

<sup>1</sup>Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju  
Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju  
Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije  
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

<sup>3</sup>Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu  
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka

## DENOSUMAB: RANK LIGAND INHIBICIJA - OD KLINIČKIH STUDIJA DO KLINIČKE PRIMJENE

## DENOSUMAB: RANK LIGAND INHIBITION - FROM CLINICAL STUDIES TO CLINICAL APPLICATION

Đurđica Babić-Naglić<sup>1</sup> ♦ Božidar Ćurković<sup>1</sup> ♦ Simeon Grazio<sup>2</sup> ♦ Srđan Novak<sup>3</sup>

Osteoporozna je češća u žena nego u muškaraca zbog povezanosti metabolizma kosti i razina estrogena. Estrogen inhibira razgradnju kosti, a smanjenja estrogena u žena u menopauzi dovodi do ubrzanog gubitka kosti. Estrogen utječe na koštani metabolizam putem reguliranja aktivnosti osteoklasta i osteoblasta. Jedinstveni signalizirajući sustav koji uključuje proteine RANK, RANKL i OPG prepoznat je kao molekularna veza između razina estrogena i resorpcije kosti putem osteoklasta. Otkriće signalizirajućeg sustava je unijelo revoluciju u razumijevanje patofiziologije više metaboličkih bolesti kostiju, uključujući postmenopauzalnu osteoporozu, idiopatsku hiperfosfatemiju i Pagetovu bolest.

Uravnoteženost OPG-a i RANKL-a presudna je za kontrolu aktivnosti osteoklasta i resorpcije kosti. RANKL stimulira formiranje, funkciju i opstanak osteoklasta na način da se veže RANK na površini osteoklasta i njihovih prekursora, a OPG je receptor-mamac koji inhibira aktivnost RANKL-a onemogućavajući njegovu interakciju s RANK-om (1).

Denosumab je humano monoklonsko protutitijelo (IgG2) koje s velikim afinitetom i specifičnošću cilja na RANKL i veže se s njim pa tako spriječava aktiviranje njegovog receptora RANK-a na površini prekursora osteoklasta i osteoklasta. Spriječavanje interakcije između RANKL-a i RANK-a inhibira stvaranje, djelovanje i preživljavanje osteoklasta i tako smanjuje resorpciju kosti u kortikalnoj i trabekularnoj kosti (2). Kroz opse-

žan program kliničkog razvoja uključujući četiri ispitivanja faze 3, denosumab je ocjenjivan u više od 10.000 žena s malom koštanom masom.

U FREEDOM ispitivanju faze 3 denosumaba vs placebo, primarni ishod bio je novi vertebralni prijelom nakon 36 mjeseci u postmenopauzalnih žena s osteoporozom (3). 3-godišnja učestalost novih vertebralnih prijeloma bila je 7,2% u placebo skupini u odnosu na 2,3% u skupini koja je primala denosumab, što predstavlja smanjenje relativnog rizika od 68% ( $P < 0,001$ ) te smanjenje apsolutnog rizika od 4,8% (3). U DECIDE ispitivanju faze 3 uspoređena je djelotvornost i neškodljivost dviju terapijskih opcija (denosumab vs alendronat) u trajanju od 12 mjeseci u postmenopauzalnih žena s malom koštanom masom i ograničenom ili bez izloženosti bisfosfonatima (4). Nakon 12 mjeseci, srednja postotna promjena BMD-a u usporedbi s početnim vrijednostima na cijelom kuku bila je 3,5% kod ispitanica liječenih denosumabom i 2,6% kod ispitanica liječenih alendronatom ( $P < 0,0001$ ) (4). STAND je jednogodišnje ispitivanje djelotvornost i neškodljivost u bolesnica koje prelaze s alendronata na denosumab u odnosu na održavanje terapije alendronatom (5). Prelazak s alendronata na denosumab rezultirao je većim povećanjem BMD-a na svim mjerenim mjestima (kuk-ukupno, lumbalna kralježnica, vrat bedrene kosti i distalna trećina radiusa) u odnosu na nastavak liječenja alendronatom (5).

**Ključne riječi:** osteoporozna, denosumab

### Literatura

1. Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:618-625.

2. Prolia® Sažetak opisa svojstava lijeka. GSK.

3. Cummings SR, San Martin J, McClung MR. et al. Denosumab for prevention of fractures in pos-

tmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-765.

4. Brown JP, Prince RL, Deal C. et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomi-

zed, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24:153-161.

5. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL. et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women Transitioning From Alendronate Therapy. *J Bone Miner Res* 2010;25:72-81.