

Denosumab v léčbě osteoporózy u pacientů po orgánové transplantaci

J. BRUNOVÁ¹, S. KRATOCHVÍLOVÁ¹, J. ŠTĚPÁNKOVÁ²

¹Centrum diabetologie, IKEM, Praha; ²Klinika nefrologie, IKEM, Praha

SOUHRN

Brunová J., Kratochvílová S., Štěpánková J.: **Denosumab v léčbě osteoporózy u pacientů po orgánové transplantaci**

Úvod: Osteoporóza a osteopenie patří mezi dlouhodobé komplikace u pacientů po úspěšné orgánové transplantaci (Tx). V její patogenезi, která je komplexní a multifaktoriální, se uplatňuje ztráta kostní hmoty při pokročilém orgánovém selhání a v post-transplantacním období hlavně imunosupresivní léčba, včetně steroidů, sekundární hyperparathyreóza a nedostatek vitamínu D. Při léčbě osteoporózy se kromě podávání kalcia a vitamínu D používají hlavně bisfosfonáty, jejichž užití je však omezeno přítomností snížené ledvinové funkce, která je u osob po orgánové transplantaci poměrně častá. Možnou léčbou osteoporózy je v těchto případech podávání denosumabu, monoklonální protilátky proti RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand), s jehož podáváním však není dosud u transplantovaných pacientů mnoho zkušeností.

Pacienti a metody: Sledovali jsme 46 pacientů po orgánové Tx (27 žen a 19 mužů), prům. věku 56,2 roků, kteří byli v letech 2012–2016 léčeni denosumabem pro osteoporózu. Současnou Tx ledviny a pankreatu prodělalo 13 pacientů, Tx jater mělo 15 pacientů, Tx samotné ledviny 16 osob a dva pacienti byli po Tx srdce. Doba po Tx byla v prům. 8,6 let. Osteoporóza byla diagnostikována densitometrickým vyšetřením přístrojem Lunar Prodigy podle kritérií WHO.

Výsledky: Osteoporóza lumbální (L) páteře byla zjištěna u 35/46 pacientů (76 %), osteoporóza kyčlí u 22/46 (48 %) pacientů a osteoporóza distálního rádia u 25/46 pacientů (54 %). Po léčbě denosumabem došlo v celkovém souboru k vzestupu denzity kostního minerálu (bone mineral density – BMD) L páteře u všech osob. BMD kyčlí stoupla u 42/46 (91 %) a na předloktí u 28/46 osob (61 %). U osob s osteoporózou se po léčbě kostní denzita L páteře zlepšila u 35/35 (100 %) s průměrným vzestupem BMD o 10,9 %. BMD kyčlí vzrostlo u 22/22 (100 %) pacientů s průměrným vzestupem o 9 % a u 17/25 (68 %) pacientů s osteoporózou předloktí se BMD zvýšilo o 4,5 %. Výskyt osteoporózy poklesl u L páteře ze 76 % na 26 %, u kyčlí ze 48 % na 28 % a u předloktí z 54 % na 41 %. Při porovnání hodnot T-skóre došlo k významnému vzestupu T-skóre u L páteře v celkovém souboru ($p < 0,0001$) i u pacientů s osteoporózou L páteře ($p < 0,0001$). Významný vzestup T-skóre byl rovněž v oblasti kyčlí jak u jedinců s osteoporózou ($p = 0,0019$), tak v celkovém souboru ($p < 0,001$). Hodnoty T-skóre u předloktí se před a po léčbě významně nelišily.

Závěr: Podávání denosumabu u pacientů po transplantaci solidních orgánů vedlo k významnému vzestupu kostní denzity a bylo dobře tolerováno. Denosumab by se tak mohl uplatnit v léčbě osteoporózy u pacientů, u kterých je podávání bisfosfonátů kontraindikováno z důvodů zhoršené renální funkce, intolerance nebo neúčinnosti léčby.

Klíčová slova: denosumab, orgánová transplantace, osteoporóza

SUMMARY

Brunová J., Kratochvílová S., Štěpánková J.: **Denosumab in the treatment of osteoporosis in patients after organ transplantation**

Introduction: Osteoporosis and osteopenia are some of the long-term complications in patients after successful organ transplantation. The role in the pathogenesis, which is complex and multifactorial, is played by bone loss in advanced organ failure and, in the post-transplantation period, mainly by immunosuppressive therapy including steroids, secondary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency. Apart from the administration of calcium and vitamin D, osteoporosis is mainly treated with bisphosphonates. Their use, however, is limited by the presence of impaired renal function which is relatively common in patients after organ transplantation. In such cases, osteoporosis may be treated with denosumab, a monoclonal antibody against receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL). However, there is not much experience with the administration of denosumab in transplanted patients.

Patients and methods: The study followed 46 patients after organ transplantation (27 females and 19 males; a mean age of 56.2 years) who were treated for osteoporosis with denosumab. The organs transplanted were both the kidney and pancreas in 13 patients, the liver in 15 patients, the kidney in 16 patients and the heart in 2 patients. The mean time from transplantation was 8.6 years. Osteoporosis was diagnosed by densitometry using the Lunar Prodigy system according to the WHO criteria.

Results: Osteoporosis of the lumbar spine was diagnosed in 35/46 patients (76 %), osteoporosis of the hip in 22/46 patients (48 %) and osteoporosis of the distal radius in 25/46 patients (54 %). Denosumab therapy increased the BMD of the lumbar spine in all patients. The BMD of the hip and forearm increased in 42/46 (91 %) and 28/46 (61 %) patients, respectively. Following the therapy, the BMD of the lumbar spine increased in 35/35 osteoporotic patients (100 %), with a mean BMD increase of 10.9 %. The BMD of the hip increased in 22/22 patients (100 %), with a mean BMD increase of 9 %; the BMD of the forearm increased in 17/25 patients (68 %), a mean increase of 4.5 %. The rates of osteoporosis decreased from 76 % to 26 % for osteoporosis of the lumbar spine, from 48 % to 28 % for osteoporosis of the hip and from 54 % to 41 % for osteoporosis of the forearm. T-scores of the lumbar spine increased significantly both in the entire sample ($p < 0.0001$) and in patients with osteoporosis of the lumbar spine ($p < 0.0001$). Similarly, T-scores of the hip increased significantly in both osteoporotic patients ($p = 0.0019$) and the entire sample ($p < 0.001$). There were no significant differences in the BMD of the forearm prior to and after the therapy.

Conclusion: The administration of denosumab to patients after transplantation of solid organs significantly increased BMD and was well tolerated. Thus, denosumab may be used to treat osteoporosis in patients contraindicated for bisphosphonates due to impaired renal function, intolerance or failure of therapy.

Keywords: denosumab, organ transplantation, osteoporosis

Osteologický bulletin 2016; 21(4):111–118

Adresa: MUDr. Jana Brunová, Centrum diabetologie IKEM, Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: jabv@medicon.cz

Došlo do redakce: 29. 7. 2016

Přijato k tisku: 13. 1. 2017

Úvod

Orgánová transplantace se stala již běžnou metodou při řešení konečného selhání funkce některých solidních orgánů, tedy ledviny, pankreatu, jater a srdce. Současná úroveň chirurgických postupů a imunosupresivní léčby umožňuje po transplantaci (Tx) dlouhodobé přežívání pacientů i jejich štěpů [1,2]. Zároveň je ale nutné věnovat pozornost chronickým komplikacím, z nichž osteoporóza byla dosud zanedbávaným problémem. Patogeneze osteoporózy u orgánové transplantace je komplexní a multifaktoriální. U pacientů s chronickým orgánovým selháním se postižení kostního metabolismu vedoucí ke ztrátě kostní hmoty vyskytuje již v před-transplantačním období [1,3,4,5] a často není ani diagnostikováno, ani léčeno. Poruchy kostního metabolismu, sekundární hyperparathyreóza, nedostatek vitamínu D a celkově katabolický stav jsou hlavními příčinami úbytku kostní hmoty a s tím spojeným rizikem fraktur v pokročilých stadiích orgánového selhání (*tab. 1–3*). V časném po-transplantačním období dochází k dalším ztrátám kosti při imunosupresivní léčbě, podávání vyšších dávek kortikoidů, užívání diuretik, přetrvávající hyperparathyreóze a často i nedostatku vitamínu D. V pozdějších letech po Tx se uplatňují přetrvávající hyperparathyreóza, zejména u pacientů po Tx

ledviny [6], nedostatek vitamínu D, imunosuprese a v neposlední řadě i rejekční epizody a selhávání transplantovaných štěpů [2,7] (*tab. 4*). Výskyt osteoporózy u pacientů po Tx ledviny a pankreatu se udává v 35–39 %, u ledviny v 8–35 %, u jater u L páteře ve 23 % a u kyčlí ve 4 % a u Tx srdce u 8–23 % [8,9]. Výskyt fraktur je 3,8–5× častější než u ostatní populace [10].

Pacientům po transplantaci je často nutné dodávat kalcium a vitamín D vzhledem k vysoké prevalenci nedostatku tohoto vitamínu v této populaci [11,12]. Pokrok v léčbě sekundární hyperparathyreózy přinesly léky jako paricalcitol, selektivní aktivátor receptoru pro vitamín D [13,14] a cinacalcet, patřící k tzv. kalcimimetikům, lékům snižujícím zvýšené hladiny kalcia a parathormonu [15]. Údaje o podávání teriparatidu, rekombinačního lidského parathormonu u transplantovaných neprokázaly výraznější zlepšení kostní denzity [2] a připadají spíše v úvahu u pacientů po Tx ledviny s nízkými hladinami PTH a refrakterní hypokalcemií [16]. Při léčbě osteoporózy se využívají hlavně bisfosfonáty, vzhledem převážnému výskytu snížené kostní formace a perzistující kostní resorpce [1,2,17]. Tato terapie může být omezena přítomností renální insuficience, která je u osob po orgánové transplantaci poměrně častá. Poněkud sníženou renální funkci mohou mít nejen renální transplantáty [18], ale vyskytuje se i pacientů po Tx srdce nebo jaterního štěpu. V těchto případech jsme byli donedávna odkázáni jen na úpravu kalciofosfátového metabolismu, hladin vitamínu D a parathormonu (PTH). Možnou léčbou je v těchto případech podávání denosumabu – monoklonální protilátky proti ligandu pro receptor aktivátoru nukleárního faktoru kappa B (RANKL). Denosumab je jedním z poměrně nově dostupných anti-resorpčních léků doporučených pro léčbu osteoporózy, který lze podávat i u pacientů se sníženou renální funkcí, a to v dávce 60 mg v subkutánní injekci jedenkrát za 6 měsíců. Denosumab je již několik let používán k léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen, kde zvyšuje kostní denzitu a snižuje výskyt vertebrálních i nevertebrálních zlomenin [19]. S jeho podáváním u transplantovaných pacientů však není dosud mnoho zkušeností [20].

Tabulka 1
Příčiny minerálové a kostní poruchy při chronickém onemocnění ledvin

- | |
|--|
| • Retence fosfátů, nízké hladiny kalcia (Ca) a vitamínu D |
| • ↓ Ca vede ke ↑ sekrece parathormonu (PTH) |
| • ↓ D vit.: ↑ produkce PTH |
| • ↓ Ca a D vit.: hyperplázie příštítných tělísek |
| • Fosfatonin-Fibroblast growth factor (FGF23) inhibice α hydroxylázy |
| • ↑ sclerostinu snižuje osteogenezy |
| • Rezistence k PTH |
| • Léky: furosemid, heparin, inhibitory protonové pumpy |
| • Další: hypogonadismus, malnutrice |

Pacienti a metody

Zabýváme se již dlouhodobě prevencí a léčbou osteoporózy u pacientů po Tx solidních orgánů – ledviny, pankreatu, jater

a srdce. U všech pacientů jsou v předtransplantačním i v po-transplantačním období vyšetřovány plazmatické koncentrace hodnoty kalcia a parathormonu a při léčbě se uplatňuje suplementace kalcium a vitamínem D, event. jeho aktivními metabolity, s úpravou udržovacích dávek tak, aby hladina 25OHD₃ vitamínu byla v normálních mezích, minimálně 20 ng/ml, lépe nad 30 ng/ml. K dalšímu sledování patří léčba sekundární a terciární hyperparathyreózy, především u pacientů s předchozím renálním selháním. Po orgánové Tx je při dlouhodobé imunosupresivní léčbě rovněž nutné zaměřit pozornost na event. výskyt myelomu.

Všichni kandidáti transplantace jsou vyšetřeni pomocí denzitometrie (DXA) a po transplantaci dále sledování v jednorozhodných intervalech. U pacientů s osteoporózou jsou monitorovány parametry kostního metabolismu: Ca²⁺, P, osteocalcin, parathormon, beta crosslaps, hladina 25-hydroxyvitamínu D (25OHD₃), 1,25 dihydrovitamínu D₃ (1,25(OH)₂D₃) a event. v indikovaných případech také ICTP (C-telopeptid kolagenu typu I), kostní alkalická fosfatáza a vylučování kalcia a fosfátů močí/24 hod. Pacienti s osteoporózou a s clearancí kreatininu nad 0,76 ml/min. jsou kromě podávání kalcia a vitamínu D léčeni bisfosfonáty (alendronát, ibandronát, zoledronát), v orální nebo injekční formě. Nemocní, u kterých bylo podávání bisfosfonátů kontraindikováno pro sníženou renální funkci, byli léčeni denosumabem.

Sledovali jsme 46 pacientů po orgánové Tx (27 žen a 19 mužů), prům. věku 56,2 roku (28–80 let), kteří byli v letech 2012–2016 léčeni denosumabem pro osteoporózu. Základní charakteristiky souboru jsou uvedeny v tab. 5. Průměrná doba léčby byla 1,36 roku (1–3 roky). Po celou dobu léčby jim bylo rovněž podáváno kalcium a vitamín D v suplementační dávce a jejich kalcemie byla v mezích normy (v průměru 2,44 mmol/l).

Současnou Tx ledviny a pankreatu prodělalo 13 pacientů, Tx jater mělo 15 pacientů, Tx samotné ledviny 16 osob a dva pacienti byli po Tx srdce. Od Tx uběhlo průměrně

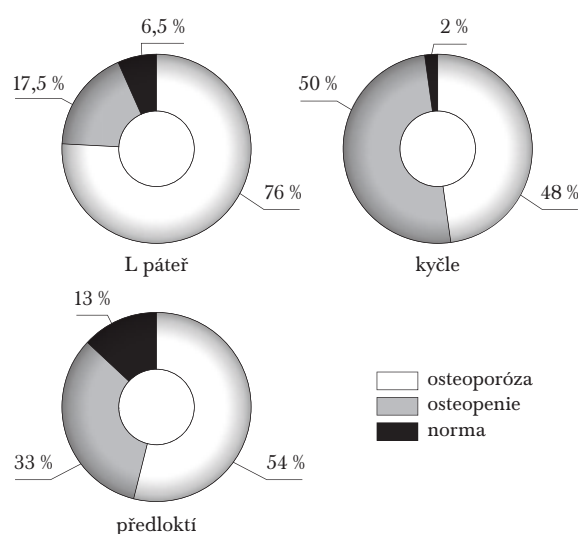
Tabulka 2
Příčiny osteoporózy u kandidátů transplantace jater a srdce

• Malnutrice
• Hypogonadismus
• Hypovitaminóza vitamínu D
• Léčba kortikoidy
• Alkohol
• Léky (diuretika, heparin)

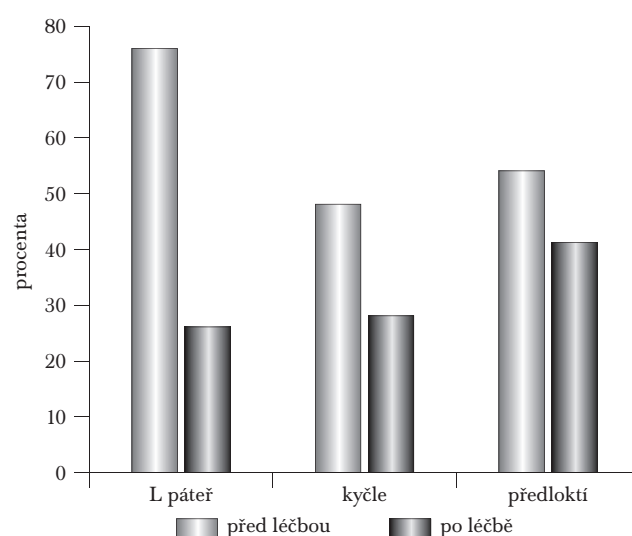
Tabulka 3
Příčiny osteoporózy u pacientů s diabetes mellitus 1. typu

• Chybění inzulínu vede ke ↓ aktivitě a vyzrávání osteoblastů
• Chybí anabolický efekt inzulínu
• Akumulace glykovaných end-produktů-strukturální abnormality kolagenu
• Polyurie – ztráty Ca močí
• Vyšší hladiny sclerostinu a Dickkopf-1
• Mikrovaskulární poškození
• Neuropatie – zvýšené riziko pádů

Graf 1
Kostní denzita v jednotlivých oblastech – procentuální výskyt osteoporózy, osteopenie a normy



Graf 2
Výskyt osteoporózy před a po léčbě denosumabem v procentech (N = 46)



8,6 let (1–21 let), 3 pacienti měli v anamnéze opakovanou Tx. Osteoporóza byla diagnostikována densitometrickým vyšetřením přístrojem Lunar Prodigy. K léčbě denosumabem byli zařazováni pacienti s hodnotami T-skóre –2,5 a horšími v ob-

lasti L páteře a/nebo proximálních femurů (kyčlí). Vyšetřena a hodnocena byla i oblast distálního radia (33 %), označovaná v textu rovněž jako předloktí. Prodělanou osteoporotickou frakturu mělo v anamnéze 15/46 pacientů (32,6 %).

Tabulka 4
Faktory ovlivňující kostní metabolismus po Tx

Glukokortikoidy (GC)	Imunosupresiva
• Snížená novotvorba kosti v důsledku urychlené apoptózy osteoblastů a osteocytů • Zhoršená střevní absorpce Ca a zvýšená kalcieurie • Zvýšená aktivita osteoklastů • GC zvyšují expresi inhibičního faktoru Dickkopf-1 • GC modulují expresi BMP (bone morphogenic protein) a zvyšují produkci PPARγ2 • GC snižují lokálně produkované IGF-I a IGF-II, snížení syntézy kolagenu, zvýšení proteolýzy • Riziko fraktur úměrné dávce i trvání léčby	Inhibitory calcineurinu • Cyclosporin A (CsA) (Sandimun), Tacrolimus (Advagraf, Prograf) Přímý efekt na osteoklasty, nepřímo přes T lymfocyty, úbytek kostní hmoty s vysokým obratem, tacrolimus méně škodlivý
Další	Ostatní
• Furosemid • Přetrvávající hyperparathyreóza • Rejekční epizody, pokles renální funkce	• Rapamycin (Sirolimus, derivát Everolimus), mTor inhibuje mRNA a tím proliferaci T buněk. Snižuje osteoprotegerin a zvyšuje RANKL. Snižuje osteoblastogenezi. • Mycophenolate mofetil (Cellcept, Myforetic) inhibice T a B buněk, menší efekt na kost. - Azathioprim – inhibice proliferujících buněk

Tabulka 5
Charakteristiky souboru Tx pacientů před léčbou denosumabem

Pacienti po Tx	Věk roky	Po Tx roky	Kreatinin μ mol/l	PTH pmol/l T-skóre	L páteř % O T-skóre	Kyčle P% OP T-skóre	Předloktí % OP
Ledvina a pankreas N = 13	54,2 $\pm$ 13,1	11,7 $\pm$ 7,6	222,5 $\pm$ 133,3	10,2 $\pm$ 3,7	31 % T –3,3 $\pm$ 0,77	92 % T –3,2 $\pm$ 0,53	69 % T –3,9 $\pm$ 0,86
Játra N = 15	58,8 $\pm$ 12,7	7,8 $\pm$ 6,45	126,6 $\pm$ 30,08	7,9 $\pm$ 4,1	93 % T –3,1 $\pm$ 0,53	33 % T –2,9 $\pm$ 0,37	40 % T –3,6 $\pm$ 0,80
Ledvina N = 16	54,7 $\pm$ 14,8	7,0 $\pm$ 5,1	168,8 $\pm$ 57,1	16,4 $\pm$ 9,3	94 % T –2,9 $\pm$ 0,39	31 % T –2,9 $\pm$ 0,39	62 % T –3,0 $\pm$ 0,60
Srdce N = 2	58,5 $\pm$ 7,8	4,0 $\pm$ 4,2	133,1 $\pm$ 13,2	11,3 $\pm$ 9,2	100 % T –2,8 $\pm$ 0,07	0 %	0 %
Celkem N = 46	56,0 $\pm$ 13,2	8,3 $\pm$ 6,5	162,2 $\pm$ 87,9		76 % T –3,0 $\pm$ 0,5	48 % T –3,0 $\pm$ 0,4	54 % T –3,5 $\pm$ 0,8

Vysvětlivky: OP = osteoporóza

Statistika

K popisu spojitých veličin byl použit průměr a směrodatná odchylka, k popisu diskrétních veličin absolutní hodnoty a procenta. Změny mezi stavem před a po léčbě byly hodnoceny párovým t-testem a k nalezení odlišnosti změn mezi skupinami (játra, ledviny, srdce, pankreas) byla použita ANOVA jednoduchého třídění. Všechny testy byly dvoustranné a $p < 0,05$ bylo považováno za statisticky významné. K hodnocení byl použit statistický software JMP 10.0.

Výsledky

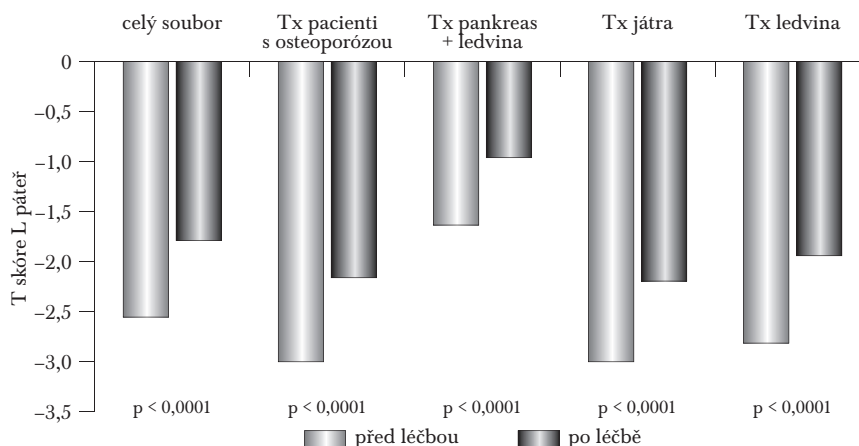
Osteoporóza lumbální (L) páteře byla zjištěna u 35/46 pacientů (76 %), osteoporóza kyčlí u 22/46 (48 %) pacientů a osteoporóza distálního rádia u 25/46 pacientů (54 %). Snížená kostní denzita (osteopenie) byla přítomna v 17,5 % u L páteře (8/46), v 50,0 % u kyčlí (23/46) a 32,7 % u předloktí (15/46). Normální hodnoty BMD mělo v celkovém souboru u L páteře jen 6,5 % pacientů (3/46), u kyčlí 2,2 % (1/46) a u předloktí 13 % osob (6/46) (graf 1). Průměrné hodnoty T skóre u pacientů s BMD v pásmu osteoporózy byly u L páteře $-3,0$, u kyčlí $-2,99$ a u distálního předloktí $-3,5$ (tab. 5). Pacienti indikovaní k léčbě denosumabem měli ve skupině Tx jater, ledvin a srdce nejčastěji osteoporózu L páteře a to v 93–100 % případů a ve skupině po Tx ledviny a pankreatu byla nejčastější osteoporóza kyčlí (v 92 %) (tab. 6).

V celkovém souboru došlo k vzestupu BMD L páteře u všech osob. BMD kyčlí stoupl u 42/46 (91 %) a u předloktí u 28/46 osob (61 %). Pokles BMD jsme našli u 3 pacientů se sníženou kostní denzitou (osteopenií) kyčlí, a to v průměru o $2,1 \pm 0,8$ %. U distálního rádia pokleslo BMD celkově u 14/46 pacientů (30 %) v průměru o $4,1 \pm 2,15$ %.

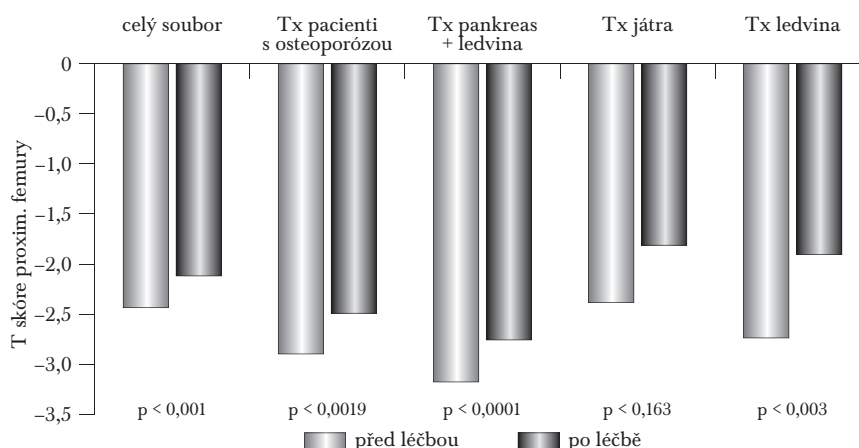
U osob s osteoporózou L páteře se kostní denzita zlepšila u 35/35 (100 %) s průměrným vzestupem BMD o 10,9 %. BMD vzrostlo u 22/22 (100 %) pacientů s osteoporózou kyčlí s průměrným vzestupem o 9 % a u 17/25 (68 %) pacientů s osteoporózou předloktí a to o 4,5 %. Změny BMD v % u jednotlivých transplantovaných orgánů jsou uvedeny v tab. 7. Po léčbě denosumabem poklesl výskyt osteoporózy diagnostikované pomocí T skóre u L páteře ze 76 % na 26 %, u kyčlí ze 48 % na 28 % a u předloktí z 54 % na 41 % (graf 2).

Při porovnání hodnot T-skóre došlo k jeho významnému vzestupu u L páteře v celkovém souboru ($p < 0,0001$) i u pacientů s osteoporózou L páteře ($p < 0,0001$). Významný

Graf 3
Změny T-skóre u L páteře po léčbě denosumabem



Graf 4
Změny T-skóre proximálních femurů (kyčle) po léčbě denosumabem



vzestup T-skóre byl rovněž v oblasti kyčlí jak u jedinců s osteoporózou ($p = 0,0019$), tak v celkovém souboru ($p < 0,001$) (grafy 3 a 4). Hodnoty T-skóre u předloktí se před a po léčbě významně nelišily (tabulka 8).

Diskuze

Zabývali jsme se léčbou osteoporózy pomocí denosumabu u pacientů, kteří mají i po úspěšné orgánové Tx trvale zvýšenou hladinu kreatininu, která již nedovoluje podávání bisfosfonátů. Na rozdíl od jiných antiresorpčních léků je denosumab čistě humánní monoklonální protilátka proti RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand), která blokuje jeho vazbu na RANK. Tímto mechanismem snižuje formaci, funkci a přežívání osteoklastů, a tedy i kostní resorpci, a naopak zvyšuje kostní hmotu a sílu [21]. Má proto příznivý efekt na post-transplantační ztrátu kosti, ke které dochází hlavně v důsledku účinku kalcine-

urinových inhibitorů na aktivitu osteoklastů a glukokortikoidní aktivaci RANKL systému [1]. Nezanedbatelnou výhodou léčby denosumabem je kromě mechanismu účinku také fakt, že může být podáván u pacientů s omezenou renální funkcí a nemá žádné známé interakce s ostatními léky [22]. Navíc jeho subkutánní aplikace 1× za 6 měsíců nezatěžuje pacienty po Tx, kteří se často potýkají s nutností užívat orálně velké denní dávky různých léků.

Přestože denosumab byl již s úspěchem používán u pacientů se sníženou renální funkcí (CKD 2–4), kde zlepšoval kostní denzitu [23], existuje jen minimum zpráv o jeho užití u transplantovaných pacientů. Dosud proběhla pouze POSTOP studie u pacientů po Tx ledviny, kterým byl denosumab podáván ve snaze zabránit ztrátám kostní hmoty v časném po-transplantačním období během prvního roku po Tx [24]. U části léčených pacientů bylo provedeno i vy-

Tabulka 6
Kostní denzita podle T-skóre v jednotlivých vyšetřených oblastech

Tx	L páteř			Kyčle			Předloktí		
Pankreas a ledvina N = 13	OP	4	30,8 %	OP	12	92,3 %	OP	9	69,2 %
	OS	6	46,1 %	OS	1	7,7 %	OS	2	15,4 %
	N	3	23,1 %	N	0	0 %	N	2	15,4 %
Játra N = 15	OP	14	93,3 %	OP	5	33,3 %	OP	6	40,0 %
	OS	1	6,7 %	OS	9	60,0 %	OS	7	46,7 %
	N	0	0 %	N	1	6,7 %	N	2	13,3 %
Ledvina N = 16	OP	15	93,8 %	OP	5	31,3 %	OP	10	62,5 %
	OS	1	6,2 %	OS	11	68,7 %	OS	5	31,2 %
	N	0	0 %	N	0	0 %	N	1	6,3 %
Srdce N = 2	OP	2	100 %	OP	0	0 %	OP	0	0 %
	OS	0	0 %	OS	2	100 %	OS	1	50,0 %
	N	0	0 %	N	0	0 %	N	1	50,0 %
Celkem N = 46	OP	35	76,0 %	OP	22	47,8 %	OP	25	54,3 %
	OS	8	17,5 %	OS	23	50,0 %	OS	15	32,7 %
	N	3	6,5 %	N	1	2,2 %	N	6	13,0 %

Vysvětlivky: OP – osteoporóza, OS – osteopenia, N – normální kostní denzita

Tabulka 7
Změny BMD (vzestup) v % u Tx orgánů (celkově a v osteoporotických oblastech)

	L páteř		Kyčle		Předloktí	
Vzestup BMD	OP	Vše	OP	Vše	OP	Vše
Pankreas + ledvina % vzestupu	4/4 10,7 % ±4,3	13/13 7,99 % ±4,7	12/12 7,29 % ±3,3	13/13 7,26 % ±3,2	5/9 3,0 % ±2,4	6/13 4,3 % ±4,4
Játra % vzestupu	14/14 11,41 % ±7,43	15/15 9,82 % ±5,47	5/5 9,65 % ± 11,18	12/15 6,81 % ±8,30	5/6 6,32 % ±3,42	7/15 5,87 % ±3,4
Ledvina % vzestupu	15/16 10,28 % ±5,40	16/16 9,84 % ±5,45	5/5 12,34 % ±8,8	15/16 7,39 % ±6,6	7/10 4,48 % ±3,33	11/16 4,7 % ±2,67
Srdce % vzestupu	2/2 12,5 % ±12,02	2/2 12,5 % ±12,02	0	2/2 2,6 % ±1,27	0	1/2 3,9 %
Celkem % vzestupu	35/35 (100 %) 10,9 % ±6,2	46/46 (100 %) 9,42 % ±5,42	22/22 (100 %) 9,0 % ±7,2	42/46 (95 %) 6,9 % ±6,1	17/25 (68 %) 4,5 % ±3,18	28/46 (61 %) 4,75 % ±3,39

Vysvětlivky: OP – pacienti s osteoporózou, vše – všichni pacienti ve skupině

Tabulka 8
Změny T-skóre po léčbě denosumabem v jednotlivých skupinách

Pacienti po Tx	L páteř T-skóre	p	Kyčle T-skóre	p	Předloktí T-skóre	p
	před/po		před/po		před/po	
Pankreas a ledvina N = 13	-1,63/-0,96 ±1,92/±1,99	< 0,001	-3,18/-2,76 ±0,59/±0,59	< 0,0001	-3,10/-2,96 ±1,52/±1,79	0,250
Játra N = 15	-3,0/-2,19 ± 0,63/±0,69	< 0,0001	-2,4/-1,82 ±0,93/±0,65	0,163	-2,31/-2,24 ±1,26/±1,14	0,4076
Ledvina N = 16	-2,81/-1,98 ±0,41/±0,36	< 0,0001	-2,75/1,91 ±0,53/±0,54	0,003	-2,46/2,29 ±0,92/±0,93	0,158
Srdce N = 2	-2,85/-1,95 ± 0,07/±0,91	N/A	-1,95/-1,85 ±0,63/±0,63	N/A	-1,2/-0,9 ±0,21/±0,63	N/A
Celkem N = 46	-2,55/-1,78 ±1,23/±1,24	< 0,0001	-2,44/-2,13 ±0,83/±0,70	0,001	-2,53/-2,42 ±1,27/±1,29	0,0738
Pacienti s osteoporózou N = 35	-3,0/-2,17 ±0,5/±0,56	< 0,0001	-2,9/-2,5 ±0,40/±0,66	0,0019	-3,4/-3,3 ±0,82/±0,93	0,108
			N = 22		N = 25	

šetření mikroarchitektury kostí pomocí HRpQCT (high – resolution peripheral quantitative computed tomography) distálního předloktí [25]. Obě tyto studie potvrdily zlepšení kostní denzity i kvality kostí. Většina těchto pacientů však měla normální, nebo jen sníženou kostní denzitu (osteopenii). Pokud je nám známo, nebyla do dnešní doby publikována žádná studie týkající se přímo léčby osteoporózy denosumabem u pacientů po orgánové transplantaci. Ojedinelý případ léčby denosumabem u pacienta po Tx ledviny s těžkou refraktorní hyperparathyreózou byl publikován teprve v nedávné době [26].

Transplantovaní pacienti tvoří vždy značně heterogenní skupinu, ať již se týká průběhu předchozího orgánového selhání, potransplantační imunosupresní léčby i osudu transplantovaných orgánů. Důvodem pro podávání denosumabu u našich pacientů byla přetrvávající osteoporóza i přes léčbu vitamínem D a kalcie a zároveň snížená renální funkce, která již nedovolovala užití bisfosfonátů.

Kostní denzita se zlepšila hlavně u L páteře u všech orgánových skupin a významně příznivé ovlivnění kostní denzity jsme našli i u proximálních femurů. Došlo k významnému vzestupu hodnot T-skóre a i během poměrně krátkého léčebného období jsme zaznamenali pokles prevalence osteoporózy, diagnostikované na podkladě standardního hodnocení T-skóre podle kritérií WHO.

Kostní denzita distálního předloktí se v celkovém souboru významně nezměnila. Osteoporóza v této lokalizaci je však nejméně ovlivnitelná jakoukoli dostupnou medikací. Navíc u většiny léčených pacientů přetrvávaly mírné zvýšené hodnoty parathormonu.

K možným vedlejším účinkům denosumabu patří hypokalcemie, aseptická nekróza čelisti a vyšší výskyt infekcí [1]. V námi sledovaném souboru jsme výskyt hypokalcemie nezaznamenali. Všem pacientům byly ale podávány sub-

stituční dávky kalcia, v medikamentózní formě obvykle 500 mg/den a vitamín D 800–1 000 IU/den, event. v kombinaci s 1,25(OH)₂D₃ v menší dávce (0,25–0,50 µg/den). Pacienti měli rovněž během léčby denosumabem poměrně stabilní renální funkci s hodnotami kreatininu kolem 200 µmol/l.

V námi sledovaném souboru jsme nepozorovali ani žádnou osteonekrózu čelisti. Její incidence je však při léčbě osteoporotických osob denosumabem celkově velmi nízká (0,15–0,001 % osob na rok léčby) a většina případů se objevuje u onkologických pacientů [27]. Tento problém je ale u pacientů po Tx méně pravděpodobný než u ostatních imunokompromitovaných pacientů, protože kandidáti Tx již před svým zařazením do čekací listiny procházejí programem sanace chrupu. Z klinického hlediska jsme během léčby denosumabem nepozorovali zvýšený výskyt infekcí ani hospitalizací v porovnání s ostatními pacienty po Tx. Nebyla však prováděna zvláštní srovnávací studie, která ani není možná vzhledem k heterogenitě této populace.

Přibližně polovina pacientů (21/46) dosud v léčbě denosumabem pokračuje. Léčba byla ukončena jen u osob, u kterých kostní denzita výrazně vzrostla, nebo zlepšení jejich renální funkce umožnilo léčbu bisfosfonáty. Vývoj kostní denzity souboru bude předmětem dalšího sledování.

Závěr

Osteoporóza a s ní spojený zvýšený výskyt fraktur představuje stále nevyhnutelné riziko pro pacienty po orgánové transplantaci, zejména pro ty se sníženou renální funkcí. Udržení kalciofosfátové homeostázy a náležitých hodnot parathormonu je základním požadavkem prevence i léčby kostní nemoci, ale u některých pacientů je nutná antiresorpční medikamentózní léčba.

Denosumab představuje možnou variantu léčby pacientů, u kterých je podávání bisfosfonátů kontraindikováno z důvodů zhoršené renální funkce, intolerance nebo neúčinnosti léčby. Léčba denosumabem zlepšila kostní denzitu u pacientů po transplantaci v oblasti L páteře o 10,9 % a kyčlí o 9,0 %. Podávání denosumabu u pacientů po transplantaci solidních orgánů vedlo k významnému vzestupu kostní denzity a bylo dobře tolerováno.

Seznam zkratk

RANKL	– receptor activator of nuclear factor kappa B ligand
Dickkopf-1	– regulátor osteogeneze
PPAR2	– peroxisome proliferator-activated receptor gamma2
IGF-I	– Insulin-like factor I
BMP	– bone morphogenic protein
HRpQCT	– high-resolution peripheral quantitative computed tomography

Literatura

1. Early C, Stuckey L, Tischer S. Osteoporosis in the adult solid organ transplant population: underlying mechanism and available treatment options. *Osteoporos Int* 2016;27:1425–1440.
2. Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Kovesdy CP et al. Management of minerals and bone disorder after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21(4):389–403.
3. Fishbane S, Hazzan AD, Jhaveri KD, Ma L, Lacson E. Bone parameters and risk of hip and femur fractures in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(6):1063–1072.
4. Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C et al. Bone loss in diabetic patients with chronic kidney disease. *Diabetic Medicine* 2007;24:91–93.
5. Vargas AA, Acevedo JMP, Domingo IG, Jiménez RG et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation. *Transpl Proc* 2012;44:1496–1498.
6. Perrin P, Caillard D, Javier RM, Braun L et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the 5 years after kidney transplantation. *Am J Transpl* 2013;13:2653–2663.
7. Kulak CAM, Barba VZC, Kulak J, Campos DJ, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010;54(2):143–149.
8. Rocha A, Martins L, Malheiro J et al. Changes in bone mineral density following long-term simultaneous pancreas-kidney transplantation. *J Bone Miner Metab* 2016;34(2):209–215.
9. Krol CG, Dekkers OM, Kroon HM, Rabelink TJ et al. Longitudinal changes in BMD and fracture risk in orthotopic liver transplant recipients not using bone-modifying treatment. *J Bone Miner Res* 2014;28(8):1763–1769.
10. Lan G, Xie X, Peng L et al. Current status of research on osteoporosis after solid organ transplantation: Pathogenesis and management. *Biomed Res Int* 2015; 413169.
11. Kmečová Z, Skladaný L, Šváč J. Transplantácia pečene a kostná denzita. *Osteologický bulletin* 2015;20(2):40–44.
12. Dounousi E, Leivaditis K, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Osteoporosis after renal transplantation. *Int Urol Nephrol* 2015;47:503–511.
13. Kantalar-Zadeh K, Shah A, Duong U, Hechter RC et al. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. *Kidney Int Suppl* 2010;117:S10–S12.
14. Jeon HJ, Kim H, Yang J. Bone disease in post-transplant patients. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22(6):452–458.
15. Pinho LR, Ribeiro Santos MJ, Pestana Vasconcelos M. Cinacalcet in the treatment of persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Clin Nephrol* 2011; 75(3):263–268.
16. Nogueira EL, Costa AC, Santana A et al. Teriparatide efficacy in treatment of severe hypocalcemia after kidney transplantation in parathyroidectomized patients: a series of five cases reports. *Transplantation* 2011;92(3):316–320.
17. Jeon HJ, Han M, Jeong JC, Kim YJ et al. Impact of vitamin D, bisphosphonate, and combination therapy on bone mineral density in kidney transplant patients. *Transpl Proc* 2013;45:2963–2967.
18. Tutal E, Uyar ME, Colak T, Bal Z et al. Low graft function and ongoing hyperparathyroidism are closely related to post-transplantation osteoporosis. *Transpl Proc* 2013;45:1562–1566.
19. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJF et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM extension study. *Osteoporos Int* 2015;26:2773–2783.
20. Bonani M, Seaa AL, Fehr T et al. A randomized open labeled clinical trial examining the effect of denosumab on the prevention of the first year bone mineral density loss after renal transplantation. *Transplantation* 2012;94(10S):887.
21. Cummings SR, Martin JS, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *New Engl J Med* 2009;361(8): 756–765.
22. Nel JD, Epstein S. Metabolic bone disease in the post-transplant population: Preventative and therapeutic measures. *Med Clin North Am* 2016;100(3):569–586.
23. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR et al. Effect of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Mineral Res* 2011;26:1829–1835.
24. Bonani M, Frey D, Brockman J, Fehr T et al. Effect of twice-yearly denosumab on prevention of bone mineral density loss in de novo kidney transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2016;16:1882–1891.
25. Bonani M, Meyer U, Frey D, Graf N et al. Effect of denosumab on peripheral compartmental bone density, microarchitecture and estimated bone strength in de novo kidney transplant recipients. *Kidney Blood Press Res* 2016;41:614–622.
26. Wada Y, Iyoda M, Iseri K, Arai-Nunota Net et al. Combination therapy of denosumab for renal transplant recipient with severe bone loss due to therapy-resistant hyperparathyroidism. *Tohoku J Exp Med* 2016;238:205–212.
27. Khan A, Morrison A, Cheung A, Hashem W, Compston J. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporos Int* 2016;27:853–859.