

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUNI
2024

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Denosumab (Prolia®): risico op ernstige hypocalciëmie

In januari 2024 waarschuwde het Amerikaanse geneesmiddelenagentschap (FDA) voor een verhoogd risico op ernstige hypocalciëmie bij gebruik van denosumab bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, inclusief dialysepatiënten. Dit risico is verder verhoogd in geval van chronische nierschade met stoornissen van het fosforcalciummetabolisme.

Denosumab is een humaan monoklonaal antilichaam dat in een sterkte van 60 mg/1ml wordt gebruikt voor de behandeling van osteoporose (dosering: 60 mg in 1 subcutane injectie om de 6 maanden). De werking bestaat uit het verminderen van botresorptie in corticaal en trabeculair bot.

Hypocalciëmie is al lange tijd bekend als contra-indicatie en ongewenst effect van denosumab. Om het risico op hypocalciëmie te verminderen, heeft het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) meerdere jaren geleden reeds risicobeperkende maatregelen genomen: zie Folia januari 2017.

Waarschuwing van de FDA

In januari 2024 publiceerde het Amerikaanse geneesmiddelenagentschap (FDA) een waarschuwing (in de Verenigde Staten een "black box warning" genoemd) met betrekking tot een verhoogd risico op **ernstige hypocalciëmie bij het gebruik van denosumab bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie** (eGFR<30ml/min/1,73m²), inclusief **dialysepatiënten**^{1,2}. Dit risico is verder verhoogd in geval van **chronische nierschade met stoornissen van het fosforcalciummetabolisme**. In de Verenigde Staten is de "black box warning" het hoogste waarschuwingsniveau voor een ongewenst effect in de bijsluiters van geneesmiddelen.

De waarschuwing betreft Prolia®, en niet Xgeva (120 mg denosumab/1,7 ml) dat wordt gebruikt in hogere dosering en bij andere therapeutische indicaties.

In verband met het door de FDA aangekaarte risico op ernstige hypocalciëmie heeft het EMA tot nu toe nog geen nieuwe voorzorgsmaatregelen gepubliceerd (situatie op 21/05/2024).

De waarschuwing van de FDA is gebaseerd op twee studies waarbij Prolia® werd gebruikt.

- De eerste studie³ omvatte een populatie van vrouwelijke dialysepatiënten: 1 523 van hen werden behandeld met denosumab en 1 281 met orale bisfosfonaten. Er werd een duidelijk hogere incidentie van ernstige hypocalciëmie vastgesteld bij de dialysepatiënten die werden behandeld met Prolia® in vergelijking met orale bisfosfonaten (41% met denosumab versus 2% met orale bisfosfonaten, na 12 weken).
- De tweede studie⁴ onderzocht het risico op ernstige hypocalciëmie waarvoor een spoedbehandeling nodig was. De bestudeerde populatie bestond uit vrouwen die werden behandeld met ofwel Prolia®, ofwel orale bisfosfonaten, ofwel intraveneuze bisfosfonaten. De populatie werd ingedeeld op basis van het stadium van de chronische nierschade en de aan- of afwezigheid van stoornissen van het fosforcalciummetabolisme secundair aan chronische nierschade. Achteruitgang van de chronische nierinsufficiëntie was geassocieerd met een toename van het aantal episodes van ernstige hypocalciëmie door Prolia®. Combinatie met stoornissen van het fosforcalciummetabolisme verhoogde het risico op ernstige hypocalciëmie door Prolia®.

Over de tweede studie: De studiepopulatie omvatte 495 269 vrouwen die werden behandeld met denosumab, 899 331 vrouwen die werden behandeld met orale bisfosfonaten en 212 430 vrouwen die werden behandeld met intraveneuze bisfosfonaten. Ernstige hypocalciëmie waarvoor een spoedbehandeling nodig was, werd waargenomen bij 242 vrouwen behandeld met denosumab (218,9/100 000 persoonjaren), 57 vrouwen behandeld met intraveneuze bisfosfonaten (52,1/100 000 persoonjaren) en 20 vrouwen behandeld met orale bisfosfonaten (19,4/100 000 persoonjaren). De toename van het risico op ernstige hypocalciëmie met Prolia® bereikte een piek in week 2 na de toediening en bleef hoog tot week 10 in vergelijking met orale bisfosfonaten. Binnen 30 dagen na het optreden van ernstige hypocalciëmie met Prolia® ontwikkelden 21 patiënten (8,7%) met dit resultaat epileptische aanvallen of hartaritmieën en 8 patiënten (3,3 %) overleden.

Ernstige hypocalciëmie treedt over het algemeen op tussen de tweede en de tiende week na de injectie van denosumab. De hypocalciëmie kan asymptomatisch zijn of zich manifesteren als spierspasmen en krampen, paresthesieën (ter hoogte van de vingers, tenen of rond de mond), verwardheid, epileptische aanvallen, hartaritmieën en ook het overlijden van de patiënt.

Aanbevelingen van de FDA om het risico op ernstige hypocalciëmie te verminderen

- **Voor alle patiënten, inclusief patiënten met ernstige nierinsufficiëntie:**
 - *evalueer de nierfunctie* voordat een behandeling wordt gestart,
 - *informeer patiënten* over het risico op hypocalciëmie en leg uit wat de symptomen zijn,
 - *controleer de calciëmie* tussen de 2^e en 10^e week na de injectie en dien indien nodig snel calcium toe,
 - *behoud een adequate inname* van calcium en vitamine D gedurende heel de behandeling.
- **Enkel voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie:** *In overleg met de nefroloog:*
 - *selecteer de patiënt zorgvuldig door de geschiktheid van de behandeling te bepalen* op basis van de risicofactoren voor hypocalciëmie: beoordeel de nierfunctie, onderzoek op symptomen van stoornissen van het fosforcalciummetabolisme, en controleer de calciëmie,
 - *controleer en corrigeer* de stoornissen van het fosforcalciummetabolisme, inclusief ook hypocalciëmie, vóór en tijdens de behandeling.

Commentaar van het BCFI

Denosumab wordt veel gebruikt in België en behoort al verschillende jaren tot de top 25 van de werkzame bestanddelen in de RIZIV-uitgaven (zie Folia februari 2024). Denosumab heeft echter, naast hypocalciëmie, nog een aantal andere ongewenste effecten die niet verwaarloosbaar zijn: een *ernstig "reboundeffect" wanneer met denosumab wordt gestopt* (met een snelle daling van de botdensiteitswaarden en een risico op spontane wervelfracturen), een verhoogd risico op *ernstige infecties* (met name endocarditis of cellulitis), *zeer vaak musculoskeletale pijn, kaakbeenecrose* (of zeldzamer necrose van de uitwendige gehoorgang) en *atypische stressfracturen*.

Op basis van de aanbevelingen van de FDA dient de toediening van denosumab aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie te gebeuren in overleg met de nefroloog, na zorgvuldige selectie van de patiënten en met frequente monitoring.

Specialiteitsnamen

- Denosumab: Prolia® (60mg/1 ml), Xgeva® (120 mg/1 ml) (zie Repertorium)

Specifieke bronnen

- 1 In Brief: Severe Hypocalcemia with Denosumab (Prolia) in Chronic Kidney Disease. The Medical Letter® on Drugs and Therapeutics Volume 66 March 4, 2024, Volume 56 ISSUE No. 1697 p 40
- 2 Worst Pills, Best Pills 2/01/2024 FDA REQUIRES BOXED WARNING FOR DENOSUMAB (PROLIA) BECAUSE OF AN INCREASED RISK OF SEVERE HYPOCALCEMIA FOR SOME PATIENTS
- 3 Bird ST, Smith ER, Gelperin K, et al. Severe hypocalcemia with denosumab among older female dialysis-dependent patients. JAMA. Published online January 19, 2024.
- 4 Food and Drug Administration. FDA adds boxed warning for increased risk of severe hypocalcemia in patients with advanced chronic kidney disease taking osteoporosis medicine prolia (denosumab). January 19, 2024. <https://bit.ly/3I7zGjb>

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.