

aerzteblatt.de

Medizin

Denosumab verhindert Knochenabbau durch Steroide

30. April 2018

London – Der RANKL-Inhibitor Denosumab, der die Knochenresorption hemmt und bereits zur Behandlung der Osteoporose zugelassen ist, darf künftig auch bei Patienten eingesetzt werden, bei denen es infolge einer Cortisontherapie zum Knochenabbau kommt. Grundlage einer Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sind die jetzt in Lancet Diabetes & Endocrinology (2018; doi: 10.1016/S2213-8587(18)30075-5) veröffentlichten Ergebnisse einer Phase-3-Studie, in der Denosumab dem Bisphosphonat Risedronat überlegen war. Eine endgültige Entscheidung über die Erweiterung der Zulassung durch die EU-Kommission steht noch aus.

Knochenbrüche gehören zu den häufigen und gefürchteten Nebenwirkungen von Glukokortikoiden, die bei zahlreichen Erkrankungen unverzichtbar sind. Häufige Einsatzgebiete sind die obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Asthma, Multiple Sklerose und rheumatische Erkrankungen. Besonders gefährdete Patienten werden heute meist mit Bisphosphonaten behandelt, die seit Längerem das Standardmedikament zur Behandlung der Osteoporose sind.

Als Alternative zu den Bisphosphonaten ist seit 2010 der monoklonale Antikörper Denosumab zur Behandlung der Osteoporose zugelassen. Denosumab bindet und neutralisiert den Liganden von RANK. Dadurch wird ein Signalweg blockiert, der das Überleben von Osteoklasten sicherstellt. Die Behandlung mit Denosumab verschiebt das Gleichgewicht im Knochen in Richtung Knochenaufbau, was bei Menschen mit altersbedingter Osteoporose das Frakturrisiko senkt.

Der Hersteller ließ in den vergangenen Jahren in einer Studie in Europa und Amerika die Wirksamkeit von Denosumab bei Patienten untersuchen, die langfristig mit Glukokortikoiden (mehr als 7,5 mg Prednison oder Äquivalent pro Tag) behandelt wurden und ein erhöhtes Risiko auf einen steroidinduzierten Knochenabbau hatten. Die Therapie mit Glukokortikoiden, die schätzungsweise bei einem von 100 Menschen eingesetzt werden, ist die wichtigste Ursache für eine sekundäre Osteoporose.

zum Thema

- Abstract der Studie in Lancet Diabetes & Endocrinology
- Pressemitteilung der University of Alabama
- Pressemitteilung des Herstellers
- Registrierung der Studie
- Informationen der EMA

Das wichtigste Einschlusskriterium der Studie war bei unter 50-jährigen Patienten ein Knochenbruch in der Vorgeschichte. Bei älteren Patienten musste der T-Score in der Knochendichtemessung von Lendenwirbel, Hüfte oder Schenkelhals $-2,0$ oder weniger betragen (beziehungsweise $-1,0$ oder weniger, wenn es bereits zu einer Osteoporose-bedingten Fraktur gekommen war).

An der Doppelblindstudie nahmen an 79 Zentren 795 Patienten teil, von denen 505 Patienten bereits über mindestens 3 Monate mit Glukokortikoiden behandelt worden waren. Die anderen 290 Patienten standen bei der Randomisierung vor dem Beginn einer Glukokortikoid-Behandlung.

In beiden Gruppen wurden die Patienten über 12 Monate entweder mit Denosumab oder mit dem Bisphosphonat Risedronat behandelt. Primärer Endpunkt war die Auswirkung auf die Knochendichte, wobei vor Beginn der Studie Kriterien für eine Non-Inferiorität und für eine Superiorität festgelegt wurden.

Wie Kenneth Saag von der Universität von Alabama in Birmingham und Mitarbeiter berichten, steigerten beide Wirkstoffe in beiden Gruppen die Knochendichte. Die Zunahme fiel jedoch unter Denosumab deutlicher aus. Bei den Patienten, die sich bereits unter einer Glukokortikoid-Behandlung befanden, kam es unter der Therapie mit Denosumab zu einem Anstieg der Knochendichte in den Lendenwirbeln um $4,4\%$ (95%-Konfidenzintervall $3,8$ bis $5,0$) gegenüber einem Anstieg um $2,3\%$ ($1,7$ – $2,9$) unter der Behandlung mit Risedronat. Bei den Patienten, die mit einer Glukokortikoid-Behandlung begannen, stieg die Knochendichte unter der Behandlung mit Denosumab um $3,8\%$ ($3,1$ – $4,5$) gegenüber einem Anstieg um $0,8\%$ ($0,2$ – $1,5$) in der Risedronat-Gruppe.

Die Unterschiede waren signifikant und laut Saag wurde sowohl das Kriterium der Non-Inferiorität als auf das Kriterium der Superiorität erfüllt.

Hinsichtlich der Sicherheit gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Rückenschmerzen (4% in der Risedronat-Gruppe versus 5% in der Denosumab-Gruppe) und eine Arthralgie (5% versus 4%). Eine schwere Infektion trat in beiden Gruppen bei 4% der Patienten auf.

Der CHMP hat sich infolge der Ergebnisse der Studie jetzt für ein Zulassung ausgesprochen. Die letzte Entscheidung liegt bei der Europäischen Kommission, die jedoch in aller Regel dem Votum des CHMP folgt. © rme/aerzteblatt.de

Themen:

Osteoporose