

Retrospektívne sledovanie liečby denosumabom u dialyzovaných pacientov

V. SPUSTOVÁ¹, J. ROSENBERGER², I. LAJDOVÁ¹, L. WSOLOVÁ¹

¹Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava, ²FMC – dialyzačné služby, s. r. o., Košice

SÚHRN

Spustová V., Rosenberger J., Lajdová I., Wsolová L.: **Retrospektívne sledovanie liečby denosumabom u dialyzovaných pacientov**

Cieľ práce: Cieľom retrospektívnej štúdie bolo vyhodnotiť skúsenosti s liečbou denosumabom u pacientov so zlyhaním obličiek liečených hemodialýzou (CKD 5D) na základe dostupných laboratórnych ukazovateľov.

Súbor a metódy: Súbor tvorilo 33 dialyzovaných pacientov z 18 dialyzačných centier na Slovensku. Pacientom bol jednorazovo podaný denosumab a v mesačných intervaloch sa sledovala koncentrácia vápnika (Ca), fosforu (P) a koncentrácia intaktného parathormónu (iPTH) v priebehu šiestich mesiacov. Hodnoty sú uvedené ako medián, 25 a 75 percentil a minimum-maximum. Hodnoty $p < 0,05$ boli považované za významné.

Výsledky: Koncentrácia sérového vápnika prvý mesiac po podaní denosumabu významne poklesla, pätnásť pacientov (45 %) malo koncentráciu Ca 1,8 mmol/l. Zároveň došlo k významnému vzostupu koncentrácie iPTH a poklesu koncentrácie sérového fosforu. Tieto zmeny viedli u každého pacienta k úprave liečby. Pätnásť pacientov malo východiskovú koncentráciu iPTH viac ako 150 pg/ml (predpokladaná zmiešaná alebo vysokoobratová kostná choroba) (Skupina I), 18 pacientov menej ako 150 pg/ml (predpokladaná adynamická kostná choroba) (Skupina II). Závažnosť zmien kalcémie a koncentrácií iPTH bola po podaní denosumabu v jednotlivých skupinách odlišná.

Záver: Liečba denosumabom u pacientov s CKD 4–5D v súčasnosti nie je založená na dôkazoch. Spolupráca nefrológa a špecialistov, ktorí indikujú liečbu denosumabom, je nutná. Potrebný je ďalší výskum zameraný na identifikáciu najrizikovejších pacientov, hľadanie optimálnej stratégie minimalizácie závažných nežiaducich účinkov a predovšetkým histologické potvrdenie benefitu liečby.

Kľúčové slová: chronické ochorenie obličiek, porucha minerálového a kostného metabolizmu (CKD-MBD), denosumab, hypokalcémia, parathormón (PTH), kostná choroba s vysokým a nízkym kostným obratom

SUMMARY

Spustová V., Rosenberger J., Lajdová I., Wsolová L.: **Retrospective study of denosumab treatment in dialysis patients**

Objective: The aim of this retrospective study was to evaluate experience with denosumab treatment in patients with renal failure on hemodialysis (CKD 5D) based on available laboratory parameters.

Patients and Methods: The study comprised 33 hemodialysis patients from 18 dialysis centers in Slovakia. Patients received a single dose of denosumab and, on a monthly basis, concentrations of calcium, phosphorus and intact parathyroid hormone (iPTH) were monitored over a period of six months. The data are expressed as the median, 25th and 75th percentiles and minimum-maximum. Values of $p < 0.05$ were considered significant.

Results: Serum calcium concentration significantly decreased at one month after denosumab administration, with 15 patients (45 %) having concentrations 1.8 mmol/L. At the same time, there was a significant increase in iPTH concentrations and a decrease in serum phosphorus levels. These changes resulted in treatment modification in each patient. Fifteen patients had baseline iPTH concentrations above 150 pg/mL (suspected mixed or high turnover bone disease; Group I); the other 18 patients had concentrations below 150 pg/mL (suspected adynamic bone disease; Group II). The severity of changes in serum calcium and iPTH concentrations following the administration of denosumab varied in the groups.

Conclusion: Treatment with denosumab in patients with CKD 4–5D is currently not evidence-based. Cooperation is necessary between nephrologists and specialists who decide on denosumab treatment. Further research is needed for identification of patients at the highest risk, finding optimal strategies to minimize serious adverse events and especially histological confirmation of treatment benefit.

Keywords: chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD), denosumab, hypocalcemia, parathyroid hormone (PTH), high and low turnover bone disease

Osteologický bulletin 2015;20(3):123–129

Adresa: Prof. MUDr. Viera Spustová, DrSc., Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava, Limbová 12, 833 03 Bratislava 37, Slovenská republika, e-mail: viera.spustova@szu.sk

Došlo do redakcie: 23. 7. 2015

Prijato k tisku: 13. 11. 2015

Úvod

Poruchy minerálového a kostného metabolizmu sa vyskytujú už vo včasných štádiách chronického ochorenia obličiek a zhoršujú sa s poklesom funkcie obličiek. Termín „renálna osteodystrofia“ je špecifický a používa sa na definovanie kostnej patológie výlučne u pacientov s CKD. Hodnotenie a definitívna diagnóza renálnej osteodystrofie vyžaduje kostnú biopsiu. Histomorfometricky sa hodnotia tri kľúčové histologické ukazovatele: kostný obrat (Turnover), mineralizácia (Mineralisation) a objem kosti (Volume) [1]. TMV klasifikácia poskytuje klinicky relevantný popis kostnej patológie. Histologicky abnormality kosti zahŕňajú vysokoobratovú kostnú chorobu (sekundárna hyperparatyreóza s/bez fibrózy drene), nízkoobratovú kostnú chorobu (adynamická kostná choroba), osteomaláciu (nízky kostný obrat a abnormálna mineralizácia) a zmiešané poruchy, kde sa kombinujú rôzne patologické abnormality meraných parametrov. Klinicky je vysoký kostný obrat asociovaný s poruchou minerálov a zvýšeným rizikom fraktúr, porucha

mineralizácie má za následok bolesť kosti a/alebo fraktúry, zmeny v objeme kosti vedú k osteoporóze alebo osteoskleróze. Skoro všetci dialyzovaní pacienti majú abnormálnu kostnú histológiu [2]. Prevalencia fraktúr u CKD prevyšuje prevalenciu u bežnej populácie a v dialyzačnom programe má 30 až 50 % pacientov fraktúry so závažným vplyvom na morbiditu a mortalitu pacientov [3]. Legitímna je otázka, či je fraktúra pri nízkej traume vyvolaná osteoporózou, alebo CKD-MBD. Prevalencia osteoporózy závisí od stupňa CKD. Pacienti vo včasných štádiách CKD majú hlavne zníženú BMD, zatiaľ čo pacienti v neskorších štádiách CKD (stupeň 4 a 5) majú spravidla poruchy kvality kosti v dôsledku CKD-MBD s/alebo bez poklesu BMD. Správne určiť príčinu fraktúr pri CKD je zásadné, lebo rôzne kostné ochorenia majú rôznu liečbu. Osteoporóza však môže koezistovať s CKD-MBD a môže byť prítomná aj roky pred manifestáciou CKD-MBD [4]. Navyše, incidencia osteoporózy aj CKD stúpajú so zvyšujúcim sa vekom a v súčasnosti je veľmi málo údajov o liečbe osteoporózy u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Dostupné sú len post hoc analýzy veľkých klinických štúdií (bisfosfonáty, raloxifén, teriparatid, denosumab), ktoré ukázali u pacientov vo včasných štádiách CKD (stupeň 1–3) podobný benefit ako u pacientov s osteoporózou [5]. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o dlhodobej účinnosti a bezpečnosti štandardne používaných antiporotík u pacientov s CKD stupeň 4–5 a u dialyzovaných pacientov (CKD 5D). Bisfosfonáty, v súčasnosti najviac využívané lieky na liečbu osteoporózy, sa neodporúčajú podávať pacientom s glomerulovou filtráciou menej ako 0,5 ml/s (CKD stupeň 4–5D) [6]. Denosumab, humánna, monoklonálna protilátka proti ligandu receptoru aktivátora nukleárneho faktora- κ B (RANKL) nie je vylučovaný obličkami, čo poskytuje možnosť jeho využitia u pacientov so zníženou BMD a CKD. Podanie jednej dávky denosumabu pacientom s rôznym stupňom poškodenia funkcie obličiek (CKD 1–5D) ukázalo, že renálne funkcie nemali významný vplyv na farmakokinetiku a farmakodynamiku denosumabu. Autori však už v tejto práci poukazujú na to, že pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek majú zvýšené riziko rozvoja hypokalcémie v porovnaní s pacientmi s normálnou a mierne zníženou funkciou obličiek [7]. V súčasnosti je málo skúseností s podávaním denosumabu pacientom so závažne zníženou funkciou obličiek (CKD4–5D), neexistujú klinické štúdie dokladajúce efektívnosť a bezpečnosť takejto liečby pre danú skupinu

Tabuľka 1
Vplyv podania denosumabu na koncentráciu vápnika a iPTH u dialyzovaných pacientov podľa východiskovej koncentrácie iPTH

Mesiac	Skupina I [iPTH > 150] (n = 15)			Skupina II [iPTH < 150] (n = 18)		
	iPTH (pg/ml)	25–75 (%)	P	iPTH (pg/ml)	25–75 (%)	P
0	323	257–459	–	104	56–130	–
1	791	545–1 012	0,01	110	43–489	NS
2	548	265–1 106	NS	260	93–625	0,01
3	421	222–928	NS	118	92–310	0,01
4	383	110–714	NS	195	134–455	0,01
5	282	150–358	NS	222	125–275	NS
6	296	143–340	NS	192	138–248	0,01

Mesiac	Skupina I [iPTH > 150] (n = 15)			Skupina II [iPTH < 150] (n = 18)		
	Ca (mmol/l)	25–75 (%)	P	Ca (mmol/l)	25–75 (%)	P
0	2,24	2,14–2,32	–	2,32	2,10–2,53	–
1	1,79	1,60–2,05	0,001	2,09	1,80–2,34	0,05
2	2,09	1,90–2,20	0,05	2,06	1,90–2,28	NS
3	2,07	1,97–2,24	NS	2,06	1,91–2,14	0,01
4	2,12	1,99–2,40	NS	2,11	1,96–2,33	NS
5	2,25	2,06–2,40	NS	2,16	2,02–2,45	NS
6	2,32	2,20–2,38	NS	2,17	1,93–2,42	0,05

Hodnoty sú uvedené ako medián a 25–75 percentil

p < 0,05; p < 0,01; p < 0,001 versus mesiac 0 (pred podaním denosumabu)

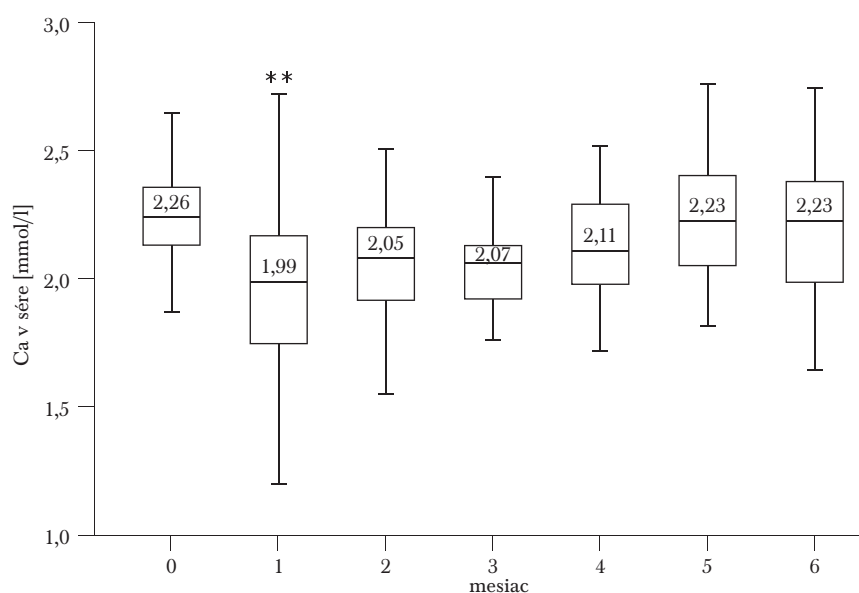
nu pacientov. V literatúre sú dostupné len kazuistiky [8,9,10,11,12,13].

Cieľom retrospektívnej štúdie bolo vyhodnotiť skúsenosti s liečbou denosumabom u pacientov so zlyhaním obličiek liečených hemodialýzou (CKD 5D) na základe dostupných laboratorných ukazovateľov.

Súbor a metódy

Retrospektívnou analýzou sa vyhodnotilo 33 dialyzovaných pacientov (32 žien, 1 muž, medián veku 65 (37–81) rokov), z 18 dialyzačných centier na Slovensku. Pacienti boli liečení hemodialýzou alebo online hemodiafiltráciou 3-krát týždenne po minimálne 4 hodinách. Všetky údaje sme získali z informačných systémov, ktoré sa používajú v dialyzačných centrách (najčastejšie EuClid5 alebo Nefros) [14,15]. Pacientom bol podaný denosumab (60 mg Prolia s.c.), vo väčšine prípadov bolo podanie indikované osteológom alebo iným špecialistom bez predchádzajúcej konzultácie s dialyzačným nefrológom. Približne v mesačných intervaloch bola pacientom v rámci štandardných dialyzačných protokolov monitorovaná koncentrácia vápnika (Ca) a fosforu (P) v sére a koncentrácia intaktného parathormónu (iPTH). Na základe zmien týchto parametrov bola liečba CKD-MBD podľa potreby upravovaná. Štandardne je cieľom liečby korekcia hyperfosfatémie podávaním viazačov fosfátov, najčastejšie kalcium karbonikum a/alebo sevelamer, suplementácia cholekalciferolu, podávanie aktívneho vitamínu D, najčastejšie parikalcitol. Kalciiemu je možné korigovať aj úpravou koncentrácie vápnika v dialyzačnej tekutine. Podávanie cinacalcetu týmto pacientom je kontraindikované pre jeho hypokalcemizujúci účinok. Vyhodnotenie liečby nebolo možné vzhľadom na to, že bola u každého pacienta individuálna a na základe laboratorných ukazovateľov sa podľa potreby menila. Traja pacienti boli už pred podaním denosumabu po parciálnej paratyreoidektómii (všetci mali iPTH < 50 pg/ml). V práci sú vyhodnotené údaje pacientov po podaní jednej dávky denosumabu. Indikáciu a podanie denosumabu realizovali špecialisti, výsledky denzitometrického vyšetrenia neboli dostupné. Deväť pacientov malo zlomeninu, z to-

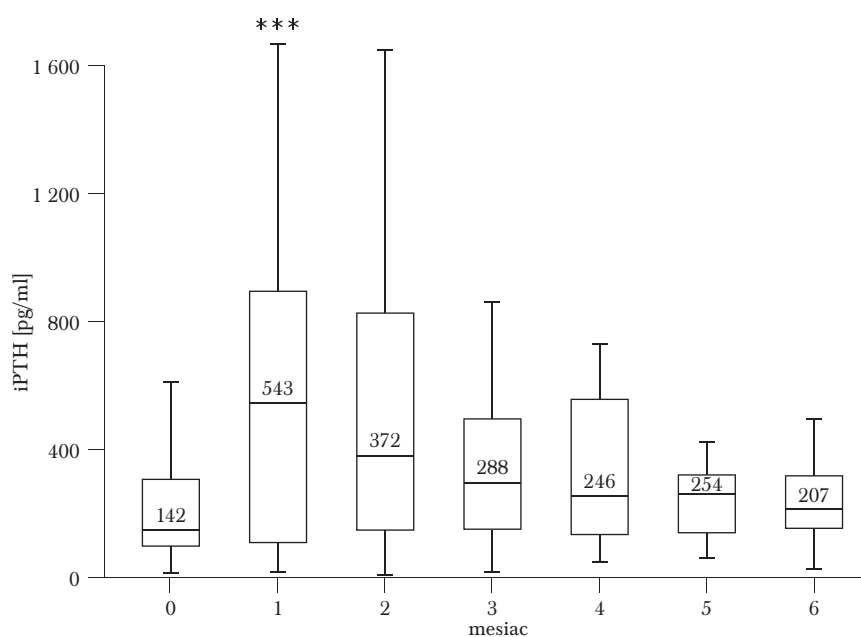
Obr. 1
Koncentrácie vápnika po podaní denosumabu u dialyzovaných pacientov (CKD 5D)



Hodnoty sú uvedené ako medián a 25–75 percentil, minimum-maximum

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ versus mesiac 0 (pred podaním denosumabu)

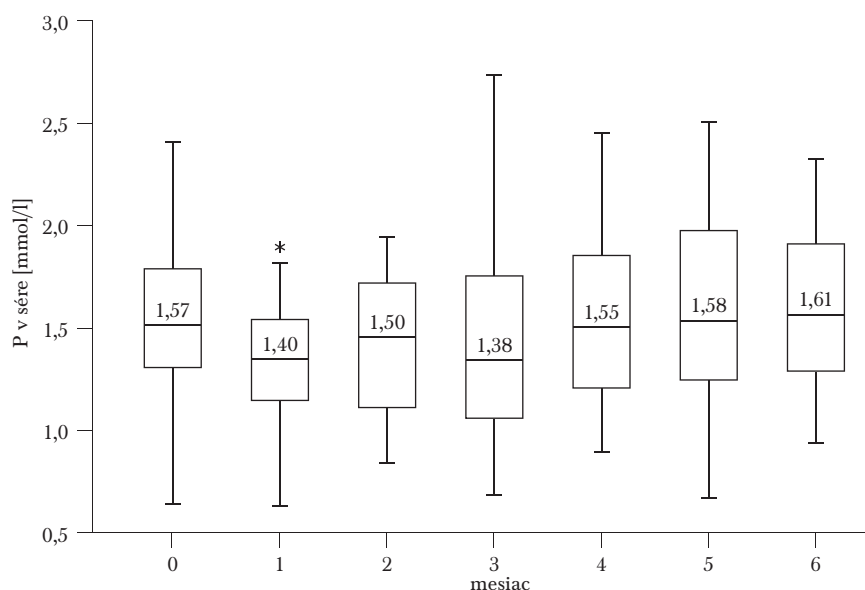
Obr. 2
Koncentrácie iPTH po podaní denosumabu u dialyzovaných pacientov (CKD 5D)



Hodnoty sú uvedené ako medián a 25–75 percentil, minimum-maximum

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ versus mesiac 0 (pred podaním denosumabu)

Obr. 3
Koncentrácie fosforu po podaní denosumabu u dialyzovaných pacientov (CKD 5D)



Hodnoty sú uvedené ako medián a 25–75 percentil, minimum-maximum

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ versus mesiac 0 (pred podaním denosumabu)

ho u troch pacientov bola diagnostikovaná až po liečbe.

Štatistická analýza

Hodnoty sú uvedené ako medián, 25 a 75 percentil a minimum-maximum. Hodnoty $p < 0,05$ boli považované za významné. Na testovanie normality bol použitý Shapiro-Wilkov test. Štatistické hodnotenie medzi skupinami bolo testované v prípade normálneho rozdelenia parametrickým Studentovým t-testom, ak porovnávané hodnoty nespĺňali test normality, bol použitý neparametrický Wilcoxonov test. Analýzy boli robené štatistickým softvérom SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Výsledky

Vplyv liečby u všetkých pacientov

Vplyv denosumabu na biochemické ukazovatele bol hodnotený v mesačných intervaloch súvisiacich so štandardným monitoringom dialyzovaných pacientov. Koncentrácia sérového vápnika bola pred podaním denosumabu

2,25 (2,13–2,36) mmol/l a mesiac po podaní významne poklesla na 1,99 (1,74–2,18) mmol/l ($p < 0,01$) (obr. 1). Pätnásť pacientov (45 %) malo koncentráciu Ca 1,8 mmol/l. Koncentrácia iPTH bola pred podaním 142 (89–304) pg/ml a mesiac po podaní významne stúpila na 543 (98–903) pg/ml ($p < 0,001$) (obr. 2). Zároveň došlo v prvom mesiaci k významnému poklesu koncentrácie sérového fosforu z 1,57 (1,29–1,86) na 1,40 (1,17–1,66) ($p < 0,05$) (obr. 3). Tieto zmeny viedli u každého pacienta k úprave liečby, najčastejšie zvýšením dávky aktívneho vitamínu D, podávaním vápnika alebo zmenou koncentrácie vápnika v dialyzáte. V priebehu ďalších piatich mesiacov došlo k postupnej úprave Ca, P a iPTH na hodnoty blízke východiskovým hodnotám.

Vplyv liečby u pacientov podľa koncentrácie iPTH

V súbore dialyzovaných pacientov malo iPTH viac ako 150 pg/ml 15 pacientov (Skupina I), čo predstavuje 45 % pacientov s predpokladanou zmiešanou

alebo vysokoobratovou kostnou chorobou a 18 pacientov malo iPTH menej ako 150 pg/ml (Skupina II), čo predstavuje 55 % pacientov s predpokladanou adynamickou kostnou chorobou. Na základe stratifikácie podľa iPTH bol vyhodnotený časový priebeh kalcémie a koncentrácií iPTH v priebehu 6 mesiacov po podaní denosumabu (tab. 1). V skupine I (iPTH > 150 pg/ml) mesiac po podaní denosumabu štatisticky významne klesla koncentrácia Ca ($p < 0,001$) a zostala významne znížená aj v druhom mesiaci ($p < 0,05$) (obr. 4A). Pokles kalcémie vyvolal rýchly vzostup koncentrácie iPTH v prvom mesiaci ($p < 0,001$) aj v druhom mesiaci ($p < 0,05$) (obr. 4B). V priebehu ďalších mesiacov koncentrácie iPTH postupne klesali na hodnoty pred podaním denosumabu, predovšetkým vďaka úprave liečby. Úprava liečby pozostávala hlavne v podávaní aktívneho vitamínu D a suplementácii Ca, pričom sa kalcémia postupne zvyšovala a v 5. a 6. mesiaci dosiahla východiskovú hodnotu. Pacienti v skupine II (iPTH < 150 pg/ml) reagovali na podanie denosumabu odlišne. Pokles kalcémie nebol tak výrazný ako v skupine I, hoci bol štatisticky významný v prvom, treťom aj šiestom mesiaci (obr. 5A). Podobne koncentrácia iPTH stúpila podstatne miernejšie až od druhého mesiaca a bola štatisticky významne zvýšená až do šiesteho mesiaca (obr. 5B). Počas 6 mesiacov sledovania medián kalcémie ani medián koncentrácie iPTH nedosiahli hodnotu ako pred podaním denosumabu.

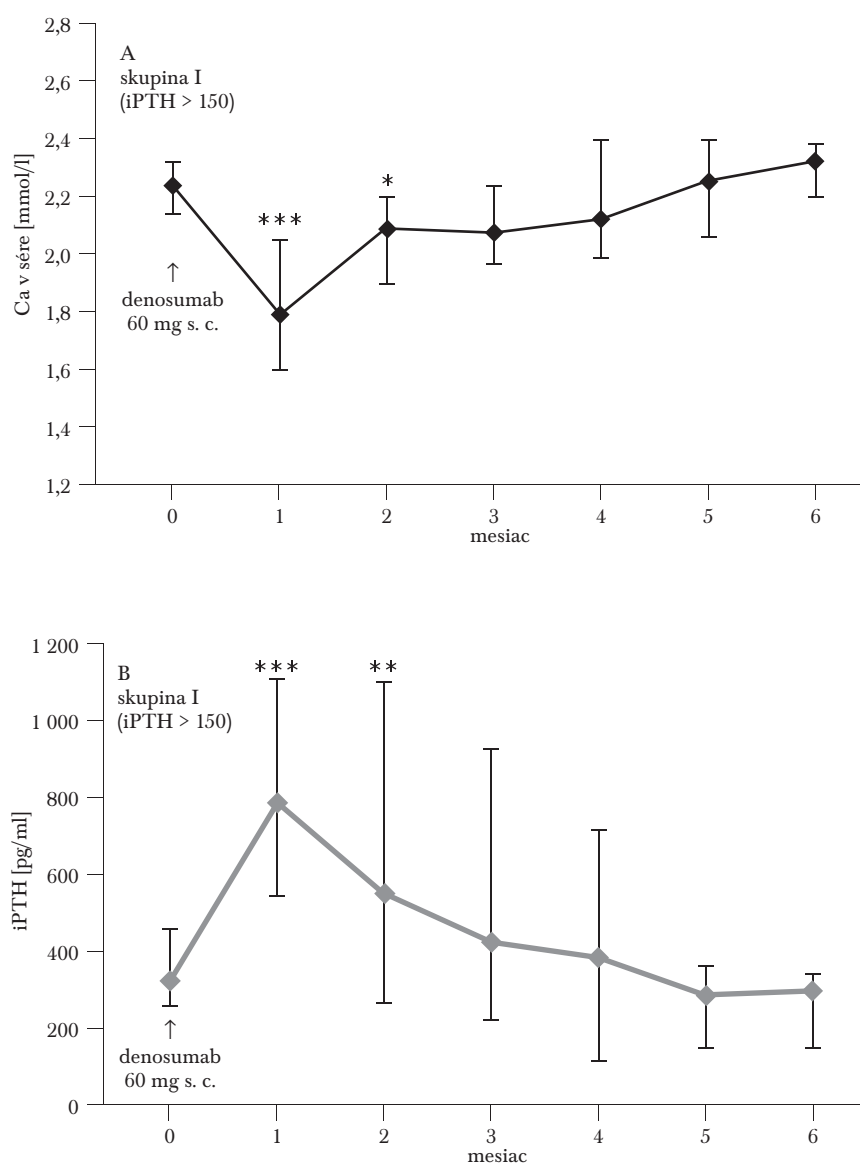
Diskusia

Denosumab, plne humánna monoklonálna protilátka proti RANK ligandu redukuje riziko vertebrálnych aj non-vertebrálnych fraktúr u postmenopauzálnych žien s osteoporózou. Metabolizmus a exkrécia denosumabu nezávisia od renálnych funkcií. Farmakokinetika denosumabu nie je ovplyvnená funkciou obličiek, čo vedie k predpokladu, že by mohol byť vhodným prípravkom na liečbu nízkej kostnej denzity u pacientov s ťažkým CKD [7]. Na základe *post hoc* analýzy štúdie FREEDOM sa ukázalo, že incidencia fraktúr sa znížila u pacientov s CKD 1–3 podobne ako u pacientov s osteoporózou [5].

V súčasnosti však nie sú priame dôkazy o efektívnosti liečby u pacientov s CKD 4–5D. Publikované sú viaceré kazuistiky [8,9,10,11,12,13], ktoré poukazujú na závažný pokles kalcémie najmä v priebehu prvého mesiaca liečby a následný vzostup koncentrácie iPTH. Hypokalcémia môže byť klinicky manifestná so závažnými prejavmi ako tetania, generalizované spazmy, karpopedálne spazmy alebo predĺženie QTc. Kazuistika Dusilovej Sulkovej a spol. [16] naopak popisuje úspešnú liečbu osteoporózy mladej dialyzovanej pacientky po opakovaných dávkach denosumabu. V priebehu liečby boli tiež zaznamenané epizódy asymptomatickej hypokalcémie so sprievodným vzostupom PTH. Tieto zmeny boli korigované suplementáciou vápnika a/alebo podávaním parikalcitolu. Nutričný vitamín D bol podávaný nepretržite v dávkach 300 000 IU v trojmesačných intervaloch. Už po prvej dávke denosumabu ustúpila bolesť v chrbte a v priebehu liečby sa zlepšilo T-skóre ako bedrovej chrbtice, tak aj celkového femuru. V najnovšie publikovanej prospektívnej štúdii u 12 dialyzovaných pacientov s ťažkou hyperparatyreózou (iPTH > 1000 pg/ml) a nízkou BMD sa tiež potvrdila hypokalcémia ako najzávažnejší nežiaduci účinok asociovaný s podávaním denosumabu. V priebehu prvého mesiaca bol zaznamenaný pokles koncentrácie Ca s najnižšími hodnotami v rozmedzí 1,5–1,75 mmol/l, ktorý viedol k vzostupu iPTH z východiskovej priemernej hodnoty 1 250 až na 2 400 pg/ml. Hypokalcémia bola korigovaná zvýšením príjmu Ca, zvýšením koncentrácie Ca v dialyzačnej tekutine a podávaním vysokých dávok kalcitriolu, čo viedlo k úprave sérového vápnika a prudkému poklesu iPTH. Autori zaznamenali vzostup kostnej denzity krčku femuru o 23,7 % a zníženie bolesti kosti [17].

Cieľom našej štúdie bolo v retrospektívnom sledovaní získať informácie o liečbe denosumabom u dialyzovaných pacientov na Slovensku a na základe biochemických ukazovateľov zhodnotiť benefit, resp. riziko pre pacientov, predovšetkým riziko hypokalcémie. V súlade s literárnymi údajmi sme potvrdili riziko hypokalcémie v prvom mesiaci liečby, s následným vzostupom PTH. Publikované kazuistiky u CKD pacientov poukazujú, že

Obr. 4
Časový priebeh koncentrácie vápnika po podaní denosumabu podľa východiskovej koncentrácie iPTH



A – koncentrácia Ca

B – koncentrácia iPTH

Hodnoty sú uvedené ako medián a 25–75 percentil

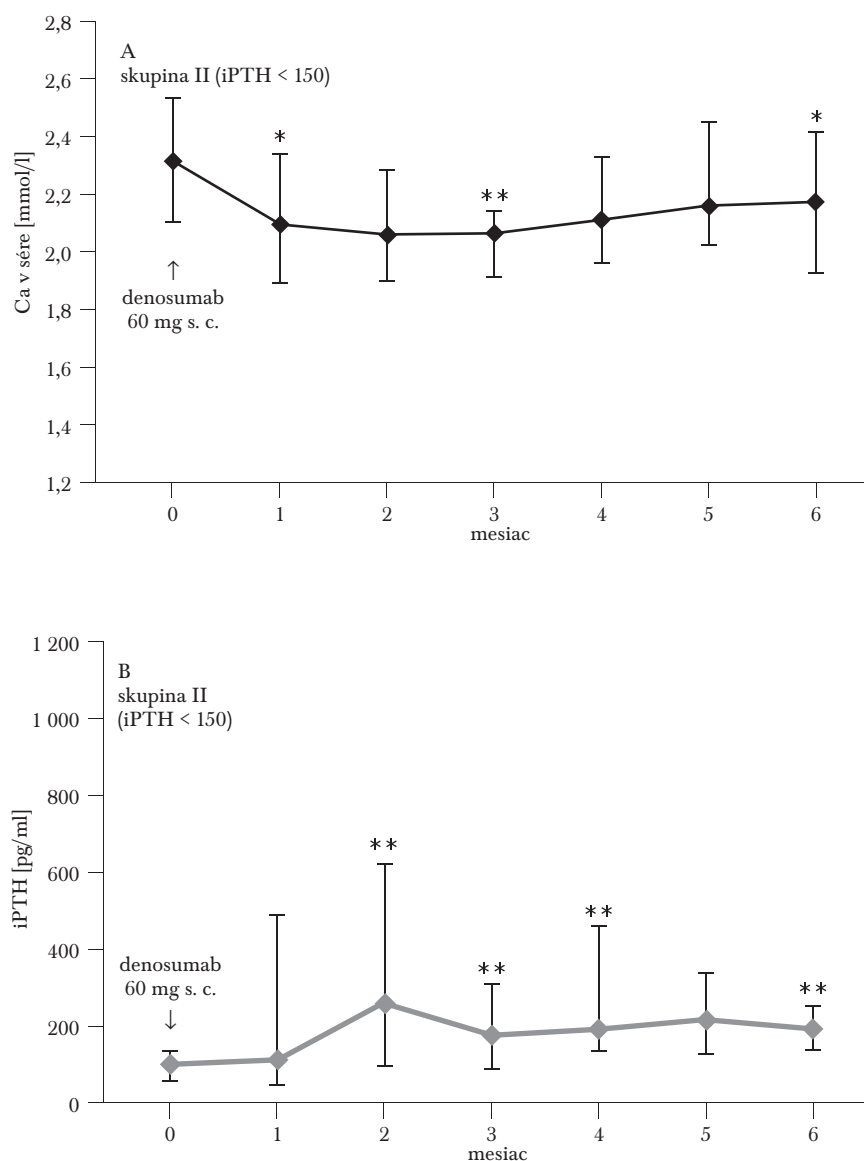
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ versus mesiac 0 (pred podaním denosumabu)

k poklesu kalcémie dochádza už v prvom, ale hlavne druhom týždni po podaní lieku. Z toho vyplýva, že v našom sledovaní sme pravdepodobne nezachytili najnižšie hodnoty kalcémie. Stratifikácia pacientov podľa PTH ukázala, že 45 % pacientov v našom súbore mala pravdepodobne vysokoobra-

tovú kostnú chorobu (Skupina I) a až 55 % nízkoobratovú kostnú chorobu (Skupina II). Z toho traja pacienti boli po paratyreoidektómii. Denosumab ako antiresorpčný prípravok, ktorý znižuje kostný obrat, môže mať úlohu pri liečbe vysokoobratovej kostnej choroby (Skupina I). Javí sa, že u týchto pacien-

Obr. 5

Časový priebeh koncentrácie vápníka a iPTH po podaní denosumabu podľa východiskovej koncentrácie iPTH



A – koncentrácia Ca

B – koncentrácia iPTH

Hodnoty sú uvedené ako medián a 25–75 percentil

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ versus mesiac 0 (pred podaním denosumabu)

toľ liečba denosumabom vedie k prudkému zníženiu resorpcie kosti a k následnému odčerpaniu vápníka z cirkulácie, čo vyvoláva závažné hypokalcémie s následným zvýšením koncentrácie iPTH. Práve pacienti s vysokým kostným obratom sú najcitlivejší na rozvoj ťažkej hypokalcémie. Liečba

denosumabom môže viesť k zvýšeniu kostnej denzity, ako ukázali publikované kazuistiky s predpokladom zlepšenia kostnej histológie, na čo však v súčasnosti nie sú doklady. Nevýhodou našej štúdie bolo, že sme nemali dostupné žiadne klinické údaje ani denzitometrické vyšetrenia. Veľká časť

dialyzovaných pacientov má pravdepodobne nízkoobratovú kostnú chorobu (Skupina II). Priebeh kalciémie a koncentrácií iPTH bol po podaní denosumabu odlišný. Pokles kalciémie bol mierny, nasledovaný miernym zvýšením PTH, čo pravdepodobne potvrdzuje znížený kostný obrat. U týchto pacientov znižovanie kostného obratu antiresorpčnými prípravkami môže potenciálne zhoršiť kostnú chorobu a môže v skutočnosti zvýšiť riziko fraktúr a vaskulárnych kalkifikácií.

Záver

Liečba denosumabom u pacientov s CKD 4–5D v súčasnosti nie je založená na dôkazoch, a ak sa k nej pristúpi, malo by to byť na základe klinickej zhody špecialistov, ktorí týchto pacientov liečia. Denosumab predstavuje potenciálne užitočný prípravok u dialyzovaných pacientov so sekundárnou hyperparatyreózou a nízkou kostnou hmotou. Potrebná je preemptívna suplementácia vápníka a vitamínu D a po jeho podaní týždňová kontrola kalciémie v prvom mesiaci s následnou korekciou hypokalcémie. Spolupráca nefrológa a špecialistov, ktorí indikujú liečbu denosumabom, je veľmi potrebná. Do budúcnosti je potrebný ďalší výskum zameraný na identifikáciu najrizikovejších pacientov, hľadanie optimálnej stratégie minimalizácie závažných nežiaducich účinkov a predovšetkým histologické potvrdenie benefitu liečby.

Literatúra

1. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–1953.
2. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: Analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. *J Bone Min Res* 2011;26:1368–1376.
3. Jamal SA, West SL, Miller PD. Fracture risk assessment in patients with chronic kidney disease. *Osteoporos Int* 2012;23:1191–1198.
4. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009;76(Suppl 113):S1–S130.
5. Jamal SA, Ljunggren Ö, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, Ebeling PR, Franek E, Yang Y, Egubana OI, Boonen S, Miller PD. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Min Res* 2011;26:1829–1835.

6. Toussaint ND, Elder GJ, Kerr PG. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:221–233.
7. Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Min Res* 2012;27:1471–1479.
8. McCormick BD, Davis J, Burns KD. Severe hypocalcemia following denosumab injection in a hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis* 2012;60:626–628.
9. Torregrosa JV. Dramatic increase in parathyroid hormone and hypocalcaemia after denosumab in a kidney transplanted patient. *Clin Kidney J* 2013;6:122.
10. Ivanov P, Khedr M. Prolonged hypocalcaemia following a single dose of 60 mg denosumab in two patients with CKD 4/5 on cinacalcet treatment for tertiary hyperparathyroidism. *Clin Kidney J* 2013;6:245.
11. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Srivali N, Kittanamongkolchai W, Bischof EF. Life-threatening hypocalcemia associated with denosumab in a patient with moderate renal insufficiency. *Am J Emergency Med* 2013;31:756.e1–756.e2.
12. Agarwal M, Csongrádi É, Koch CA, Juncos LA, Echols V, Tapolyai M, Fülöp T. Severe symptomatic hypocalcemia after denosumab administration in an end-stage renal disease patient on peritoneal dialysis with controlled secondary hyperparathyroidism. *Brit Med J Med Res* 2013;3:1398–1406.
13. Dave V, Chiang CY, Booth J, Mount PF. Hypocalcemia post denosumab in patients with chronic kidney disease stage 4–5. *Am J Nephrol* 2015;41:129–137.
14. Marcelli D, Kirchgessner J, Amato C, Steil H, Mitteregger A, Moscardò V, Carioni C, Orlandini G, Gatti E. EuCliD (European Clinical Database): a database comparing different realities. *J Nephrol* 2001;14(Suppl 4):S94–S100.
15. Stopper A, Amato C, Gioberge S, Giordana G, Marcelli D, Gatti E. Managing complexity at dialysis service centers across Europe. *Blood Purif* 2007;25(1):77–89.
16. Dusilová Sulková S, Horáček J, Šafránek R, Gorun P, Viklický O, Palička V. Denosumab associated with bone density increase and clinical improvement is a long-term hemodialysis patient. Case report and review of the literature. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2014;57:30–34.
17. Chen CL, Chen NC, Hsu CY, Chou KJ, Lee PT, Fang HC, Renn JH. An open-label, prospective pilot clinical study of denosumab for severe hyperparathyroidism in patients with low bone mass undergoing dialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2426–2432.