

prostaty, u kterých je zvýšené riziko zlomenin následkem hormonální ablace (snižuje riziko zlomenin obratlů), a u dospělých s osteoporózou při dlouhodobé systémové léčbě glukokortikoidy se zvýšeným rizikem zlomenin (zvyšuje BMD, léčba delší než 2 roky ale nebyla hodnocena). Současná úhradová omezení jsou uvedena v tabulce 4.

Léčba postmenopauzálních žen s osteoporózou denosumabem po dobu 3 let (studie FREEDOM) vedla k významnému snížení rizika zlomenin obratlů (o 68 %), neobratlových zlomenin (o 40 %) a zlomenin v oblasti kyčle (o 20 %) (60). Incidence zlomenin zůstala na úrovni po 3 letech léčby i dalších 7 let léčby (61). Účinek denosumabu na BMD byl také zkoumán u mužů s osteoporózou oproti placebo a u pacientů s glukokortikoidy navozenou osteoporózou ve srovnání s léčbou risedronátem. Zvýšení BMD ve studii u mužů bylo podobné jako u žen po menopauze (62) a výraznější po denosumabu ve srovnání s risedronátem u pacientů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou (63). Chybí ale studie, které by prokazovaly snížení rizika zlomenin. Ve studii u mužů s karcinomem prostaty, kteří dostávali androgenní deprivaci terapii, ale léčba denosumabem po dobu 3 let zabránila zlomeninám obratlů ve srovnání s placebem (64).

Přerušení léčby denosumabem

Optimální celková délka léčby osteoporózy denosumabem nebyla stanovena a po 5–10 letech léčby je nezbytné individuálně zvažovat přínosy a potenciální rizika pokračující léčby. Přerušení léčby denosumabem je spojeno s rychlým úbytkem BMD, který může mít za následek vícečetné zlomeniny obratlů, zejména u pacientů s těžkou osteoporózou s prevalentní zlomeninou obratle (65). U žen, které utrpěly zlomeniny obratlů v prodloužené fázi studie FREEDOM, utrpělo 60,7 % vícečetné zlomeniny ve srovnání s 38,7 % žen, které přerušily placebo (65, 66). Mechanismy „rebound“ efektu po přerušení léčby denosumabem zatím nebyly zcela objasněny (67). Přerušení léčby denosumabem není doporučeno, pokud není zajištěna alternativní antiresorpční terapie. Doporučení European Calcified Tissue Society (ECTS) navrhuje provést DXA 6 měsíců od poslední injekce DMAB a zahájit léčbu BP (kys. zoledronová nebo alendronát) v případě, že předchozí léčba DMAB nepřesáhla 2,5 roku, a léčbu kys. zoledronovou v případě, že léčba DMAB byla delší než 2,5 roku (68). Kromě toho se doporučuje kontrolovat biochemický marker kostní resorpce CTX v séru za 3 a 6 měsíců od zahájení léčby alendronátem nebo kys. zoledronovou, aby bylo zajištěno, že aktivita kostní resorpce zůstává pod průměrem referenčního rozsahu pro premenopauzální ženy. Pokud se hladiny CTX zvýší nad průměr referenčního rozmezí, tak je doporučeno převést pacientku na léčbu kys. zoledronovou. Podobně, v případě nedostatečné odpovědi na kys. zoledronovou po 3 nebo 6 měsících, je doporučeno podat opakovanou infuzi kys. zoledronové. Pokud měření kostních markerů není možné, doporučuje se podat 2. infuzi kys. zoledronové 6 měsíců od první, u pacientů, kteří byli léčeni denosumabem déle než 2,5 roku. Opakované podání infuze kys. zoledronové v intervalech kratších než 1 rok ale t. č. nemá v ČR úhradu ze zdravotního pojištění. Alternativou by mohlo být opakované podání ibandronátu 3 mg i. v. v intervalech 3 měsíců, ale zatím chybí klinické studie.

Před zahájením léčby denosumabem je třeba pečlivě zvážit, zejména u mladších mužů a žen, zda je léčba dostatečně zdůvodněna. Každý pacient, který zahajuje léčbu denosumabem, by měl mít dlouhodobý personalizovaný plán léčby. Pacient by měl být dobře informován o tom, že léčba denosumabem nesmí být ukončena nebo odložena bez zajištění navazující antiresorpční léčby.

Nežádoucí účinky a bezpečnost léku

Denosumab je dobře snášen. U starších pacientů a u pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku přípravku upravovat. Léčba ale může způsobit nebo zhoršit hypokalcemii, a proto musí být hypokalcemie a případný nedostatek vitamínu D korigován před zahájením léčby. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo dialyzovaní pacienti jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku hypokalcemie. U těchto pacientů je obzvláště důležitý adekvátní přísun vápníku, vitamínu D a pravidelné sledování hladiny vápníku. Doporučuje se klinicky monitorovat hladinu vápníku před každou dávkou a u pacientů predisponovaných k hypokalcemii i do dvou týdnů po úvodní dávce. Pacientům je třeba doporučit, aby hlásili příznaky hypokalcemie. Denosumab byl vzácně spojován s hypersenzitivní reakcí, včetně výskytu angioedému, multiformního erytému a dermatitidy. U postmenopauzálních žen léčených denosumabem byl zaznamenán vyšší výskyt závažných infekcí (např. erysipelu); neobjevil se ale žádný jasný vztah k délce expozice denosumabem (69). U pacientů s narušeným imunitním systémem a při současné léčbě imunosupresivy je doporučena opatrnost vzhledem k nedostatku informací a možnému zvýšenému riziku závažných infekčních onemocnění (70). Denosumab se nemá používat u dětí ve věku do 18 let z důvodu bezpečnostních obav souvisejících se závažnou hyperkalcemií a potenciální inhibicí růstu kostí a nedostatečným prožezáváním zubů. Hyperkalcemie na konci aplikačního intervalu se může vyskytnout i u dospělých pacientů a je nezbytné vyloučit případnou asymptomatickou primární hyperparatyreózu.

Vzácné nežádoucí účinky dlouhodobé léčby BP a denosumabem

Osteonekróza čelisti (ONJ) a atypické zlomeniny femuru (AFF), převážně v subtrochanterické a diafyzární oblasti diafýzy femuru, se vyskytují jen velmi vzácně u pacientů léčených aminobisfosfonáty nebo denosumabem v dávkování užívaném pro léčbu osteoporózy. Charakteristiky ONJ a AFF jsou uvedeny v tabulce 5. Při diskuzi o riziku ONJ a AFF s vysoce rizikovými pacienty je důležité objasnit, že riziko zlomenin spojené s neléčením daleko převyšuje riziko těchto neobvyklých nežádoucích účinků léčby (71). Rizikové faktory pro ONJ zahrnují špatnou ústní hygienu, zubní onemocnění, zubní zákroky, kouření, onkologické onemocnění a chemoterapii a/nebo terapii glukokortikoidy. Incidence ONJ je podstatně vyšší s vyššími dávkami BP nebo denosumabu které se používají k léčbě pacientů s metastázami do skeletu. Osteonekróza zevního zvukovodu po léčbě bisfosfonáty byla popsána velmi vzácně v kazuistikách u pacientů s ušními příznaky včetně chronických ušních infekcí. Mezi možné rizikové faktory patří užívání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako