

Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid en de veiligheid van denosumab in vergelijking met placebo of andere geneesmiddelen voor de behandeling van patiënten met osteoporose?

Referentie Silva-Fernández L, Rosario MP, Martínez-López JA, et al. Denosumab for the treatment of osteoporosis: a systematic literature review. *Reumatol Clin* 2013;9:42-52.

Guiding Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials tot juli 2010
- handmatig doorzoeken van abstracts van wetenschappelijke congressen en literatuurlijsten van relevante studies
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's, inclusief hun extensiestudies en subgroepanalyses, die de werkzaamheid en/of de veiligheid van denosumab vergelijken met placebo of een ander geneesmiddel voor de behandeling van osteoporose
- exclusiecriteria: studies bij kankerpatiënten of bij patiënten met een niet-osteoporotische aandoening, fundamenteel onderzoek, dierproeven
- uiteindelijke inclusie van 25 studies (10 geselecteerd uit de 518 studies gevonden via de elektronische gegevensbanken, 7 weerhouden uit literatuurlijsten en 8 uit abstracts).

Bestudeerde populatie

- >10 000 postmenopauzale vrouwen met een gemiddelde leeftijd tussen 59 en 72 jaar.

Uitkomstmeting

- vermindering van het fractuurrisico; verandering in botdensiteit (BMD), botbiomerkers in serum, botmicroarchitectuur; veiligheidsparameters
- analyse volgens het random effects model; **I²-test**.

Resultaten

- fractuurrisico (N=1): vermindering van de incidentie van radiografisch vastgestelde wervelfracturen (2,3% vs 7,2%; **RR** 0,32 met 95% BI van 0,26 tot 0,41); NNT 22 met 95% BI van 18,3 tot 27,5), van heupfracturen (0,7% vs 1,2%; **HR** 0,60 met 95% BI van 0,37 tot 0,97), van niet-vertebrale fracturen (6,5% vs 8%; **HR** 0,80 met 95% BI van 0,67 tot 0,95) na 3 jaar behandeling met denosumab versus placebo
- daling van botbiomerkers in serum met denosumab versus placebo (N=3) of alendronaat (N=3)
- meer toename van BMD met denosumab versus placebo (N=4) of alendronaat (N=4)
- verhoogd risico van urinaire infecties (RR 1,73; 95% BI van 1,13 tot 2,64), ernstige infecties (RR 1,26; 95% BI van 1,01 tot 1,58) en eczeem (RR 1,91; 95% BI van 1,43 tot 2,55) met denosumab versus placebo of alendronaat.

Achtergrond

Osteoporose is gekenmerkt door een overmaat aan botafbraak tegenover botaanmaak, wat resulteert in een verhoogde kans op wervel- en niet-wervelfracturen. Een aantal risicofactoren voor osteoporose zijn bekend zoals leeftijd, menopauze, roken, laag lichaamsgewicht, gebrek aan lichaamsbeweging, langdurig corticosteroïdengebruik¹. De bisfosfonaten (alendronaat, risedronaat, zoledronaat) waren tot voor kort de voornaamste en de best gekende geneesmiddelen voor de preventie van osteoporose en osteoporotische fracturen^{2,3}. Denosumab behoort tot een nieuwe farmacotherapeutische klasse die via een monoclonaal antilichaam de werking van de osteoclasten tracht te onderdrukken.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat denosumab tweemaal per jaar subcutaan toegediend, geassocieerd is met een vermindering van het risico van vertebrale, niet-vertebrale en heupfracturen bij vrouwen met osteoporose. Denosumab is ook geassocieerd met een grotere en meer blijvende toename van de botdensiteit en afname van de botbiomerkers vergeleken met placebo en/of alendronaat. Met denosumab is er wel een groter risico van urinaire infecties en eczeem.

Financiering van de studie Spanish Society of Rheumatology

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Hoewel er vooraf geen protocol werd gepubliceerd, lijkt het erop dat deze systematische review redelijk goed is uitgevoerd. De onderzoekers zochten uitgebreid in verschillende elektronische databanken, aangevuld met het handmatige zoeken in abstracts van wetenschappelijke congressen en literatuurlijsten van relevante studies. De selectie van studies op basis van inclusie- en exclusiecriteria, de data-extractie en de kwaliteitsbeoordeling zijn uitgevoerd door twee auteurs onafhankelijk van elkaar. De beoordeling van de methodologische kwaliteit van de studies gebeurde bovendien op 2 manieren (Jadad-score en Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence), maar bij de analyse van de resultaten hielden de auteurs geen rekening met de methodologische kwaliteit. Een funnel plot is niet uitgevoerd en er is geen andere poging gedaan om publicatiebias op te sporen.

De auteurs spreken over 25 studies, maar uiteindelijk gaat het over 25 rapporten (follow-up-, open-label extensie-, subgroup-studies en post-hoc analyses) van meestal dezelfde grote studies (DEFEND, STAND, FREEDOM, DECIDE, DAPS en XTREME-CT). De auteurs definiëren vooraf geen primaire uitkomstmaat. Slechts 1 studie (FREEDOM)⁴ gebruikte fractuurrisico als uitkomstmaat, terwijl we in de andere studies alleen intermediaire uitkomstmaten terugvinden met een onduidelijke klinische betekenis zoals botdensiteit. Wegens de grote heterogeniteit konden de auteurs alleen voor de ongewenste effecten een meta-analyse uitvoeren.

Interpretatie van de resultaten

Hoewel de inclusiecriteria van deze systematische review zowel mannen als vrouwen van alle leeftijden en met alle vormen van osteoporose omvatten, vonden de auteurs alleen studies bij postmenopauzale vrouwen. Fractuurrisico ten opzichte van placebo is slechts uitgevoerd in één drie jaar durende RCT met 7 868 vrouwen (gemiddelde leeftijd van 72 jaar) met osteoporose (T-score tussen -2,5 en -4) die een zesmaandelijks subcutane injectie kregen met 60 mg denosumab versus placebo. Denosumab deed vooral de incidentie van radiografisch vastgestelde wervelfracturen dalen (NNT=22), terwijl de NNT voor klinische wervelfracturen ongeveer driemaal hoger was (NNT=62). Na 3 jaar startte men een open-label extensiestudie waarbij de placebogroep ook denosumab kreeg toegediend. De eerste gegevens lopend over 2 extra behandelingsjaren zijn gepubliceerd en tonen een inhaalbeweging op het vlak van fractuurrisico en van intermediaire uitkomstmaten voor de nieuw gestarte gebruikers⁵. Op het vlak van fractuurrisico zijn er nog geen studies gepubliceerd die denosumab vergelijken met andere gekende behandelingen voor osteoporose, zoals bijvoorbeeld bisfosfonaten. Wel werd denosumab reeds meermaals vergeleken met bisfosfonaten op het vlak van intermediaire uitkomsten zoals botdensiteitsbepalingen. Daarvan is echter geweten dat er geen lineair verband bestaat met fractuurrisico. Daarnaast zijn er ook meerdere indirecte analyses van osteoporosebehandelingen gebeurd^{6,7}. Indirecte vergelijkingen zijn echter niet betrouwbaar, omdat de onderzochte populaties en hun fractuurrisico kunnen verschillen van studie tot studie⁶.

Een betere therapietrouw wordt als pluspunt aangehaald door de producent van denosumab. Momenteel is echter niet bekend hoelang een behandeling moet worden verdergezet. Zo leidde het onderbreken van een behandeling met denosumab tot een kortstondig reboundeffect in botbiomerkers, waarvan de klinische impact nog onbekend is⁸.

Denosumab onderdrukt ook het immuunsysteem, zeker in combinatie met andere immuunsuppressieve medicatie⁹. De huidige meta-analyse toonde een verhoogde incidentie aan van urinaire infecties. De hogere incidentie van ernstige infecties zou problematisch kunnen zijn voor een leeftijdsgroep die al kampt met een verminderde immuniteit. Er is ook bezorgdheid gezeten over een toename van de kankerincidentie en over het optreden van onderkaaknecrose of paradoxale fracturen^{3,10}. In de FREEDOM-extensie studie⁵ werd bij 2 patiënten in de placebogroep die naar denosumab waren overgeschakeld, een onderkaaknecrose vastgesteld. La Revue Prescrire vermeldt naast de bovenvermelde ongewenste effecten ook een verhoogde kans op bot- en spierpijn, hypercholesterolemie, angor en voorkamerfibrillatie, hypocalcemie, pancreatitis, cellulitis, cataract en constipatie⁹. De bestaande studies zijn echter te kortlopend en werden bovendien niet opgezet om een correct beeld te geven van de ongewenste effecten. Head-to-head studies met een lange follow-up zijn daarom aangewezen, maar het is niet evident om deze te financieren en op een kwaliteitsvolle manier uit te voeren.

Na een uitgebreide literatuurstudie kon het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg aan denosumab geen plaats geven binnen het therapeutische arsenaal voor de behandeling van osteoporose¹¹.

Besluit van Minerva

Deze systematische review van matige methodologische kwaliteit toont aan dat de evidentie over de klinische werkzaamheid en veiligheid van denosumab bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose beperkt is. Slechts één RCT kon ten opzichte van placebo een significante daling aantonen van het fractuurrisico, vooral van wervelfracturen. Verder kon met een meta-analyse een verhoogde incidentie van infecties (voornamelijk urinaire) en eczeem worden vastgesteld.

Voor de praktijk

De huidige richtlijnen bevelen de bisfosfonaten samen met voldoende calcium en vitamine D aan als eerstekeuzebehandeling voor de preventie van osteoporotische fracturen¹⁻³. Enkel bij ineffectiviteit en/of intolerantie kunnen andere therapeutische opties overwogen worden, inclusief het gebruik van denosumab, hoewel er geen studies zijn uitgevoerd bij deze specifieke indicatie³. Omwille van potentieel ernstige ongewenste effecten blijft voorzichtigheid geboden bij het gebruik van denosumab⁹. De huidige hoge kostprijs is een bijkomend argument om niet van de actuele strategie af te wijken¹².

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Produktnamen

Denosumab: Prolia®, Xgeva®