

Denosumab

Wenn Schweigen Patienten, Ärzte und Versicherer ins Dilemma stürzt

Prof. Dr. med. Olivier Lamy

Service de Médecine Interne et Centre des Maladies osseuses, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne



Olivier Lamy

Denosumab ist ein monoklonaler Antikörper, der von jedem Arzt verschrieben werden darf. Er ist kostengünstig, wirksam, einfach zu verabreichen und gut verträglich. In der Schweiz wird er seit 1. Oktober 2010 für folgende Indikationen erstattet: (1) zur Osteoporosebehandlung und (2) zur Prävention gegen die Abnahme der Knochendichte unter einer antigonadotropen Behandlung bei Brust- oder Prostatakrebs.

Beim Absetzen von Denosumab kommt es zu einem starken Rebound-Effekt. Die Marker für die Knochenremodellierung steigen innerhalb von zwei Jahren über die Werte vor Behandlungsbeginn an und die Zunahme der Knochendichte («bone mineral density» [BMD]) ist nach einem Jahr vollständig wieder zurückgegangen [1]. Acht bis sechzehn Monate (im Median 11,2 Monate) nach der letzten Denosumabinjektion treten spontane, häufig multiple (Medianwert 5) Wirbelfrakturen (SWF) auf [2]. In Studien mit 9- oder 12-monatigem Follow-up nach der letzten Denosumabinjektion betrug das entsprechende Risiko 7% [3, 4]. Die Follow-up-Dauer war jedoch nicht ausreichend, um alle SWF zu erfassen. Das tatsächliche Frakturrisiko (bei Fehlen einer Bisphosphonatverordnung) könnte bei etwa 15% liegen [5]. Der Rebound-Effekt könnte insbesondere durch bestimmte zu Behandlungsbeginn und/oder beim Absetzen von Denosumab verschriebene Bisphosphonate abgemildert werden. Durch die Verschreibung von Zolendronat beim Absetzen von Denosumab lässt sich zwar der Rückgang der Knochendichte an der Wirbelsäule, nicht jedoch am Schenkelhals abmildern.

Der Rebound-Effekt bei Beendigung der Denosumabbehandlung ist seit 2008 bekannt. Bis dato wurde noch keine Studie darüber veröffentlicht, wie dem entgegenwirkt werden kann. Es bedurfte der zufälligen Entdeckung mehrerer multipler SWF-Fälle beim Absetzen von Denosumab in der Schweiz seit Sommer 2015 (28 in Lausanne innerhalb von zwei Jahren), um den Rebound-Effekt ins öffentliche Bewusstsein zu rücken. Infolge der Meldung dieser Fälle informierte Swissmedic die medizinische Fachwelt zweimal (im Dezember 2016 und im September 2017) über die Risiken beim Absetzen von Denosumab (potentiell stärkere Abnahme der Knochendichte als Nutzen, multiple SWF) und hielt die Ärzte dazu an, Risiken und Nutzen vor Beginn der Behandlung sorg-

fältig abzuwägen. Diese Strategie wurde von der Schweiz als weltweit einzigem Land verfolgt. In den anderen Ländern (USA, Europäische Union usw.) wurde vollkommen anders verfahren. Dort wendete sich der Hersteller an die Gesundheitsbehörden, um sie über das Frakturrisiko zu informieren, wobei er ihnen seine Datenbanken zur Verfügung stellte. Aus diesen ging jedoch hervor, dass das Frakturrisiko mit dem der Placebogruppe identisch ist. Daraufhin hielten es sowohl die «Food and Drug Administration» (FDA) als auch die «European Medicines Agency» (EMA) nicht für notwendig, die medizinische Fachwelt darüber in Kenntnis zu setzen. Es wurde lediglich die Fachinformation des Medikaments geändert. Die Position der EMA ist ein Schlag ins Gesicht, da sie die aus der Praxis stammenden Informationen infrage stellt: «*The scientific value of stimulated non-study reports of fractures occurring after treatment is questioned as it increases the uncertainty of the data.*» Auf Osteoporosefachkongressen werden das SWF-Risiko und die Möglichkeit, diesem beim Absetzen von Denosumab entgegenzuwirken, nicht oder kaum angesprochen.

Patienten, Ärzte und Krankenkassen befinden sich gegen ihren Willen in einem Dilemma. Wie der von unserem Kollegen in dieser Ausgabe geschilderte Fall zeigt (Verschreibung eines Bisphosphonats, obgleich keine Osteoporose mehr besteht! [6]), bedürfte es einer Änderung der Erstattungskriterien für Osteoporosemedikamente. Angesichts des Nutzen-Risiko-Verhältnisses dürfte Denosumab zur Prävention gegen die Abnahme der Knochendichte sowie bei Patienten mit Bisphosphonatunverträglichkeit, bei Patienten, die Bisphosphonate ablehnen, sowie bei Patienten mit geringer Compliance, Niereninsuffizienz oder einer möglichen Verschlechterung der Nierenfunktion nicht mehr verschrieben werden. Wäre angesichts dessen nicht ein Verschreibungsstopp angebracht, bis randomisiert kontrollierte Studien vorliegen, welche die Strategien für die Anwendung von Denosumab festlegen?

Disclosure statement

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Olivier Lamy
Service de Médecine Interne
et Centre des Maladies
Osseuses, CHUV BH10-624
Rue du Bugnon 44
CH-1011 Lausanne
[olivier.lamy\[at\]chuv.ch](mailto:olivier.lamy[at]chuv.ch)