

Osteoporose

Wie lassen sich Wirbelfrakturen nach Denosumab-Rückzug reduzieren?

Nach Beendigung einer Denosumab-Behandlung kann sich das Risiko für multiple Wirbelfrakturen erheblich erhöhen. In einer am EULAR in Madrid vorgestellten Schweizer Studie zeigte sich, dass dieses Risiko mit jüngerem Lebensalter, hohem Knochenumsatz und dem Fehlen einer Bisphosphonatbehandlung vor Beginn der Denosumab-Therapie assoziiert ist.

Denosumab (Prolia®) wird sowohl zur Behandlung als auch zur Prävention der Osteoporose eingesetzt. Der monoklonale Antikörper hemmt die Reifung und Aktivität von Osteoklasten; er verbessert die Knochenmineralisation und somit die Knochendichte deutlich – und zwar auch bei Patienten, deren Bisphosphonat-Therapie ungenügende Wirkung gezeigt hatte. Trotz dieser unbestrittenen Vorteile kann der Dauergebrauch von solch antiresorptiv wirkenden Substanzen mit seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Osteonekrosen des Kieferknochens und atypischen Femurfrakturen verbunden sein. Letzteres wird mit der übermässigen Verdichtung des Knochenmaterials und nachlassender Knochenelastizität erklärt. Die empfohlene Dauer der Therapie liegt deshalb bei 4 bis 5 Jahren.

Denosumab ist, im Gegensatz zu Bisphosphonaten, nur für die Dauer der Behandlung wirksam. Nach seinem Absetzen kann, neben dem Wirkverlust, auch ein bedeutender Rebound-Effekt zu beobachten sein, das heisst, nach Therapieende folgt relativ rasch ein gesteigerter Knochenumbau mit Mineralgehaltsverlust. Die Knochendichte sinkt dann unabhängig von der vorhergehenden Therapiedauer innerhalb von Monaten bis zu 2 Jahren nach Beendigung der Therapie ab, was mit multiplen Wirbelfrakturen einhergehen kann. Gemäss Studien besitzen 1 bis 10 Prozent der Patienten ein erhöhtes Risiko für multiple Wirbel-

frakturen nach Denosumab-Rückzug. Sie erleiden im Median fünf Vertebralfrakturen in den ersten 7 bis 20 Monaten. Aus diesem Grund wird bis anhin empfohlen, die Therapie mindestens 1 Jahr lang mit einem nicht reversiblen Antiresorptivum zu ergänzen.

Welchen Einfluss haben Bisphosphonate?

Am EULAR in Madrid wurde nun die Lausanner Beobachtungsstudie ReoLaus (Rebound Effect Observatory in Lausanne) vorgestellt, die den Einfluss der Bisphosphonatbehandlung auf den drohenden Rebound-Effekt nach Abbruch der Denosumab-Therapie untersuchte. Für die Studie wurden aus 71 Frauen evaluiert, deren Abbruch der Denosumab-Therapie länger als 1 Jahr zurücklag. Die Patientinnen erhielten nach dem Denosumab-Rückzug zu 59 Prozent Zoledronat, zu 24 Prozent Alendronat, zu 3 Prozent andere Medikamente und zu 14 Prozent kein weiteres Medikament. Gemessen wurden unter anderem die Knochenmineraldichte (BMD) und der Knochenumsatz (BTM).

30 Patientinnen wurden 1 Jahr nach Denosumab-Stopp in eine «Verlust-Gruppe» (BMD-Verlust von mindestens 3,96%) und 41 in eine «stabile Gruppe» eingeteilt. Es zeigte sich, dass die Patientinnen der «Verlust-Gruppe» signifikant jünger als diejenigen der «stabilen Gruppe» waren (61,4 + 7,3 vs. 65,5 + 8,2; $p = 0,034$). Die Teilnehmerinnen der «Verlust-Gruppe» wiesen zudem einen höheren Knochenumsatz auf (gemessen über C-Telopeptid-Spiegel, sCTX: 644,7 vs. 474,1 ng/ml; $p = 0,005$). Zwar war der Einsatz von Bisphosphonaten nach Denosumab-Abbruch in beiden Gruppen vergleichbar, interessanterweise hatte jedoch keine Teilnehmerin der «Verlust-Gruppe» vor dem Beginn der Denosumab-Therapie Zoledronat erhalten, im Vergleich zu 12 Prozent in der «stabilen Gruppe» ($p = 0,047$).

Engmaschige Kontrolle der sCTX-Levels

«Unsere Studie zeigt, dass ein jüngerer Lebensalter, ein höherer Knochenumsatz und keine Zoledronat-Behandlung vor Beginn der Denosumab-Therapie das Risiko eines Verlustes der Knochenmineraldichte erhöhen», erklärte Erstautor Dr. Bérengère Aubry-Rozier aus Lausanne. Dies galt im Übrigen auch, wenn nach der Beendigung der Denosumab-Gabe mit einer Bisphosphonat-Behandlung begonnen wurde. «Unsere Ergebnisse stützen den Einsatz von Bisphosphonat vor Beginn der Denosumab-Therapie, um einen Verlust an Knochenmineraldichte nach dem Stopp von Denosumab zu reduzieren. Gleichzeitig sollten sCTX engmaschig kontrolliert werden, um die Spiegel unterhalb des oberen Grenzwertes für postmenopausale Frauen zu halten.»

Mit der Lausanner Studie wurde gezeigt, dass Zoledronat vor Denosumab einen gewissen protektiven Wert zu besitzen scheint. In Zukunft wird es wichtig sein, Patientinnen mit hohem Risiko für erhöhte Knochenresorption und Frakturen nach Denosumab-Rückzug rechtzeitig zu identifizieren.

Klaus Duffner

Quelle: EULAR-Pressemeldung «Study supports bisphosphonate use prior to Denosumab to prevent loss of bone mineral density in post-menopausal women».

Referenzen:

Aubry-Rozier B et al: Can we avoid the loss of bone mineral density one year after denosumab discontinuation? The REOLAUS Bone Project: EULAR 2019, Abstract OP0085.
Meier C et al.: Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the SVGO/ASCO. Swiss Med Wkly 2017; 147: w14484.
Lamy O et al.: Stopping denosumab. Curr Osteoporos Rep 2019. doi: 10.1007/s11914-019-00502-4.