

BUNDESÄRZTEKAMMER

Mitteilungen

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus der UAW-Datenbank“

Multiple Wirbelkörperfrakturen nach Absetzen von Denosumab (Prolia®)

Indikation von Denosumab und Verordnungszahlen in Deutschland

Denosumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an das membrangebundene Zytokin RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B Ligand) auf der Osteoblastenoberfläche und auch an frei zirkulierendes RANKL bindet. Hierdurch wird die Bindung von RANKL an seinen eigentlichen Rezeptor RANK auf Osteoklasten und deren Vorläuferzellen verhindert (1). Durch die Bindung von RANKL an RANK wird physiologischerweise die Bildung, die Funktion und das Überleben von Osteoklasten stimuliert. Denosumab führt durch die Inhibition dieser Bindung zu einer Verminderung der Knochenresorption im kortikalen und im trabekulären Knochen.

Denosumab ist in einer niedrigeren Dosierung (Prolia®, 60 mg einmal alle sechs Monate subkutan) zugelassen zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko sowie zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom und erhöhtem Frakturrisiko (2). In einer höheren Dosierung (Xgeva®, 120 mg einmal alle vier Wochen subkutan) ist es indiziert zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (wie zum Beispiel pathologischen Frakturen) bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren (3). Während die Verordnungen von Bisphosphonaten zur Osteoporosebe-

handlung in den letzten Jahren leicht rückläufig waren, war für Denosumab im Jahr 2015 ein deutlicher Anstieg um etwa 20 % auf 37,9 Mio. Tagesdosen zu verzeichnen (4).

Der AkdÄ wurde der Fall einer 62-jährigen Patientin berichtet, die von 2014 bis 2016 wegen postmenopausaler Osteoporose mit Denosumab behandelt wurde. Warum die Behandlung nach zwei Jahren abgebrochen wurde, ist nicht bekannt. Etwa ein Jahr nach der letzten Injektion von Denosumab wurde sie wegen starker Rückenschmerzen, die auf eine ambulante analgetische Behandlung nur unzureichend angesprochen hatten, stationär aufgenommen. Die daraufhin durchgeführte Bildgebung zeigte mehrere neu hinzugekommene Sinterungsfrakturen der Brust- und Lendenwirbelsäule. Die knochenspezifische alkalische Phosphatase sowie die Tartrat-resistente Saure Phosphatase (TRAP 5b) als Marker für Knochenumbau waren deutlich erhöht. Eine umfangreiche Umgebungsdiagnostik ergab keine Hinweise auf eine sekundäre Osteoporose durch ein Tumorleiden, ein Plasmozytom oder einen Hyperparathyreoidismus. Der 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D3-Spiegel war mit 19 ng/l leicht erniedrigt (Normwert 25–86,5 ng/l). Therapeutisch wurde die Substitution von Kalzium und Vitamin D3 eingeleitet und eine antiresorptive Medikation mit Zoledronsäure begonnen. Zusätzlich zu einer analgetischen Behandlung wurde eine Rückenorthese angepasst. Die meldernden Ärzte führen die multiplen Wirbelkörperfrakturen auf einen Rebound-Effekt nach Absetzen von Denosumab zurück.

Auftreten von Frakturen nach Absetzen von Denosumab

Der schnelle Knochendichteverlust auf prätherapeutische Werte nach Absetzen von Denosumab sowie anderen „Nicht-Bisphosphonat-Antiosteoporotika“ wie Teriparatid ist seit vielen Jahren bekannt, wurde jedoch bislang in Produktinformationen oder Verordnungshinweisen nur unzureichend adressiert

(5–7). Demgegenüber bleibt die Knochendichte erhaltende Wirksamkeit von Bisphosphonaten aufgrund der längeren Verweildauer im Knochengewebe noch Jahre nach Therapieende bestehen, sodass für Bisphosphonate je nach individuellem Frakturrisiko mögliche Therapiepausen über mehrere Jahre diskutiert werden (8).

Die Beobachtung von multiplen Frakturen bei Patienten nach Absetzen von Denosumab hat jedoch auch die Frage aufgeworfen, ob ein Rebound-Effekt im Sinne einer überschießenden Gegenreaktion auftritt (9–12). Dies würde bedeuten, dass die Knochendichte in einem bestimmten Zeitintervall nach Absetzen unter den Ausgangswert vor Beginn der Denosumab-Behandlung abfällt und möglicherweise mit einem erhöhten Frakturrisiko für die Patienten einhergeht. In einer Auswertung von 24 Fallberichten traten die Frakturen im Zeitraum von 8 bis 16 Monaten nach der letzten Gabe von Denosumab auf (12). Eine kleinere Untersuchung deutet darauf hin, dass die Aktivität der Osteoklasten, die für den Abbau von Knochengewebe verantwortlich sind, bei Patientinnen mit osteoporotischen Frakturen nach Absetzen von Denosumab gegenüber therapienaiven Patientinnen mit Frakturen erhöht ist (13). Auch in einem Informationsbrief des Herstellers, der im Dezember 2016 an Ärzte in der Schweiz versendet wurde, wird berichtet, dass in den klinischen Studien zu Denosumab bei einigen Patientinnen die Knochendichte nach Absetzen unter den Ausgangswert vor Behandlung abgesunken ist (14).

Derzeit ist unklar, wie mit dem Risiko von Frakturen nach Absetzen von Denosumab in der Praxis umgegangen werden soll. Einige Daten aus klinischen Studien legen nahe, dass dem Knochenmineralverlust nach Absetzen von Denosumab durch eine andere antiresorptive Therapie (z. B. Bisphosphonate) vorgebeugt werden kann. Offenbar sprechen jedoch nicht alle Patienten in dieser Situation auf Bisphosphonate an (14). Für evidenzbasierte Empfehlungen liegen derzeit keine ausreichenden Daten vor. Ein Positionspapier der European Calcified Tissue Society empfiehlt, Patienten nach fünf Jahren Behandlung mit Denosumab erneut zu evaluieren: Bei hohem Frakturrisiko sollte die Therapie mit Denosumab fortgeführt oder auf eine alternative Behandlung umgestellt werden. Bei Patienten mit niedrigem Frakturrisiko kann eine Beendigung erwogen werden, jedoch sollte dann eine Bisphosphonat-Behandlung in Betracht gezogen werden (15).

Zusammenfassung und Fazit der AkdÄ

Nach Absetzen von Denosumab zur Behandlung einer Osteoporose kann es zu einem Knochendichteverlust kommen, der in einigen Fällen mit Frakturen einhergeht. Derzeit ist unklar, ob die Knochendichte lediglich auf die Ausgangssituation vor Behandlungsbeginn zurückfällt oder es sogar zu einer überschießenden Gegenreaktion mit vermehrtem Knochenabbau kommt. Wird Denosumab abgesetzt, sollte die Knochendichte im Verlauf überprüft und eine Behandlung mit Bisphosphonaten in Betracht gezogen werden. Zur antiresorptiven Therapie bei Osteoporose sind orale Bisphosphonate (z. B. Alendronsäure) Mittel der Wahl. Bei der Entscheidung für eine Behandlung mit Denosumab sollte die derzeit unklare Situation hinsichtlich des Vorgehens bei Absetzen berücksichtigt und die Patienten entsprechend aufgeklärt werden. Weitere Untersuchungen zur Ursache dieses Knochendichteverlusts und zu effektiven Gegenmaßnahmen sind erforderlich.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können online über unsere Website www.akdae.de melden oder unseren Berichtsbogen verwenden, der regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird.

LITERATUR

1. Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS et al.: Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 401–419.
2. Amgen Europe B.V., GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG: Fachinformation „Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze“. Stand: Juni 2017.
3. Amgen Europe B.V.: Fachinformation „Xgeva 120 mg Injektionslösung“. Stand: Juni 2017.
4. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2016.
5. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE et al.: One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1–84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 555–565.
6. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM et al.: Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008; 43: 222–229.
7. Boonen S, Ferrari S, Miller PD et al.: Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk—a perspective. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 963–974.
8. Villa JC, Gianakos A, Lane JM: Bisphosphonate Treatment in Osteoporosis: Optimal Duration of Therapy and the Incorporation of a Drug Holiday. *HSS J* 2016; 12: 66–73.
9. Aubry-Rozier B, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Lamy O: Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. *Osteoporos Int* 2016; 27: 1923–1925.
10. Popp AW, Zysset PK, Lippuner K: Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab—from clinic and biomechanics. *Osteoporos Int* 2016; 27: 1917–1921.
11. Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D et al.: Severe Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: 9 Clinical Cases Report. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 354–358.
12. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P et al.: Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 1291–1296.
13. Anastasilakis AD, Yavropoulou MP, Makras P et al.: Increased osteoclastogenesis in patients with vertebral fractures following discontinuation of denosumab treatment. *Eur J Endocrinol* 2017; 176: 677–683.
14. Amgen Switzerland AG: Prolia® (Denosumab) – Risiko multipler Wirbelfrakturen (MWF) im Zusammenhang mit Knochenmineralverlust nach Absetzen von Prolia®. Dear Healthcare Professional Letter vom Dezember 2016.
15. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M et al.: Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 2017; 105: 11–17.

Sie können sich unter www.akdae.de/Service/Newsletter für einen Newsletter der AkdÄ anmelden, der auf neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln hinweist.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 0 30/40 04 56-5 00, Fax: 0 30/40 04 56-5 55, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de