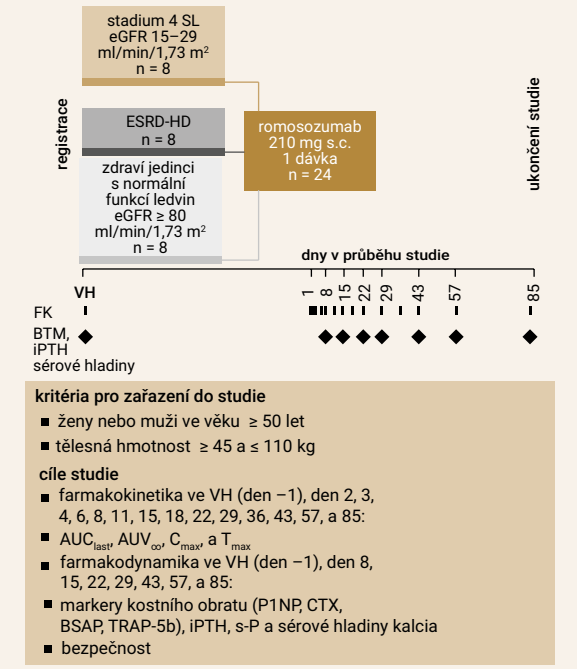
V klinických studiích fáze 2 vedla 1roční léčba romosozumabem u osteoporotických žen k signifikantně vyššímu nárůstu kostní hmoty než léčba bisfosfonáty a teriparatidem.

Byla provedena randomizovaná kontrolovaná studie zaměřená na sledování vývoje BMD a kostní síly v průběhu 12 měsíců.

Do této studie byly zařazeny postmenopauzální ženy s nízkou kostní hmotností, které byly terapeuticky naivní. Účastnice byly randomizovány do skupiny léčené romosozumabem, teriparatidem, nebo placebem. Primárním cílem sledování byly změny BMD a pevnosti kostí v oblasti páteře a kyčle po 12 měsících. Tyto parametry byly hodnoceny pomocí kvantitativní počítačové tomografie (Quantitative Computed Tomography – QCT) a analýzou konečných prvků (Finite Element Analysis – FEA), které poskytly podrobné hodnocení kvality a strukturální integrity kosti.

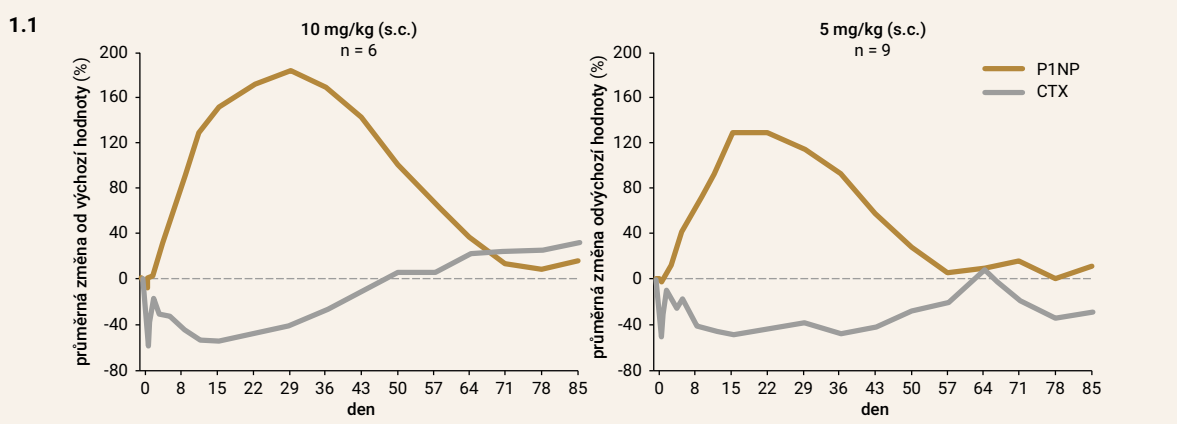
Léčba romosozumabem významně zvýšila BMD v bederní páteři o 13,3 % ve srovnání se 7,1 % u teriparatidu. Došlo také ke zvýšení pevnosti obratlů o 27,3 %, oproti zvýšení o 18,5 % u teriparatidu a snížení o 3,9 % u placeba. Síla v krčku stehenní kosti se u romosozumabu zvýšila o 3,6 %, zatímco u teriparatidu došlo k poklesu o 0,7 % a u placeba o 0,1 %. Zlepšení pevnosti kosti při podávání romosozumabu bylo přisuzováno zlepšení v kortikálním i trabekulárním oddílu kosti, což ukazuje na jeho dvojí působení na kostní architekturu.

**Graf 1.2 | Studie fáze 1 otevřená jednodávková s paralelními skupinami – cílem ověření bezpečnost léčby romosozumabem a posouzení vlivu renálních funkcí na farmakokinetiku a farmakodynamiku.** Upraveno podle [85]




**AUC** – plocha pod křivkou koncentrace – časová křivka od času 0 do nekonečna **AUC$_{last}$** – plocha pod křivkou koncentrace – časová křivka od času 0 do času poslední kvantifikovatelné koncentrace **BSAP** – alkalická kostní fosfatáza v plazmě/Bone-Specific Alkaline Phosphatase **BTM** – marker kostního obratu/bone turnover marker **CTX** – C-terminální telopeptid typu 1 (kolagen) **eGFR**- odhadovaná glomerulární filtrace/estimated Glomerular Filtration Rate **ESRD-HD** – terminální stadium selhání ledvin vyžadující hemodialýzu/End-Stage Renal Disease requiring HemoDialysis **iPTH** – imunoreaktivní parathormon/intact ParaThyroid Hormone **FK** – farmakokinetika **P1NP** – prokolagen typu 1 intaktního N-terminálního propeptidu **s.c.** – subkutánně **RAP-5b** – izoforma-5b tartrát-rezistentní kyselé fosfatázy/tartrate-Resistant Acid Phosphatase-5b **VH** – výchozí hodnota (baseline)

**Graf 1 |** (graf) **1.1 Velké anabolické okno (anabolic window)** – vzniká při vzestupu markerů kostní novotvorby a poklesu markerů kostní resorpce. Upraveno podle [50]



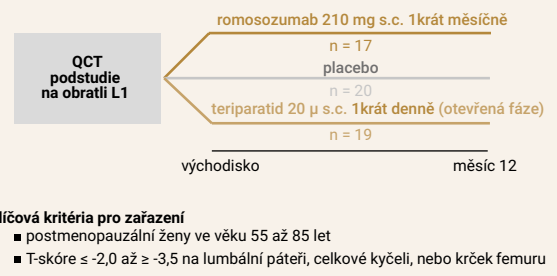

**CTX** – C-terminální telopeptid typu 1 (kolagen) **P1NP** – prokolagen typu 1 intaktního N-terminálního propeptidu **s.c.** – subkutánně

proLékaře.cz | 18.7.2025



V průběhu studie nebyly u romosozumabu zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy. Výsledky studie zdůrazňují vyšší účinnost romosozumabu než teriparatidu při zlepšování BMD i pevnosti kostí u postmenopauzálních žen s nízkou kostní hmotností. V průběhu hodnocení se vyskytly mírné vedlejší reakce v místě vpichu [36,51]. Studie fáze 2 monoklonální lidské protilátky proti sklerostinu měla pozitivní účinky na kostní hmotu postmenopauzální ženy (graf 2). Měsíční léčba protilátkami po dobu 1 roku zvýšila hustotu kostních minerálů páteře a kyčle o 18 %, resp. 6 %, ve srovnání s placebovou skupinou [52].

**Graf 2 | Fáze 2 – postmenopauzální ženy s nízkou BMD:** zaměřena na posouzení účinků romosozumabu a teriparatidu na bederní obratle pomocí standardního klinického CT. Všechny subjekty denně užívaly vápník (≥ 1 g) a vitamin D (≥ 800 IU). Pro základní a následné snímky každého subjektu byl použit stejný skener QCT. Upraveno podle [86]




**QCT** – kvantitativní výpočetní tomografie/Quantitative Computed Tomography **s.c.** – subkutánně

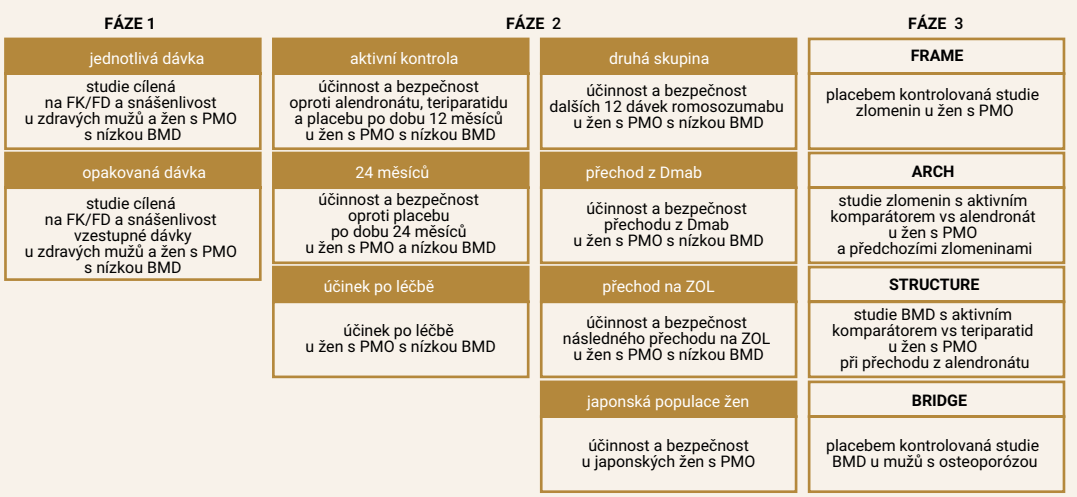
Dále byla provedena klinická hodnocení fáze 3 (schéma 1).

## Studie FRAME

První studií věnovanou romosozumabu byla **studie FRAME fáze 3** (Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis), byla to randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie [53], (schéma 2). Do studie byly zařazeny ženy ve věku 55 až 90 let s osteoporózou (T-skóre -2,5 až -3,5). Studie se zúčastnilo 7 180 postmenopauzálních žen trpících osteoporózou. Pacientkám byl podáván buď romosozumab (v dávce 210 mg), nebo placebo subkutánně každý měsíc po dobu 12 měsíců, poté denosumab (v dávce 60 mg subkutánně každých 6 měsíců) po dobu dalších 12 měsíců. Randomizace byla stratifikována podle věku a prevalentních zlomenin obratlů. Mezi vylučovací kritéria patřily zlomeniny v oblasti kyčle v anamnéze, závažné zlomeniny obratlů, metabolická onemocnění kostí, nedávné užívání léků ovlivňujících kosti a abnormální hladiny vápníku. Všichni účastníci dostávali denně doplňky vápníku a vitaminu D.

Primárním cílem byl kumulativní výskyt nových zlomenin obratlů po 12 a 24 měsících. Sekundárním cílem byl výskyt klinických zlomenin (nevertebrálních a symptomatických vertebrálních zlomenin) a nevertebrálních zlomenin. Po 12 měsících byl výskyt nových zlomenin obratlů významně nižší ve skupině romosozumabové (0,5 %) ve srovnání se skupinou placebovou (1,8 %; 73% snížení rizika; $p < 0{,}001$). Riziko klinických zlomenin bylo při podávání romosozumabu rovněž nižší (1,6 % vs 2,5 %; 36% snížení rizika; $p = 0{,}008$), ačkoli rozdíl v počtu

**Schéma 1 | Klinická hodnocení fáze 2.** Upraveno podle [50]




**BMD** – hustota kostního minerálu/Bone Mineral Density **Dmab** – denosumab **FD** – farmakodynamika **FK** – farmakokinetika **PMO** – postmenopauzální osteoporóza **ZOL** -kyselina zoledronová

proLékaře.cz | 18.7.2025

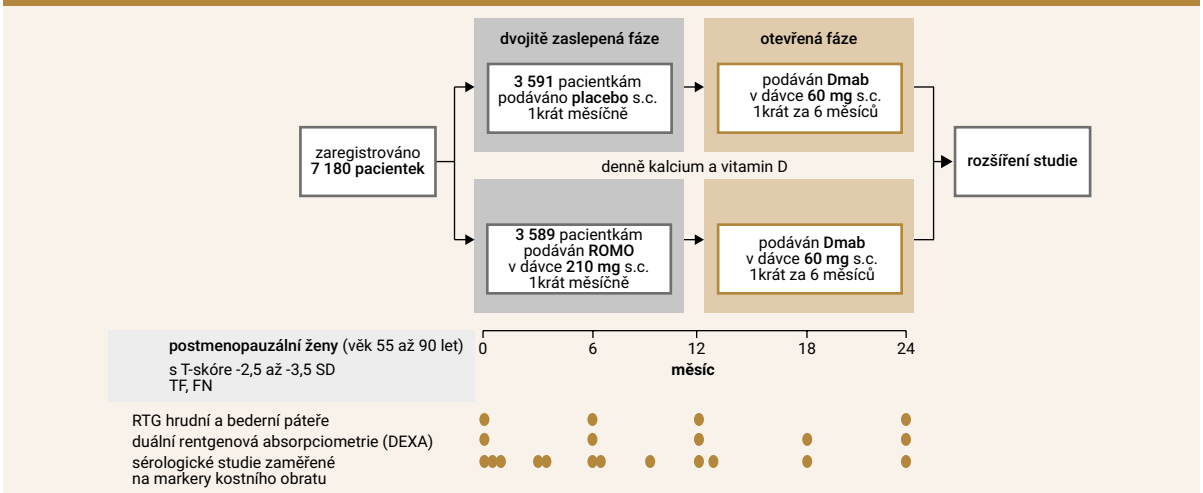

neobratlových zlomenin nebyl statisticky významný (1,6 % vs 2,1 %; p = 0,10). Po 24 měsících, po přechodu na denosumab zůstal kumulativní výskyt nových zlomenin obratlů významně nižší ve skupině romosozumabové (0,6 % vs 2,5 %; 75% snížení rizika; p < 0,001). Výskyt nežádoucích příhod byl mezi oběma skupinami obdobný, ačkoli ve skupině romosozumabové byly hlášeny 2 případy osteonekrózy čelisti a v 1 případě atypická zlomenina femuru. Romosozumab významně zvýšil BMD v bederní páteři, celkovém femuru a krčku femuru po 12 měsících, s dalším zvýšením po přechodu na denosumab. Markery kostního obratu vykazovaly během léčby romosozumabem zvýšenou tvorbu kostní hmoty a sníženou resorpci [53], (grafy 3–5).

## Studie ARCH

Dalším klinickým hodnocením fáze 3 byla **studie ARCH** (Active contRolled fraCture study in postmenopausal women with osteoporosis at High risk of fracture) [54]. Studie ARCH byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná dvojitě zaslepená studie fáze 3, které se zúčastnilo 4 093 postmenopauzálních žen ve věku 55 až 90 let trpících osteoporózou a osteoporotickou frakturou. Účastnice byly náhodně randomizovány do skupiny léčené subkutánním romosozumabem (v dávce 210 mg) 1krát měsíčně, nebo do skupiny léčené perorálním alendronátem (v dávce 70 mg) 1krát týdně po dobu 12 měsíců. Poté byly všechny pacientky převedeny na léčbu alendronátem až do konce otevřené části studie (schéma 3).

Primárním cílem sledování byla kumulativní incidence nových zlomenin obratlů po 24 měsících a výskyt klinické zlomeniny (nevertebrální a symptomatické zlomeniny obratlů) v době primární analýzy. Sekundární cíle zahrnovaly incidenci nevertebrálních zlomenin a zlomenin v oblasti kyčle. Byly sledovány a posuzovány nežádoucí příhody, zejména kardiovaskulární příhody, osteonekróza čelisti a atypické zlomeniny femuru. Studie prokázala významné snížení rizika zlomenin u pacientek léčených sekvencí romosozumab – alendronát ve srovnání se samotným alendronátem. Ve skupině s romosozumabem a alendronátem bylo v průběhu 24 měsíců zaznamenáno o 48 % nižší riziko nových zlomenin obratlů (6,2 %) ve srovnání se skupinou léčenou pouze alendronátem (11,9 %), graf 6. Riziko klinických zlomenin bylo o 27 % nižší při podávání romosozumabu (9,7 %) ve srovnání s monoterapií alendronátem (13,0 %). Ve skupině s romosozumabem a alendronátem byl výskyt nevertebrálních zlomenin snížen o 19 % (8,7 %) ve srovnání s alendronátovou skupinou (10,6 %), graf 7. Ve skupině, která byla léčena sekvencí romosozumab – alendronát, došlo ke snížení počtu zlomenin v oblasti kyčle o 38 % (2,0 %) ve srovnání se skupinou léčenou pouze alendronátem (3,2 %). Nárůst BMD byl ve všech měřených časových intervalech významně vyšší ve skupině léčené romosozumabem, a to jak v oblasti bederní páteře, celkového femuru i krčku femuru, přičemž tento rozdíl se udržel i po přechodu na alendronát (grafy 8 a 9). Nežádoucí příhody byly mezi skupinami vyrovnané, ale některé závažné kardiovaskulární nežádoucí příhody byly častější ve skupině s romosozumabem (tab). Během 1. roku se závažné kardiovaskulární příhody vyskytly u 2,5 % pacientů ve skupině s romosozumabem ve srovnání s 1,9 % ve skupině s alendronátem. Kardiální ischemické příhody (0,8 % vs 0,3 %) a cerebrovaskulární příhody (0,8 % vs 0,3 %) byly čas-

**Schéma 2 | Studie FRAME (léčba romosozumabem u postmenopauzálních žen).** Upraveno podle [53]




**Dmab** – denosumab **ROMO** – romosozumab **SD** – standardní odchylka/Standard Deviation

proLékaře.cz | 18.7.2025



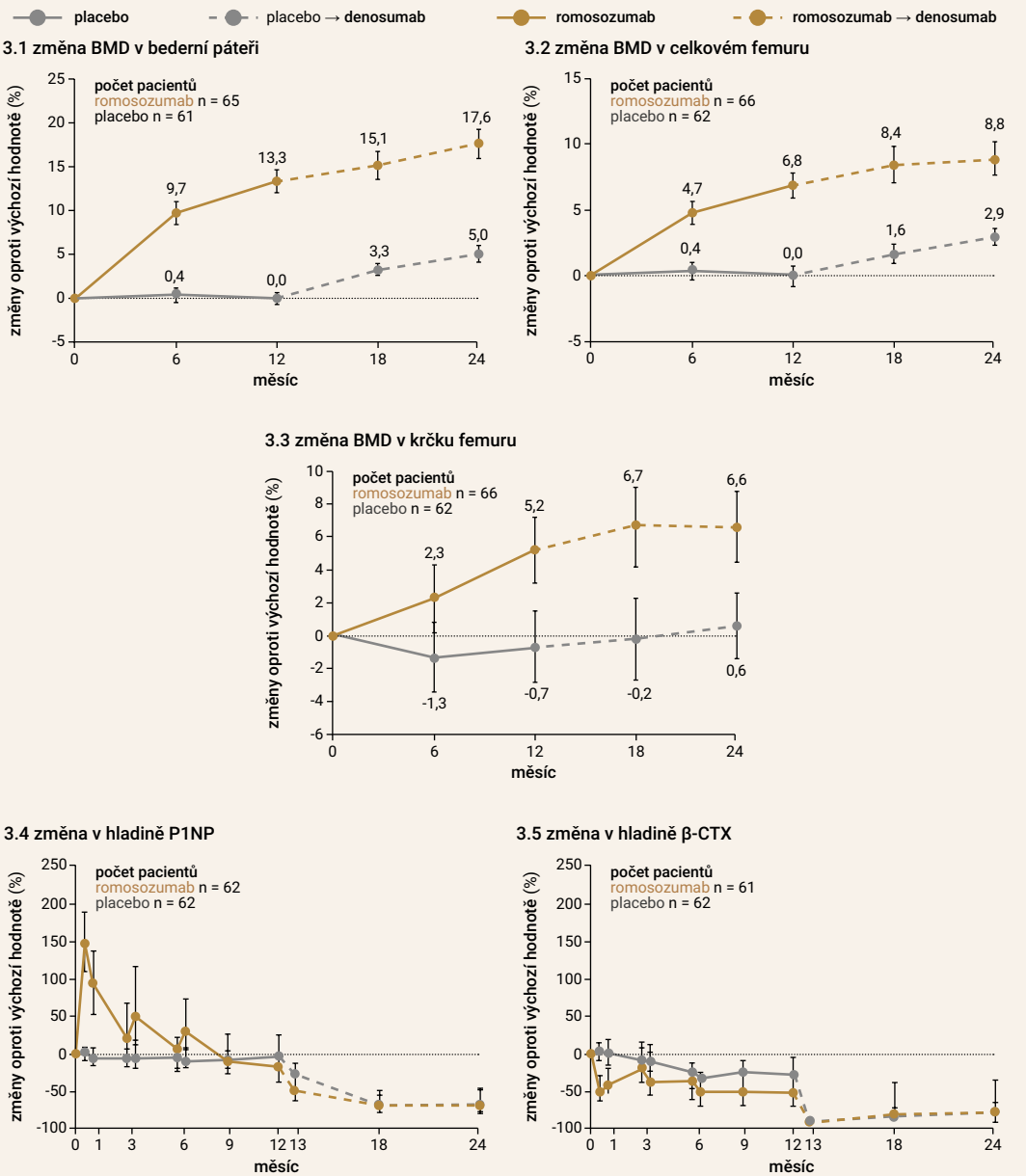
tější ve skupině užívající romosozumab. Během prvních 12 měsíců nebyly hlášeny žádné případy osteonekrózy čelisti a atypických zlomenin femuru. Během otevřeného období byl v obou skupinách hlášen 1 případ osteonekrózy čelisti a několik případů atypických zlomenin femuru (2 ve skupině romosozumab – alendronát a 4 ve skupině alendronát – alendronát).

Studie ARCH poskytla spolehlivé důkazy o tom, že léčebný režim začínající romosozumabem a přecházející na alendronát významně snižuje riziko zlomenin u postmenopauzálních žen s osteoporózou ve srovnání se samotným alendronátem. Rychlý nárůst BMD pozorovaný u romosozumabu je v souladu s jeho dvojím účinkem na tvorbu a resorpci kosti, tento nárůst přetrvává i po přechodu na alendronát.

## Studie STRUCTURE

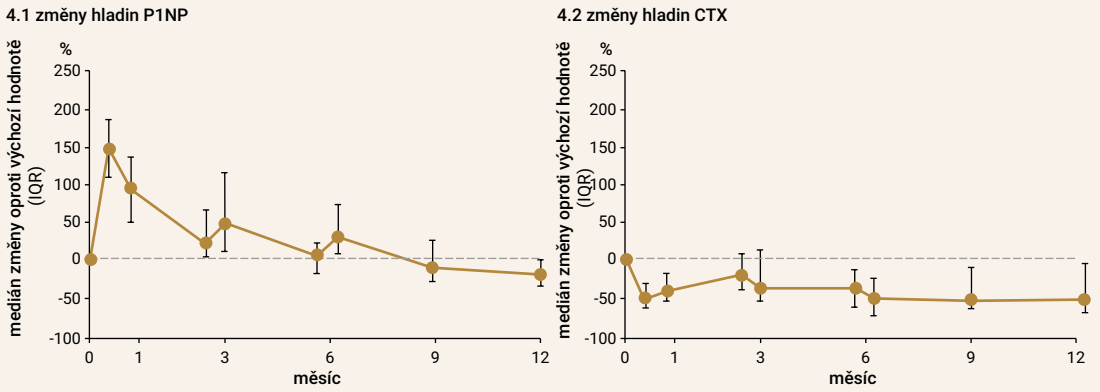
Další klinickou studií fáze 3 byla studie STRUCTURE: Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteopo-

**Graf 3 | Studie FRAME – změny BMD v oblastech bederní páteře** (3.1)**, celkového femuru** (3.2) **a krčku femuru** (3.3) **a v hladinách markerů kostního obratu: P1NP** (3.4) **a ß-CTX** (5.5)**.** Upraveno podle [53]



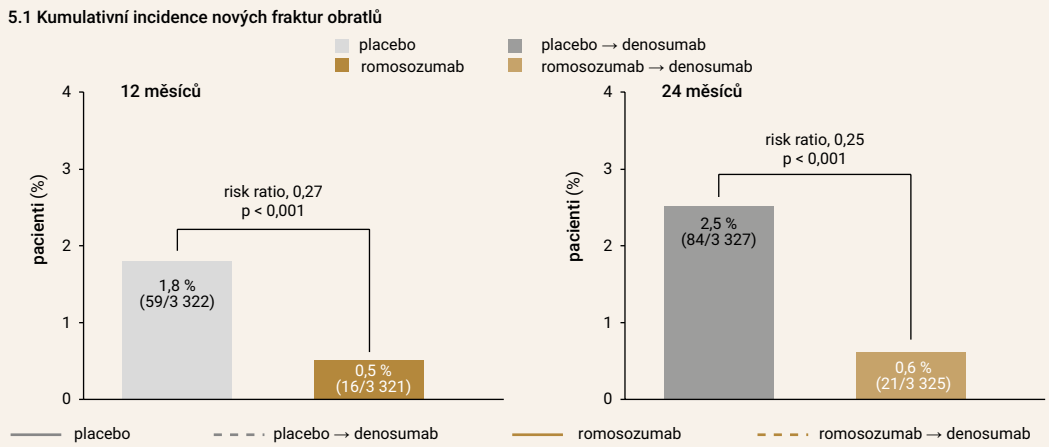
proLékaře.cz | 18.7.2025

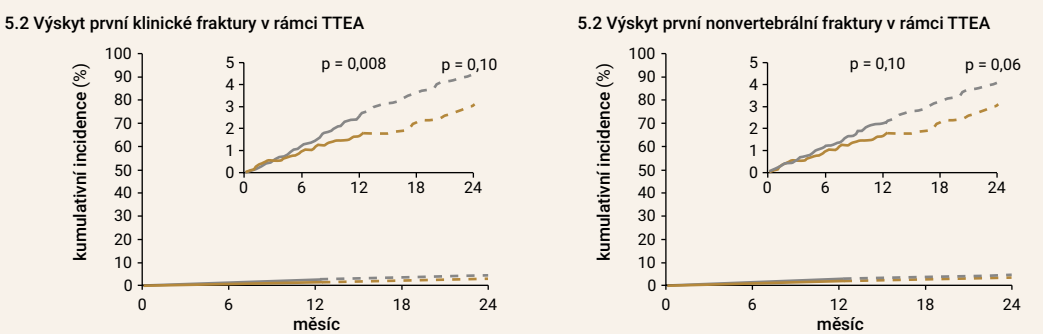

**Graf 4 | Studie FRAME – farmakodynamika – změny hladin P1NP** (4.1) **a CTX** (4.2) **v průběhu 12 měsíců.** Upraveno podle [53]




**BTM** – marker kostního obratu/Bone Turnover Marker **CTX** – C-Terminální telopeptid typu 1 (kolagen) **IQR** – interkvartilové rozmezí/InterQuartile Range – **P1NP** – prokolagen typu 1 intaktního N-terminálního propeptidu

**Graf 5 | Studie FRAME – poměr rizika vertebrální a nonvertebrální fraktury při léčbě romosozumabem vs placebem:** (5.1) **Kumulativní incidence nových zlomenin obratlů po 12/24 měsících** (5.2) **výskyt první klinické zlomeniny a** (5.3) **první nevertebrální zlomeniny v rámci TTEA.** Upraveno podle [53]




**TTEA** – hodnocení času do výskytu sledované události/Time-To-Event Analysis

proLékaře.cz | 18.7.2025



rosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial). Jednalo se o randomizovanou, otevřenou studii fáze 3 [55], schéma 4.

Cílem studie bylo porovnat účinnost a bezpečnost léčby romosozumabem oproti léčbě teriparatidem u postmenopauzálních žen trpících osteoporózou, které přecházely z minimálně 3leté perorální léčby bisfosfonáty (v posledním roce alendronát).

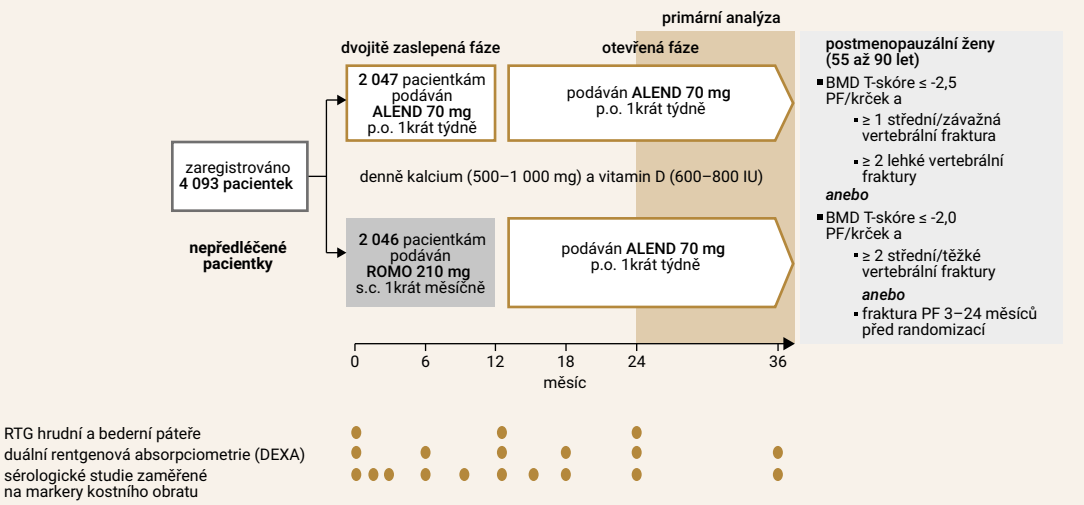
Do studie byly zařazeny postmenopauzální ženy s osteoporózou, které byly dříve léčeny perorálními bisfosfonáty, byly randomizovány buď k terapii romosozumabem, nebo teriparatidem. Randomizováno bylo 436 žen.

Primárním cílem byla procentuální změna BMD v oblasti kyčelního kloubu (total hip) v průběhu 12 měsíců.

Sekundární cíle zahrnovaly změny BMD v ostatních měřených lokalitách skeletu, změny markerů kostního obratu a výskyt nových zlomenin obratlů.

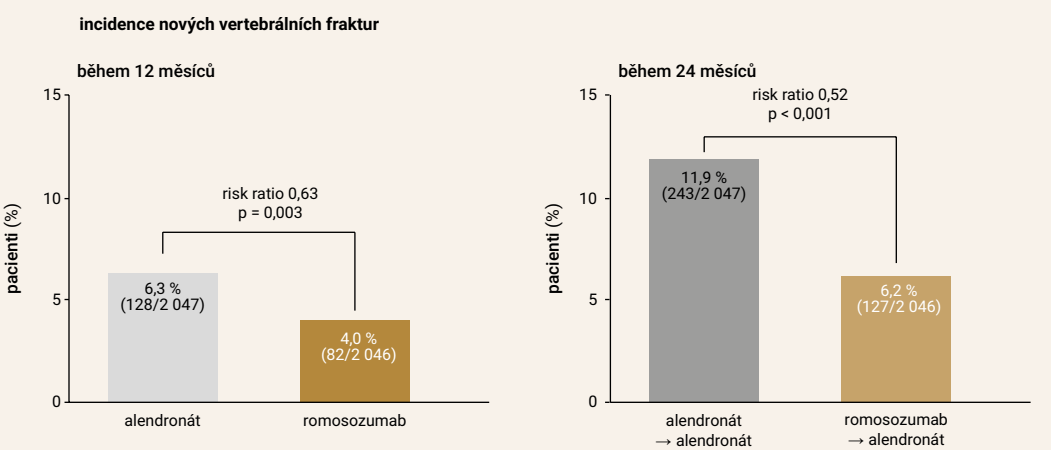
Léčba romosozumabem vedla k signifikantně vyššímu nárůstu BMD v oblasti kyčelního kloubu ve srovnání s teriparatidem. Ve skupině léčené romosozumabem došlo k nárůstu BMD v oblasti proximálního

**Schéma 3 | Studie ARCH.** Upraveno podle [54]




**ALEND** – alendronát **BMD** – hustota kostního minerálu/Bone Mineral Density **PF** – proximální femur **ROMO** – romosozumab

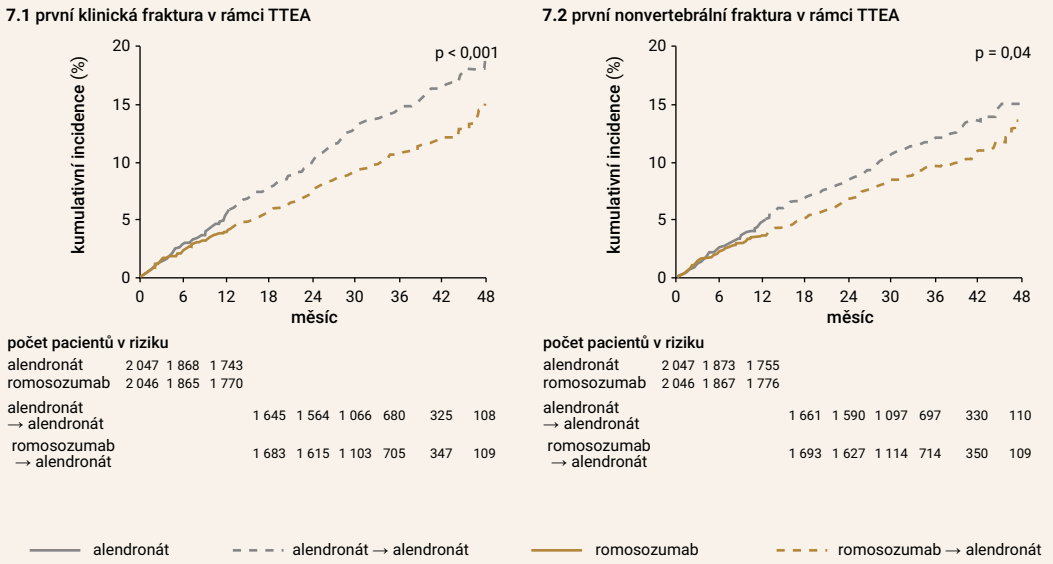
**Graf 6 | Studie ARCH – posouzení kumulativní incidence nových vertebrálních fraktur v průběhu 24měsíčního sledování (primární cílový parametr 1).** Upraveno podle [54]



proLékaře.cz | 18.7.2025

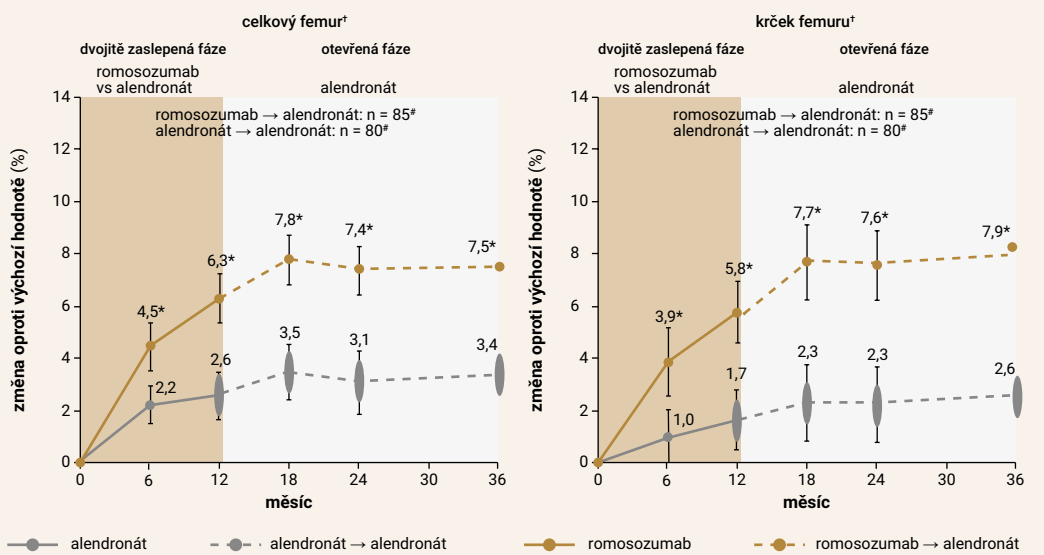


**Graf 7 | Studie ARCH – kumulativní incidence klinických fraktur v primární analýze za 33měsíční léčebné období** (primární cílový parametr 2). Upraveno podle [54]




**TTEA** – hodnocení času do výskytu sledované události/Time-To-Event Analysis

**Graf 8 | Studie ARCH – změna BMD.** Upraveno podle [54]




*nominální p < 0,001 (neupraveno pro multiplicitu)

Data uvádějí průměry nejmenších čtverců (95% CI). Podstudijní populace byla reprezentativní pro celou studii (údaje nejsou uvedeny).

†ANCOVA model s použitím LOCF upravený podle léčby, přítomnosti závažné zlomeniny obratle na počátku studie, výchozí hodnoty BMD, typu přístroje a interakce výchozí hodnoty BMD

#počet subjektů s hodnotami na počátku a alespoň jednou návštěvou po počátku v 6. nebo 18. měsíci

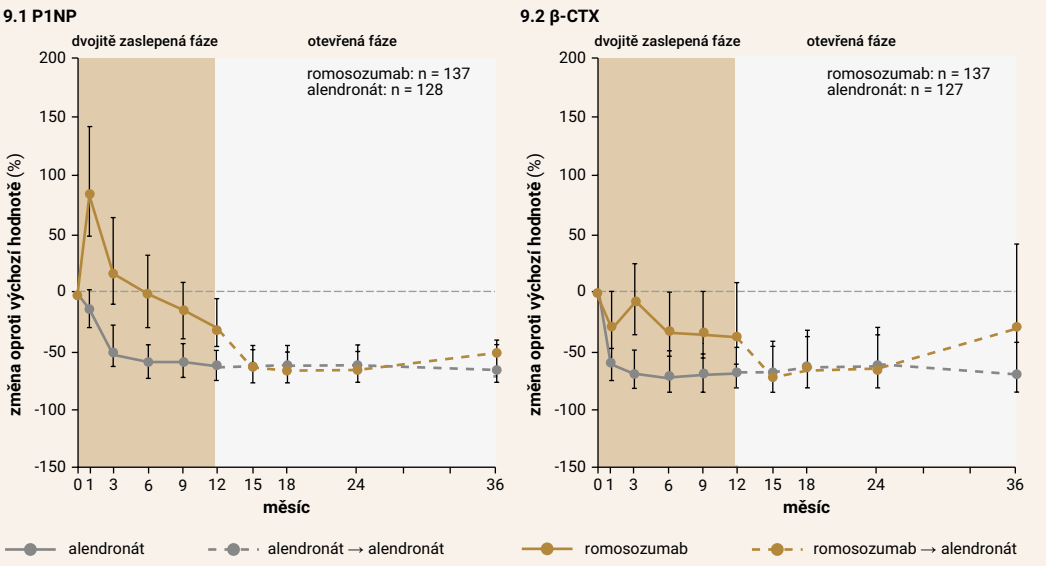
ANCOVA – analýza kovariance

**BMD** – hustota kostního minerálu/Bone Mineral Density **CI** – konfidenční interval/Confidence Interval **LOCF** – poslední přenesený údaj/Last-Observation-Carried-Forward

proLékaře.cz | 18.7.2025



**Graf 9 | Studie ARCH – změna markeru kostního obratu.** Upraveno podle [54]




Sloupce označují mezikvartilové rozmezí pro hladiny P1NP a β-CTX
p < 0,001 pro srovnání v měsících 1, 3, 6, 9 a 12
**β-CTX** – β-izomer C-terminálního telopeptidu typu 1 (kolagen)/β-isomer of C-terminal telopeptide of type 1 collagen **P1NP** – prokolagen typu 1 intaktního N-terminálního propeptid

**Tab. | Studie ARCH – bezpečnostní profil. Upraveno podle [54]**

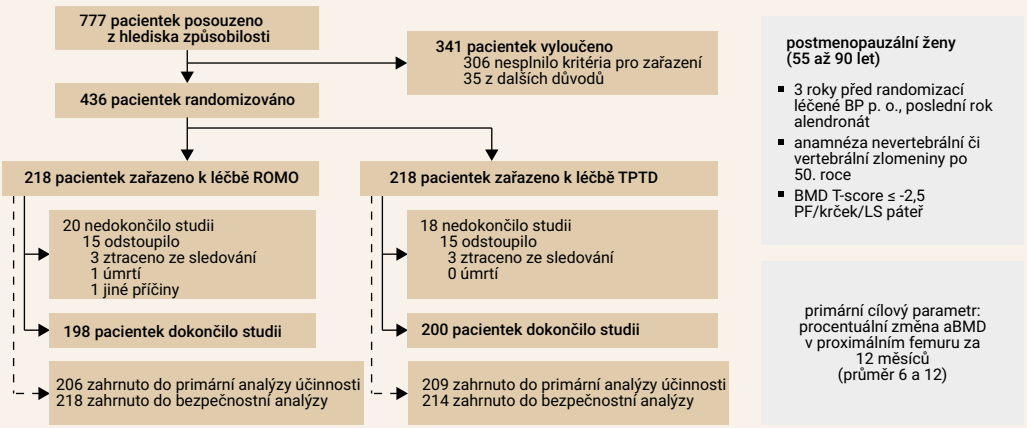
| **nežádoucí příhoda (NP)** | **12. měsíc: dvojitě zaslepené období** | | **primární analýza: dvojitě zaslepené a otevřené období** | |
|---|---|---|---|---|
| | alendronát (n = 2 014) | romosozumab (n = 2 040) | alendronát – alendronát (n = 2 014) | romosozumab – alendronát (n = 2 040) |
| | n (%) | | | |
| **NP během léčby** | 1 584 (78,6) | 1 544 (75,7) | 1 784 (88,6) | 1 766 (86,6) |
| bolest zad | 228 (11,3) | 186 (9,1) | 393 (19,5) | 329 (16,1) |
| nazofaringitida | 218 (10,8) | 213 (10,4) | 373 (18,5) | 363 (17,8) |
| **závažné NP** | 278 (13,8) | 262 (12,8) | 605 (30,0) | 586 (28,7) |
| **diagnostikovaná závažná KV NP** (všechna) | 38 (1,9) | 50 (2,5) | 122 (6,1) | 133 (6,5) |
| srdeční ischemické NP | 6 (0,3) | 16 (0,8) | 20 (1,0) | 30 (1,5) |
| CMP | 7 (0,3) | 16 (0,8) | 27 (1,3) | 45 (2,2) |
| srdeční selhání | 8 (0,4) | 4 (0,2) | 23 (1,1) | 12 (0,6) |
| úmrtí z KV-příčin | 12 (0,6) | 17 (0,8) | 55 (2,7) | 58 (2,8) |
| revaskularizace z nekoronární příčiny | 5 (0,2) | 3 (0,1) | 10 (0,5) | 6 (0,3) |
| periferní vaskulární NP nevyžadující revaskularizaci | 2 (< 0,1) | 0 | 5 (0,2) | 2 (< 0,1) |
| **úmrtí z ostatních příčin** | 21 (1,0) | 30 (1,5) | 90 (4,5) | 90 (4,4) |

**CMP** – cévní mozková příhod **KV** – kardiosvakulární **NP** – nežádoucí příhoda

proLékaře.cz | 18.7.2025

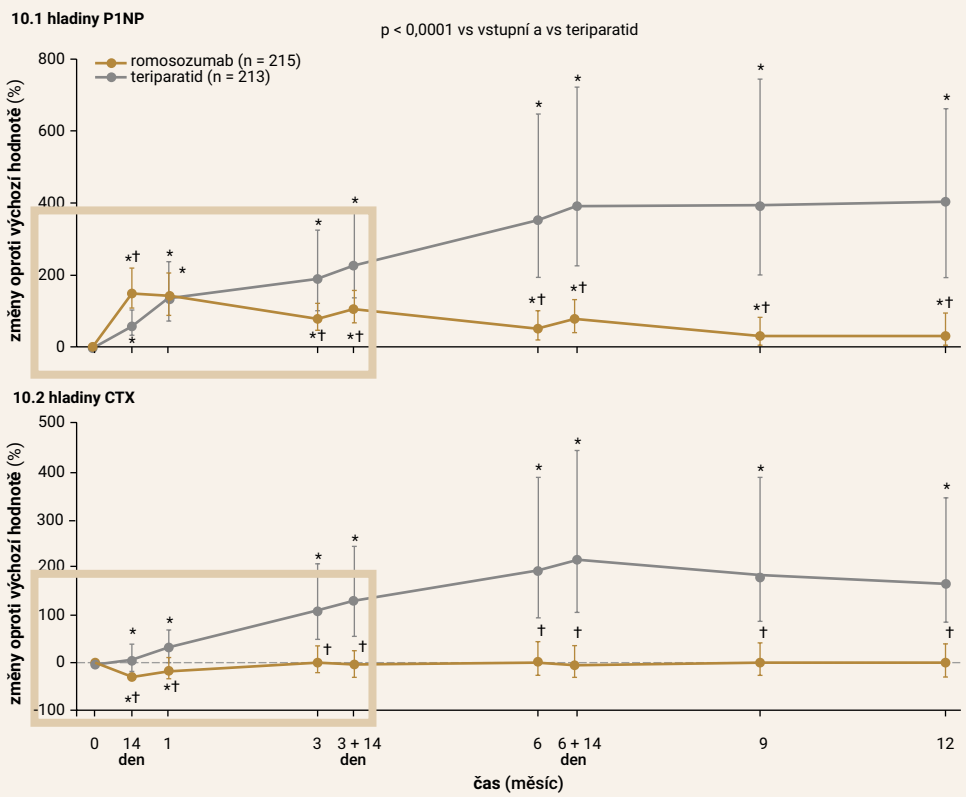


**Schéma 4 | Studie STRUCTURE – design studie** (romosozumab vs teriparatid, sledování přechodu z perorálních bisfosfonátů; randomizovaná otevřená studie fáze 3). Upraveno podle [55]




**BMD** – hustota kostního minerálu/Bone Mineral Density **LS** – lumbosakrální **PF** – proximální femur **ROMO** – romosozumab **TPTD** – teriparatid

**Graf 10 | Studie STRUCTURE – vývoj hladin kostních markerů v průběhu 12měsíční léčby – P1PN** (10.1) **a CTX** (10.2). Upraveno podle [55]



proLékaře.cz | 18.7.2025



femuru o 2,6 % (vs k poklesu o 0,6 % ve skupině léčené teriparatidem). Zvýšení bylo pozorováno i v ostatních měřených lokalitách (graf 10 a graf 11).

Romosozumab vykazoval odlišný účinek na markery kostního obratu ve srovnání s teriparatidem, což odráží jeho dvojí účinek, tj. zvýšení kostní formace a snížení kostní resorpce.

Incidence nových zlomenin obratlů byla nižší ve skupině léčené romosozumabem ve srovnání se skupinou léčenou teriparatidem.

V obou skupinách byl výskyt nežádoucích účinků nízký, ale druh a četnost nežádoucích příhod se lišily. Ve skupině s romosozumabem byl zaznamenán vyšší výskyt reakcí v místě vpichu. Závažných nežádoucích příhod se vyskytlo málo, přičemž mezi skupinami nebyl v jejich výskytu významný rozdíl.

Romosozumab tedy prokázal vyšší účinnost na zvýšení BMD v oblasti kyčelního kloubu i páteře oproti teriparatidu u postmenopauzálních žen, které byly předléčeny bisfosfonáty. Měl také příznivý vliv na snížení rizika nových zlomenin obratlů. Stejně jako u všech klinických studií i v této existují omezení, například otevřený design, který může vnášet zkreslení. Nebyla hodnocena dlouhodobá bezpečnost a účinnost přesahující období studie [55].

### Studie BRIDGE

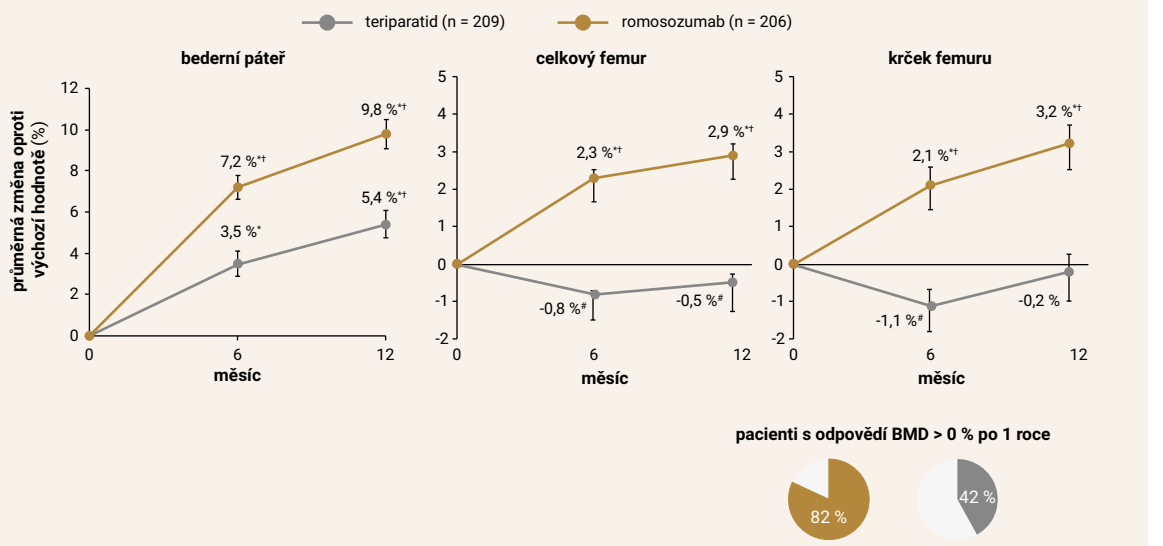
Účinnost romososumabu byla sledována též u mužů s osteoporózou. Studie BRIDGE se účastnili muži ve věku 55–90 let, jejichž T-skóre v oblasti bederní páteře, proximálního femuru nebo krčku femuru bylo ≤ −2,5 nebo ≤ −1,5 a měli v anamnéze osteoporotickou frakturu. Muži byli randomizováni v poměru 2 : 1 k podávání romosozumabu 210 mg 1krát měsíčně, nebo placeba po celkovou dobu 12 měsíců. Primárním cílem byla percentuální změna BMD v oblasti bederní páteře po 12 měsících léčby. Ve skupině léčené romosozumabem došlo k signifikantnímu nárůstu BMD v oblasti bederní páteře (12,1 % vs 1,2 %; proximálního femuru 2,5 % vs 0,5 %; p < 0,001) [56].

## Metaanalýzy klinických hodnocení/studií

Klinická hodnocení s romosozumabem se také stala předmětem několika metaanalýz.

Jednou z nich byl „Systematického přehled a metaanalýzy účinnosti a bezpečnosti romosozumabu u postmenopauzální osteoporózy“. Tento systematický přehled a metaanalýza, kterou provedli Singh et al [57], hodnotí účinnost a bezpečnost romosozumabu u postmenopauzálních žen s osteoporózou a integruje údaje z různých klinických studií. Přehled se řídil pokyny PRISMA a systematicky vyhledával v databázích, jako jsou PubMed, Cochrane Library a ClinicalTrials.gov, relevantní studie do prosince 2020. Zahrnuty byly randomizované kontrolované studie (RCT) srovnávající romosozumab s placebem nebo jinou léčbou osteoporózy

**Graf 11 | Studie STRUCTURE – změna BMD.** Upraveno podle [55]




*p < 0,0001 vs výchozí hodnota
†p < 0,0001 vs teriparatid
#p < 0,05 vs výchozí hodnota
**aBMD** – areální hustota kostního minerálu/areal Bone Mineral Density **CI** – konfidenční interval/Confidence Interval **DEXA** – dvouenergiová rentgenová absorpciometrie/Dual-Energy X-ray Absorptiometry **LS** – nejmenší čtvrce/Least Squares

proLékaře.cz | 18.7.2025


u žen po menopauze. Extrakce dat se zaměřila na výsledky, jako je denzita kostního minerálu (BMD), výskyt zlomenin a nežádoucí účinky. Riziko zkreslení bylo posouzeno pomocí Cochraneova postupu pro hodnocení rizika zkreslení výsledků RCT. Z této metaanalýzy vyplynulo, že romosozumab prokázal signifikantní účinnost v nárůstu BMD v oblasti bederní páteře, celkového femuru a krčku femuru ve srovnání s placebem a dalšími léčebnými přípravky, jako je alendronát nebo teriparatid. Souhrnná analýza ukázala, že romosozumab snížil riziko nových obratlových zlomenin o 37–50 % a neobratlových zlomenin přibližně o 20 %. Tato zjištění podtrhují jeho účinnost při zvyšování pevnosti kostí a snižování rizika zlomenin, což jsou klíčové cíle při léčbě osteoporózy.

Kritickým aspektem metaanalýzy byl také bezpečnostní profil přípravku romosozumab.

Mezi časté nežádoucí účinky patřily mírné až středně závažné reakce v místě vpichu.

V některých studiích však byl zaznamenán nárůst kardiovaskulárních příhod, což vyvolává obavy při dlouhodobém užívání (viz komentář kardiologa k této problematice na s. 77).

Metaanalýza zdůraznila potřebu pečlivého výběru a sledování pacientů, zejména u těch s již existujícími kardiovaskulárními rizikovými faktory. Přehled zdůrazňuje význam dalšího sledování bezpečnosti romosozumabu v reálných podmínkách a dalšího výzkumu, který by vymezil podskupiny pacientů, kteří by měli největší prospěch při minimálních rizicích. Srovnatelná účinnost s jinými léčebnými postupy při osteoporóze rovněž poskytuje základ pro individualizované strategie léčby.

Souhrnně lze říci, že přehled Singha et al poskytuje spolehlivé důkazy podporující účinnost romosozumabu při zlepšování stavu kostí a snižování počtu zlomenin u postmenopauzálních žen a zároveň upozorňuje na důležitá bezpečnostní hlediska, která je třeba řešit, aby se maximalizovaly výsledky pro pacienty [57].

## Nežádoucí účinky romosozumabu

Kromě již zmíněných **kardiovaskulárních nežádoucích účinků**, které jistě budou předmětem dalších prací (ale v kontextu našeho článku jsou aktuálně posouzeny v rubrice Komentáře na s. 77, M. Vrablíkem), se v klinických hodnoceních nejčastěji vyskytly **nazofaryngitida** (13,6 %), **artralgie** (12,4 %), dále bolesti hlavy, svalové křeče, **hypersenzitivní reakce** (6,7 %) a výjimečně **hypokalcemie** (0,4 %).

Při podávání romosozumabu byl zachycen výskyt **vazebných protilátek**, a to v 18,6 % případů (snížení expozice romosozumabu o 25 %), neutralizačních protilátek v 0,9 % případů. Tyto však neměly vliv na léčebný efekt romosozumabu. Osteonekróza čelisti se u pacientek léčených romosozumabem vyskytla ve zcela minimální míře (0,03–0,05 %), a to nejspíše díky částečnému antiresorpčnímu účinku preparátu [58]. Riziko osteonekrózy čelisti zvyšuje přítomnost dalších komorbidit (nádory, anémie), kouření, současná riziková medikace (kortikoidy, chemoterapie), špatná hygiena dutiny ústní a periodontální onemocnění [59]. Účinnou prevencí je pravidelná dispenzarizace stomatologem a dodržování ústní hygieny. Atypické zlomeniny femuru byly u pacientek léčených romosozumabem hlášeny zcela ojediněle [53]. Každá pacientka s novými neobvyklými bolestmi v oblasti femuru by měla být vyšetřena k vyloučení takové fraktury [59].

## Omezení indikace a kontraindikace

Romosozumab by neměl být podán těhotným a kojícím ženám, u zvířecích modelů byly pozorovány malformace skeletu [59].

U pacientů se sníženou renální funkcí se doporučuje častější monitorace kalcemie, účinnost je však obdobná jako u žen s normální renální funkcí (studie FRAME).

Nebyly provedeny klinické studie u pacientů se sníženou jaterní funkcí, nicméně se vzhledem k farmakokinetice romosozumabu nepředpokládá vliv snížené jaterní funkce na kinetiku romosozumabu [59]. Studie fáze 3 (FRAME, ARCH, STRUCTURE) zahrnuly pacientky ve věku do 90 let, v této populaci nebyla farmakokinetika věkem ovlivněna, nepředpokládají se tedy zvláštní opatření u starší populace.

**Kontraindikací** podání romosozumabu je **přecitlivělost** na léčivou nebo pomocnou látku obsaženou v přípravku, dále **hypokalcemie** (u části pacientek byla při léčbě romosozumabem pozorována přechodná hypokalcemie).

Léčba musí být zahájena při normální hladině kalcia a v průběhu léčby by měla být podávána suplementace kalciem a vitaminem D. Monitorace kalcemie je doporučena při rozvoji příznaků hypokalcemie a u rizikových skupin, např. u pacientek se sníženou renální funkcí.

**Kontraindikací** léčby je přítomnost **infarktu myokardu** nebo **cévní mozkové příhody v anamnéze**. Dle znění SPC je u pacientek s kardiovaskulárními rizikovými faktory nutné posoudit míru rizika fraktury a rizika ischemické příhody a lék indikovat pouze, pokud ošetřující lékař/ka soudí, že přínos převyšuje riziko, a pacientka po informování o přínosech i potencionálních rizicích s léčbou souhlasí [59].

## Indikace a úhrada

Romosozumab může být předepsán v úhradě ze zdravotního pojištění po splnění níže uvedených podmínek těmito odbornostmi: klinická osteologie, endokrinologie, gynekologie, revmatologie, vnitřní lékařství, ortopedie/traumatologie.

proLékaře.cz | 18.7.2025


Romosozumab je hrazen u postmenopauzálních žen s **denzitometricky prokázanou osteoporózou** (T-skóre ≤ 2,5 SD) na standardních měřených místech (bederní páteř, proximální femur, ev. předloktí) a **prodělanou osteoporotickou zlomeninou** bez anamnézy infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody.

Léčba je hrazena maximálně 1 rok. Po jejím ukončení musí následovat léčba antiresorptivem (např. bisfosfonáty nebo denosumabem) [59].

## Dlouhodobá léčba osteoporózy

Doporučení pro léčbu osteoporózy poskytují obvykle obecná doporučení, nikoliv adresné, individuální scénáře dlouhodobé léčby.

Antiresorpční léky jako aminobisfosfonáty jsou obvykle doporučovány jako terapie první volby a dominují v léčbě osteoporózy posledních 20 let, avšak délka jejich použití je obvykle omezena z bezpečnostních důvodů na 5–7 let.

Úbytek kostní hmoty ve smyslu osteopenie nebo osteoporózy může být však diagnostikován již ve věku kolem 50 let. S ohledem na předpokládanou délku života je tedy u tohoto chronického onemocnění nutno stanovit dlouhodobou strategii léčby. Neexistují jasná doporučení, jak postupovat při léčbě postmenopauzální osteoporózy, která může trvat 20, 30 i více let, tedy po zbytek života. Cíle léčby osteoporózy musí být tedy pro každého pacienta individualizovány v závislosti na věku, tíži a komplikovanosti onemocnění.

Pro těsně postmenopauzální ženy s osteopenií nebo hraniční osteoporózou byla v minulosti s výhodou podávána suplementace estrogeny, avšak vzhledem k nežádoucím účinkům bylo od této léčby z osteologické indikace ustoupeno.

Výhodnými preparáty v tomto časném postmenopauzálním období byly jistě selektivní modulátory estrogenových receptorů (Selective Estrogen Receptor Modulators – SERMs), které snižují riziko karcinomu prsu a zároveň mají příznivý vliv na množství kostní hmoty v oblasti páteře. Efekt na kost v oblasti proximálního femuru nebyl prokázán, avšak riziko fraktury v této oblasti časně po menopauze je relativně nízké [60,61]. Bohužel, v naší republice v současné době není na trhu ani jeden zástupce této lékové skupiny.

Další možností léčby jsou perorální bisfosfonáty s krátkým intervalem podání. Léčba po dobu 3–4 let vede ke stabilizaci hodnoty BMD a následně je možné zvážit i několikaleté léčebné prázdniny. V průběhu tohoto období je nutné pravidelné přehodnocení rizika fraktur přibližně v 1ročních intervalech. I pro ženy s významnější kostní ztrátou (BMD v oblasti kyčle < -3 až -3,5 SD) může 3–4letá léčba znamenat prevenci dalšího poklesu BMD, pokud tyto ženy ještě nesplní indikační kritéria k osteoanabolické léčbě [62].

Pro ženy s pokročilejší osteoporózou (BMD T-skóre -2,9 až -2,5 SD, bez fraktur) v 7. dekádě života, ale i pro mladší ženy může vést léčba bisfosfonáty ke zlepšení nebo uchování současné kostní hmoty, a tedy i ke snížení rizika fraktur. U této skupiny pacientek se odhaduje, že v průběhu léčby po dobu 3–5 let 50 % pacientek dosáhne zlepšení BMD nad diagnostickou hranici osteoporózy [63]. Jistě je rozumné zahájit léčbu perorálními bisfosfonáty, podávanými 1krát týdně nebo 1krát měsíčně, a teprve v případě komplikací nebo špatné kompliance přejít na intravenózní bisfosfonáty. Zvláště pro starší pacientky, u nichž jsou perorální bisfosfonáty kontraindikovány, a tedy nelze dodržet pravidla perorálního užití, anebo je dostupnost osteologického pracoviště obtížná, je intravenózní zoledronát lékem volby.

Po 3–5 letech léčby bisfosfonáty bez fraktur, při stabilizaci BMD nebo nárůstu nad hodnotu T-skóre > -2,5 SD, je opět možno uvažovat o přerušení léčby [64,65].

Díky vazbě bisfosfonátů přímo na kostní minerál pokračuje ochrana před vznikem fraktur i po vysazení terapie. Pacienti by opět měli být pravidelně monitorováni s ohledem na hodnoty BMD, snížení tělesné výšky a hodnot markerů kostního obratu v pravidelných ročních intervalech. Další krátký cyklus podávání bisfosfonátu (3 roky) může být oprávněný při zachycení signifikantního úbytku kostní hmoty. Také nárůst markerů kostního obratu může být signálem podporujícím obnovení podávání bisfosfonátu, pro toto však nejsou ověřená data. Pokud ovšem při léčbě dojde ke vzniku osteoporotické fraktury, je nutno zvážit intenzifikaci antiresorpční terapie nebo vhodnost anabolické léčby [62].

Pro pacientky s pokročilejší osteoporózou a s přítomností rizikových faktorů by měla být zvažována terapie s jiným mechanizmem účinku, jako je denosumab. Stav těchto pacientů ještě nemusí být natolik závažný, aby byla indikována anabolická léčba, ale dosažení cílové hodnoty BMD je obtížnější a dlouhodobější než u pacientů bez dalších rizikových faktorů [66].

Postmenopauzální ženy s osteoporotickou frakturou v anamnéze, zvláště v nedávné době, nebo mnohočetnými osteoporotickými frakturami nebo velmi nízkým BMD by měly být indikovány k anabolické léčbě. Riziko další zlomeniny je nejvyšší v průběhu 2 let následujících po zlomenině a dosahuje 20 % [67–70]. Pacienti s mnohočetnými frakturami jsou také ve zvýšeném riziku zlomenin [71]. Takto rizikový pacient by měl být vždy rentgenologicky vyšetřen k vyloučení kompresivních fraktur obratlů, které až v 50 % probíhají zcela asymptomaticky [72–74]. U takto rizikových pacientů je nutná rychlá redukce rizika zlomenin. Při použití antiresorpčních preparátů dochází k redukci nonvertebrálních frak-

proLékaře.cz | 18.7.2025


tur nejdříve po 3 letech léčby a tato redukce dosahuje maximálně 20–25 % [75,76], po 3–4 letech léčby však již nastává plateau na křivce nárůstu BMD [77].

U pacientů, u kterých i nadále BMD zůstává v rozmezí osteoporózy, je sporné, zda bude mít pokračující antiresorpční léčba efekt.

Sekvenční terapie anabolickým preparátem a následně antiresorpčním lékem vede k nejvyššímu nárůstu BMD a nejlépe snižuje dlouhodobé riziko fraktury [79–80]. Proto, pokud je to možné, měla by anabolická léčba předcházet antiresorpční.

Romosozumab je v současné době doporučen jako lék první volby pro pacientky s těžkou osteoporózou komplikovanou prodělanou osteoporotickou frakturou. Jedná se tedy o pacientky s vysokým rizikem další fraktury.

Při léčebné sekvenci romosozumab – antiresorpční preparát je narůst BMD v oblasti proximálního femuru přibližně o 6–6,2 %, v oblasti bederní páteře o 13,1–13,7 % vyšší než při opačném léčebném postupu, tedy antiresorptivum – romosozumab [81].

Po ukončení anabolické léčby je žádoucí strategií k udržení BMD a pevnosti kosti podávání intravenózního zoledronátu a perorálních bisfosfonátů, nebo denosumabu.

## Závěr

Osteoporóza je časté onemocnění, které predisponuje jedince ke zlomeninám, což vede k významné morbiditě a mortalitě.

Sklerostin, protein, který inhibuje Wnt-signalizaci a tvorbu kostí, se stal terapeutickým cílem poté, co bylo zjištěno, že nedostatek sklerostinu vede k nárůstu kostní hmoty a zvyšuje odolnost vůči zlomeninám.

Romosozumab, monoklonální protilátka proti sklerostinu, se ukázal jako mimořádně účinný při zvyšování denzity kostního minerálu (BMD), modulaci markerů kostního obratu a redukci rizika fraktur.

Při léčbě romosozumabem dochází k rychlému a účinnému snížení rizika zlomenin u postmenopauzálních žen s osteoporózou. Dvojí mechanizmus účinku činí z romosozumabu jedinečnou a účinnou možnost léčby osteoporózy, zejména v případech, v nichž je žádoucí rychlé navýšení denzity kostí. Významné snížení rizika zlomenin představuje podstatný klinický přínos.

Romosozumab je v současné době doporučen jako lék první volby pro pacientky s těžkou osteoporózou komplikovanou prodělanou osteoporotickou frakturou. Klinické studie podporují použití romosozumabu jako silného anabolického přípravku i u pacientek, které byly dříve léčeny bisfosfonáty. To by mohlo vést ke změnám v léčebných doporučeních a nabídnout alternativu pro pacienty, kteří vyžadují výraznější zlepšení kostní denzity.

Potenciální kardiovaskulární rizika však vyžadují vyvážené zvážení přínosů a rizik přizpůsobené individuálním profilům pacientů.

Budoucí výzkum by se měl zaměřit na optimalizaci výběru pacientů a další objasnění jeho dlouhodobého bezpečnostního profilu.

### Literatura


**1.** Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclasts differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96(7): 3540–3545. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.96.7.3540>.

**2.** Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell 1997; 89(2): 309–319. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/s0092–8674(00)80209–3>.

**3.** Tsuda E, Goto M, Mochizuki S et al. Isolation of novel cytosine from human fibroblasts that specifically inhibic osteoclastogenesis. Biochem Biophys Res Commun 1997; 234(1): 137–143. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1997.6603>.

**4.** Fata JE, Kong YY, Li J et al. The osteoclast differentiation factor osteoprotegerin-ligand is essential for mammary gland development. Cell 2000; 103(1): 41–50. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/s0092–8674(00)00103–3>.

**5.** Nakagawa N, Kinosaki M, Yamaguchi K et al. RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. Biochem Biophys Res Commun 1998; 253(2): 395–400. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1998.9788>.

**6.** Williamson E, Bilsborough JM, Viney JL. Regulation of mucosal dendritic cell fiction by receptor activator of NF-kappa B (RANK)/RANK ligand interactions: impact on tolerance induction. J Immunol 2002; 169(7): 3606–3612. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.169.7.3606>.

**7.** Gonzalez-Suarez E, Branstetter D, Armstrong A et al. RANK overexpression in transgenic mice with mouse mammary tumor virus promoter-controlled RANK increases proliferation and impairs alveolar differentiation in the mammary epithelia and disrupts lumen formation in cultured epithelial acini. Mol Cell Biol 2007; 27(4): 1442–1454. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/MCB.01298–06>.

**8.** Genant HK, Wu CY, van Kuijk C et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res 1993; 8(9): 1137–1148. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650080915>.

**9.** Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361(8): 756–765. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0809493>.

**10.** Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(4): 1586–1592. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.4.8415>.

**11.** Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. JAMA 2002; 288(15): 1889–1897. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.288.15.1889>. Erratum in: JAMA 2002; 288(22): 2825.

**12.** Bonnick SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? Am J Med 2006; 119(4 Suppl 1): S25-S31. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.12.020>.

**13.** Roux C, Gernero P, Thoma T et al. Recommendations for monitoring antiresorptive therapies in postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine 2005; 72(1): 26–31. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2004.07.003>.

proLékaře.cz | 18.7.2025



**14.** Cummings SR, Karpf DB, Harris F et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. Am J Med 2002; 112(4): 281–289. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/s0002–9343(01)01124-x>.

**15.** Shuit SC, van der Klift M, Weel AE et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: Rotterdam study. Bone 2004; 34(1): 195–202. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2003.10.001>. Erratum in: Bone 2006; 38(4): 603.

**16.** Saadtop, Bohr HH. Alfacalcidol in prednisone treatment – A contolled study of effect on bone mineral content in lumbar spine, femoral neck and shaft. In: Abstracts. XIX European Symposium on Calcified Tissues. June 15–19, 1986, Stockholm, Sweden. Calcif Tissue Int 1986; 39(Suppl A): A58.

**17.** Verstraeten A, Dequeker J, Geusens P. Prevention of postmenopausal bone loss in rheumatoid arthritis patients. A two-year prospective study. Clin Exp Rheumatol 1989; 7(4): 351–358.

**18.** Yamada H. Long-term effect of alpha-hydroxy vitamin D, calcium and thiazide administration on glucocorticoid- induced osteoporosis. Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi 1989; 65(6): 603–614. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1507/endocrine1927.65.6_603>

**19.** Van Cleemput J, Daenen W, Geusens P et al. Prevention of bone loss in cardiac transplant recipients. Transplantation 1996; 61(10): 1495–1499. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890–199605270–00015>.

**20.** Lakatos P, Kiss L, Horvath C et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alphycalcidol. Z Rheumatol 2000; 59(Suppl 1): 48–52. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s003930070040>.

**21.** Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W et al. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. Osteoporos Int 1999; 9(1): 75–81. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s001980050118>.

**22.** Státní ústav pro kontrolu léčiv. Doporučení SÚKL týkající se bezpečnosti HRT: negativní poměr rizika a přínosu pro prevenci osteoporózy jako užití první volby.

**23.** Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al. Clinicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporosis Int 2014; 25(10): 2359–2381. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198–014–2794–2>.

**24.** Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al. Clinicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporosis Int 2014; 25(10): 2359–2381. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198–014–2794–2>.

**25.** Lindsay R, Scheele WH, Neer R et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. Arch Intern Med 2004; 164(18): 2024–2030. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.18.2024>.

**26.** Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature 2003; 423(6937): 337–342. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature01658>.

**27.** Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. JAMA 2004; 292(4): 490–495. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.4.490>.

**28.** Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclasts differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96(7): 3540–3545. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.96.7.3540>.

**29.** Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J et al. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. Am J Hum Genet 2001; 68(3): 577–589. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/318811>.

**30.** Hernandez P, Whitty C, Wardale RJ et al. New insights into the location and form of sclerostin. Biochem Biophys Res Commun 2014; 446(4): 1108–1113. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.03.079>.

**31.** Weidauer SE, Schmieder P, Beerbaum M et al. NMR structure of the Wnt modulator protein Sclerostin. Biochem Biophys Res Commun 2009; 380(1): 160–165. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.01.062>.

**32.** Van Bezooijen RL, Papapoulos SE, Hamdy NA et al. Control of bone formation by osteocytes? Lessons from the rare skeletal disorders sclerosteosis and van Buchem disease. BoneKEy-Osteovision 2005; 2(12): 33–38. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1138/20050189>.

**33.** Li X, Zhang Y, Kang H et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. J Biol Chem 2005; 280(20): 19883–19887. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M413274200>.

**34.** Ellies DL, Viviano B, McCarthy J et al. Bone density ligand, Sclerostin, directly interacts with LRP5 but not LRP5G171V to modulate Wnt activity. J Bone Miner Res 2006; 21(11): 1738–1749. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.060810>.

**35.** Bonewald LF. The amazing osteocyte. J Bone Miner Res 2011; 26(2): 229–238. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.320>.

**36.** Burgers TA, Williams BO. Regulation of Wnt/β-catenin signaling within and from osteocytes. Bone 2013; 54(2): 244–249. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2013.02.022>.

**37.** Bellido T, Saini V, Pajevic PD. Effects of PTH on osteocyte function. Bone 2013; 54(2): 250–257. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2012.09.016>.

**38.** Bellido T, Ali AA, Gubrij I et al. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. Endocrinology 2005; 146(11): 4577–4583. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/en.2005–0239>.

**39.** Robling AG, Niziolek PJ, Baldridge LA et al. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. J Biol Chem 2008; 283(9): 5866–5875. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M705092200>.

**40.** Appelman-Dijkstra NM; Papapoulos SE. Modulating Bone Resorption and Bone Formation in Opposite Directions in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Drugs 2015; 75(10): 1049–1058. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265–015–0417–7>.

**41.** Genetos DC, Yellowley CE, Loots GG. Prostaglandin E2 signals through PTGER2 to regulate sclerostin expression. PLoS ONE 2011; 6(3): e17772. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0017772>.

**42.** Walker EC, McGregor NE, Poulton IJ et al. Oncostatin M promotes bone formation independently of resorption when signaling through leukemia inhibitory factor receptor in mice. J Clin Invest 2010; 120(2): 582–592. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI40568>.

**43.** Gooi JH, Pompolo S, Karsdal MA et al. Calcitonin impairs the anabolic effect of PTH in young rats and stimulates expression of sclerostin by osteocytes. Bone 2010; 46(6): 1486–1497. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2010.02.018>.

**44.** Balemans W, Patel N, Ebeling M et al. Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease. J Med Genet 2002; 39(2): 91–97. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.39.2.91>.

**45.** Fosmoe RJ, Holm RS, Hildreth RC. Van Buchem's disease (hyperostosis corticalis generalisata familiaris). A case report. Radiology 1968; 90(4): 771–774. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/90.4.771>.

**46.** Balemans W, Ebeling M, Patel N et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). Hum Mol Genet 2001; 10(5): 537–543. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/10.5.537>.

**47.** Van Ness J. Scientists find 'bone mass gene' in South Africans suffering from inherited disease". Oshkosh Northwestern. Oshkosh, Wisconsin. Associated Press. 26 May 1999. p. B5. Retrieved 24 December 2018 – via Newspapers.com. Dostupné z WWW: <https://www.newspapers.com/article/the-oshkosh-northwestern-bone-mass-gene/26480491/>.

**48.** Li X, Ominsky MS, Warmington KS et al. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2009; 24(4): 578–88. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.081206>.

proLékaře.cz | 18.7.2025


**49.** Ominsky MS, Vlasseros F, Jolette J et al. Two doses of sclerostin antibody in cynomolgus monkeys increases bone formation, bone mineral density, and bone strength. J Bone Miner Res 2010; 25(5): 948–959. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.14>.

**50.** Padhi D, Jang G, Stouch B et al. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. J Bone Miner Res 2011; 26(1): 19–26. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.173>.

**51.** Reid IR. Osteoporosis treatment at ASBMR 2012. IBMS BoneKEy.

**52.** Recker RR, Benson CT, Matsumoto T et al. A randomized, double-blind phase 2 clinical trial of blosozumab, a sclerostin antibody, in postmenopausal women with low bone mineral density. J Bone Miner Res 2015; 30(2): 216–224. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2351>.

**53.** 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>.

**54.** 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: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708322>.

**55.** Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2017; 390(10102): 1585–1594. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/s0140–6736(17)31613–6>.

**56.** Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S et al. A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men with Osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103(9): 3183–3193. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2017–02163>.

**57.** Singh S, Dutta S, Khasbage S et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2022; 33(1): 1–12. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198–021–06095-y>.

**58.** Palla B, Anderson J, Miloro M et al. Romosozumab-associated medication-related osteonecrosis of the jaw. Oral Maxillofac Surg Cases 2023; 9(9): 100318. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.omsc.2023.100318>.

**59.** Evenity. SPC. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné z WWW: https://www.sukl.cz/leciva/em-romosozumab. [24–02–2024]

**60.** Pinkerton JAV, Aguirre FS, Blake J et al. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2017; 24(7): 728–753. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>.

**61.** Lello S, Capozzi A, Scambia G. The tissue-selective estrogen complex (bazedoxifene/conjugated estrogens) for the treatment of menopause. Int J Endocrinol 2017; 2017: 5064725. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/5064725>.

**62.** Cosman F. Long term treatment strategies for postmenopausal osteoporosis. Curr Opin Rheumatol 2018; 30(4): 420–426. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000509>.

**63.** Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM et al. Goal directed treatment for osteoporosis: a progress report from the ASBMR-NOR Working Group on goal-directed treatment for osteoporosis. J Bone Miner Res 2017; 32(1): 3–10. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3039>.

**64.** Cosman F, Cauley JA, Eastell R et al. Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: when is it reasonable to discontinue treatment? J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(12): 4546–4554.Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014–1971>.

**65.** Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report for a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 2016; 31(10): 1910. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2918>.

**66.** Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM et al. Goal directed treatment for osteoporosis: a progress report from the ASBMR-NOR Working Group on goal-directed treatment for osteoporosis. J Bone Miner Res 2017; 32(1): 3–10. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3039>.

**67.** Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. Osteoporos Int 2017; 28(6): 1765–1769. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198–017–3976–5>.

**68.** Van Geel TA, Huntjens KM, van den Bergh JP et al. Timing of subsequent fracture after an initial fracture. Curr Osteoporos Rep 2010; 8(3): 118–122. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11914–010–0023–2>.

**69.** Kanis J, Johansson H, Odén A et al. Characteristics of recurrent fractures. Osteoporos Int 2018; 29(8): 1747–1757. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198–018–4502–0>.

**70.** Balasubramanian A, Zhang J, Chen L et al. Risk of subsequent fractures after prior fracture among older women. Osteoporos Int 2019; 30(1): 79–92. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198–018–4732–1>.

**71.** Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD et al. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. J Bone Miner Res 2012; 27(3): 645–653. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1476>.

**72.** Cosman F, Krege JH, Looker AC et al. Spine fracture prevalence in a nationally representative sample og US women and men aged over 40 years: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013–2014. Osteoporos Int 2017; 28(6): 1857–1866. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198–017–3948–9>.

**73.** Lewiecki EM, Binkley N, Morgan SL et al. Best practices for dual-energy X-ray absorptiometry measurement and reporting: International Society for Clinical Densitometry Guidance. J Clin Densitom 2016; 19(2): 127–140. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2016.03.003>.

**74.** Camacho PM, Petak SM, Binkley N et al. American Association of Clinical Endokrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2016. Endocr Pract 2016; 22(Suppl 4):S1-S42. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4158/EP161435.GL>.

**75.** Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361(8): 756–765. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0809493>.

**76.** Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356(18): 1809–1822. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa067312>.

**77.** Black DM, Reid IR, Boonen S et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomised extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res 2012; 27(2): 243–254. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1494>.

**78.** Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV et al. Denosumab and teriparatide transition in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. Lancet 2015; 386(9999): 1147–1155. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(15)61120–5>.

**79.** Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB et al. Romosotumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a Randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2017; 390(10102): 1585–1594. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(17)31613–6>.

**80.** Brown JP. Antiresorptives: Safety Concerns-Clinical Perspective. Toxicol Phatol 2017; 45(7): 859–863. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0192623317737066>.

**81.** Cosman F, Kendler DL, Langdahl BL et al. Romosozumab and antiresorptive treatment: the importance of treatment sequence. Osteoporos Int 2022; 33(6): 1243–1256. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198–021–06174–0>.

proLékaře.cz | 18.7.2025



**82.** Paszty C, Turner CH, Robinson MK et al. Sclerostin: a gem from the genome leads to bone-building antibodies. J Bone Miner Res 2010; 25(9): 1897–1904. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1002/jbmr.161>.

**83.** Nusse R. Developmental biology. Making head or tail of Dickkopf. Nature 2001; 411(6835): 255–256. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1038/35077199>.

**84.** Yang XD, Jia XC, Corvalan JR et al. Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy. Crit Rev Oncol Hematol 2001;38(1): 17–23. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1016/s1040–8428(00)00134–7>.

**85.** Hsu CP, Maddox J, Block G et al. Influence of Renal Function on Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of a Single Dose of Romosozumab. J Clin Pharmacol 2022; 62(9): Dostupné z DOI: <http://doi 1132–1141. 10.1002/jcph.2050>.

**86.** Poole KES, Treece GM, Pearson RA et al. Romosozumab enhances vertebral bone structure in women with low bone density. J Bone Miner Res 2022; 37:2 56–264. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1002/jbmr.4465>.