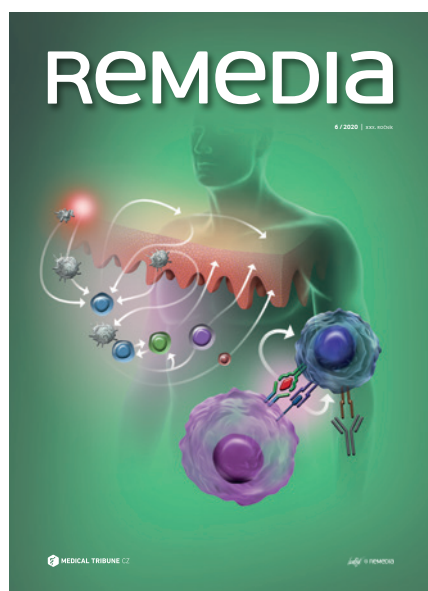


REMEDIA

reprint

Denosumab v první linii léčby osteoporózy

Doc. MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D.



Remedia 2020; 30: 645–649

Redakční rada

Prof. MUDr. Jan Bultas, CSc., (předseda)

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Prof. MUDr. Jaromír Aštl, CSc.

Klinika ORL 3. LF UK a ÚVN Praha

Prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc., MBA

Ústav imunologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Doc. MUDr. Olga Džupová, Ph.D.

Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí
3. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

PharmDr. Pavel Grodza

Lékárna Panacea, Příbor

MUDr. Zdeněk Hamouz

Ordinace praktického lékaře pro dospělé, Chomutov

Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

Dermatovenerologická klinika 2. LF UK
a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Doc. MUDr. Iva Holmerová, Ph.D.

Gerontologické centrum, Praha

Prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Pavel Chrobák

Research Associate Centre de recherche du CHUM
et Institut du Cancer de Montréal, Kanada

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

I. interní klinika 1. LF UK a VFN, ÚHK, Praha

Doc. PharmDr. Peter Kollár, Ph.D.

Ústav farmakologie a toxikologie FaF MU, Brno

MUDr. Ivana Krajsová, MBA

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Milan Křiška, DrSc.

Farmakologický ústav LF UK, Bratislava

MUDr. Petr Křepelka, Ph.D.

Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

Prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Doc. PharmDr. Kateřina Kubová, Ph.D.

Ústav farmaceutické technologie FaF MU, Brno

Prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Prof. MUDr. Klára Látalová, Ph.D.

Klinika psychiatrie FN Olomouc

PharmDr. Alena Linhartová

Oddělení klinické farmacie,
Lékárna Thomayerovy nemocnice, Praha

Prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

Oddělení IBD, Klinické centrum ISCARÉ I.V.F., Praha

Prof. MUDr. Jiřina Martínková, CSc.

Ústav farmakologie LF UK, Hradec Králové

MUDr. Michaela Matoušková

Urocentrum Praha

Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

Revmatologický ústav, Praha

Prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

Centrum diabetologie IKEM, Praha

PharmDr. Josef Suchopár

DrugAgency, a.s., Praha

MUDr. Vladimír Šigel, Ph.D., MBA

Privátní zubní praxe, Praha

Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, MBA

I. interní klinika – kardiologická FN Olomouc

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FASN

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Katedra sociální a klinické farmacie FaF UK, Hradec Králové

Prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Masarykův onkologický ústav, Brno

Prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha



Vydavatel



MEDICAL TRIBUNE CZ

MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o., IČ: 26158299, DIČ: CZ26158299,

Radlická 37/901, 150 00 Praha 5, Czech Republic

e-mail: remedia@remedia.cz / tel.: +420 224 916 916

Šéfredaktorka odborné redakce

PhDr. Nikola Homolová Richtrová, Ph.D.,

tel.: +420 731 300 901, e-mail: richtrova@tribune.cz

Odborná a jazyková redakce

PharmDr. Kateřina Viktorová, e-mail: tuha@remedia.cz

Mgr. Dagmar Fousková, e-mail: fouskova@remedia.cz

Grafická úprava a obálka

David Weil, Petr Tkadlec, Barbara Fléglová, Ivan Hořejší

Reklama a marketing

Martin Tomsa, tel.: +420 724 590 258, e-mail: tomsa@tribune.cz

Senior konzultant

MUDr. Marta Šimůnková

Předplatné

Celoroční poplatek včetně poštovního a DPH činí 600 Kč. Pro předplatitele ze Slovenské republiky činí celoroční poplatek včetně poštovního 26,90 eura. V ceně předplatného získáváte šestkrát ročně periodikum, suplementa (speciální vydání) a plný přístup ke všem aktuálním článkům v online verzi na www.remedia.cz. Faktury na předplatné jsou na každý další rok zasílány automaticky. Časopis si můžete objednat registrací nového čtenáře na www.remedia.cz, e-mailem na remedia@remedia.cz, telefonicky na číslo (+420) 224 916 916 nebo písemně na adrese redakce. Distribuce: Česká pošta, s. p., na základě smlouvy č. 154/2004. Předplatné ČR: POSTSERVIS – tel.: 800 300 302, e-mail: postabo.prstc@cpost.cz. Předplatné a distribuce SR: L. K. Permanent, spol. s r.o., tel.: (+421) 249 111 201, e-mail: skardova@lkpermanent.sk.

REMEDIA Dvuměsíčník pro lékaře a farmaceuty zaměřený na farmakoterapii. V rámci postgraduálního vzdělávání se snaží přispívat k udržení a zvyšování odborných znalostí ve všech oblastech farmakoterapie se zaměřením na bezpečné a racionální používání léčiv a terapeutických postupů v praxi. Vychází od roku 1991. Časopis je strukturován do stálých rubrik. Čtenářům předkládá aktuální informace v souladu se současnými poznatky, které jsou zpracovávány našimi předními odborníky v dané problematice. Oživení článků dobrou grafickou úpravou doprovodných schémat patří k tradici časopisu. Zárukou objektivitu příspěvků je dvojité nezávislé recenzní řízení.

Časopis Remedia je indexován v Bibliographia Medica Českoslovac a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR.

Copyright: © 2020 Nakladatelství a vydavatelství MEDICAL TRIBUNE CZ. Žádná část z obsahu tohoto časopisu, reprintu, suplementa nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv. Ke zhotovování a zasílání kopií stránek či jednotlivých článků je oprávněna pouze redakce časopisu. Redakce při grafickém zpracování využívá podklady ze shutterstock.com. Registrováno u Ministerstva kultury ČR pod číslem MK ČR E 5372. ISSN 0862-8947 (print), ISSN 2336-3541 (online)

A bimonthly journal for physicians and pharmacists focusing on pharmacotherapy. Within the field of postgraduate education, it strives to maintain and improve expert knowledge relating to all aspects of pharmacotherapy with emphasis on the safe and rational use of drugs and on therapeutic approaches in practice. It has been published since 1991. The journal is structured into regular sections. It provides readers with up to date and state of the art information as presented by leading experts in the respective areas. Articles are traditionally enhanced by high standard graphics and page layout. Independent peer reviews guarantee the scientific quality of the contributions.

The journal is indexed in the Bibliographia Medica Českoslovac and the List of Peer-Reviewed Non-Impacted Periodicals Published in the Czech Republic.

Copyright: © 2020 MEDICAL TRIBUNE CZ Publishers and Editors. No part of this journal, reprint or supplement may be reproduced for further distribution in any form or by any means, mechanical or electronic, including photocopying, recording or storage on a retrieval system without prior written permission of the copyright owner. Only the editors are authorized to produce and distribute hard copies of separate pages or articles. Registered at the Ministry of culture of the Czech Republic under No. MK ČR E 5372. ISSN 0862-8947 (print), ISSN 2336-3541 (online)

Denosumab v první linii léčby osteoporózy



Doc. MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D.

Interní klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

Souhrn

Brunerová L. *Denosumab v první linii léčby osteoporózy*. Remedica 2020; 30: 645–649.

Od 1. dubna 2020 došlo v České republice změnou úhradové vyhlášky k posunutí denosumabu do první linie léčby osteoporózy u pacientů starších 70 let. Při rozhodování o optimálním typu léčby osteoporózy v první linii a volbě mezi denosumabem a bisfosfonáty je třeba zvážit specifické kontraindikace a toleranci léčby zásadně ovlivňující adherenci (riziko fraktur i mortalitu). V předkládaném textu jsou všechny tyto faktory diskutovány. Zároveň je porovnána účinnost obou těchto léčebných strategií na denzitu kostního minerálu, riziko fraktur, riziko závažných nežádoucích účinků, srovnávána je rovněž adherence k léčbě a zmíněny faktory, které adherenci a perzistenci ovlivňují. V závěru je uvedeno současné doporučení stran délky léčby a naznačeny možné denzitometrické terapeutické cíle.

Klíčová slova: osteoporóza – léčba první linie – denosumab – bisfosfonáty – účinnost – bezpečnost – adherence k léčbě.

Summary

Brunerová L. *Denosumab in the first-line treatment of osteoporosis*. Remedica 2020; 30: 645–649.

In the Czech Republic, denosumab has been approved as the first-line anti-osteoporotic treatment in patients older than 70 years since April 1, 2020. While choosing optimal anti-osteoporotic treatment in the first line (denosumab or bisphosphonates), it is essential to consider specific contraindications and tolerance (with great impact on adherence, thus the fracture and even mortality risk). All these factors are discussed, as well as the comparison of efficacy (BMD increase, reduction of fracture risk, risk of serious adverse events), adherence and persistence to treatment are provided. At the end, current expert recommendation is commented and possible densitometry therapeutic goals are suggested.

Key words: osteoporosis – first-line treatment – denosumab – bisphosphonates – efficacy – safety – adherence to treatment.

Úvod

Denosumab představuje první biologikum v léčbě osteoporózy s unikátním mechanismem účinku zasahujícím do kaskády aktivace osteoklastů (vazbou na ligand receptoru pro aktivovaný nukleární faktor kappa B [RANKL] zabrání aktivaci osteoklastů a následné osteoresorpci). Jedná se o lidskou monoklonální protilátku IgG₂ indikovanou pro léčbu osteoporózy u postmenopauzálních žen a mužů, dále u pacientů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou a u mužů s karcinomem prostaty, u nichž hormonální léčba vede k úbytku kostní hmoty. V indikaci osteoporózy je denosumab aplikován subkutánně v intervalu šesti měsíců [1].

Od 1. dubna 2020 se změnila úhradová kritéria denosumabu v České republice. K původní úhradě u postmenopauzálních žen a u mužů s denzitometricky prokázanou osteoporózou (s T skóre kostní denzity -2,5 až -4,0 směrodatné odchylky) po osteoporotické fraktuře či při dokumentované neúčinnosti, kontraindikaci nebo nesnášenlivosti bisfosfonátů přibyl nové kritérium – dosažení věku 70 let. Tím se tedy denosumab dostává (byť ve vyšší věkové kategorii) do první léčebné linie [2].

Desetiletá data

Pro denosumab máme v současné době k dispozici již i desetiletá data z extenze registrační studie FREEDOM, v níž pacientky z původního tříletého placebem kontrolovaného klinického hodnocení buď pokračovaly v léčbě denosumabem po dobu dalších sedmi let, nebo byly z placeba po třech letech na období následujících sedmi let na terapii denosumabem převedeny. Tato rozšířená studie prokázala setrvalě nízký výskyt všech sledovaných fraktur u pacientek s pokračující léčbou denosumabem a významné snížení rizika rozvoje fraktur u pacientek převedených na denosumab [3].

Nejlepší informace o přínosech a rizicích dlouhodobé léčby získáváme z dlouhodobých studií kontrolovaných

placebem, ovšem jakmile se účinnost léčebného postupu prokázala v kratší studii, není možné uvedená hodnocení z etických a praktických důvodů provádět. Proto byla pro extenzi původního registračního klinického sledování FIT s alendronátem – studií FLEX [4] – vyvinuta speciální statistická metoda, tzv. metoda dvojčat, která byla následně použita i pro denosumab (extenze studie FREEDOM [5]). Jednoduše lze metodu popsat následně: pro každého účastníka v dlouhodobé studii bylo vytvořeno virtuální dvojče s identickými vstupními charakteristikami a délkou sledování. Očekávané výskyty fraktur u virtuálních dvojčat byly kalkulovány pomocí Poissonova modelu při použití vstupních prediktorů (věk, body mass index, anamnéza fraktur, T skóre bederní páteře a proximálního femuru, kouření) [5]. Fraktury byly hodnoceny jako klinické (nonvertebrální a klinicky evidentní vertebrální), hlavní osteoporotické (klinicky evidentní fraktura obratle, předloktí, proximálního femuru či humeru), vertebrální (radiografické) a nonvertebrální. Odhadnutý výskyt fraktur ve skupině virtuálního placeba a pozorovaný výskyt fraktur u pacientek dlouhodobě exponovaných denosumabu na 100 000 pacientoroků činil pro klinické zlomeniny 3 180 vs. 1 777, pro hlavní osteoporotické zlomeniny 2 699 vs. 1 525, pro vertebrální zlomeniny 1 879 vs. 901 a pro nonvertebrální zlomeniny 2 924 vs. 1 528. Obdobným způsobem byl zpracován rovněž výskyt obávaných závažných nežádoucích účinků – atypické zlomeniny femuru (AFF) a osteonekrózy čelisti (ONJ) -, jenž zahrnoval pět případů, respektive 35 případů na 100 000 pacientoroků. Autoři

Doc. MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D.

Interní klinika FNKV a 3. LF UK
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
e-mail: brunerova@seznam.cz

na základě poměru počtu klinických fraktur, jimž bylo léčbou zabráněno (odhad fraktur v placebové skupině – pozorovaný výskyt fraktur při terapii denosumabem/100 000 pacientorků), k počtu pozorovaných AFF či ONJ (při léčbě denosumabem, v placebové skupině byla kalkulována 0) také spočítali skeletální poměr přínosu a rizika léčby denosumabem, který činil 281 pro AFF a 40 pro ONJ. Na základě uvedené analýzy lze uzavřít, že desetiletý skeletální poměr přínosu a rizika skóruje pro denosumab.

Rozhodování v první léčebné linii

V současné době se tedy v první léčebné linii rozhodujeme u pacientů starších 70 let, zda zvolíme denosumab, či bisfosfonáty. Při rozhodovacím procesu musíme zvážit několik faktorů.

Indikace – denzitometricky prokázána osteoporóza – je u naprosté většiny našich pacientů (obvykle pacientek) splněna pro obě skupiny, tedy pro denosumab (v tomto případě je z hlediska úhrady třeba splnit věkové kritérium či přítomnost fraktury) [1] i bisfosfonáty [6-9].

Problém může nastat při hodnocení kontraindikací. Zatímco hypokalcemie a přecitlivělost jako kontraindikace platí pro obě skupiny, podávání všech bisfosfonátů je limitováno stupněm renální funkce. Používání bisfosfonátů není doporučeno při clearance kreatininu nižší než 30-35 ml/min [6-9], denosumab lze předepisovat pacientům zcela bez ohledu na stupeň renální funkce, resp. tíži chronického onemocnění ledvin (tj. stupně 1-5), a to včetně dialyzovaných nemocných s určitou opatrností vzhledem k možnému riziku rozvoje hypokalcemie. U perorálních bisfosfonátů je navíc třeba počkat po výskytu onemocnění jícnu a ověřit, zda je pacient schopen vydržet alespoň 30 minut ve vzpřímené poloze [6,7,9].

Zásadní rozdíl je však v toleranci. Zatímco denosumab je obvykle velmi dobře snášen, s nízkým výskytem nežádoucích účinků, podávání bisfosfonátů (zvláště perorálních) je spojeno s častějším vznikem nezávažných nežádoucích účinků, zejména gastrointestinálních (horní dyspeptický syndrom), podávání perorálních i intravenózních bisfosfonátů pak s tzv. flu-like syndromem (chřipkovými příznaky po užití) [6-9]. Z několika studií s denosumabem vyplynulo podezření na možné vyšší riziko rozvoje infekcí močových cest. Recentně publikovaná metaanalýza zahrnující data z 33 studií však neprokázala zvýšené riziko jakékoliv infekce při léčbě denosumabem ve srovnání s jakýmkoliv komparátorem (relativní riziko [RR] 1,03; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,99-1,06) ani zvýšené riziko úmrtí v souvislosti s infekcí (RR 0,50; 95% CI 0,20-1,23) či zvýšené riziko rozvoje sepse (RR 0,50; 95% CI 0,17-1,45) [10].

Výskyt závažných nežádoucích účinků v podobě AFF a ONJ, které jsou obávanou, naštěstí však velmi vzácnou komplikací především dlouhodobé anti-resorpční léčby, je v zásadě srovnatelný u bisfosfonátů i denosumabu [11].

Pravděpodobně kombinace častějšího výskytu nezávažných, leč pro pacienta obtěžujících nežádoucích účinků s pravidelným týdenním (případně měsíčním) rituálem při užívání perorálních bisfosfonátů vede k výrazně nižší adhezenci k léčbě ve srovnání s denosumabem. Například ve zkřížené uspořádané dvouleté studii DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction), v níž randomizovali 250 postmenopauzálních žen s osteoporózou k roční léčbě denosumabem a k následné roční léčbě alendronátem či *vice versa*, byla terapie denosumabem spojena s významně nižší non-adherencí ve srovnání s alendronátem (11,9 % vs. 23,4 % první rok a 7,5 % vs. 36,5 % druhý rok), přičemž adherence byla definována jako

aplikace injekce denosumabu po šesti měsících, resp. užití více než 80 % předepsaných tablet alendronátu. Poměry rizik pro non-adherenci a non-perzistenci, s definicí perzistence jako dvě dávky denosumabu během roku a více než dvě dávky alendronátu v posledním měsíci s dokončením léčby, statisticky významně favorizovaly denosumab ($p < 0,05$). Většina pacientů (92,4 %) preferovala injekční léčbu [12].

Rozsáhlá britská studie s více než 72 000 pacientkami srovnávala adherenci a perzistenci různých typů antiosteoporotické léčby (denosumab, intravenózní a perorální bisfosfonáty, selektivní modulatory estrogenových receptorů, stroncium, parathormon). Perzistence v léčbě denosumabem za 24 měsíců činila 64 % ve srovnání s 23 %, resp. 24 % u perorálních/intravenózních bisfosfonátů [13].

Obdobně větší adherenci a perzistenci při léčbě denosumabem ve srovnání s perorálními bisfosfonáty prokázala rozsáhlá metaanalýza [14]. Současně potvrdila nákladovou efektivitu (či dokonce šetření nákladů) u pacientů starších 75 let, u pacientů s anamnézou fraktur, s nižším T skóre a s četnějšími rizikovými faktory zlomenin, kteří byli léčeni denosumabem (ve srovnání s bisfosfonáty).

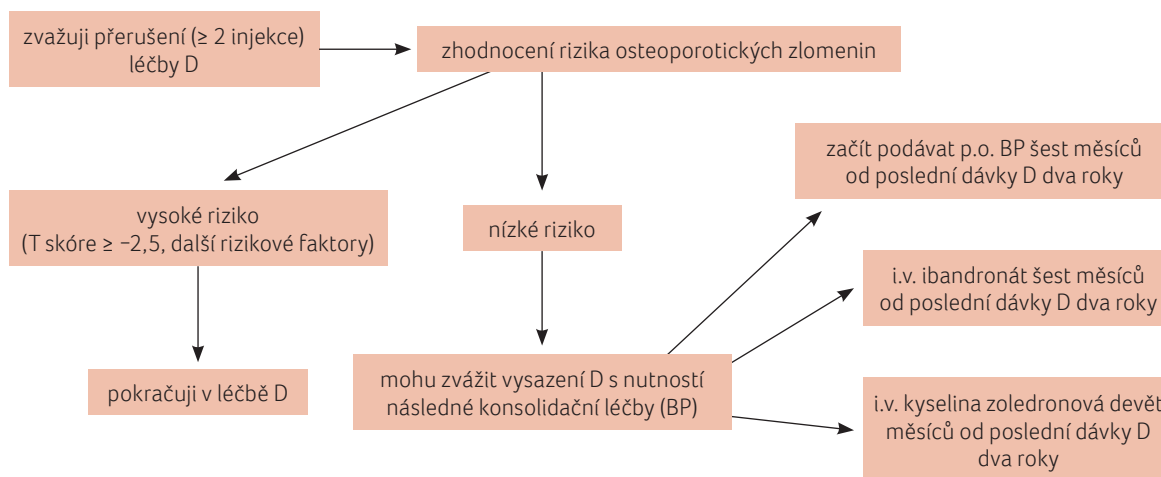
Na lepší adherenci se jistě podílí to, že pacient vnímá léčbu jako nutnou, méně se jí obává a dává jí přednost. Denosumab ve srovnání s alendronátem byl pacienty vnímán jako léčba nutnější, vyvolávající menší obavy a výrazně více preferovaná [12,15].

Adherence neznamená pouze to, jak přesně dle doporučení pacient léčbu užívá. Máme k dispozici studie, které prokázaly, že lepší adherence k antiosteoporotické léčbě je spojena s nižší mortalitou. Vztahem mezi antiosteoporotickou léčbou a mortalitou se zabývala např. rozsáhlá tchajwanská studie s více než 13 000 pacienty staršími 65 let. Studie ukázala, že roční, tříletá a pětiletá mortalita byla významně nižší u pacientů, kteří byli s osteoporózou léčeni, ve srovnání s pacienty bez léčby (RR celkové mortality léčené skupiny 0,63; 95% CI 0,58-0,68; $p < 0,0001$). Při porovnání léčených pacientů (s dobrou versus špatnou adherencí) bylo riziko celkové mortality významně nižší u nemocných s dobrou adherencí (poměr rizik [HR] 0,41; 95% CI 0,32-0,51; $p < 0,0001$). Mortalita neléčených prakticky odpovídala mortalitě pacientů sice léčených, ovšem s nedostatečnou adherencí [16].

Profesor Lakatos publikoval velmi zajímavá maďarská celonárodní data cílená na vztah mezi compliance s antiosteoporotickou léčbou a rizikem fraktury. Obecně měli pacienti s dobrou compliance o 43 % nižší riziko fraktury ve srovnání s pacienty s non-compliance. Nemocní, kteří dobře adherovali k injekční antiosteoporotické léčbě, měli riziko fraktury nižší dokonce o 56 % (pacienti s perorální léčbou o 40 %) [17].

U denosumabu je optimální z hlediska léčebného efektu dodržovat doporučené intervaly mezi jednotlivými dávkami (tj. šest měsíců), jak potvrdila recentně publikovaná práce [18]. V této studii byl za dobrou adherenci označen interval mezi injekcemi ≤ 7 měsíců. Pokud byl denosumab podáván v delších intervalech, došlo k významně menšímu vzestupu denzity kostního minerálu (bone mineral density, BMD) v oblasti bederní páteře i proximálního femuru.

Srovnáváme-li denosumab a bisfosfonáty, nelze se vyhnout klíčové otázce, která ze dvou anti-resorpčních léčebných strategií je účinnější na zvýšení BMD a v redukci rizika fraktur. Na toto téma byla recentně publikována metaanalýza 10 relevantních studií zahrnující 5 361 pacientů. Denosumab zvýšil BMD ve srovnání s bisfosfonáty o 1-1,4 % ve všech vyšetřovaných lokalizacích (bederní páteř, celkový proximální femur, krček; vše $p < 0,001$) za 12 měsíců i za 24 měsíců (rozdíl vzestu-



OBR. 1 Algoritmus péče o pacienty po přerušení léčby denosumabem; podle [25] – Bayer, et al., 2018.

BP – bisfosfonáty; D – denosumab; i.v. – intravenózně; p.o. – perorálně

pu 1,19–1,74 %; $p < 0,001$). Rozdíl ve výskytu fraktur byl po roce léčby nevýznamný ve všech relevantních studiích, po 24 měsících vedla terapie denosumabem v jedné studii ke statisticky významně nižšímu výskytu osteoporotických fraktur (ve srovnání s alendronátem; RR 0,51; 95% CI 0,27–0,97). K definitivní odpovědi, hlavně na otázku rozdílu v redukci fraktur, bude však třeba delších a rozsáhlejších studií [19].

Denzitometrické cíle léčby

Dosud nedeřešeným a stále diskutovaným tématem s malou oporou v evidenci jsou denzitometrické cíle léčby osteoporózy, které by byly spojeny s nižším rizikem výskytu fraktur. Pracovní skupina American Society for Bone and Mineral Research and the United States National Osteoporosis Foundation (ASBMR-NOF) doporučovala dosažení T skóre více než $-2,5$ [20]. Autorský kolektiv pod vedením profesora Ferrariho analyzoval data ze studie FREEDOM a z její sedmileté extenze. Incidence nonvertebrálních fraktur byla nižší u žen, které při léčbě dospěly k vyššímu T skóre s dosažením plateau mezi -2 a $-1,5$, nezávisle na věku a prevalentních vertebrálních frakturách. Vyššího T skóre po léčbě snáze dosáhly ženy s vyšší vstupní hodnotou. Studie podporuje stanovení konkrétních denzitometrických cílů při léčbě denosumabem, neboť terapií dosažené T skóre představuje silný indikátor rizika zlomenin [21].

Délka léčby

Zásadní rozdíl mezi denosumabem a bisfosfonáty je také v délce léčby. Ačkoliv máme u denosumabu i bisfosfonátů

k dispozici desetiletá data, bisfosfonáty podáváme obvykle 3–5 let a poté – vzhledem k mechanismu účinku – tuto léčbu přerušujeme (tzv. drug holiday) za pokračující substituce vápníku a vitamínu D a klinické a denzitometrické monitorace pacienta [22]. Denosumab se ve srovnání s bisfosfonáty v kosti nedeponuje a 12–18 měsíců po přerušení léčby dochází k významnému vzestupu kostní remodelace s rizikem poklesu BMD a nárůstu počtu mnohočetných vertebrálních fraktur (především u jedinců s prevalentní zlomeninou těla obratle) [23]. Léčba denosumabem by proto měla být dlouhodobá. Pokud je z nějakého důvodu nutné léčbu přerušit, ukazují výsledky menších studií na nezbytnost navázání léčby bisfosfonáty (sekvenční neboli konsolidační terapie [24]). Společnost pro metabolická onemocnění skeletu navrhla algoritmus péče o tyto pacienty (**obr. 1**) [25].

Závěr

Dle současně nastavené úhrady v první linii léčby osteoporózy zvažujeme, zda podávat bisfosfonáty, či denosumab (u osob nad 70 let). V rámci rozhodovacího procesu bychom měli vzít v úvahu indikace, kontraindikace a toleranci léčby, která zásadním způsobem ovlivňuje adherenci s jasným vlivem na prognózu pacienta. Zatímco účinnost denosumabu a bisfosfonátů je minimálně srovnatelná (s náznakem lepší efektivity denosumabu), minimální kontraindikace a významně vyšší adherence k léčbě favorizují denosumab. Zásadně odlišná je však délka léčby vyplývající z mechanismu účinku – v případě denosumabu dlouhodobá s nutností konsolidační léčby po přerušení ve srovnání s drug holiday u bisfosfonátů.

Literatura

- [1] SPC Prolia. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prolia-epar-product-information_cs.pdf [navštíveno 15. 11. 2020]
- [2] Prolia. Informace o úhradě. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0167653&tab=prices> [navštíveno 15. 11. 2020]
- [3] Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 513–523.
- [4] Vittinghoff E, McCulloch CE, Woo C, Cummings SR. Estimating long-term effects of treatment from placebo-controlled trials with an extension period, using virtual twins. *Statist Med* 2010; 29: 1127–1136.
- [5] Ferrari S, Lewiecki EM, Butler PW, et al. Favorable skeletal benefit/risk of long-term denosumab therapy: A virtual-twin analysis of fractures prevented relative to skeletal safety events observed. *Bone* 2020; 134: 115287.
- [6] SPC Fosamax. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/foamax-70-mg-1x-tydne-spc.pdf> [navštíveno 15. 11. 2020]
- [7] SPC Bonviva. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bonviva-epar-product-information_cs.pdf [navštíveno 15. 11. 2020]
- [8] SPC Aclasta. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aclasta-epar-product-information_cs.pdf [navštíveno 15. 11. 2020]
- [9] SPC Risendros. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/risendros-spc.pdf> [navštíveno 15. 11. 2020]
- [10] Diker-Cohen T, Rosenberg D, Avni T, et al. Risk for Infections During Treatment With Denosumab for Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 1641–1658.

- [11] Chandran T, Venkatachalam I. Efficacy and safety of denosumab compared to bisphosphonates in improving bone strength in postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Singapore Med J* 2019; 60: 364–378.
- [12] Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang E, et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2012; 23: 317–326.
- [13] Morley J, Moayyeri A, Ali L, et al. Persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Osteoporos Int* 2020; 31: 533–545.
- [14] Morizio P, Burkhart JJ, Ozawa S. Denosumab: A Unique Perspective on Adherence and Cost-effectiveness Compared With Oral Bisphosphonates in Osteoporosis Patients. *Ann Pharmacother* 2018; 52: 1031–1041.
- [15] Kendler D, Chines A, Clark P, et al. Bone Mineral Density After Transitioning From Denosumab to Alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: e255–e264.
- [16] Yu S, Cheng JS, Chen YC, et al. Adherence to anti-osteoporosis medication associated with lower mortality following hip fracture in older adults: a nationwide propensity score-matched cohort study. *BMC Geriatr* 2019; 19: 290.
- [17] Lakatos P, Toth E, Kovács E, et al. Compliance Protects Against Fracture in Postmenopausal Women with Osteoporosis in Hungary. *ECCEO* 2013. Dostupné na: <https://www.researchgate.net/publication/267024248> [navštíveno 15. 11. 2020]
- [18] Lyu H, Zhao SS, Yoshida K, et al. Delayed Denosumab Injections and Bone Mineral Density Response: An Electronic Health Record-based Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 1435–1444.
- [19] Lyu H, Jundi B, Xu C, et al. Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 1753–1765.
- [20] Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM, et al. Goal-Directed Treatment for Osteoporosis: A Progress Report From the ASBMR-NOF Working Group on Goal-Directed Treatment for Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 3–10.
- [21] Ferrari S, Libanati C, Lin CJF, et al. Relationship Between Bone Mineral Density T-Score and Nonvertebral Fracture Risk Over 10 Years of Denosumab Treatment. *J Bone Miner Res* 2019; 34: 1033–1040.
- [22] Rosa J, Palička V, Horák P, et al. Neúčinnost a selhání léčby osteoporózy. Stanovisko SMOS. *Osteolog Bull* 2017; 2: 51–55.
- [23] Popp AW, Zysset PK, Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab – from clinic and biomechanics. *Osteoporos Int* 2016; 27: 1917–1921.
- [24] Horne AM, Mihov B, Reid IR. Bone loss after romosozumab/denosumab: Effects of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 2018; 103: 55–61.
- [25] Bayer M, Horák P, Palička V, et al. Dlouhodobá léčba denosumabem a její přerušení: odborné stanovisko pracovní skupiny SMOS ČLS JEP. *Clin Osteol* 2018; 23: 32–37.

Od věku 70 let hrazeno již v 1. linii

(i bez předchozí zlomeniny
či předchozího předléčení bisfosfonáty)¹

Pomozte jí udržet soběstačnost, chraňte její kosti přípravkem **Prolia!**



¹ Rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv
sp. zn. SUKLS62864/2019 z 3.3.2020

**prolia**
denosumab

Zkrácená informace o přípravku PROLIA

Název přípravku: Prolia 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje denosumabum 60 mg v 1 ml roztoku (60 mg/ml).

Léková forma: Injekční roztok (injekce). **Terapeutické indikace:** Léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen a u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin. U postmenopauzálních žen Prolia významně snižuje riziko zlomenin obratlů, nevertebrálních zlomenin a zlomenin celkového proximálního femuru. Léčba úbytku kostní hmoty vzniklého následkem hormonální ablace u mužů trpících rakovinou prostaty, u kterých je riziko vzniku zlomenin zvýšené. U mužů s rakovinou prostaty, léčených hormonální ablací, Prolia významně snižuje riziko zlomenin obratlů. Léčba úbytku kostní hmoty spojeného s dlouhodobou systémovou léčbou glukokortikoidy u dospělých pacientů se zvýšeným rizikem zlomenin. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka denosumabu je 60 mg podávána jednorázovou podkožní injekcí jednou za 6 měsíců do stehna, břicha nebo vnější části paže. Pacienti léčení přípravkem Prolia mají dostat příbalovou informaci a informační kartu pacienta. Optimální celková délka antiresorpční léčby osteoporózy (včetně denosumabu a bisfosfonátů) nebyla stanovena. **Porucha funkce ledvin a starší pacienti (≥ 65let):** není třeba dávku přípravku upravovat. U pacientů s dlouhodobou systémovou léčbou glukokortikoidy a s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min) nejsou k dispozici žádné údaje. **Porucha funkce jater:** bezpečnost a účinnost denosumabu nebyla studována. **Pediatrická populace:** přípravek se nedoporučuje podávat pacientům do 18 let věku, neboť bezpečnost a účinnost u těchto pacientů nebyla dosud stanovena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Hypokalémie. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. U všech pacientů je důležitý dostatečný příjem vápníku a vitamínu D. Je důležité identifikovat pacienty s rizikem hypokalémie. Pacientům je třeba doporučit, aby hlásili příznaky hypokalémie. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (Cr_{cl} < 30 ml/min) nebo dialyzovaní pacienti jsou vystaveni vyššímu riziku hypokalémie. Souběžná léčba glukokortikoidy je dalším rizikovým faktorem hypokalémie. Mohou se vyskytnout kožní infekce (flegmóna) vyžadující hospitalizaci. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených denosumabem, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha. Dlouhodobá antiresorpční léčba (včetně denosumabu a bisfosfonátů) může přispět ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků, jako je osteonekróza čelisti a atypické zlomeniny femuru kvůli potlačení kostní remodelace. Potřeba další léčby se má pravidelně přehodnocovat na základě přínosů a potenciálních rizik denosumabu pro individuálního pacienta. Pacienti léčení denosumabem nemají být léčení zároveň jinými léky obsahujícími denosumab (k prevenci kostních příhod u dospělých s metastázami solidních nádorů do kostí). Byly zaznamenány atypické zlomeniny femuru. Během léčby denosumabem se pacientům doporučuje, aby hlásili nové nebo neobvyklé bolesti v oblasti stehna, kyčle nebo třísel. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Klinické údaje o souběžném podávání denosumabu a substituční hormonální léčby (estrogen) nejsou k dispozici, potenciál pro farmakodynamickou interakci je považován za nízký. Podle přechodové studie z alendronátu na denosumab předchozí léčba alendronátem neovlivnila farmakokinetiku a farmakodynamiku denosumabu. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Prolia se nedoporučuje podávat těhotným ženám a ženám ve fertilním věku nepoužívajícím antikoncepci. Ženy je třeba upozornit, aby během léčby a nejméně 5 měsíců po léčbě přípravkem Prolia neotěhotněly. Není známo, zda se denosumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Rozhodnutí, zda ustoupit od kojení či nepodávat přípravek Prolia, je třeba učinit po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky (pozorované u více než jednoho pacienta z deseti) jsou muskuloskeletální bolest a bolesti končetin. Dále byly pozorovány méně časté případy flegmóny, vzácné případy hypokalémie, hypersenzitivity, osteonekrózy čelisti a atypických zlomenin femuru. **Inkompatibility:** Prolia nesmí být mísená s jinými léčivými přípravky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2-8 °C), chraňte před mrazem a světlem, s přípravkem netřepejte. Před podáním nechte roztok ohřát na pokojovou teplotu. Jakmile je přípravek Prolia vyjmut z chladničky, může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 30 dní v původním obalu a musí být použit během těchto 30 dní. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nizozemsko **Registrační číslo:** EU/1/10/618/003 **Datum revize textu:** 26. července 2021

Před předepsáním přípravku, se prosím seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění u postmenopauzálních žen a u mužů s osteoporózou prokázanou celotělovým denzitometrem.

SC-CZ-AMG162-00193

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Amgen s.r.o., Klimentská 46, 11002 Praha 1
Tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz

CZ-PRO-1021-00006

AMGEN[®]