

BÖLÜM 47

DENOSUMAB' IN NEDEN OLDUĞU HİPOKALSEMİ OLGUSU

Nesibe AYDOĞDU ¹

GİRİŞ

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi, gözenekli kemikler ve iskelet kırılabilirliği ile karakterize, progresif bir metabolik kemik hastalığıdır ve bunların hepsi kemik gücünün azalmasına ve kırık riskinin artmasına neden olabilir (1). Osteoporoz için mevcut birinci basamak tedavi seçenekleri yaşam tarzı değişiklikleri ve bifosfonat tedavisidir. Ancak, osteoporozlu erkekler için sınırlı etkili farmakolojik seçenekler vardır. Denosumab erkekler ve bifosfonat tedavisine yanıt vermeyen hastalar için düşünülebilir (2). Denosumab, kemik rezorpsiyonunda temel bir sitokin faktörü olan nükleer faktör kappa-B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörüne bağlanan tamamen insan monoklonal antikorudur, bu sayede osteoklast olgunlaşmasını ve işlevini bloke ederek kemik rezorpsiyonunu azaltır ve osteoporozu tedavi etmek için yaygın olarak kullanılır (3). 2012'de yapılan bir meta-analiz, denosumab'ın kanserli kişilerde kırık riskini azaltmada plasebo, zoledronik asit ve pamidronattan önemli ölçüde daha iyi olduğunu bulmuştur (4). Ancak hipokalsemi, denosumab tedavisinin bilinen bir yan etkisidir (5) ve hastaların %14'üne kadar görülebilir ve şiddetli hipokalsemi hastalarının yaklaşık %3,1'inde görülür ve bu yaşamı tehdit edebilir (6).

¹ Uzm. Dr., Fetih Sekin Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, nesibeaydogdu@gmail.com, ORCID iD: 0009-0005-6685-0408

Son zamanlarda yapılan birçok çalışma, çölyak hastalığında osteopeni ve osteoporoz gelişiminde lokal ve sistemik inflamasyonun rolünü öne sürmüştür (19,20). İlk olarak Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF α) ve interlökin-1 (IL-1) kemik rezorpsiyonuna neden olur. IL-6 osteoklastları toplar ve farklılaşmalarını destekler. Bunlar, D vitamini seviyeleri ve PTH seviyelerinden bağımsız olarak kemik yoğunluğu üzerinde doğrudan olumsuz bir etkiye sahip olabilir. Osteoporozun ikinci teorisi de D vitamini ve kalsiyum emiliminin eksikliğinden kaynaklanmaktadır ve bu da sekonder hiperparatiroidizme yol açar. Bizim hastamızda da olduğu gibi çölyak hastalığı olan hastaların başvuru anında daha düşük D vitamini seviyeleri ve daha yüksek PTH seviyeleri vardır (21).

SONUÇ

Denosumab kaynaklı hipokalsemi oluşumu göz önüne alındığında, böbrek fonksiyonları, altta yatan prostat veya kemik malignitesi olmaması, menopoz sonrası durum olmaması ve D vitamini seviyesi ne olursa olsun, denosumab tedavisi gören tüm hastalarda kalsiyum seviyelerinin dikkatlice izlenmesi gerektiğini önerebiliriz. Ek olarak, denosumab tedavisi gören hastalara hipokalsemi semptomları hakkında eğitim verilmeli, böylece semptomlarının potansiyel şiddetini fark edebilirler ve tıbbi bakım alabilirler. Hastamızın özellikle olarak osteoporoz tanısına ek olarak T1DM ve çölyak hastalığı da mevcuttu. Çölyak hastalığında intestinal malabsorbsiyon mevcut olduğundan; Hastalığın ilerlemesini önlemede tanı ve ardından glutensiz diyetle tedavi önemli olduğundan, düşük kemik yoğunluğuna sahip hastalarda çölyak hastalığının potansiyel bir suçlu olarak tanınması önemlidir. Otoimmün hastalığı olan hastalarda başka otoimmün hastalıkların varlığı her zaman akılda tutulmalıdır ve ileri tetkik yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Osteoporosis fast facts. (May;2019); Bone Health & Osteoporosis Foundation I 251 18th St. S, Suite #630 I Arlington, VA 22202 I (800) 231-4222
2. *AAFP endorses ACP guideline on treating osteoporosis. (May;2019)* ;
3. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V: Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes . Int J Clin Pract. 2012, 66:1139-46. 10.1111/ijcp.12022
4. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. Eur J Cancer. 2012;48(16):3082-3092. doi:10.1016/j.ejca.2012.08.002
5. Manzanque A, Chaguaceda C, Mensa M, Bastida C, Creus-Baró N: Use and safety of denosumab in cancer patients. Int J Clin Pharm. 2017, 39:522-6. 10.1007/s11096-017-0455-1

6. Tsvetov G, Amitai O, Shochat T, Shimon I, Akirov A, Diker-Cohen T: Denosumab-induced hypocalcemia in patients with osteoporosis: can you know who will get low?. *Osteoporos Int.* 2020, 31:655-65. 10.1007/s00198-019-05261-7
7. Derrou S, El Guendouz F, Benabdelfedil Y, Chakri I, Ouleghzal H, Safi S. The profile of autoimmunity in Type 1 diabetes patients. *Ann Afr Med.* 2021;20(1):19-23. doi:10.4103/aam.aam_8_20
8. American Diabetes Association. 3. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S28-S37. doi:10.2337/dc18-S003
9. Jalleh R, Basu G, Le Leu R, Jesudason S. Denosumab-Induced Severe Hypocalcaemia in Chronic Kidney Disease. *Case Rep Nephrol.* 2018;2018:7384763. Published 2018 Nov 4. doi:10.1155/2018/7384763
10. Laskowski LK, Goldfarb DS, Howland MA, Kavcsak K, Lugassy DM, Smith SW. A RANKL Wrinkle: Denosumab-Induced Hypocalcemia. *J Med Toxicol.* 2016;12(3):305-308. doi:10.1007/s13181-016-0543-y
11. Blackley S, Anderson K, Berg J. A case of denosumab-induced hypocalcaemia in a patient with non-metastatic prostate cancer and renal impairment. *J R Coll Physicians Edinb.* 2015;45(2):133-135. doi:10.4997/JRCPE.2015.209
12. Kobayashi T, Nakamura Y, Suzuki T, Yamaguchi T, Takeda R, Takagi M, Hasegawa T, Kosho T, Kato H. Efficacy and Safety of Denosumab Therapy for Osteogenesis Imperfecta Patients with Osteoporosis—Case Series. *JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE.* 2018; 7(12):479. <https://doi.org/10.3390/jcm7120479>
13. Kostine M, Mehsen-Cetre N, Bannwarth B. Denosumab-induced severe hypocalcemia in a patient with Paget's disease of bone and impaired renal function. *Therapie.* 2017;72(3):383-385. doi:10.1016/j.therap.2016.07.003
14. Highlights of prescribing information. (May;2019);https://www.pi.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/prolia/prolia_pi.pdf 2010
15. Pittman K, Antill YC, Goldrick A, Goh J, de Boer RH. Denosumab: Prevention and management of hypocalcemia, osteonecrosis of the jaw and atypical fractures. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2017;13(4):266-276. doi:10.1111/ajco.12517
16. Marti J, Chinesta JR. Asymptomatic hypocalcemia in elderly. *Endocrine Abstracts.* 2012;29:476.
17. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis (published correction appears in *N Engl J Med.* 2009 Nov 5;361(19):1914). *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-765. doi:10.1056/NEJMoa0809493
18. Kanbayashi Y, Sakaguchi K, Hongo F, et al.: Predictors for development of denosumab-induced hypocalcaemia in cancer patients with bone metastases determined by ordered logistic regression analysis. *Sci Rep.* 2021, 11:978. 10.1038/s41598-020-80243-y
19. Di Stefano M, Mengoli C, Bergonzi M, Corazza GR. Bone mass and mineral metabolism alterations in adult celiac disease: pathophysiology and clinical approach. *Nutrients.* 2013;5(11):4786-4799. Published 2013 Nov 22. doi:10.3390/nu5114786
20. Corazza GR, Di Stefano M, Mauriño E, Bai JC. Bones in coeliac disease: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(3):453-465. doi:10.1016/j.bpg.2005.01.002
21. Fernández A, González L, de-la-Fuente J. Coeliac disease: clinical features in adult populations. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010;102(8):466-471. doi:10.4321/s1130-01082010000800002