



Denosumab

Frauen in der Postmenopause sollten Denosumab nicht als initiale Therapie einer Osteoporose erhalten. Orale Bisphosphonate sind weiterhin First-Line-Präparate für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Für Patientinnen mit einem hohen Frakturrisiko oder mit Schwierigkeiten bei der Einnahme der oralen Bisphosphonate und für Patientinnen mit Nierenfunktionsstörungen ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) kann Denosumab eine Alternative sein. Eine weitere Option für die Verordnung von Denosumab können Unverträglichkeiten oder fehlendes Ansprechen auf andere Antiosteoporotika (einschließlich intravenöser Bisphosphonate) sein.

Denosumab ist auch kein Mittel der ersten Wahl für die Behandlung des Knochenschwunds im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko. Erstlinientherapie ist auch bei dieser Indikation die Gabe von Bisphosphonaten. Nur bei Unverträglichkeiten oder Nichtansprechen auf andere Behandlungen sollte Denosumab eingesetzt werden.

Patienten mit glukokortikoidinduzierter Osteoporose sollten initial ebenfalls mit einem oralen Bisphosphonat behandelt werden. Für Frauen in der Postmenopause stehen in dieser Indikation Alendronat oder Risedronat, für Männer Alendronat zur Verfügung. Denosumab sollte bei glukokortikoidinduzierter Osteoporose erst nach einem Therapieversuch mit intravenösem Zoledronat oder mit Teriparatid eingesetzt werden.

Denosumab ist aufgrund fehlender Langzeitsicherheitsdaten nicht zur Prophylaxe der Osteoporose geeignet.

Unter einer Behandlung mit Denosumab sind schwere symptomatische Hypokalzämien mit tödlichem Ausgang aufgetreten. Es wird empfohlen vor und während einer Behandlung mit Denosumab die Kalziumkonzentration im Blutserum zu überprüfen und gegebenenfalls zu korrigieren. Unter der Behandlung ist auf eine ausreichende Gesamtzufuhr an Kalzium und Vitamin D zu achten.

Patienten sollten auf das erhöhte Risiko von Infektionen und Hautreaktionen unter einer Therapie mit Denosumab hingewiesen werden.

Indikation (1)

- Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko.
- Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko.
- Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit systemischer Glukokortikoid-Langzeittherapie bei erwachsenen Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (2–20)

- Patienten ohne eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie sollten 1000 mg Kalzium täglich über die Nahrung als Basistherapie erhalten. Nur wenn die Kalziumzufuhr über die Ernährung nicht erreicht wird sollte eine Supplementierung mit Kalzium durchgeführt werden. Zudem wird eine Supplementierung mit 800–1000 Einheiten Vitamin D3 täglich empfohlen.
- Bei Patienten mit einer spezifischen medikamentösen Therapie, insbesondere bei der Anwendung von Antiresorptiva, soll eine Versorgung mit 1000 mg Kalzium zur Vermeidung einer Hypokalzämie bei ausreichender Einnahme von Vitamin D sichergestellt werden. Bei der Anwendung von parenteralen Antiresorptiva ist eine Versorgung mit mindestens 1000 mg Kalzium täglich obligat.

Im Hinblick auf die Verordnungsfähigkeit von Kalzium und Vitamin D zu Lasten der GKV ist die Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu beachten.

-

Allgemeine medikamentöse Therapie

- Indikation für eine medikamentöse antiosteoporotische Therapie sind niedrigtraumatische singuläre (2. oder 3. Grad nach Genant) oder multiple (1. bis 3. Grad nach Genant) Wirbelkörperfrakturen bei einem T-Score < -2,0 an der LWS, dem Schenkelhals oder am proximalen Gesamtfemur. Individuell kann in diesen Fällen eine Therapie mit Antiosteoporotika auch bei einem T-Score von > -2,0 erfolgen. Eine weitere Indikation liegt bei einem 10-Jahres-Frakturrisiko > 30 % für den Schenkelhals und Wirbelkörper vor. Zudem wird insbesondere bei Männern ohne Frakturen in der Anamnese ab einem T-Score von -2,5 und postmenopausalen Frauen mit Osteopenie oder geringer Knochendichte und einer vorhergehenden Fragilitätsfraktur eine medikamentöse Therapie empfohlen. Bei Frauen über 75 Jahren mit Fragilitätsfrakturen außerhalb der Hüft- oder Wirbelregion soll keine Arzneimitteltherapie begonnen werden, ausgenommen eine durch eine DXA-Knochendichtemessung bestätigte Osteoporose.
- Zur Frakturprophylaxe sollten nur zugelassene Wirkstoffe (Bisphosphonate, Denosumab, Raloxifen und Teriparatid) eingesetzt werden. Die Wahl eines Wirkstoffs soll individuell basierend auf der Frakturhistorie, dem T-Score, dem Frakturrisiko, den Komorbiditäten, den Kontraindikationen, der Knochendichte sowie den Neben- und Zusatzwirkungen erfolgen.
- Als First-Line-Therapie werden die Bisphosphonate Alendronat und Risedronat aufgrund ihres positiven Effekts auf die Frakturprophylaxe empfohlen. Auf eine ausreichende Basistherapie mit Vitamin D und Kalzium ist zu achten. Patienten, bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen gegenüber intravenösen oder

oralen Bisphosphonaten vorliegen, sollten bei hohem Frakturrisiko Zoledronat, Denosumab oder Teriparatid erhalten. Für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 1–3) können Alendronat, Risedronat, Denosumab oder Teriparatid eingesetzt werden. Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) kann Denosumab eine Alternative sein.

Spezifische medikamentöse Therapie der sekundären Osteoporose

- Eine medikamentöse Therapie soll bei einer Hochdosis-therapie mit oralen Glukokortikoiden bei postmenopausalen Frauen und Männern in einer Tagesdosis von $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent angeboten werden:
 - wenn diese bereits für drei oder mehr Monate durchgeführt wurde oder
 - wenn bei Beginn der Therapie absehbar ist, dass die orale Glukokortikoidtherapie länger als drei Monate andauern wird
 - wenn entweder gleichzeitig ein T-Score von -1,5 oder geringer an der LWS, oder dem Gesamtfemur oder dem Femurhals vorliegt oder
 - wenn eine oder mehrere niedrigtraumatische Wirbelkörperfrakturen nach den oben definierten Kriterien oder multiple periphere Frakturen (≥ 3) vorliegen.

Vorrangig sollten Alendronat und Risedronat (bei Frauen) per os gegenüber der intravenösen Gabe von Bisphosphonaten oder gegenüber dem Einsatz von Denosumab verabreicht werden. Nach Absetzen der Glukokortikoide kann in Erwägung gezogen werden, die knochenprotektive Medikation zu beenden.

- Für Patienten mit geringem Frakturrisiko werden die Optimierung der Kalzium- und Vitamin-D-Aufnahme und eine Lebensstilanpassung gegenüber der Gabe von Bisphosphonaten, Teriparatid, Denosumab oder Raloxifen (Frauen > 40 Jahre) bevorzugt empfohlen.
- Für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mittlerem bis hohem Frakturrisiko sollte die orale Gabe von Bisphosphonaten gegenüber einer alleinigen Therapie mit Kalzium und Vitamin D, der intravenösen Gabe von Bisphosphonaten, Denosumab oder Teriparatid bevorzugt werden. Bei der Gabe von knochenprotektiven Medikamenten ist auf das potenzielle Risiko für die fetale Entwicklung zu achten.
- Für die durch eine Tumorthherapie induzierte Osteoporose stehen Bisphosphonate und Denosumab zur Verfügung. Für Männer mit Prostatakarzinom kann eine medikamentöse Osteoporosetherapie in Erwägung gezogen werden. In jedem Fall sollten Patienten unter östrogen- bzw. androgensuppressiver Therapie eine antiresorptive Therapie ab einem BMD¹-Wert von < 1,5 erhalten.

Antiresorptive Therapie

- Eine antiresorptive Therapie wird bei Patienten mit bestätigter Osteoporose (z. B. durch DXA) empfohlen. Raloxifen (für weibliche Patienten) und Ibandronat sind eine Therapieoption für Patienten, die eine vor allem wirbelsäulenspezifische Wirksamkeit benötigen. Eine Therapiepause wird bei Antiresorptiva erst nach 3–5 Jahren und je nach dem dann noch vorliegenden Risikoprofil empfohlen.
- Eine Therapie mit Bisphosphonaten (Alendronat, Risedronat) gilt als die Therapie der ersten Wahl bei Osteoporose und wird zur Risikoreduktion von Wirbel- und Hüftfrakturen sowie Nichtwirbelfrakturen empfohlen. Intravenöse Bisphosphonate (Ibandronat, Zoledronat) werden empfohlen, wenn eine orale Medikamentenzufuhr nicht möglich ist. Im Anschluss an eine proximale Femurfraktur kann innerhalb von drei Monaten nach der Operation mit Zoledronat gestartet werden. Bisphosphonate können zur Primärprävention von Wirbelkörperfrakturen bei postmenopausalen Frauen, die eine osteoporotisch verminderte Knochendichte haben, eingesetzt werden.
- Denosumab kann eingesetzt werden zur Reduktion des Risikos von Wirbel-, Nichtwirbel- und Hüftfrakturen bei Patientinnen mit erhöhtem Frakturrisiko

(einschließlich minimaler Traumafraktur) beziehungsweise DXA-gesicherter Osteoporose, bei der orale Bisphosphonate kontraindiziert sind, und bei Männern mit antiandrogener Therapie oder bei einem zunehmenden Risiko für minimal traumatische Frakturen.

- Bei älteren Patienten mit hohem Frakturrisiko und/oder eingeschränkter Nierenfunktion, bei denen eine orale Medikation nicht infrage kommt, wird Denosumab als First-Line-Therapie empfohlen. Eine Kontraindikation liegt bei einer Hypokalzämie vor.
- Zusätzlich zu Denosumab sollten Kalzium und Vitamin D verabreicht werden. Nach Absetzen von Denosumab kann es zu einem raschen Knochenverlust kommen. Es wird empfohlen bei einer Denosumab-Therapie mit einer Therapiedauer > 1 Jahr eine Therapie mit Bisphosphonaten anzuschließen.

Anabole Therapie

- Zur Prävention von Wirbel- und anderen Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit schwerer Osteoporose, bei glukokortikoidinduzierter Osteoporose und Männern über 50 Jahren mit Osteoporose, die eine Fraktur unter antiresorptiver Therapie erworben haben, wird Teriparatid empfohlen.

Wirkungsweise (1)

Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (IgG2), der mit hoher Affinität und Spezifität an den RANKL bindet (Receptor Activator of Nuclear factor-Kappa B Ligand). RANKL ist ein Protein aus der Familie der Tumornekrosefaktoren (TNF), das wesentlich an der Regulation des Knochenabbaus beteiligt ist. Denosumab hindert RANKL, seinen Rezeptor RANK auf der Oberfläche

von Osteoklasten und deren Vorläuferzellen zu aktivieren. Durch die Unterbrechung der RANKL/RANK-Interaktion wird die Bildung, die Funktion und das Überleben der Osteoklasten inhibiert und dadurch sowohl die Knochenresorption im kortikalen als auch im trabekulären Knochen vermindert.

Postmenopausale Osteoporose bei Frauen (21;22)

In der für die Indikation postmenopausale Osteoporose zulassungsrelevanten multizentrischen, randomisierten FREEDOM(Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every six Months)-Studie wurden 7808 Frauen zwischen 60 und 90 Jahren mit postmenopausaler Osteoporose (T-Score an Lendenwirbelsäule oder Hüfte zwischen $-2,5$ und $-4,0$) entweder zweimal pro Jahr mit 60 mg Denosumab oder mit Placebo behandelt. Alle Studienteilnehmerinnen erhielten zusätzlich 1000 mg Kalzium und 400 I.E. Vitamin D. Primärer Endpunkt war die Rate neuer Wirbelkörperfrakturen. Nach drei Jahren war das relative Risiko (RR) für neue Wirbelkörperfrakturen unter Denosumab im Vergleich zu Placebo um 68 % (95 % Konfidenzintervall [CI] 59–74 %; $p < 0,0001$; number needed to treat [NNT] = 21) reduziert. Die relative Risikoreduktion (RRR) für eine Hüftfraktur lag bei 40 % ($p = 0,04$; NNT = 250), das RR war für nicht-vertebrale Frakturen um 20 % (95 % CI 5–33 %; $p = 0,01$; NNT = 72) verringert. Die absolute Risikoreduktion (ARR) betrug 4,8 % (95 % CI 3,9–5,8 %). Die Knochendichte nahm an der LWS um 9,2 %, an der Hüfte um 6,0 % und am Oberschenkelhals um 4,8 % ($p < 0,0001$) zu.

Osteoporose bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko (23;24)

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Denosumab einmal alle sechs Monate für ein Jahr wurden bei 242 Männern im Alter von 31 bis 84 Jahren untersucht. Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² wurden von der Studie ausgeschlossen. Alle Männer erhielten eine tägliche Ergänzung mit Kalzium (mindestens 1000 mg) und Vitamin D (mindestens 800 I.E.). Der primäre Endpunkt war die prozentuale Änderung der BMD an der Lendenwirbelsäule nach zwölf Monaten. Die Wirksamkeit bezüglich Frakturen wurde nicht evaluiert. Denosumab erhöhte die BMD signifikant an allen gemessenen Skelettlokalisationen im Vergleich zu Placebo: um 4,8 % an der Lendenwirbelsäule, 2,0 % an der Gesamthüfte, 2,2 % am Schenkelhals, 2,3 % am Hüft-Trochanter und 0,9 % am distalen Drittel des Radius (alle $p < 0,05$). Denosumab erhöhte die BMD an der Lendenwirbelsäule bei 94,7 % der Männer nach einem Jahr gegenüber dem Ausgangswert. Nach sechs Monaten wurden signifikante BMD-Anstiege an Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte, Schenkelhals und Hüft-Trochanter beobachtet ($p < 0,0001$).

Knochendichteverlust durch eine hormonablativ Therapie (Androgendeprivation) bei Männern mit Prostatakarzinom und erhöhtem Frakturrisiko (21;25)

In der zulassungsrelevanten HALT-Studie (Hormone Ablation Bone Loss Trial) wurde die Veränderung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule bei 1468 Männern im Alter zwischen 48 und 97 Jahren mit nicht-metastasierendem Prostatakarzinom unter hormonablativer Therapie, die entweder mit zweimal pro Jahr 60 mg Denosumab oder mit Placebo behandelt wurden, untersucht. Alle Studienteilnehmer erhiel-

ten zusätzlich 1000 mg Kalzium und 400 I.E. Vitamin D. Primärer Endpunkt war die Veränderung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule nach 24 Monaten. Unter Denosumab war nach drei Jahren das RR für neue vertebrale Frakturen im Vergleich zu Placebo um 62 % ($p < 0,01$; NNT = 42) reduziert, die ARR betrug 2,4 %. Die Knochendichte nahm an der LWS um 7,9 %, an der Hüfte um 5,7 % und am Oberschenkelhals um 4,9 % ($p < 0,0001$) zu.

Glukokortikoidinduzierte Osteoporose (26;27)

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Denosumab wurden bei 795 Patienten (70 % Frauen und 30 % Männern) im Alter zwischen 20 und 94 Jahren untersucht, die mit einer täglichen oralen Gabe von $\geq 7,5$ mg Prednison (oder einem vergleichbaren Arzneimittel) behandelt wurden. Zwei Subpopulationen wurden untersucht: Glukokortikoid-Weiterbehandlung (tägliche Dosis von $\geq 7,5$ mg Prednison oder einem Äquivalent im Zeitraum von ≥ 3 Monaten vor Aufnahme in die Studie; $n = 505$) und Glukokortikoid-Neubehandlung (tägliche Dosis von $\geq 7,5$ mg Prednison oder einem Äquivalent im Zeitraum von < 3 Monaten vor Aufnahme in die Studie; $n = 290$). Die Patienten wurden randomisiert (1:1), um über einen Zeitraum von zwei Jahren entweder alle sechs Monate 60 mg Denosumab subkutan oder einmal täglich 5 mg Risedronat oral (aktive Kontrolle) zu erhalten. Die Patienten erhielten täglich als Ergänzung Kalzium (mindestens 1000 mg) und Vitamin D (mindestens 800 I.E.). Primärer Endpunkt war die Auswirkung auf die BMD in den Lendenwirbeln. In der Subpopulation mit Glukokortikoid-Weiterbehandlung zeigte Denosumab eine größere Erhöhung der BMD an der Lendenwirbelsäule im Vergleich zu Risedronat nach einem Jahr (Denosumab 3,6 %, Risedronat 2,0 %; $p < 0,001$) und nach zwei Jahren (Denosumab 4,5 %, Risedronat 2,2 %; $p < 0,001$). In der Subpopulation mit Glukokortikoid-Neubehandlung zeigte Denosumab eine größere Erhöhung der BMD an der Lendenwirbelsäule im Vergleich zu Risedronat nach einem Jahr (Denosumab 3,1 %, Risedronat 0,8 %; $p < 0,001$) und nach zwei Jahren (Denosumab 4,6 %, Risedronat 1,5 %; $p < 0,001$). Die Studie war nicht dafür ausgelegt, einen Unterschied bei Frakturen aufzuzeigen. Nach einem Jahr lag die Häufigkeit neuer vertebraler Frakturen für Denosumab bei 2,7 % vs. 3,2 % bei Risedronat.

Die Häufigkeit von nicht-vertebralen Frakturen lag bei 4,3 % (Denosumab) vs. 2,5 % (Risedronat). Nach zwei Jahren lagen die entsprechenden Zahlen bei 4,1 % vs. 5,8 % für neue vertebrale Frakturen und bei 5,3 % vs. 3,8 % für nicht-vertebrale Frakturen.

Klinische Studien über den Einsatz und die Sicherheit von Denosumab bei transplantierten, immunkompromitierten und immobilisierten Patienten liegen nicht vor.

□ Kontraindikationen

- Hypokalzämie
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

□ Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D ist bei allen Patienten wichtig.
- Vor jeder Anwendung wird eine klinische Kontrolle der Kalziumspiegel empfohlen sowie bei Patienten mit einer Prädisposition für eine Hypokalzämie innerhalb von zwei Wochen nach der Anfangsdosis. Wenn ein Patient während der Therapie verdächtige Symptome einer Hypokalzämie zeigt, müssen die Kalziumspiegel kontrolliert werden. Patienten sollten dazu aufgefordert werden Symptome, die auf eine Hypokalzämie hinweisen, zu berichten.
- Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder bei dialysepflichtigen Patienten besteht ein höheres Risiko, dass sie eine Hypokalzämie entwickeln. Das Risiko, eine Hypokalzämie und einen begleitenden Parathormon-Anstieg zu entwickeln, erhöht sich mit steigendem Grad der Nierenfunktionsstörung. Bei diesen Patienten sind eine adäquate Einnahme von Kalzium und Vitamin D sowie eine regelmäßige Überwachung von Kalzium besonders wichtig.
- Patienten, die Denosumab erhalten, können Harnwegsinfekte oder Hautinfektionen entwickeln (hauptsächlich bakterielle Entzündungen des Unterhautgewebes), die zu einer Hospitalisierung führen können. Patienten sollten angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, falls sie Anzeichen oder Symptome einer bakteriellen Entzündung entwickeln.
- Kieferosteonekrose (ONJ) wurde bei Patienten berichtet, die mit Denosumab gegen Osteoporose behandelt wurden. Der Beginn der Behandlung/eines neuen Behandlungszyklus sollte bei Patienten mit nicht verheilten offenen Weichteilläsionen im Mundraum verschoben werden. Eine zahnärztliche Untersuchung mit präventiver Zahnbehandlung und einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung wird vor der Behandlung mit Denosumab bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren empfohlen. Die folgenden Risikofaktoren sollten bei der Einschätzung des Risikos des Patienten für die Entwicklung von ONJ berücksichtigt werden:
 - Wirksamkeit des Arzneimittels, welches die Knochenresorption inhibiert (höheres Risiko bei hochwirksamen Präparaten), Art der Anwendung (höheres Risiko für parenterale Anwendung) und kumulative Dosis einer Therapie zur Behandlung der Knochenresorption
 - Krebs, Begleiterkrankungen (z. B. Anämie, Koagulopathien, Infektionen), Rauchen
 - Begleittherapien: Kortikosteroide, Chemotherapie, Angiogeneseinhibitoren, Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich
 - schlechte Mundhygiene, Erkrankung des Zahnfleisches, schlecht passende Zahnprothesen, vorbestehende Zahnerkrankung, invasive Zahnbehandlungen (z. B. Zahnextraktionen).
- Alle Patienten sollten dazu angehalten werden, eine gute Mundhygiene einzuhalten, zahnärztliche Routineuntersuchungen durchführen zu lassen und unverzüglich jegliche Symptome im Mundraum wie bewegliche Zähne, Schmerzen oder Schwellungen oder nicht heilende Wunde Stellen oder Ausfluss während der Behandlung mit Denosumab zu berichten. Während der Behandlung sollten knocheninvasive zahnärztliche Eingriffe nur nach sorgfältiger Abwägung und nicht zeitnah zur Denosumab-Anwendung durchgeführt werden.
- Der Behandlungsplan der Patienten, die ONJ entwickeln, sollte in enger Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und einem ONJ-erfahrenen Zahnarzt oder Kieferchirurgen erstellt werden. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung sollte erwogen werden, bis sich der Zustand zurückentwickelt hat und sich die Risikofaktoren nach Möglichkeit abgeschwächt haben.
- Bei der Anwendung von Denosumab wurde über Osteonekrosen des äußeren Gehörgangs berichtet. Zu den möglichen Risikofaktoren für eine Osteonekrose des äußeren Gehörgangs zählen die Anwendung von Steroiden und Chemotherapie und/oder lokale Risikofaktoren wie z. B. Infektionen oder Traumata. Die Möglichkeit einer Osteonekrose des äußeren Gehörgangs sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Denosumab erhalten und sich mit Ohrsymptomen einschließlich chronischer Ohrinfektionen vorstellen.
- Bei Patienten, die unter der Behandlung mit Denosumab eine Femurschaftfraktur erlitten haben, sollte auch der kontralaterale Femur untersucht werden. Auf der Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Einschätzung sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur ein Abbruch der Denosumab-Therapie erwogen werden. Während der Behandlung mit Denosumab sollten die Patienten angewiesen werden, neu auftretende oder ungewöhnliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten. Patienten mit solchen Symptomen sollten auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

□ Wechselwirkungen

- In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen wurde die Pharmakokinetik von Midazolam, das durch Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert wird, durch Denosumab nicht beeinflusst. Dies weist darauf hin, dass Denosumab die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, nicht beeinflussen sollte.
- Es liegen keine klinischen Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Denosumab und einer Hormonersatztherapie (Östrogene) vor. Das Potenzial für eine pharmakodynamische Wechselwirkung wird als gering eingeschätzt.

- Basierend auf den Daten einer Therapiewechselstudie (von Alendronat zu Denosumab) wurden die Pharmakokinetik und -dynamik von Denosumab bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose durch eine vorherige Alendronat-Therapie nicht verändert.

Nebenwirkungen	
sehr häufig (≥ 1/10)	Gliederschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, Ischiassyndrom, Obstipation, Bauchbeschwerden, Hautausschlag, Ekzeme
gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Divertikulitis ¹ , Pankreatitis, bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes, Infektion der Ohren
selten (≥ 1/10.000, < 1/1000)	Arzneimittelüberempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, Kieferosteonekrose, atypische Femurfrakturen
sehr selten (< 1/10.000)	Hypokalzämie
Häufigkeit nicht bekannt	Osteonekrose des äußeren Gehörgangs

¹bei Patienten mit Prostatakarzinom, die eine Anti-Androgentherapie erhielten

Hinweise zu besonderen Patientengruppen	
Ältere Patienten	Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Denosumab ist für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) nicht zugelassen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Bei Patienten mit renalen Funktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten für Patienten mit systemischer Glukokortikoid-Langzeittherapie und schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min) vor.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Die Sicherheit und Wirksamkeit von Denosumab wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Keine Anwendung während der Schwangerschaft. Keine Anwendung während der Stillzeit.

Kosten

Antiosteoporotika				
Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben ¹	Dosis ²	Kosten pro Jahr [€] ³
Monoklonaler Antikörper (Tumornekrosehemmstoff)				
Denosumab	Prolia® 60 mg Injektionslösung in Fertigspritze ^{F,M,P,M,G}	0,33 mg	1 x 60 mg s.c. / alle 6 Monate	556,90 ⁴
Bisphosphonate				
Alendronsäure	Generikum 10 mg Tabletten ^{F,M,G}	10 mg ⁵	1 x 10 mg p.o. / Tag ⁶	151,15
	Generikum 70 mg Tabletten ^F		1 x 70 mg p.o. / Woche	142,26 ⁴
Etidronat-dinatrium	Generikum 200 mg Tabletten ^{F,GF}	400 mg ⁷	1 x 400 mg p.o. / Tag für 14 Tage pro Behandlungszyklus ⁸	126,68
Ibandronsäure	Generikum 150 mg Filmtabletten ^F	5 mg ⁹	1 x 150 mg p.o. / Monat	135,40
	Generikum 3 mg Injektionslösung in Fertigspritze ^F	33 µg ¹⁰	1 x 3 mg i.v. / alle 3 Monate	322,68
Risedronat-natrium	Actonel® 5 mg Filmtabletten ^{F,GF}	5 mg ¹¹	1 x 5 mg p.o. / Tag	230,69 ⁴
Risedronat-natrium	Generikum 35 mg Filmtabletten ^{F,M}	5 mg ¹¹	1 x 35 mg p.o. / Woche	187,93
	Actonel® 75 mg Filmtabletten ^{F,12}		1 x 75 mg p.o. / Tag an 2 aufeinanderfolgenden Tagen / Monat	215,96
Zoledronsäure	Aclasta® 5 mg Infusionslösung ^{F,M,G,12}	14 µg ¹³	1 x 5 mg i.v. / Jahr	385,37 ^{4,14}
Sonstige				
Raloxifenhydrochlorid	Evista® 60 mg Filmtabletten ^{F,12}	60 mg	1 x 60 mg p.o. / Tag	312,21 ⁴
Teriparatid	Forsteo® Injektionslösung in vorgefülltem Injektor ^{F,M,G}	20 µg	1 x 20 µg s.c. / Tag	6269,66 ^{4,15}

^FIndikation: Osteoporose bei postmenopausalen Frauen; ^MIndikation: Osteoporose bei Männern; ^{MP}Indikation: Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom; ^GIndikation: Knochenschwund/Osteoporose im Zusammenhang mit systemischer Glukokortikoid-Langzeittherapie; ^{GF}Indikation: glukokortikoidinduzierte Osteoporose bei postmenopausalen Frauen

Stand Lauertaxe: 01.11.2018

¹Nach (28); ²Dosierung gemäß Fachinformation; ³Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁴preisgünstiger Import; ⁵bezogen auf die Säure der Alendronsäure; ⁶Dosisangabe für Osteoporose (postmenopausale Frauen und Männer) und für postmenopausale Frauen ohne Östrogentherapie bei glukokortikoidinduzierter Osteoporose; ⁷bezogen auf das Salz der Etidronsäure; ⁸Behandlungszyklus: Etidronat-Dinatrium 400 mg/Tag für 14 Tage gefolgt von 500 mg Kalzium für 76 Tage; ⁹oral; ¹⁰parenteral, bezogen auf die Säure der Ibandronsäure; ¹¹bezogen auf das Salz der Risedronsäure; ¹²teurere Generika vorhanden; ¹³bezogen auf die Säure der Zoledronsäure; ¹⁴Kosten für Spritzen und Nadeln sind nicht enthalten; ¹⁵Kosten für Nadeln sind nicht enthalten.

Angaben zur zusätzlichen Kalzium- und/oder Vitamin-D-Substitution sind den Fachinformationen zu entnehmen.

Neben den dargestellten Präparaten stehen weitere zur Verfügung. Detaillierte Informationen zum Anwendungsgebiet und zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

- Amgen: Fachinformation "Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Juni 2018.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.: Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern. AWMF-Register-Nr: 183/001 2017.
- IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): IQWiG-Berichte – Nr. 609 – Leitliniensynopse für ein DMP Osteoporose – Rapid Report – Auftrag V17-02 – Version 1.0: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/versorgung/v17-02-leitliniensynopse-zum-dmp-osteoporose-rapid-report.7868.html> (Letzter Zugriff: 26. Oktober 2018). Stand 10. April 2018.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: S3-Leitlinie Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich (DGI): Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva (inkl. Bisphosphonate): https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/083-0261_S3_Zahnimplantate_Knochenantiresorptive_Bisphosphonate_2016-11.pdf (Letzter Zugriff: 26. Oktober 2018). AWMF-Leitlinien-Register Nr. 083-026; aktueller Stand: Juli 2016, gültig bis: Juli 2021.
- Khan A, M. F, Reid R et al.: Osteoporosis in menopause. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36(9eSuppl C): S1-S15.
- Buckley L, Guyatt G, Fink HA et al.: 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 1095-1110.
- Camacho PM, Petak SM, Binkley N et al.: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis – 2016. *Endocr Pract* 2016; 22: 1-42.
- Committee on Practice Bulletins-Gynecology TACoO, Gynecologists: ACOG Practice Bulletin N. 129. Osteoporosis. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 718-734.
- Qaseem A, Forciea MA, McLean RM et al.: Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166: 818-839.
- Deutsche Krebsgesellschaft (DKG): Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie: supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen; Langversion 1.1.: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLI_S3_Supportiv_2017-05.pdf (Letzter Zugriff: 26. Oktober 2018). Stand: April 2017.
- Glusko P, Lorenc RS, Karczmarewicz E et al.: Polish guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis: a review of 2013 update. *Pol Arch Med Wewn* 2014; 124: 255-263.
- Rossini M, Adami S, Bertoldo F et al.: Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo* 2016; 68: 1-39.
- National Osteoporosis Guideline Group (NOGG): Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis: <https://www.sheffield.ac.uk/NOGG/NOGG%20Guideline%202017.pdf> (Letzter Zugriff: 26. Oktober). Published date: March. 2017.
- Papaioannou A, Santesso N, Morin SN et al.: Recommendations for preventing fracture in long-term care. *CMAJ* 2015; 187: 1135-1144, E1450-1161.
- Royal Australian College of General Practitioners (RACGP): Osteoporosis prevention, diagnosis and management in postmenopausal women and men over 50 years of age, 2nd edition: www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Musculoskeletal/osteoporosis-guidelines.pdf (Letzter Zugriff: 26. Oktober). Published date: 2017.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): SIGN 142: Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures: A national clinical guideline: <https://www.sign.ac.uk/sign-142-management-of-osteoporosis-and-the-prevention-of-fragility-fractures.html> (Letzter Zugriff 26. Oktober 2018). March 2015.
- Gonzalez-Macias J, Del Pino-Montes J, Olmos JM et al.: Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). *Rev Clin Esp* 2015; 215: 515-526.
- Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP et al.: Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1802-1822.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: "Aus der UAW-Datenbank": Multiple Wirbelkörperfrakturen nach Absetzen von Denosumab (Prolia®). AkdÄ Drug Safety Mail 2017-43 vom 1. Dezember 2017.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen. Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht). Berlin, 05. Juni 2013 (letzte Änderung in Kraft getreten).
- EMA: Prolia: European Public Assessment Report (EPAR) (CHMP Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001120/WC500093529.pdf. (letzter Zugriff: 26. Oktober 2018). Stand: 18. März 2010.
- Cummings SR, San MJ, McClung MR et al.: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756-765.
- EMA: Prolia: European Public Assessment Report (EPAR) (CHMP Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/prolia-h-c-1120-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 26. Oktober 2018). Stand: 25. April 2014.
- Langdahl BL, Teglbaerg CS, Ho PR et al.: A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1335-1342.
- Smith MR, Egerdie B, Hernandez TN et al.: Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 745-755.
- Saag KG, Wagman RB, Geusens P et al.: Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 445-454.
- EMA: Prolia: European Public Assessment Report (EPAR) (CHMP Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/prolia-h-c-1120-ii-0068-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 26. Oktober 2018). Stand: 26. April 2018.
- GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018. Berlin 2018.