

Denosumab v léčbě osteoporózy – vysadit či pokračovat

Přednášela MUDr. Magdalena Agnieszka Sokalska-Jurkiewicz, Ph.D. (Revmatologický ústav, Praha)

Na 68. sjezdu českých a slovenských revmatologů, který se konal 16.–18. října 2025 v Brně, zazněla přednáška, ve které MUDr. Sokalska-Jurkiewicz hledala odpověď na otázku, zda a po jaké době vysadit denosumab (Prolia®) v léčbě osteoporózy. Připomněla historii léčby osteoporózy a prokázanou účinnost denosumabu, který vede po celou dobu léčby k nárůstu kostní minerální denzity (BMD) a snížení rizika vertebrálních i non-vertebrálních zlomenin. Frekvence nežádoucích účinků je nízká a nestoupá ani při užívání přesahující 10 let. Řada českých pacientů užívá denosumab, který byl uveden na trh v roce 2010, již mnoho let a lékaři se často pozastavují nad otázkou ukončení této terapie. Dosud totiž neexistuje jednotný konsenzus o vhodné délce této léčby. Jak ale ukazují publikované práce, vysazení denosumabu může vést ke zvýšení rizika zlomenin obratlů, a nutná je navazující terapie vhodným přípravkem. Sekvenční strategie léčby mají ovšem svá omezení, a proto se jako nejvhodnější jeví pokračování v terapii denosumabem.

Osteoporóza je mladá diagnóza

Osteoporóza je diagnóza, která se v medicíně objevila docela nedávno. Onemocnění samo je s námi ale již od začátku lidstva.

Pozorovanou souvislost mezi patologickým vzhledem kosti a náchylností ke zlomeninám poprvé popsal britský chirurg a anatom Sir Astley Paston Cooper v roce 1822. Pojem „osteoporosis“ odvozený z řečtiny poprvé použil o 13 let později francouzský patolog a chirurg Jean Lobstein, i když se jednalo o pacienta s osteogenesis imperfecta. Až v roce 1941 endokrinolog Fuller Albright poprvé popsal případ ženy s četnými frakturami obratlů po menopauze. Tyto historické události byly základem pro vznik definice osteoporózy jako nemoci vedoucí ke zvýšení celkového rizika zlomenin, při níž dochází ke zlomeninám obratlů. V 70. letech 20. století byla vyvinuta denzitometrie jako metoda k měření vlivu stavu beztlíže na astronauty NASA. Medicína začala velmi rychle tuto metodu využívat pro měření kostní denzity. Definici osteoporózy publikovala WHO až v roce 1993 a spojila ji s výsledkem denzitometrie (1, 2).

Spolu s vývojem diagnostiky se vyvíjely i možnosti léčby osteoporózy. Dr. Fuller Albright, který v letech 1940–1950 postupně popsal víc než 40 případů postmenopauzálních žen s frakturami obratlů, se následně soustředil na metabolismus vápníku a vliv estrogenů na kost, čímž nastartoval hledání účinné terapie osteoporózy. V 60. letech 20. století byly poprvé použity bisfosfonáty. Jednalo se sice o indikaci Pagetovy choroby, ale tato třída léčiv se brzy stala hlavní terapeutickou skupinou pro pacienty s osteoporózou. Jejich použití začalo klesat teprve kolem roku 2005 s popisem případů atypických fraktur (1, 2). Další výzkum přinesl nové terapeutické možnosti osteoporózy, v roce 2002 teriparatid, analog parathormonu, který je ale možné podávat

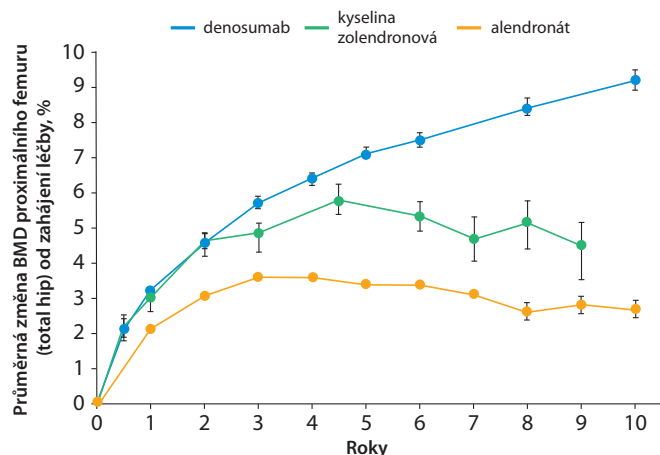
nejdéle 2 roky, v roce 2010 denosumab, protilátku proti RANK-ligandu, jehož podávání je možné dlouhodobě podobně jako u bisfosfonátů, v roce 2017 další analog parathormonu abaloparatid, a v roce 2019 romosozumab, protilátku proti sklerostinu.

Denosumab prokazatelně dlouhodobě zvyšuje BMD a snižuje riziko zlomenin

Denosumab byl schválen k léčbě osteoporózy FDA i EMA v roce 2010 (jednalo se o léčivý přípravek Prolia®). Účinnou látkou je bílkovina složená ze 2 těžkých a 2 lehkých řetězců spojených 4 disulfidovými můstky. Jde o humánní monoklonální protilátku proti RANK-ligandu. Mechanismem jejího účinku je blokáda RANKL (Ligand of Receptor Activator of Nuclear factor-Kappa Beta). Denosumab se váže na RANKL, a zabráňuje tak aktivaci jeho receptoru (RANK) na povrchu osteoklastů a jejich prekurzorů. Tím inhibuje tvorbu, funkci a životnost osteoklastů a potlačuje odbourávání kosti (3, 4). Velkou výhodou denosumabu je, že neindukuje tvorbu neutralizačních protilátek.

Účinnost a bezpečnost tohoto léku doložil program klinických studií FREEDOM. Denosumab prokázal zvýšení BMD v oblasti bederních obratlů i proximálního femuru (total hip). Nárůst BMD pokračoval na rozdíl od zolendronátu či kyseliny alendronové i po 3–5 letech podávání (Obr. 1). V placebem kontrolované studii FREEDOM zahrnující téměř 8 tisíc postmenopauzálních žen s osteoporózou zvýšil denosumab během 3 let průměrnou BMD bederních obratlů o 9,2 % a BMD proximálního femuru o 6,0 % a snížil riziko zlomenin obratlů o 68 %, krčku femuru o 40 % a nevertebrálních zlomenin o 20 %. V 7letém otevřeném prodloužení této studie byl doložen pokračující nárůst BMD bez dosažené platí fáze. Roční incidence zlomenin byla ještě nižší než v prv-

Obr. 1. Přetrvávající nárůst BMD při léčbě denosumabem v porovnání s bisfosfonáty (4, 5)



ních 3 letech studie, u pacientů randomizovaných již v základní studii k denosumabu se pohybovala v rozmezí 1,16–1,47 % u vertebrálních a 0,84–1,91 % u nevertebrálních zlomenin. Výskyt nežádoucích příhod byl nízký, atypické zlomeniny femuru byly popsány s frekvencí 0,1/100 paciento-roků a osteonekróza čelisti u 0,1–0,2/100 paciento-roků (4, 5).

V ČR je denosumab hrazen u postmenopauzálních žen a u mužů s osteoporózou dle DXA (dvouenergieová rentgenová absorpciometrie) s T-skóre -2,5 až -4,0 SD na standardních místech (bederní páteř, proximální femur, popř. předloktí) a to při:

- osteoporotické fraktury nebo
- neúčinnosti, kontraindikaci nebo nesnášenlivosti jiných antiresorpčních léčiv (např. p. o. nebo i. v. bisfosfonáty, stroncium ranelát nebo raloxifen) nebo při projevech závažných nežádoucích účinků této léčby, nebo
- dosažení věku 70 let

Hrazeny jsou maximálně 2 s. c. injekce denosumabu za 12 měsíců. Léčba trvá nejméně 2 roky a další podávání je hrazeno u pacientů s prokázanou zástavou úbytku BMD.

Jednoznačná doporučení pro ukončení léčby denosumabem neexistují

Možnost užívání denosumabu výrazně zlepšila perspektivu pacientů s těžkou osteoporózou. V ČR je denosumab (jako léčivý přípravek Prolia®) dostupný od října 2010. Existují pacienti, kteří užívají denosumab trvale od jeho uvedení na trh. Vzhledem k tomu, že dlouhodobá antiresorpční léčba (zahrnující denosumab a bisfosfonáty) může přispět ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků, jako je osteonekróza čelisti a atypické zlomeniny femuru, z důvodu významného potlačení kostní remodelace, se lékaři často zabývají otázkou, zda a jak dlouho v léčbě denosumabem pokračovat.

Přestože je tomuto tématu věnována značná vědecká pozornost, jak dokládá 503 prací publikovaných v letech 2007–2025 (dle databáze PubMed) i řada přednášek na Světovém kongresu o osteoporóze v roce 2025, nejsou stále k dispozici jasná doporučení. Poslední práce věnovaná této problematice byla publikována v srpnu 2025 (6). Doporučuje monitorovat přínos a rizika léčby denosumabem v průběhu jeho podávání

a zvážit jeho vysazení po ≥ 5 letech užívání, a to na základě posouzení prevalence vertebrálních zlomenin, rizika zlomenin, kontraindikací bisfosfonátů a rozsahu nárůstu BMD u daného pacienta. Pokud je vhodné denosumab vysadit, je třeba k pacientům přistupovat rozdílně podle dosavadní délky jeho užívání. Autoři této práce rozdělují pacienty léčené denosumabem do 3 skupin. U skupiny s krátkodobým užíváním (< 2,5 roku) je převedení na zoledronát nebo kyselinu alendronovou bezpečné a kontrola BMD je vhodná po 1 roce. Zvýšené opatrnosti je třeba u pacientů se střední délkou užívání denosumabu (2,5–5 let) a s dlouhodobým užíváním (> 5 let), u nichž je třeba nasadit zoledronát a monitorovat BMD po 6–12 měsících. Při poklesu BMD mohou být potřebné opakované dávky zoledronátu, což je problematické, protože je hrazen pouze 1x ročně.

Problematika ukončení léčby denosumabem v návrhu doporučení

Společnost pro metabolická onemocnění skeletu připravuje strategický plán a doporučení pro management a léčbu osteoporózy v České republice do roku 2030, který bude obsahovat i standardy pro ukončení léčby denosumabem. Součástí návrhu jsou následující body:

- Léčba denosumabem by neměla být ukončena nebo odložena bez diskuse s ošetřujícím lékařem.
- Neplánované vysazení denosumabu může vést ke zvýšenému riziku sériových zlomenin obratlů, a proto nesmí být podávání zastaveno bez další terapie vhodným přípravkem.
- Pacienti převedení na denosumab z předchozí léčby bisfosfonáty (nejméně 2 roky p. o., 1 rok i. v.) nejsou chráněni proti re-bound fenoménu po ukončení léčby denosumabem, ale mohou mít nižší riziko tohoto fenoménu.
- Pokud je léčba denosumabem ukončena, doporučuje se i. v. infúze zoledronátu 6 měsíců po poslední injekci denosumabu s následným monitorováním sérového CTX (C-terminální telopeptid kolagenu typu I) jako vodítka pro načasování další léčby. Pokud není možné monitorovat sérový CTX, je třeba zvážit další i. v. infúzi zoledronátu 6 měsíců po jeho první dávce. Alternativně je možné podat i. v. ibandronát 3 mg každé 3 měsíce s pravidelným monitorováním sérového CTX-I.

Kazuistika – starší pacientka s vysazením denosumabu na vlastní žádost

Žena narozená v roce 1951 podstoupila první vyšetření DXA v roce 2016 (ve věku 65 let). Výsledky odpovídaly kritériím osteoporózy (L1–4 -2,9, total hip -1,3, krček femuru -2,0). Při DXA vyšetření v roce 2017 bylo zjištěno zhoršení nálezu (L1–4 -2,8, total hip -1,4, krček femuru -2,0) a teprve s nálezem z roku 2018 (L1–3 -3,2, total hip -1,5, krček femuru -2,3) byla pacientka odeslána do Revmatologického ústavu.

Při prvním vyšetření u osteologa v listopadu 2018 byla zjištěna pozitivní rodinná anamnéza osteoporózy u matky a v osobní anamnéze prodělané zlomeniny žebra a obratlů Th7 a Th9. Na dalších kontrolách v lednu a v březnu 2019 pacientka odmítla antiosteoporotický lék z důvodu plánovaného zubního implantátu. Zahájení terapie bylo odloženo o 6 měsíců po stomatologickém výkonu. V červenci 2019 ale pacientka

prodělala kompresivní zlomeniny Th5 a Th6, které byly velmi bolestivé a vedly pacientku k tomu, že ustoupila od stomatologického zákroku. V říjnu 2019 byla zahájena terapie denosumabem (LP Prolia®), protože bisfosfonát byl u této pacientky relativně kontraindikován.

V letech 2019–2022 dostala 7 injekcí denosumabu, vždy s odstupem 6 měsíců. Nález na DXA se významně zlepšil: v roce 2019 L1–3 -2,7, total hip -1,6, krček femuru -2,3, v roce 2021 L2–4 -1,8, total hip -1,6, krček femuru -2,2 a v roce 2023 L1–2 -2,1, total hip -1,3, krček femuru -2,2. Poslední injekce byla aplikována v listopadu 2022. V květnu 2023 pacientka žádala ukončení terapie, jako důvod uváděla výskyt nežádoucích účinků v podobě padání vlasů, bolesti kyčlí, nykturie a uroinfekce. Byla jí tedy podána kyselina zoledronová a pacientka byla poučena, aby kontaktovala osteologa při jakékoliv relevantní příhodě.

Při kontrole po 1 roce (v květnu 2024) vyšlo najevo, že pacientka prodělala již v červnu 2023 dvě spontánní kompresivní zlomeniny L1 a L2, pro které byla hospitalizována a podstoupila vertebroplastiku. Od té doby ji trápí bolesti zad. Markery kostního obratu v séru nebyly u této nemocné po celou dobu léčby výrazně zvýšené, normální

byla i hladina vitamínu D. Znovunasazení denosumabu pacientka odmítla a romosozumab byl kontraindikován z důvodu 3 prodělaných cévních mozkových příhod. Výsledky DXA byly v pásmu osteopenie a byla podána žádost o úhradu teriparatidu na paragraf 16. Žádost byla schválena a první dávka byla podána v červenci 2024. Pacientka se cítí dobře, zatím nedošlo k dalším zlomeninám. Obtížné bude rozhodnout o dalším postupu léčby.

Závěr

Denosumab je velmi účinný antiosteoporotický lék, který je po celou dobu aplikace provázen nárůstem BMD a redukcí rizika fraktur, a to vertebrálních i ostatních. Frekvence nežádoucích účinků je nízká a nestoupá ani při užívání přesahující dobu 10 let a poměr přínosů a rizik zůstává velmi příznivý. Naopak vysazení denosumabu vede k nárůstu rizika vertebrálních fraktur v následujících měsících a zkoušené sekvenční strategie mají svá omezení. Vzhledem k výše uvedeným faktům se jako nejvhodnější jeví pokračování v terapii denosumabem.

LITERATURA

1. Cummings SR, Eastell R. A History of Pivotal Advances in Clinical Research into Bone and Mineral Diseases. *J Bone Miner Res.* 2018 Jan;33(1):5-12.
2. Lorentzon M, Cummings SR. Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. *J Intern Med.* 2015 Jun; 277(6):650-661.
3. SPC Prolia. www.sukl.cz
4. Kendler DL, Cosman F, Stad RK, Ferrari S. Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2022 Jan;39(1):58-74.
5. Ha J, Lee YJ, Kim J, et al; Catholic Medical Center Bone Research Group. Long-Term Efficacy and Safety of Denosumab: Insights beyond 10 Years of Use. *Endocrinol Metab.* 2025;40(1): 47-56.
6. Kumar S, Wang M, Kim AS, et al. Denosumab discontinuation in the clinic: implications of rebound bone turnover and emerging strategies to prevent bone loss and fractures. *J Bone Miner Res.* 2025 Aug 24;40(9):1017-1034.