

Update Denosumab

aks- Sommerschule 2015

Angela Leisner-Möschel

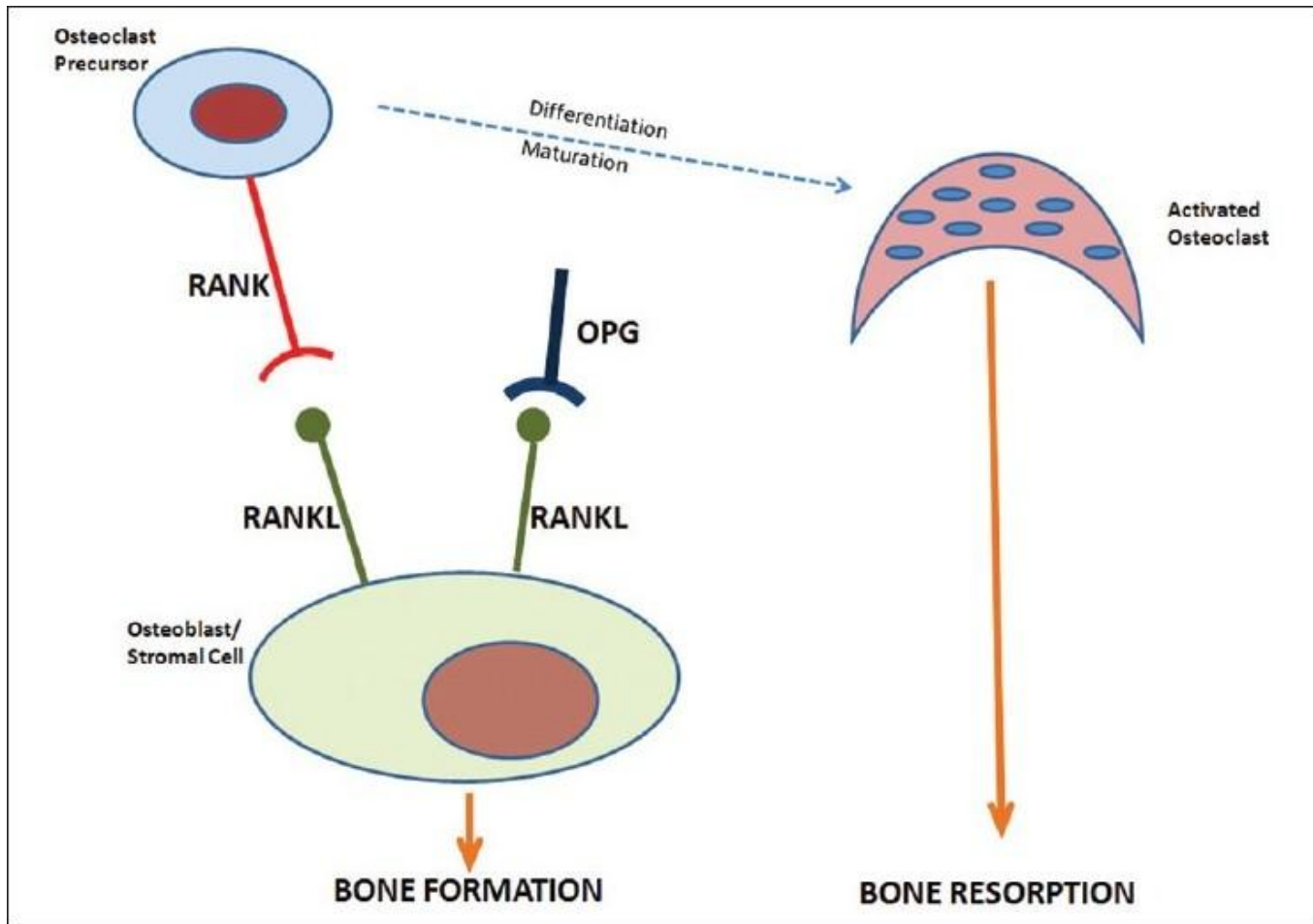
LKH Hohenems

Update Denosumab

- Wirkmechanismus
- Studiendaten
- Nebenwirkungen
- Praktische Anwendung

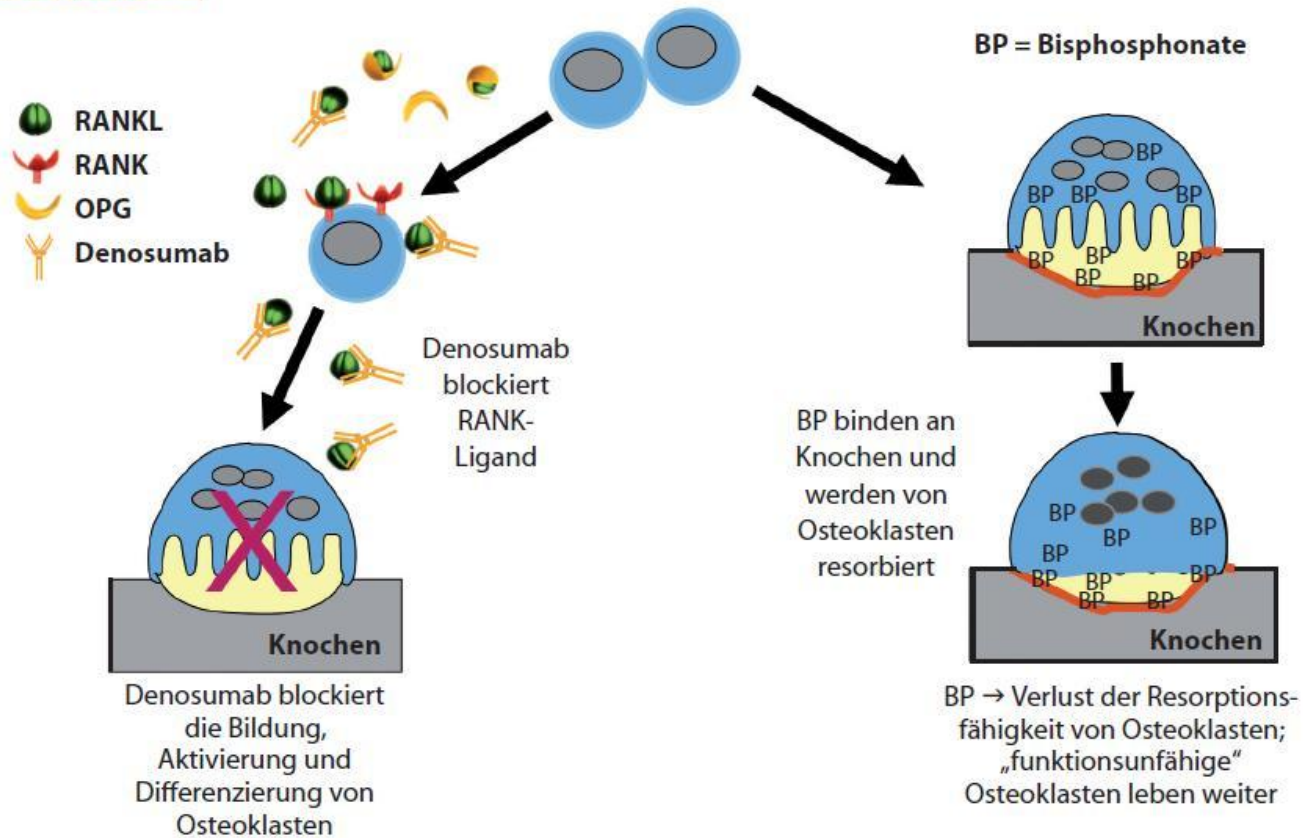
Wirkmechanismus

RANK/ RANKL-System



Wirkmechanismus

ABBILDUNG 1



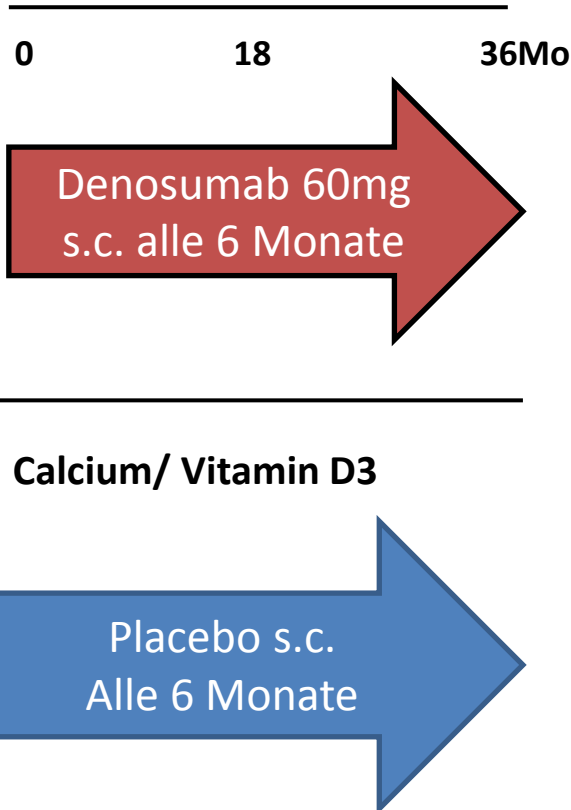
Wirkmechanismus von Denosumab im Vergleich zu Bisphosphonaten

Studienlage

FREEDOM

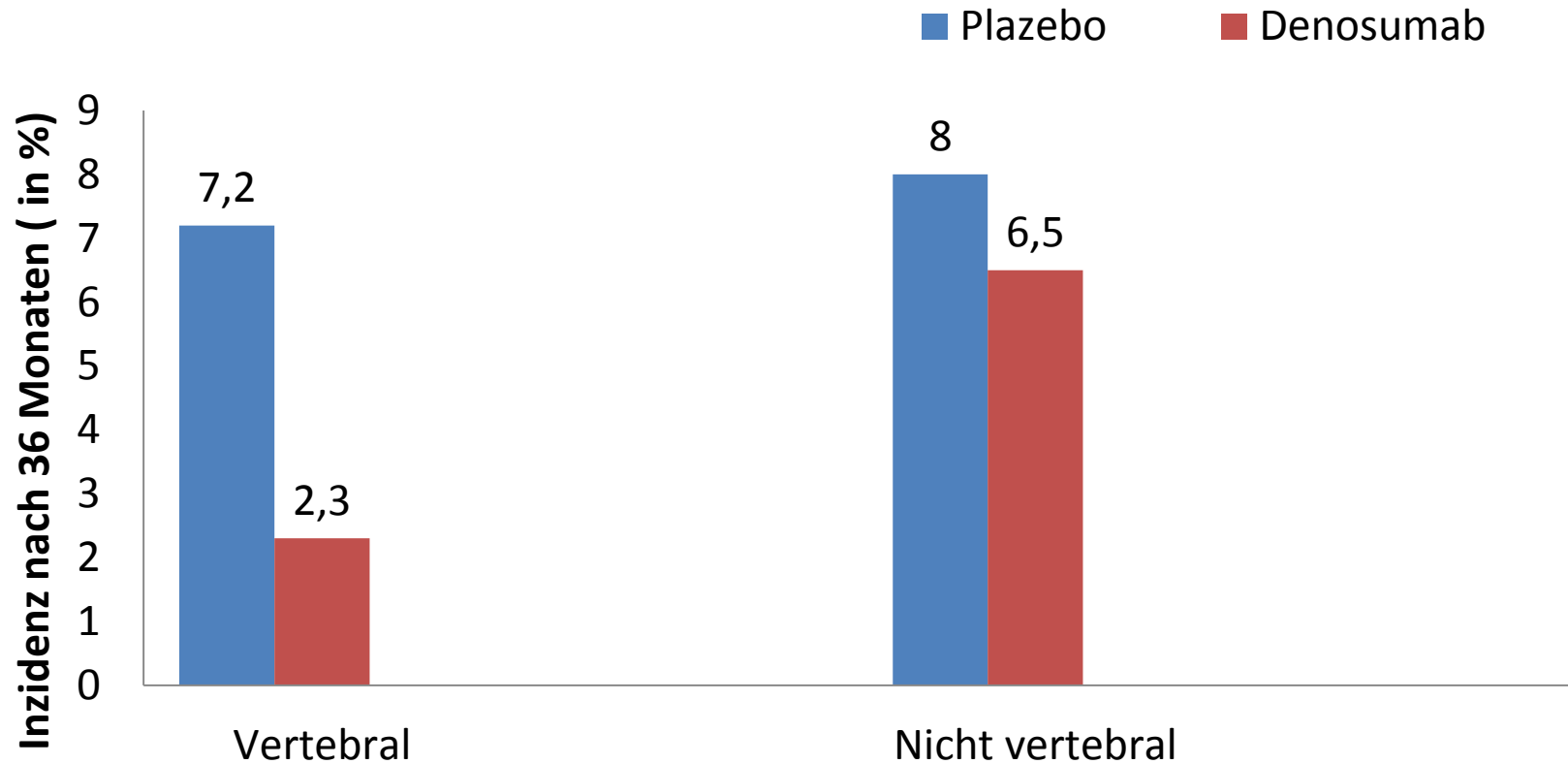
FREEDOM

R
A
N
D
O
M
I
S
I
E
R
U
N
G



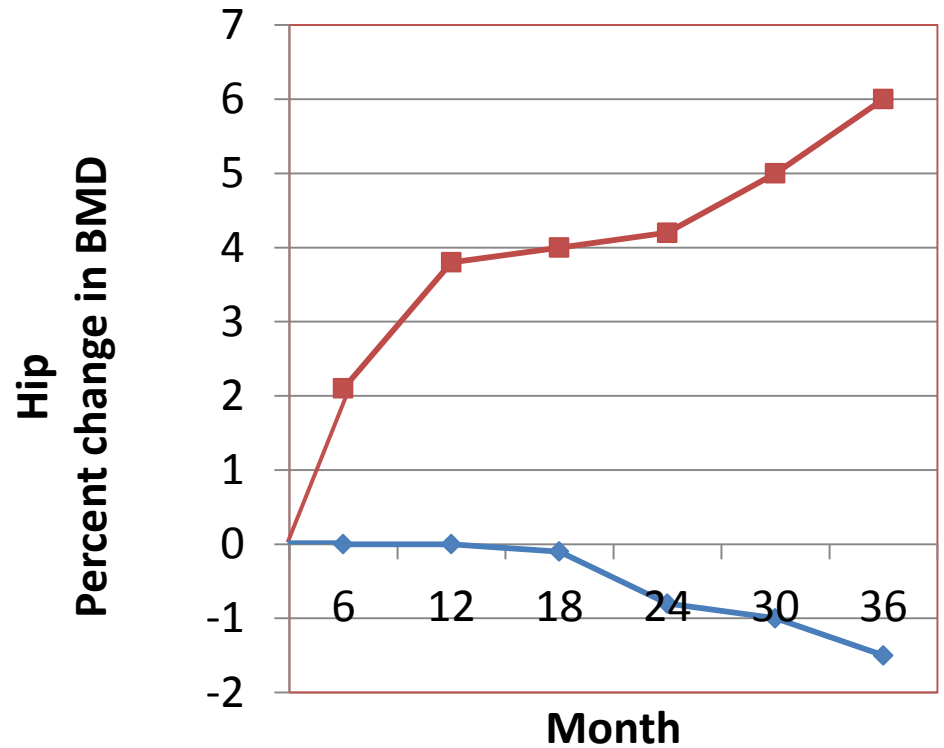
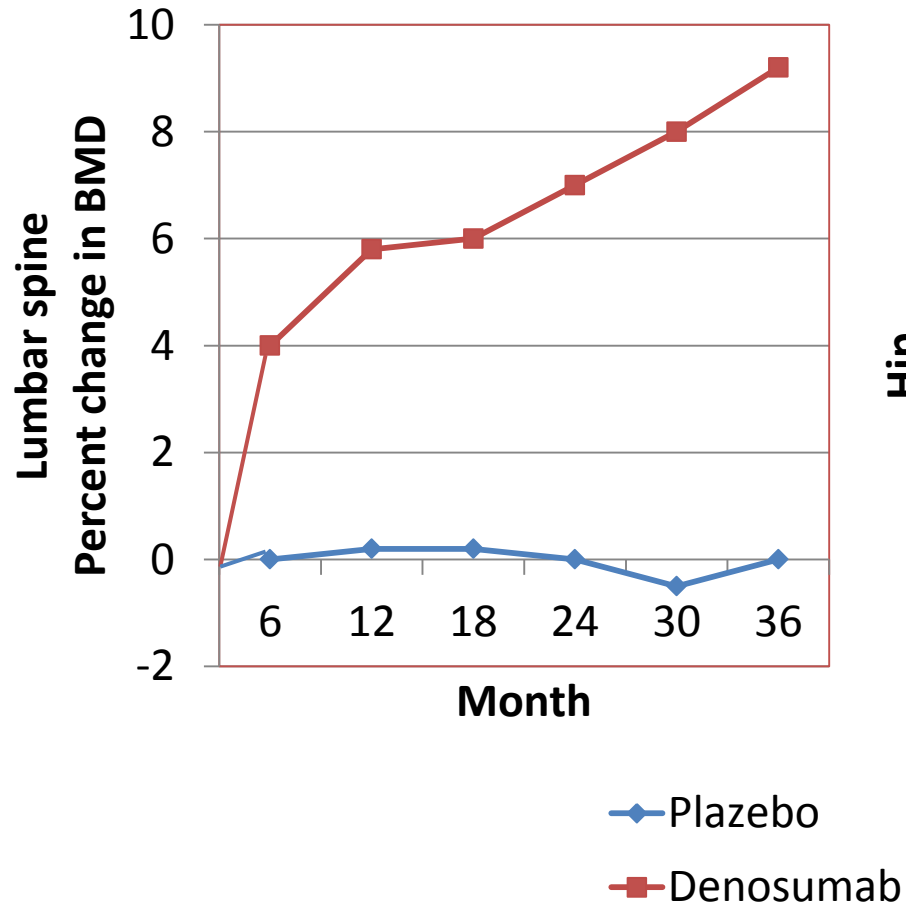
- Primärer Endpunkt:
 - WKF
- Sekundäre Endpunkte:
 - Zeit bis zur ersten nicht-vertebralen Fraktur
 - Zeit bis zur ersten Hüftfraktur

Jährliche Inzidenz neuer Frakturen

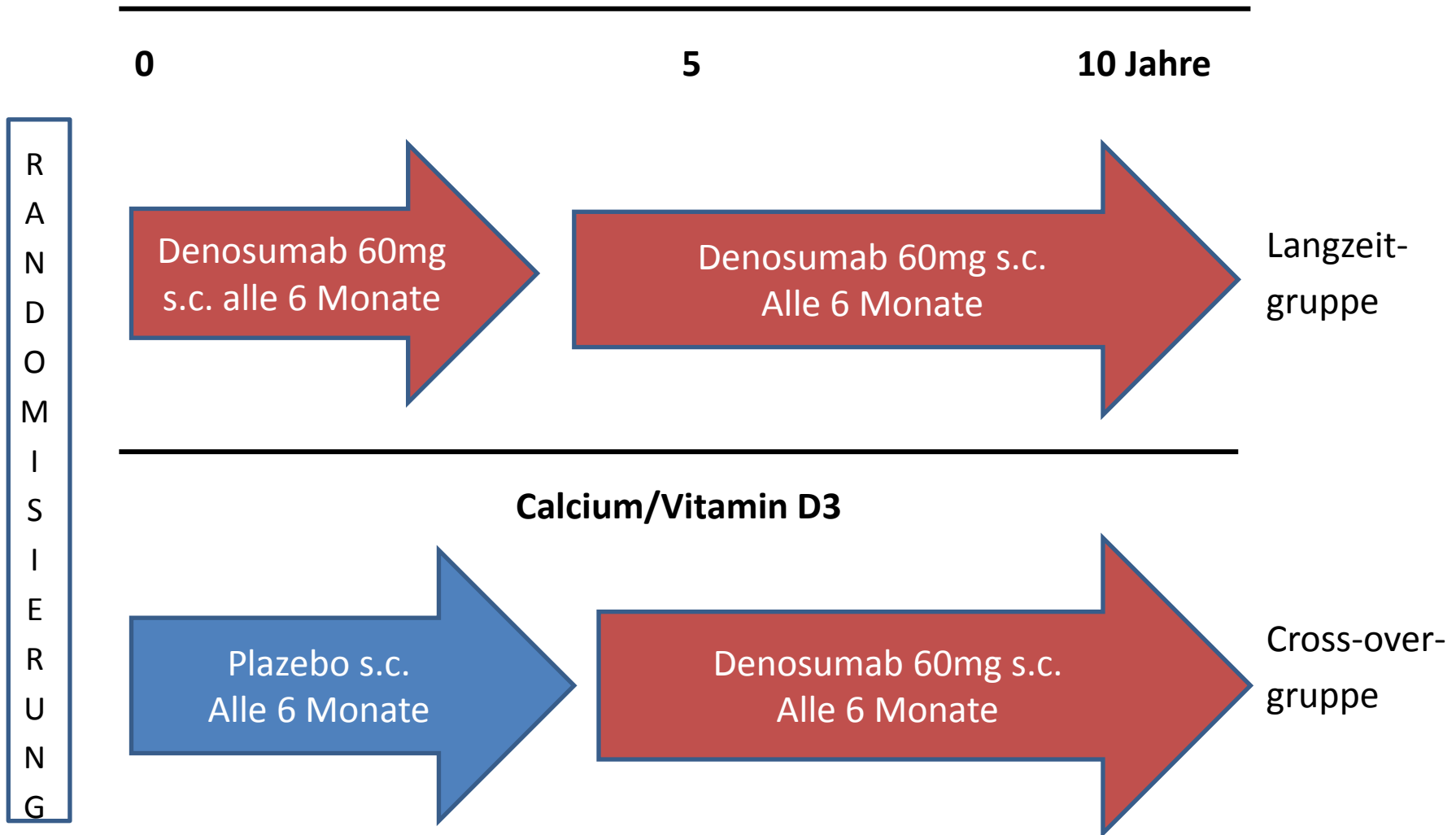


Cummings R et al. N Engl J Med 2009

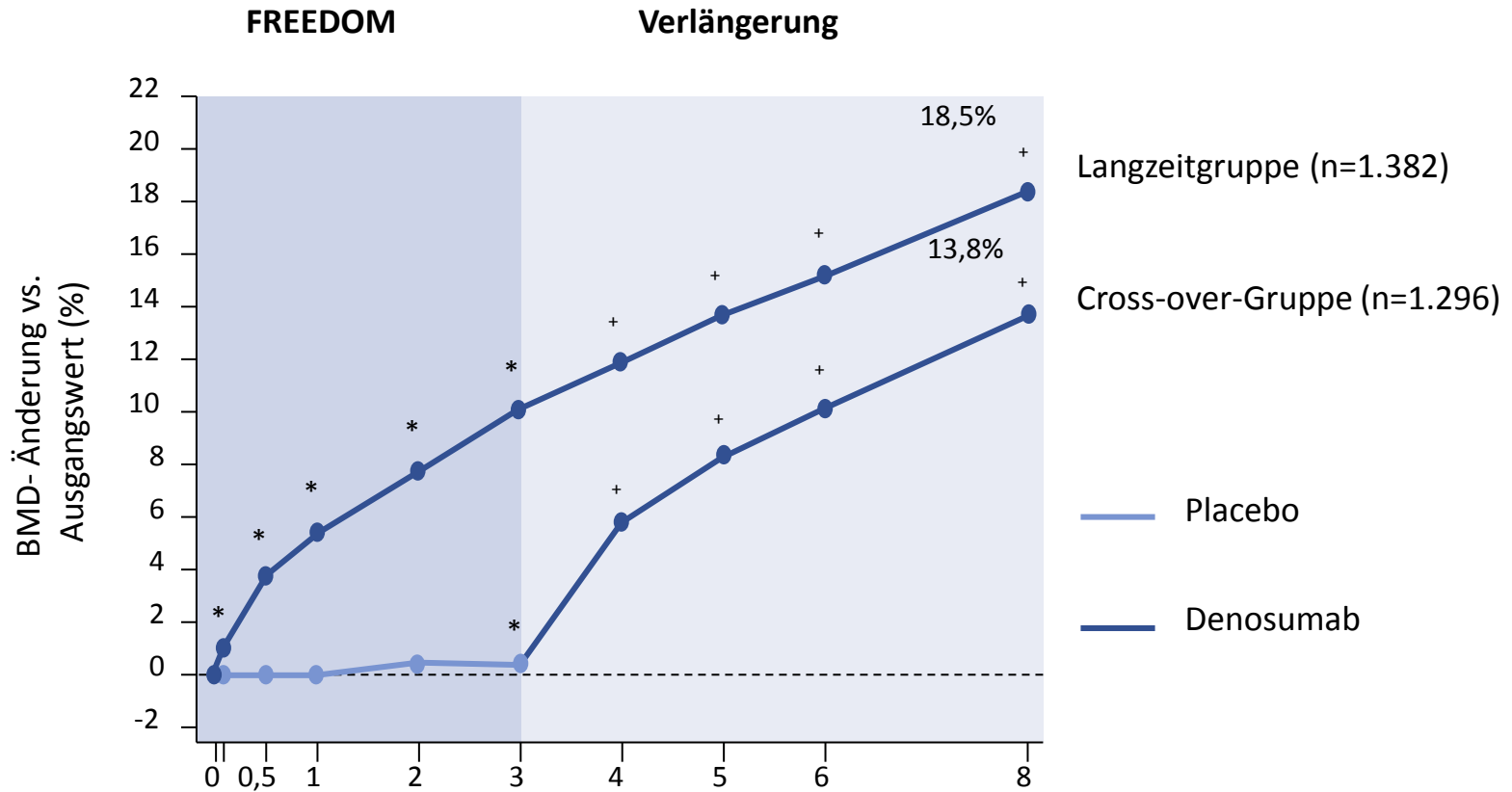
BMD- Veränderungen



FREEDOM Extension

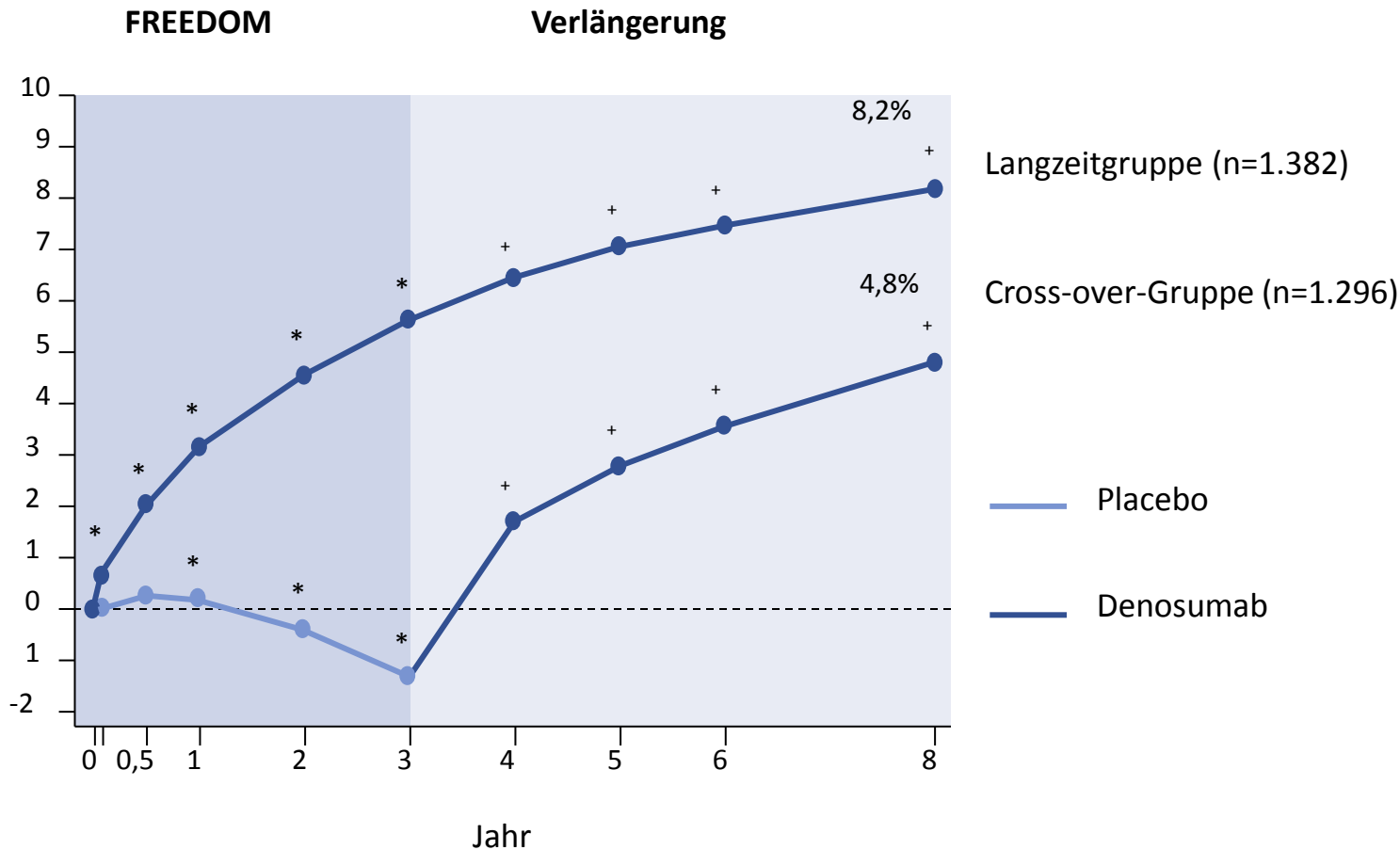


BMD- LWS



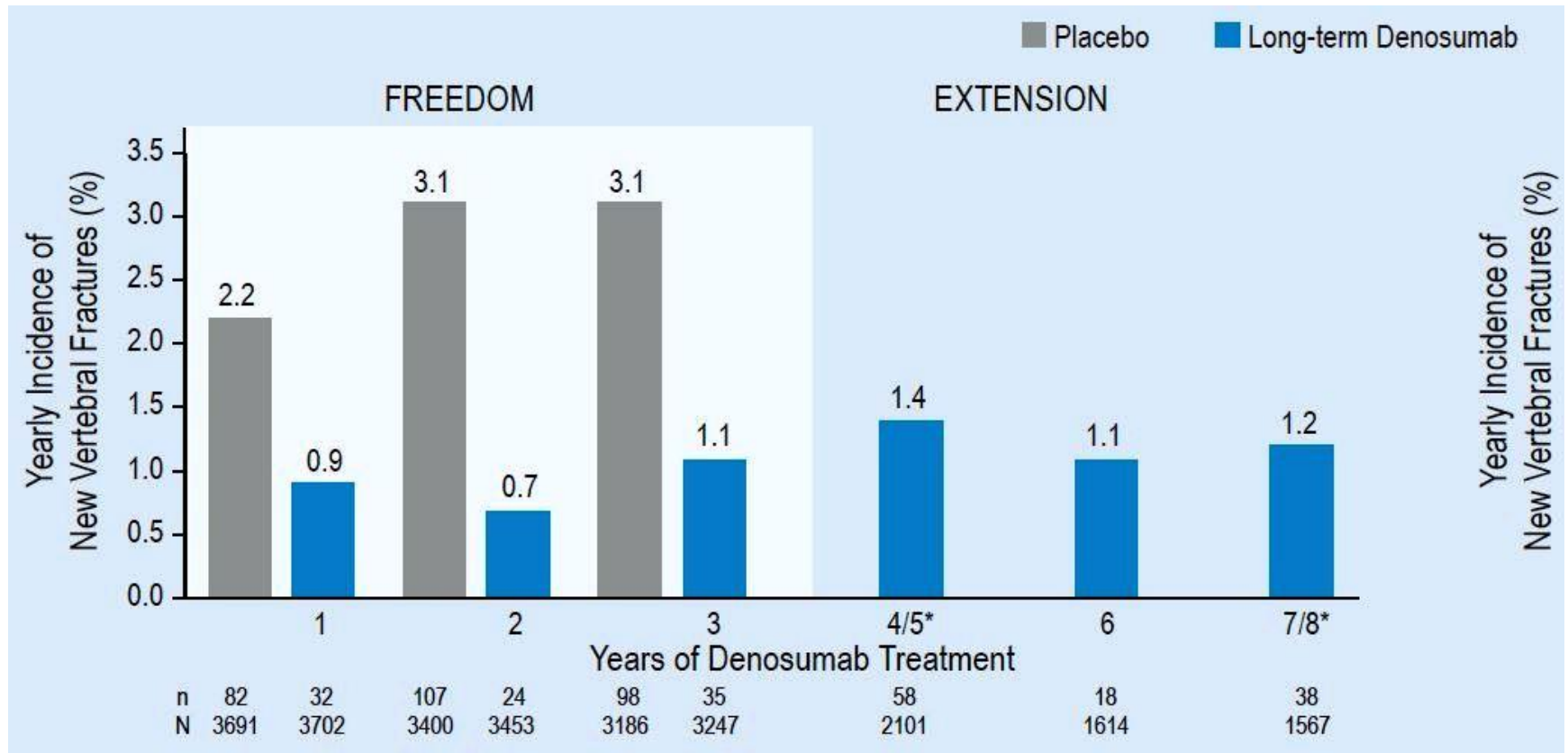
- * $p < 0,05$ im Vergleich zum Ausgangswert der FREEDOM-Studie
- + $p < 0,05$ im Vergleich zu den Ausgangswerten der FREEDOM-Studie und der Verlängerung

BMD- gesamte Hüfte



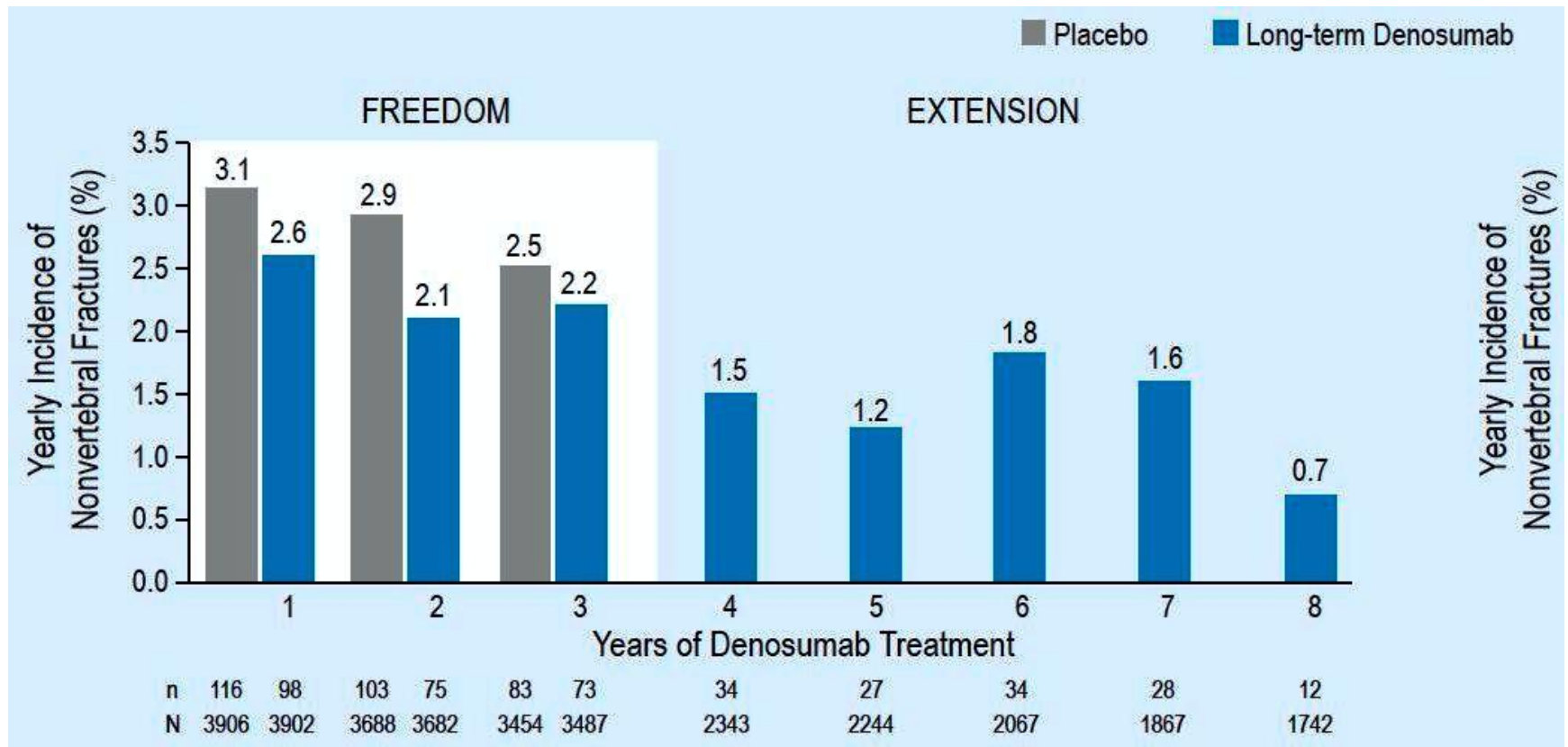
- *p<0,05 im Vergleich zum Ausgangswert der FREEDOM-Studie
- +p<0,05 im Vergleich zu den Ausgangswerten der FREEDOM-Studie und der Verlängerung

Jährliche Inzidenz neuer vertebraler Frakturen



Papapoulos S et al. 2013; J Bone Miner Res;
28(Suppl 1)

Jährliche Inzidenz neuer nicht-vertebraler Frakturen



Papapoulos S et al. 2013; J Bone Miner Res; 28(Suppl 1)

Denosumab bei Niereninsuffizienz

- Nierenfunktion hat keinen signifikanten Effekt auf Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik
- Keine Dosisanpassung
- Schnelle Abnahme der Knochenabbaumarker
- NW: Hypocalcämie, Extremitätenschmerzen, Nausea

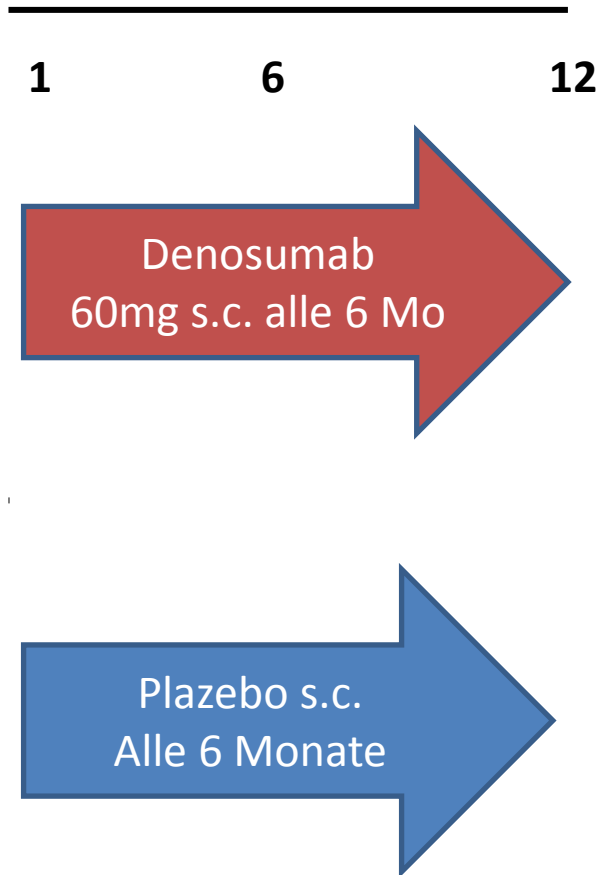
A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment
Geoffrey A Block¹, Journal of Bone and Mineral Research [Volume 27, Issue 7](#), pages 1471–1479,
July 2012

ADAMO

Randomisierte, plazebokontrollierte
Studie zur Wirksamkeit von Denosumab
bei Männern mit niedriger
Knochendichte

ADAMO

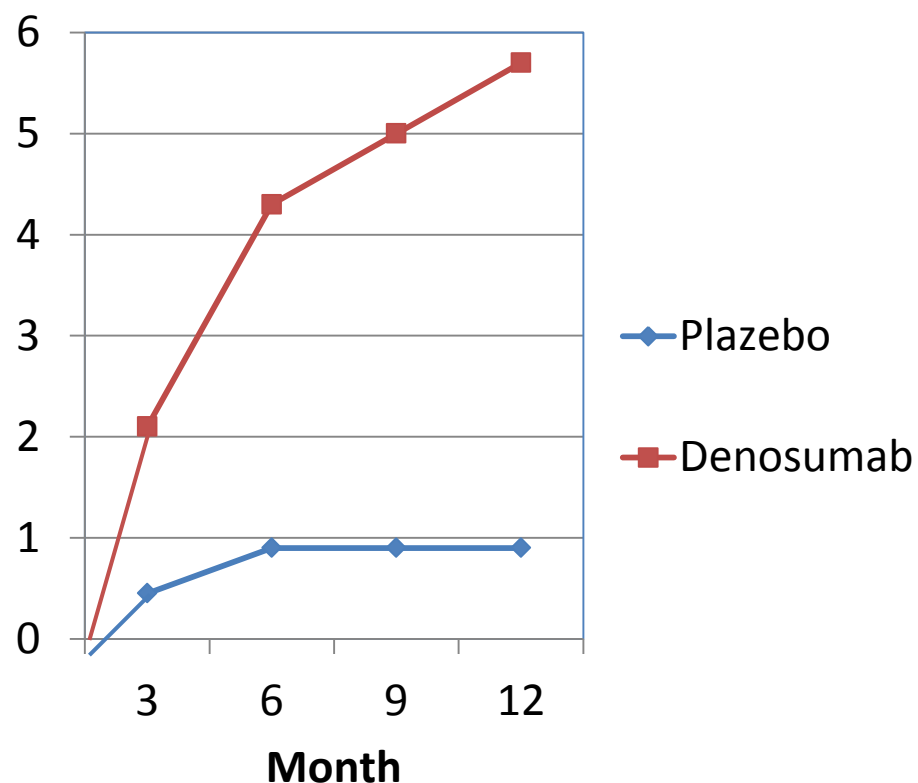
•
R
A
N
D
O
M
I
S
I
E
R
U
N
G



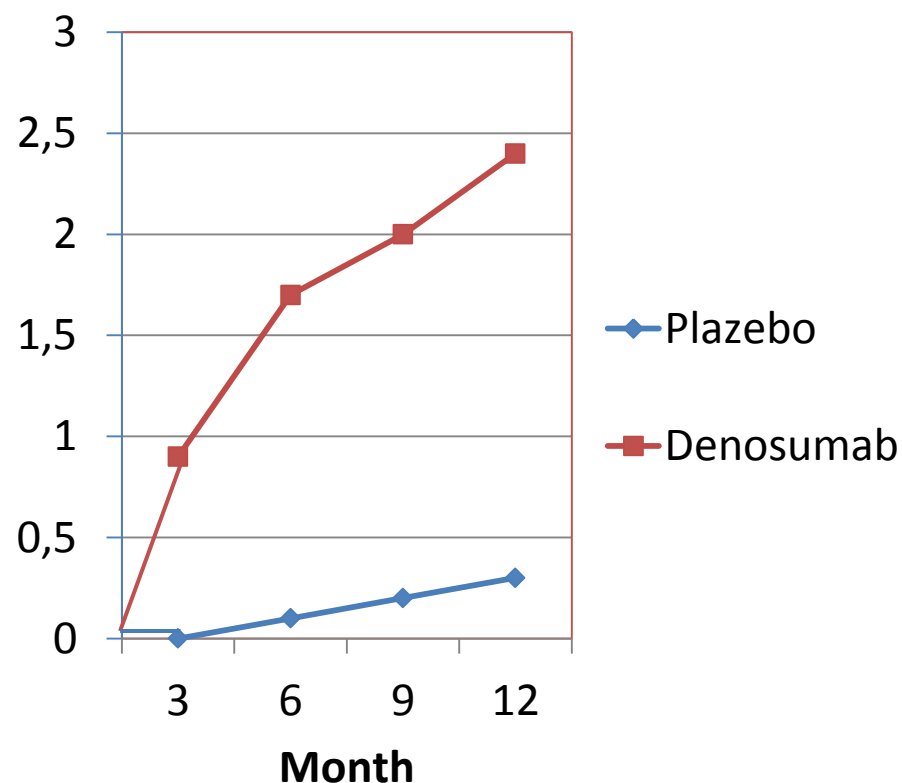
- Endpunkte:
 - Veränderungen der Knochendichte
 - Veränderung der Knochenumbauparameter

BMD- Veränderungen (in %)

Lumbar spine



Total Hip

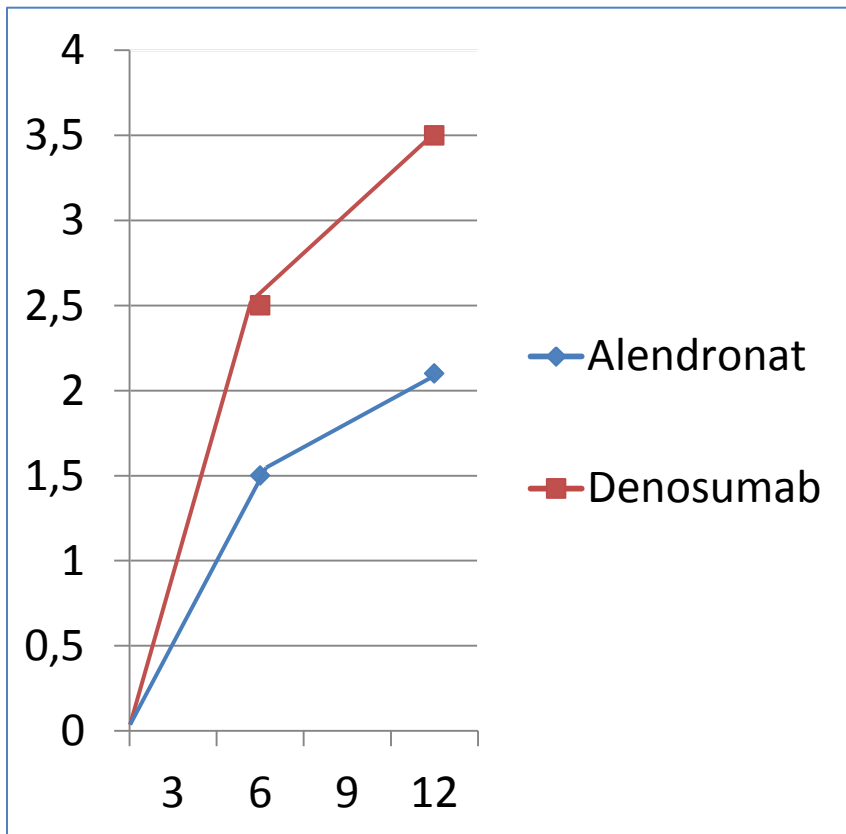


DECIDE

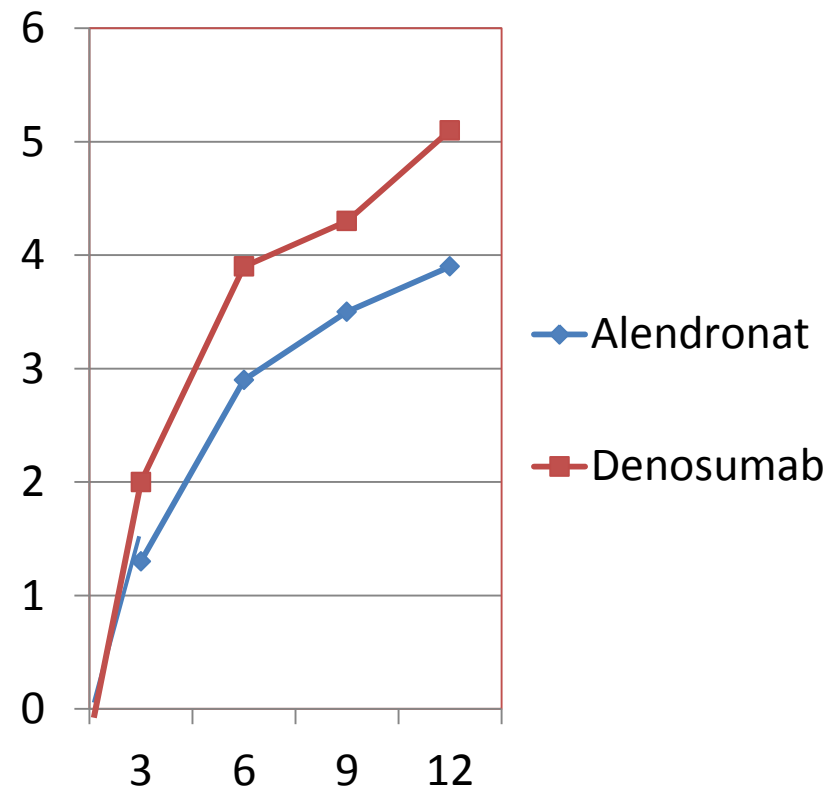
**Comparison of the Effect of Denosumab
and Alendronate on BMD and Biochemical
Markers of Bone Turnover in
Postmenopausal Women With Low Bone
Mass: A Randomized, Blinded, Phase 3 Trial**

BMD- Veränderungen

Total hip Percent Change in BMD



LWS Percent Change in BMD



Nebenwirkungen

Nebenwirkungen

- **Sehr häufig**

- muskuloskelettale Beschwerden

- **Häufig**

- urolog./ resp. Infektionen
- Abdominalgien
- Hautbeschwerden

- **Selten**

- Divertikulitis
- Cellulitis

- **Sehr selten**

- Hypocalcämie
- Kieferosteonekrose
- atypische Femurfrakturen

Hypocalcämie

- Schwere Fälle von symptomatischer Hypocalcämie unter Denosumab
- Erhöhtes Risiko für Patienten mit GFR <30ml/min

-> Vor Applikation auf Normocalcämie achten

Kieferosteonekrosen

- Risikofaktoren:
 - Vorangegangene Therapie mit BP
 - Hohes Alter
 - Schlechte Mundhygiene
 - Invasive dentale Prozeduren
 - Comorbiditäten



- > Vor Therapiebeginn zahnärztliche Untersuchung
- > auf gute Mundhygiene achten

Atypische Femurfrakturen

- Ohne oder nach Minimaltrauma
 - Nicht selten bilateral
- > Unterbrechung der Therapie nach Abwägung des individuellen Nutzen/Risiko-Verhältnisses



Für die Praxis

- Indikation
- Worauf muss man achten?
- Anwendung

Indikationen

- Zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko
- Zur Behandlung der Osteoporose von Männern mit erhöhtem Frakturrisiko
- Zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatacarcinom

Indikationen in der Praxis

- First line für Männer und Frauen mit hohem Frakturrisiko
- First line Patienten mit Niereninsuffizienz
- Second line für Patienten ohne WKF aber mit BMD-Verschlechterung unter langjähriger BP-Therapie
- Second line für Patienten unter langjähriger BP-Therapie, für die eine Therapiepause nicht in Frage kommt

Worauf muss man achten?

- Normocalcämie
- Hinweise für Kieferosteonekrosen
- Hinweise für atyp. Femurfrakturen
- Hinweise für gehäufte Infektionen

Anwendung

- S.c. zu verabreichende Fertigspritze
- 60mg alle 6 Monate
- Keine Dosisanpassung bei NI und Alter
- Therapiedauer aktuell: 8 Jahre



Danke für Ihre Aufmerksamkeit