

AMB 2014, 48, 95

## **Erneute Warnung vor Hypokalziämien unter Denosumab**

Denosumab ist ein Antikörper gegen den „Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand“ (RANKL), der u.a. die Aktivität der Osteoklasten hemmt (vgl. 1). Er ist in niedriger Dosierung zugelassen zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko und außerdem zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom (jeweils 60 mg einmal alle sechs Monate subkutan; Prolia<sup>®</sup>; vgl. 2). In höherer Dosierung ist Denosumab zugelassen zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen solider Tumoren (120 mg einmal alle vier Wochen subkutan; Xgeva<sup>®</sup>).

Neben einer Basistherapie mit Vitamin D plus Kalzium (vgl. 3) gelten Bisphosphonate (z.B. Alendronsäure und Risedronsäure) weiterhin als Therapieoption der ersten Wahl für die medikamentöse Therapie der primären Osteoporose (vgl. 4) – vor allem, da eine therapeutische Überlegenheit von Denosumab in direkten Vergleichen mit Bisphosphonaten bisher nicht gezeigt werden konnte und Daten zur Langzeitsicherheit nicht vorliegen (5-7).

Im September 2012 informierte der pharmazeutische Unternehmer AMGEN in einem Rote-Hand-Brief über schwere symptomatische Hypokalziämien (sogar mit tödlichem Ausgang) bei Patienten, die mit Xgeva<sup>®</sup> behandelt wurden (8). Im Februar 2013 folgte ein weiterer Rote-Hand-Brief hinsichtlich des Risikos atypischer Femurfrakturen bei Patienten, die Prolia<sup>®</sup> erhalten (9). Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) berichtete Anfang dieses Jahres über medikamenteninduzierte Vaskulitiden unter Denosumab (10).

Aktuell gibt es erneut einen Rote-Hand-Brief (11) und in Österreich eine „Wichtige Mitteilung“ vom Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (12) zu Denosumab. In diesen wird erneut auf Hypokalziämien, aber auch auf Kieferosteonekrosen als weitere Nebenwirkung hingewiesen sowie Empfehlungen zur Minimierung des Risikos gegeben. Die behandelnden Ärzte sollen vor einer Behandlung mit Denosumab auf Risikofaktoren für Kieferosteonekrosen achten: vorangegangene

Behandlung mit einem Bisphosphonat (vgl. 13), unzureichende Mundhygiene, höheres Alter, invasive zahnärztliche Behandlung, Rauchen oder eine Krebsdiagnose mit Knochenläsionen. Es wird empfohlen, dass Patienten vor Behandlung mit Denosumab zahnärztlich untersucht werden. Sie sollten zur sorgfältigen Mundhygiene angehalten werden und sofort alle Symptome im Mundraum melden, wie Schmerzen, Schwellungen oder ein Lockerwerden der Zähne.

Hypokalziämien sind ein bekanntes Risiko bei Behandlung mit Denosumab. Es nimmt mit dem Schweregrad einer Niereninsuffizienz zu. Hypokalziämien können sich in Verlängerung des QT-Intervalls, Tetanie, Krampfanfällen und mentalen Veränderungen äußern. Patienten müssen daher auf Muskelsteifigkeit, Spasmen, Muskelkrämpfe und Muskelzuckungen als Nebenwirkung hingewiesen werden. Eine vor Beginn der Therapie mit Denosumab bestehende Hypokalziämie muss diagnostisch geklärt und gegebenenfalls mit Kalzium und Vitamin D korrigiert werden. In dieser Situation ist die Indikation für Denosumab besonders kritisch abzuwägen. Eine Substitution mit Kalzium und Vitamin D ist bei allen Patienten unter der höheren Dosierung (Xgeva<sup>®</sup>) erforderlich, außer bei bestehender Hyperkalziämie. Die Kalziumspiegel sind zu folgenden Zeitpunkten zu kontrollieren: vor der ersten Xgeva<sup>®</sup>-Dosis, innerhalb von zwei Wochen nach der ersten Dosis und wenn mutmaßliche Symptome einer Hypokalziämie auftreten.

**Fazit:** Denosumab ist eines der umsatzstärksten Präparate zur Behandlung der Osteoporose (Verordnungen von Prolia<sup>®</sup> und Xgeva<sup>®</sup> in Deutschland 2013: 27,8 Mio. DDD – eine Steigerung um 45% gegenüber 2012; 14). Als Nebenwirkungen sind Hypokalziämie, Spontanfrakturen von Röhrenknochen und Kieferosteonekrosen bekannt. Für diese gibt es spezielle Risikofaktoren (s.o.). Darüber hinaus gibt es ein Signal für das Auftreten von Vaskulitiden als weitere patientenrelevante Nebenwirkung. Die Indikation für die Verordnung von Denosumab sollte deshalb immer kritisch geprüft werden. Patienten sind aufzuklären, damit sie entsprechende Symptome frühzeitig mitteilen können. Eine Substitution mit Kalzium und Vitamin D ist bei allen Patienten unter der höheren Dosierung von Denosumab erforderlich.

## Literatur

1. AMB 2009, **43**, 79.

2. <http://www.fachinfo.de/suche/fi/012272>
3. AMB 2012, **46**, 70.
4. AMB 2014, **48**, 53b.
5. <http://www.kvbw-admin.de/data/dateiverwaltung/vofo-25.pdf>
6. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv/Denosumab.pdf>
7. Australian Prescriber: <http://www.australianprescriber.com/magazine/34/6/176/81>
8. Rote-Hand-Brief XGEVA<sup>®</sup> 3.9.2012.  
<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2012/>
9. Rote-Hand-Brief Prolia<sup>®</sup> 20.2.2013.  
[http://www.akdae.de/suche/index.html?sy=0&q=denosumab&wf=2221&s=RPD&ps=5&helper=cat\\_5&ul=%2FArzneimittelsicherheit%2FRHB%2F&cmd=Suche](http://www.akdae.de/suche/index.html?sy=0&q=denosumab&wf=2221&s=RPD&ps=5&helper=cat_5&ul=%2FArzneimittelsicherheit%2FRHB%2F&cmd=Suche)
10. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/002173/WC500153128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002173/WC500153128.pdf)
11. Rote-Hand-Brief XGEVA<sup>®</sup> und Rote-Hand-Brief Prolia<sup>®</sup> 3.9.2014;  
<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2014/>
12. Wichtige Mitteilung Nr. 54 des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen, 9.9.2014. [http://www.basg.gv.at/pharmakovigilanz/amtliche-nachrichten/amtliche-nachrichten-2014/?sword\\_list\[\]=denosumab&no\\_cache=1](http://www.basg.gv.at/pharmakovigilanz/amtliche-nachrichten/amtliche-nachrichten-2014/?sword_list[]=denosumab&no_cache=1)
13. AMB 2009, **43**, 95b.
14. Schwabe, U., und Paffrath, D. (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2014. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.