



ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

# KAJ MORATE VEDETI O ZDRAVILU DENOSUMAB



## KAZALO

Uvod .....	3
Kaj so kostni zasevki? .....	3
Kakšne so posledice kostnih zasevkov? .....	4
Zdravljenje kostnih zasevkov .....	6
Kaj lahko ob znanih kostnih zasevkih storim sam? .....	6
Kaj je zdravilo denosumab? .....	7
Kako deluje to zdravilo? .....	7
Kako poteka zdravljenje z zdravilom denosumab? .....	8
Kateri so neželeni učinki ob zdravljenju z zdravilom denosumab in kako jih lahko preprečim? .....	9
Pomembna informacija za vašega zobozdravnika .....	15

## KAJ MORATE VEDETI O ZDRAVILU DENOSUMAB

**Avtorice:** Tanja Ovčariček, dr. med, doc. Erika Matos, dr. med.,  
Nataša Snoj Šarvari, dr. med.

**Recenzentka:** dr. Simona Borštnar, dr. med.

**Oblikovanje:** Barbara Bogataj Kokalj, Studio Aleja d.o.o.

**Izdal:** Onkološki inštitut Ljubljana

**Tisk:** Tisk Žnidaršič d.o.o. Kranj

**Izdajo omogočil:** Amgen zdravila d.o.o.

**Naklada:** 260 izvodov

**Leto izida:** 2019

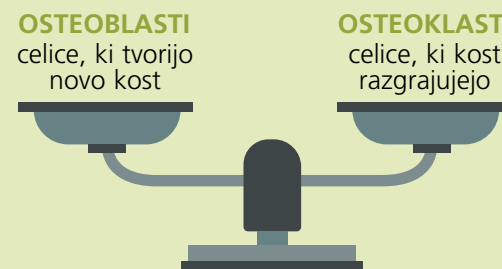
INT/2019/7

## UVOD

Zdravnik vam je predpisal zdravilo denosumab in vam pred začetkom zdravljenja posredoval pomembne informacije glede zdravljenja s tem zdravilom. Knjižica vam bo v dodatno pomoč pri razumevanju zdravljenja, njenih koristi in mogočih neželenih učinkih ter pri sledenju priporočil ob zdravljenju z denosumabom.

## KAJ SO KOSTNI ZASEVKI?

Kosti dajejo telesu oporo, ščitijo notranje organe pred mehanskimi poškodbami in so pomembna zaloga nekaterih mineralov, kot sta kalcij in fosfat. Da kost ohranja svojo trdnost, se mora ves čas obnavljati. Pri tem procesu igrata ključno vlogo dva tipa kostnih celic: osteoblasti so celice, ki tvorijo novo kost, osteoklasti pa celice, ki kost razgrajujejo. V zdravi kosti je med temi celicami vzpostavljeno ravnotežje. Različna bolezenska stanja lahko to ravnotežje porušijo. Posledično nastaja kost, ki ni dovolj močna, je bolj krhka in lomljiva.



Eno takšnih bolezenskih stanj so zasevki raka v kosteh. Nastanejo tako, da rakaste celice iz svojega začetnega mesta vstopijo v krvni obtok in prek njega lahko dosežejo katero koli kost, se v njej zasidrjajo in začnejo razmnoževati. Tam izločajo različne beljakovine, s katerimi spodbujajo prekomerno rast in razmnoževanje osteoklastov ali osteoblastov. Razsoj v kosti je mogoč pri katerem koli raku, vendar ga pogosteje opažamo pri nekaterih vrstah raka, kot so: rak prostate, dojk, pljuč, ledvic, plazmocitom.

## KAKŠNE SO POSLEDICE KOSTNIH ZASEVKOV?

### Bolečina

Pri zasevkih v kosteh je običajno prva težava bolečina. Ta je stalna in napredujoča. Okrepita jo gibanje in obremenitev prizadetega dela telesa, vendar se na podoben način lahko kažejo tudi nekatere druge bolezni kosti (degenerativne bolezni, poškodbe idr.).

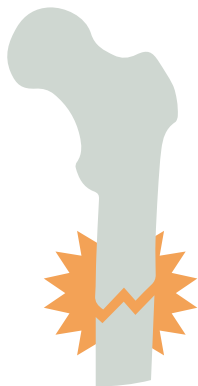
### Zlom kosti na mestu zasevka

Zlom kosti na mestu zasevka je zaplet, ki dodatno okrepi bolečino in lahko pomembno poslabša kakovost življenja bolnika z razsejanim rakom. Govorimo o t. i. »patološkem zlomu«. Ker je kost na mestu zasevka manj trdna, lahko do zloma pride že ob močnejšem in sunkovitem gibu, včasih pa tudi brez očitnega vzroka.

### Pritisk na hrbtenjačo (stisnjenje hrbtenjače)

Stisnjenje hrbtenjače je resen zaplet, ki bolniku z rakom lahko povzroči nepokretnost.

Do tega zapleta lahko pride, kadar se zasevki razrastejo v vretencih in povzročajo pritisk na živce ali hrbtenjačo ali pa se zlomi vretence in posledično stisne hrbtenjačo. Običajno je prvi znak bolečina, v najhujših primerih pa se lahko razvijejo: nezmožnost izvedbe določenega giba – ohromelost (plegija, pareza), pojav mravljinčenja in odrevenelosti dela telesa ter v skrajni obliki težave z odvajanjem urina in blata. Ker je okvara hrbtenjače in živcev v veliki meri nepovratna, tak zaplet zahteva takojšnje ukrepanje. Ob sumu na stisnjenje hrbtenjače sta zato nujna takojšen obisk zdravnika in slikanje hrbtenice, saj so ob sumu na stisnjenje hrbtenjače pomembne ure.



### Povišane vrednosti kalcija v krvi (hiperkalcemija)

Pri bolniku z rakom je povišana vrednost kalcija v krvi lahko posledica povečanega sproščanja kalcija iz kosti. Do tega prihaja v kosteh, v katerih rastejo zasevki. Lahko je tudi posledica »nepravilnih« snovi, ki jih izločajo tumorske celice in pospešujejo razgradnjo kosti. Za pravilno ravnovesje kalcija v telesu so v prvi vrsti zadolžene ledvice pa tudi prebavila (črevo). Kadar je sproščanje kalcija v kri prekomerno, ledvice ne zmorejo odstraniti presežka, zato se ta kopiči v krvi in škoduje ledvicam pa tudi drugim organom.

Prvi znaki hiperkalcemije so običajno žeja, slabost, pogosto siljenje na vodo in zaprtje. Pozneje se temu pridružita izguba teka in siljenje na bruhanje. Navedene težave postopoma vodijo v izsušenost, poglobljata se utrujenost, nemoč. V skrajni obliki, s katero se na srečo danes spoprijemamo zelo redko, nastopijo mišični krči, motnje ritma srca in motnje zavesti.

Na srečo je danes hiperkalcemija redek zaplet, saj veliko bolnikov z zasevki v kosteh poleg usmerjenega zdravljenja rakave bolezni prejema tudi podporno zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na presnovo kosti. Eno izmed teh zdravil je prav denosumab.



## ZDRAVLJENJE KOSTNIH ZASEVKOV

Danes je na voljo več različnih možnosti zdravljenja zasevkov v kosteh, ki se navadno kombinirajo in dopolnjujejo.

Najpomembnejše zdravljenje je usmerjeno sistemsko zdravljenje maligne bolezni s kemoterapijo, hormonskimi in tarčnimi zdravili ali z imunoterapijo. Pri raku prostate je učinkovito tudi zdravljenje kostnih zasevkov z radioizotopom.

Pomembno dopolnilo tega je usmerjeno lokalno zdravljenje, to je obsevanje prizadetih delov skeleta. Največkrat obsevamo zasevke v kosteh, ki bolniku povzročajo hude bolečine ali kadar so zasevki na takem mestu, da grozi zlom kosti. Včasih je potrebno tudi operativno zdravljenje pri že nastalem ali grožečem zlomu kosti ali stisnjenju hrbtenjače.

Pri preprečevanju opisanih zapletov kostnih zasevkov (bolečin, zlomov, stisnjenja hiperkalcemije) pa tudi zmanjšanja potrebe po obsevanju in operacijah so uspešna podporna zdravila, kot so denosumab ali bisfosfonati.

## KAJ LAHKO OB ZNANIH KOSTNIH ZASEVKIH STORIM SAM?

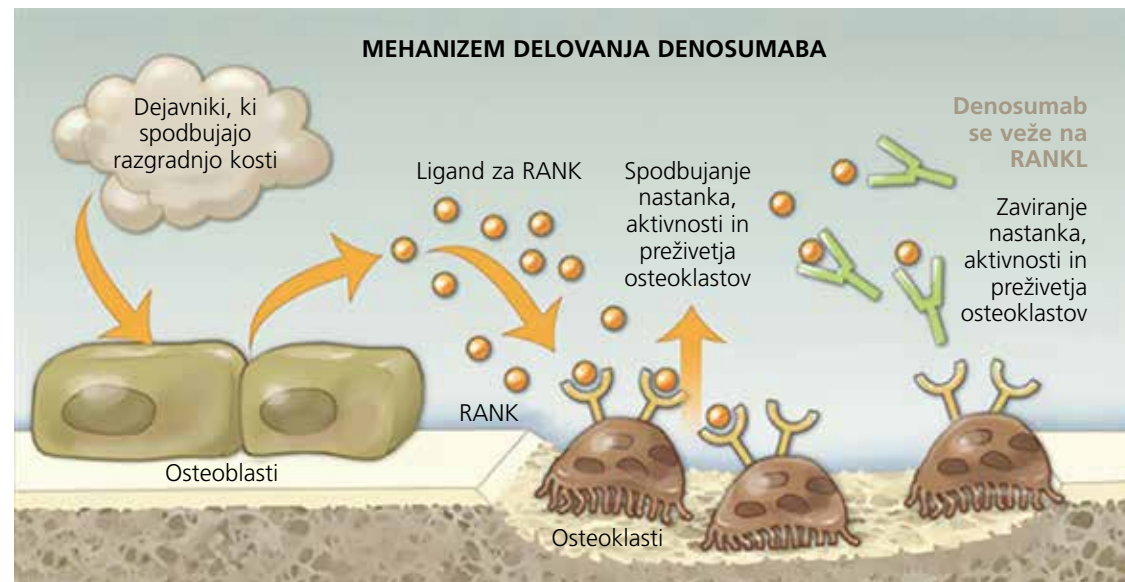
Čeprav je telesna aktivnost pri večini bolnikov z rakom zaželeno, pa bolnikom z zasevki v kosteh odsvetujemo intenzivnejšo vadbo. Na mestih zasevkov kost nima enakih mehanskih lastnosti kot zdrava kost. Ob večjih obremenitvah se zato poveča tveganje za zlome ali posedanje kosti. Posebna prehrana pri bolniku z zasevki v kosteh ni potrebna. Svetuje se zdrava, mešana prehrana. Ali bolnik potrebuje hrano, bogato s kalcijem, in mogoče celo dodatek kalcija v obliki tablet ali kapsul, bo povedal zdravnik. Enako velja tudi glede vitamina D.

## KAJ JE ZDRAVILO DENOSUMAB?

Zdravilo denosumab vsebuje zdravilno učinkovino denosumab. To je beljakovina, natančneje monoklonsko protitelo, ki se uporablja za preprečevanje zapletov kostnih zasevkov pri bolnikih z napredovalim rakom.

## KAKO DELUJE TO ZDRAVILO?

Denosumab upočasni razgradnjo kostnine, ki je pospešena zaradi kostnih zasevkov. Celice, ki so odgovorne za razgradnjo kostnine – osteoklasti – so ob zasevkih v kosteh številne in prekomerno dejavne. Zato je razgrajevanje kosti povečano. Denosumab se veže na beljakovino, ligand RANK, in s tem onemogoča aktivacijo osteoklastov ter tako zavre prekomerno razgradnjo kostnine.



RANK: receptor za aktivacijo jedrnega dejavnika  $\kappa$ B  
Osteoblasti: celice, ki gradijo kostnino  
Osteoklasti: celice, ki razgrajujejo kostnino

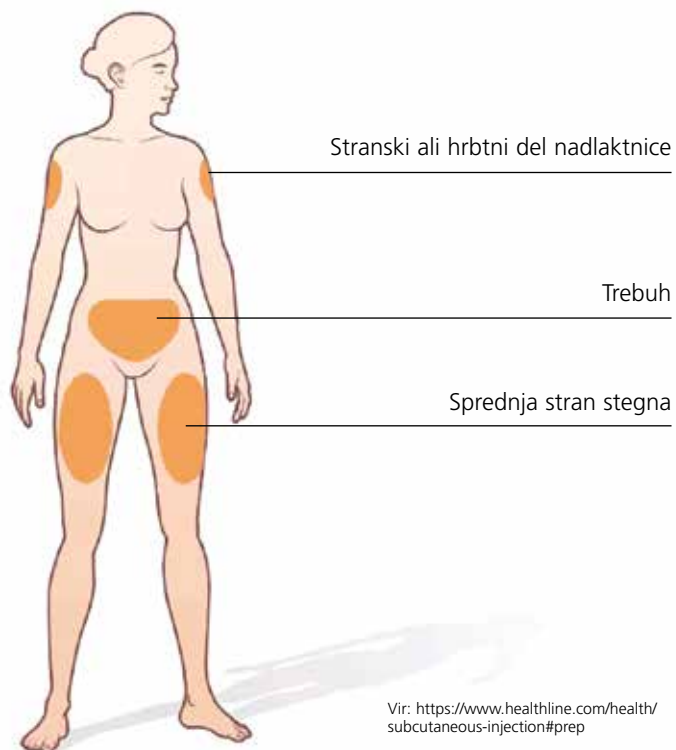
Vir: Channing J Paller, Michael A Carducci, and George K Philips. Management of bone metastases in refractory prostate cancer – role of denosumab. Clin Interv Aging. 2012; 7: 363–372.

## KAKO POTEKA ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILOM DENOSUMAB?

Denosumab je zdravilo v obliki podkožne injekcije, ki ga običajno prejmete na štiri tedne.

Kdaj se bo začelo zdravljenje z denosumabom in koliko časa boste prejeli to zdravljenje, bo določil vaš zdravnik specialist onkolog. Zdravilo lahko prejmete tudi pri izbranem družinskem zdravniku.

Pred začetkom zdravljenja in med njim je treba opraviti tudi določene krvne preiskave. Mogoče bo zdravnik po pregledu krvnih preiskav zdravljenje preložil ali prekinil.



## KATERI SO NEŽELENI UČINKI OB ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILOM DENOSUMAB IN KAKO JIH LAHKO PREPREČIM?

Kot vsa zdravila ima lahko tudi denosumab neželene učinke. Ne pojavijo se pri vseh bolnikih. Pomembno je, da ste pozorni na pojav neželenih učinkov in o njih poročate zdravniku. Določene neželene učinke lahko preprečite tudi sami.

Pogosti neželeni učinki ob zdravljenju z zdravilom denosumab so: mišično-kostna bolečina, znižanje koncentracije kalcija v krvi, osteonekroza čeljustnice.

**MIŠIČNO-KOSTNA BOLEČINA** se lahko pojavi v prvih dneh po prejetju zdravila, ni nevarna in običajno po nekaj dneh preneha. Za lajšanje težav se v primeru bolj izraženih simptomov lahko predpiše zdravila proti bolečinam.

**ZNIŽANJE KONCENTRACIJE KALCIJA V KRVI** se imenuje hipokalcemija. Ker zdravljenje z denosumabom prepreči razgradnjo kostnine, se v kri sprošča manj kalcija, kar lahko vodi v hipokalcemijo. Ta običajno ne povzroča simptomov. Ti se običajno pojavijo, ko je vrednost kalcija v krvi pomembno znižana in se kažejo kot trzanje ali krči mišic, mravljinčenje okrog ust, v prstih rok/nog, zmedenost, motnje srčnega ritma.

### ► Kako lahko preprečimo hipokalcemijo?

Ob začetku zdravljenja z denosumabom vam bo zdravnik predpisal dodatke kalcija in vitamina D. Pomembno je, da jih jemljete redno in po zdravnikovih navodilih.

Pred aplikacijo zdravila denosumab bo zdravnik preveril vrednosti kalcija v vaši krvi in se odločil glede nadaljnega zdravljenja.



### ► Kako se hipokalciemija zdravi?

Če bo vaš zdravnik v vaši krvi ugotovil nizke vrednosti kalcija in ob pregledu ne bo ugotavljal posebnosti, vam bo prilagodil odmerke kalcija, ki ga prejimate.

Če bodo pri vas izraženi simptomi, ki nakazujejo na nevarno znižanje vrednosti kalcija, bo mogoče treba kalcij nadomeščati z infuzijo v žilo. Če se ti simptomi pojavijo kadar koli med zdravljenjem, morate o tem čim prej obvestiti svojega zdravnika.

**OSTEONEKROZA ČELJUSTNIC:** okvara čeljustnih kosti, ki se kaže z odmrtjem dela kostnine. Najpogosteje pride do osteonekroze (odmrtja kostnine) prav v predelu čeljustnic, redkeje pa se pojavi v drugih kosteh (npr. stegenici s posledičnim zlomom). Natančnega vzroka in načina, kako denosumab povzroči odmrtje kostnine, še ne poznamo (verjetno gre za kombinacijo spremenjenega metabolizma kosti, spremenjene prekrvavitve kosti in izpostavljenosti bakterijam), poznamo pa dejavnike tveganja, ki lahko pojav osteonekroze pospešijo. To so: slaba ustna higiena, kajenje, prekomerno uživanje alkohola, določene vrste zdravljenja raka, nekatere bolezni, kombinacija zdravil, ki vpliva na metabolizem kosti, višja starost in kirurški poseg v ustni votlini z izpostavljenostjo v šestih mesecih pred uvedbo denosumaba.

Osteonekroza čeljustnice je lahko klinično neopazna (ne dela težav in jo vidimo le rentgenološko) ali pa se kaže z rano v ustih, ki se ne zaceli več tednov. Kost je lahko le razgaljena, v hujših primerih pa pride do okužbe mehkih tkiv okrog izpostavljene kosti, kar posledično povzroči bolečino, oteklino, izcedek in majave zobe, zadah iz ust ter slabšo občutljivost spodnje ustnice. Če odmiranje napreduje, pride do tvorbe sekvestrov (odmrlih delov kosti, ki se prosto izločijo), oslABLJENA kost se lahko zlomi oz. se vnetje odpre skozi kožo na vrat oz. obraz. Zdravljenje je dolgotrajno in težavno, večinoma tudi neuspešno in le simptomatsko. Zato je zelo pomembno, da upoštevamo navodila za preprečevanje tega zapleta in predvsem poskušamo osteonekrozo čeljustnic preprečiti.

### ► Kako lahko preprečimo pojav osteonekroze čeljusti?

Praden vam bo zdravnik uvedel zdravljenje z denosumabom, vam bo predlagal obisk vašega zobozdravnika, da opravi pregled zobovja in potrebno zobozdravstveno zdravljenje (zobozdravniku pokažite zapis na zadnji strani knjižice). Tudi med zdravljenjem z denosumabom so potrebni redni zobozdravstveni pregledi. Pred vsakim posegom v ustni votlini je treba (zobo)zdravnika obvestiti, da jemljete zdravila, ki vplivajo na metabolizem kosti. Priporočamo, da zobozdravnika obiščete od 2- do 4-krat letno, saj sta sprotno popravilo zob ter redna kontrola zob in zobnoprostetičnih nadomestkov najboljši zagotovili, da ne bodo potrebni invazivnejši oralnokirurški posegi, ki so pri vas zaradi možnosti zapletov nezaželeni.

Zato je tudi zelo pomembno, da vsak dan izvajate ustno higieno tudi sami:

1. Redno ščetkanje zob s srednje trdno zobno ščetko, in to po vsakem obroku.
2. Odstranitev ostankov hrane z uporabo interdentalnih ščetk vsaj 1-krat dnevno in od 2- do 3-krat tedensko čiščenje z zobno nitko.
3. Spiranje ustne votline z žajbljevim ali s kamiličnim čajem oz. z blagim anti-septikom na osnovi klorheksidina od 5- do 10-krat dnevno, zlasti če ob zdravljenju z denosumabom prejimate še kemoterapijo ali biološka zdravila



### ► *Kako je z invazivnimi zobozdravstvenimi posegi?*

Kot invazivne zobozdravstvene posege razumemo vse tiste, pri katerih pride do izpostavljenosti kosti čeljustnic.

Zaradi spremenjenega metabolizma kosti in slabše prekrvavitve je moteno kostno celjenje. Posegi, kot so npr. izdrtje zoba, odstranitve sprememb na dlesnih z izpostavljenostjo kosti, vstavljanje zobnih vsadkov ter vsi drugi posegi v ustni votlini, ne glede na to, kdo jih opravi (zobozdravnik, oralni kirurg, parodontolog, maksilofacialni kirurg, otorinolaringolog ...) in je njihova posledica razgaljena kostnina v ustni votlini, predstavljajo večje tveganje za pojav osteonekroze pri bolnikih, zdravljenih z denosumabom.

Zato je zelo pomembno, da zobozdravnika pred posegom opozorite, da prejimate zdravilo denosumab in mu pokažete zapis na zadnji strani knjižice. O posegu obvestite tudi zdravnika, ki vam je denosumab predpisal.

Če so invazivni zobozdravstveni posegi nujni, jih je seveda treba opraviti.

Za veliko večino invazivnih posegov v ustni votlini velja, da jih lahko načrtujemo vnaprej in njihov čas uskladimo z jemanjem denosumaba. To je veliko lažje, če redno skrbite za ustno higieno in redno obiskujete zobozdravnika, ki bo opravil ustrezne konzervativne zobozdravstvene posege (čiščenje oblog, sanacije kariesa, endodontsko zdravljenje, prilagoditev zobnoprrotetičnih nadomestkov ...).

Posege načrtujemo tako, da od zadnjega odmerka denosumaba mine čim več časa, hkrati pa zagotovimo zacelitev ran do naslednje aplikacije zdravila.

Pomembna informacija je tudi, ali ste pred denosumabom jemali kakšno drugo zdravilo z vplivom na metabolizem kosti.

Izogibanje nepotrebnim invazivnim posegom, pravilno časovno načrtovanje, strokovno opravljeni poseg in ustrezna pooperativna

nege zmanjšajo možnost nastanka nekroze čeljustnic, ki pa se ji kljub temu ne moremo vedno izogniti.

### ► *Kdo zdravi in kako poteka zdravljenje osteonekroze?*

Na razvoj osteonekroze pomislite, ko se rana nad kostjo v ustni votlini (po posegu ali spontano) ne zaceli več kot osem tednov. Rano morate pokazati zdravniku, ki vam je predpisal denosumab, zobozdravniku ali zdravniku, ki je opravil poseg.

Priporočamo pregled pri oralnem oz. maksilofacialnem kirurgu, ki bo klinično in rentgenološko opredelil razsežnost bolezni ter priporočil ustrezno zdravljenje.

Zdravljenje v večini primerov je konzervativno, kar pomeni skrb za lokalno nego in simptomatsko protibolečinsko zdravljenje. Tako zdravljenje boste opravljali sami s pomočjo svojega zobozdravnika in osebnega zdravnika. Zdravnik, ki je predpisal denosumab, se bo odločil, ali je zdravljenje z denosumabom še potrebno.

Pri napredovalem stanju ali ob težavah bodo potrebni tudi nadaljnji pregledi pri oralnem oz. maksilofacialnem kirurgu; ta bo odločil, ali je za zmanjšanje težav in upočasnitev napredovanja bolezni ob konserativnem zdravljenju treba opraviti še kak dodaten poseg (odstranitev ostrih delov kosti, kostnih sekvestrov, dreniranje žepov z zaostalimi vnetnimi produkti, hrano, detritusom ...). Osteonekroza čeljustnic je napredujoča bolezen, zato so, ko se razvije, potrebne redne kontrole stanja.

Redkokdaj se zaradi napredovale osteonekroze čeljustnic in velikih kliničnih težav odločimo za odstranitev celotnega dela čeljustnice. Težave po takem posegu so odvisne od mesta in velikosti odstranjenega dela kosti, odločitev o rekonstrukciji nastalega defekta s prenosom kosti iz drugih delov telesa pa kompleksna in temelji na dogovoru tima zdravnikov, ki vas zdravi.

Osteonekroza čeljustnic je velik problem, zato jo je najbolje preprečiti.





A large rectangular area with rounded corners, containing 15 horizontal lines for writing. The area is framed by a light green border.

### **POMEMBNA INFORMACIJA ZA VAŠEGA ZOBOZDRAVNIKA:**

Bolnik se zdravi z zdravilom denosumab. Kot zaplet tega zdravljenja se lahko razvije osteonekroza čeljusti.

Pred uvedbo zdravila denosumab je potrebna ocena stanja zobovja in opraviti potrebna zdravljenja. Predvsem je potrebno opraviti vse potrebne ekstrakcije in ostale posege z možnostjo izpostavljene kosti!

Med zdravljenjem z zdravilom denosumab odsvetujemo invazivne zobozdravstvene posege oziroma priporočamo odlog teh za čas po zaključenem zdravljenju.



