

«To Stop or not to Stop»: Empfehlungen zur Vermeidung von «Rebound- frakturen» nach Absetzen von Denosumab



Prof. Dr. H.J. Häuselmann
Zentrum für Rheuma- und
Knochenerkrankungen,
Zürich



Dr. Thomas Lehmann
OsteoRheuma Bern,
Bern



PD Dr. Daniel Aeberli
Klinik für Rheumatologie
Immunologie und Allergologie
Inselspital Bern

Die Unsicherheiten und vielen Rückfragen von Ärzten und Patienten im Anschluss an die vom Schweizer Fernsehen ausgestrahlten Sendungen vom 24.1.2018 (TSR) und 26.2.2018 (SRF) zum Thema der Denosumab-assoziierten Reboundfrakturen machen es dringend nötig, in Rheuma Schweiz zu diesem Thema Stellung zu beziehen.

Zur besseren Illustration des Themas beginnen wir mit einer kurzen Fallstudie aus der rheumatologischen Praxis mit Denosumab-assoziiertem Verlust von Knochendichte bzw. Auftreten von multiplen Wirbelkörperfrakturen ohne adäquates Trauma: **Vignette Fallstudie** (freundlicherweise überlassen von Dr. Marc Widmer, Wetzikon)

Bei Denosumab (Prolia®) handelt es sich um einen humanen monoklonalen Antikörper gegen RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand), welcher die antiresorptive Aktivität der Osteoklasten noch potenter als die meisten Bisphosphonate hemmt. Unter Langzeitbehandlung mit Denosumab tritt ein praktisch linearer Anstieg der Knochendichte an der LWS und im Hüftbereich auf. Die Herstellerfirma hat kürzlich 10-Jahresdaten publiziert, welche diesen Effekt eindrücklich belegen (Abb. 3)¹. Dies ist ein deutlicher Unterschied zur Medikamentengruppe der Bisphosphonate, bei denen die Knochendichte nach ca. 5 Jahren nicht mehr weiter ansteigt und ein Plateau zeigt (Abb. 4). Im Gegensatz zur eindrücklicheren Wirkung von Denosumab auf die Knochendichte, zeigte sich in Bezug auf Verhinderung der Wirbel- und Hüftfrakturen allerdings kein Unterschied zur Wirkung der Bisphosphonate (Tabelle 5a und b). Der eindrückliche Effekt von Denosumab auf die Knochendichte, zusammen mit der relativ guten Verträglichkeit und der einfachen Applikationsart, machte Denosumab zu einer nahezu idealen Substanz für Patienten mit stark erniedrigter Knochendichte und hohem Frakturrisiko.

Im Gegensatz zu den Bisphosphonaten, die eine terminale biologische Halbwertszeit von mehreren Jahren haben, wird Denosumab mit einer Halb-

wertszeit von ca. 4 Wochen abgebaut. Dies bedeutet, dass nach ca. 5 Monaten kein Denosumab mehr im Knochen vorhanden ist. Nach durchschnittlich 6–7 Monaten kommt es zu einem ungehemmten bzw. überschüssenden «Rebound» der Osteoklastenakti-

vität, welcher folgendermassen erklärt werden kann: Denosumab hemmt neben den reifen Osteoklasten auch deren unreife Vorstufen, die prä-Osteoklasten. Nach Elimination von Denosumab aus dem Körper werden alle bisher noch nicht aus-

Fallvignette

Eine 1951 geborene Frau, 163 cm gross und 61 kg schwer mit unauffälliger osteologischer Familienanamnese zeigt als einzige Auffälligkeit eine Unterschenkelfraktur 12/2013 (Art des Trauma knapp adaequat). Zusätzlich Diagnose eines malignen Darmtumors 2013 mit Beginn einer Chemotherapie mit üblichen Steroidstössen. Die Patientin nimmt nutritive 1700 mg Calcium pro Tag ein.

Der Hausarzt schickt die Patientin im April 2014 zur DXA Messung, die folgende T-scores ergibt:

- LWS (L1–4): –4,0
- Totale Hüfte links: –2,5

Das berechnete 10 Jahres Frakturrisiko im TOP SGR beträgt 25%, der Hausarzt beginnt im April 2014 mit einer Denosumab Therapie 60mg s.c. alle 6 Monate.

2 Jahre später im Juni 2016 wird nach regelmässiger Proliagabe alle 6 Monate (5 Injektionen bis und mit April 2016) erneut die Knochendichte gemessen mit folgenden T-Werten:

- LWS (L1–4): –3,3 (Zunahme gegenüber 4/14: 12%)
- Total Hüfte links: –1,9 (Zunahme gegenüber 4/14: 11%)

Im Oktober 2016 erhält die Patientin vom HA die letzte, 6. Prolia Injektion.

Bei der Nachkontrolle beim Onkologen wegen des Darmtumors im 1/2017 entschliesst sich die Patientin, die Proliatherapie auf Grund der sehr eindrücklichen Knochendichtezunahme zu stoppen.

Ca. 12 Monate nach der letzten Proliainjektion bemerkt die Patientin ab Herbst 2017 hartnäckige und quälende thorakale Rückenschmerzen, die erst im März 2018 mit einem MRI der BWS und LWS abgeklärt werden (siehe Abbildung 1 und 2).

Das MRI zeigt multiple Wirbelfrakturen der BWS und LWS mit einem kyphotischen Knick auf Höhe BWK 8–10.

Eine zusätzliche Kontrolle der Knochendichte im 4/2018 zeigt folgende T-score Werte:

- LWS (L1–4): –3,9 (Verlust gegenüber 4/16 erneut 10 %, praktisch identischer Wert wie 4/14)
- Totale Hüfte links: –2,1 (Verlust gegenüber 4/16 von 3%)

BWS Bildgebung 8.3.2018

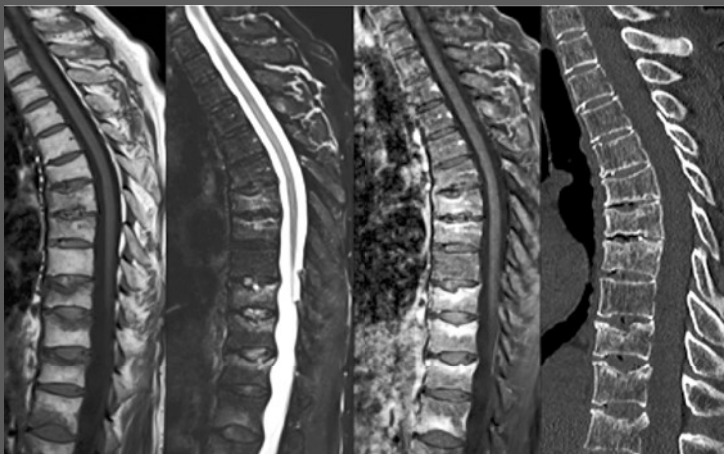


Abb. 1: Multiple BWK-Frakturen mit BWS Kyphose

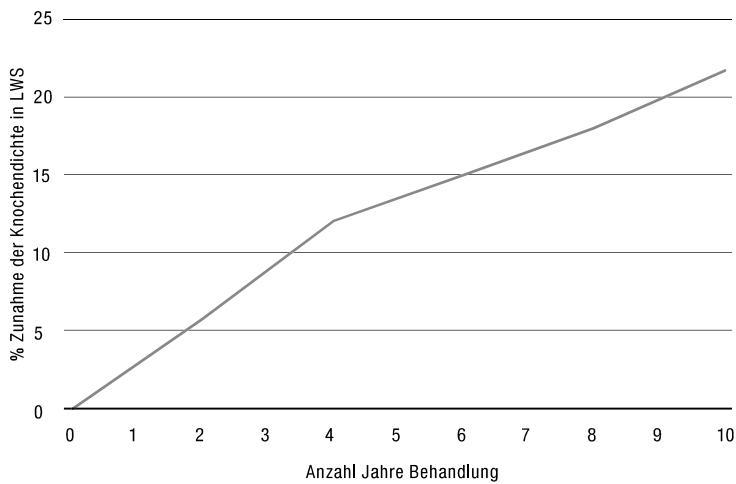
LWS Bildgebung 18.3.2018



Abb. 2: Multiple WK-Frakturen der LWS

10 Jahre Behandlung mit Denosumab bei OP

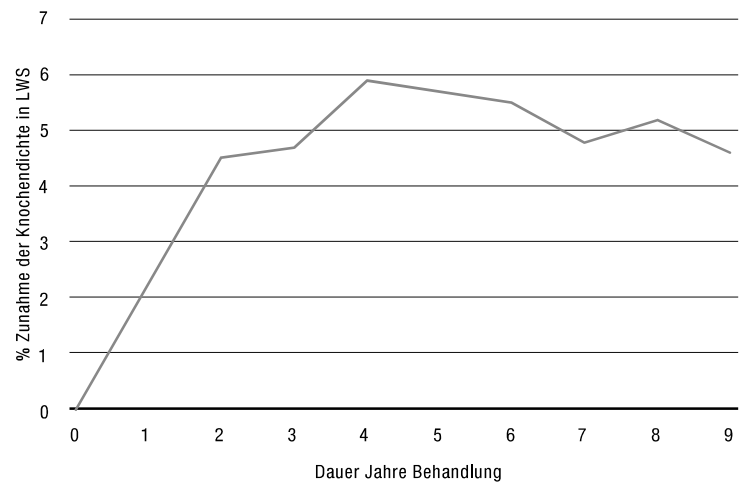
Ergebnisse der FREEDOM open label «Extension Study»



Adaptiert nach: Bone HG et al. Lancet, Diabetes Endocrinol 2017

Abb. 3

Plateaubildung der BMD nach 6 bzw. 9 Jahren Zoledronat



Adaptiert nach Black et al. JBMR 2014

Abb. 4

Tabelle 5a: Reduktion des Frakturrisikos in der LWS

Behandlung	Studien-Akronym	Mittleres Alter	Prävalente Frakturen (%)	Knochenichte Neck in g/cm ² oder T-Score Placebo/Verum	Fraktur Inzidenz (%)		RRR %	ARR %	NNT
					PBO	Verum			
Alendronate	FIT 1	71	100	0,56/0,57	15	8,0	47	7,0	15
Risedronate	VERT-NA	69	79–85	0,60/0,59	16,3	11,3	41	5,0	20
Risedronate	VERT-MN	71	100	0,58/0,57	29	18,1	49	10,9	9
Ibandronate	BONE	69	93–94	-2,0/-2,0	9,6	4,7	62	4,9	21
Zoledronate	HJORIZON	73	62–64	0,53/0,53	10,6	3,3	70	7,6	14
Denosumab	FREEDOM	72	23–24	-2,15/-2,17	7,2	2,3	68	4,9	20
Raloxifene	MORE	69	36–38	0,57/5,57	21,2	14,7	30	6,5	16
Bazedoxifene	Kein Akronym	66,5	56	-1,8/-1,7	4,1	2,3	42	1,8	56
Teriparatide ^a	FPT	69	100	0,64/0,64	14	5,00	65	9,0	12

Tabelle 5b: Reduktion des Frakturrisikos in der Hüftregion

Behandlung	Studien-Akronym	Mittleres Alter	Prävalente Frakturen (%)	Knochenichte Neck in g/cm ² oder T-Score Placebo/Verum	Fraktur Inzidenz (%)		RRR %	ARR %	NNT
					PBO	Verum			
Alendronate	FIT 1	71	100	0,56/0,57	2,2	1,1	51	1,1	91
Risedronate	HIP	79	30–31	0,60/0,59	3,9	2,8	30	1,1	91
Zoledronate	HORIZON	73	62–64	0,53/0,53	2,5	1,4	41	1,1	91
Denosumab	FREEDOM	72	23–24	-2,15/-2,17	1,2	0,7	40	0,3	334

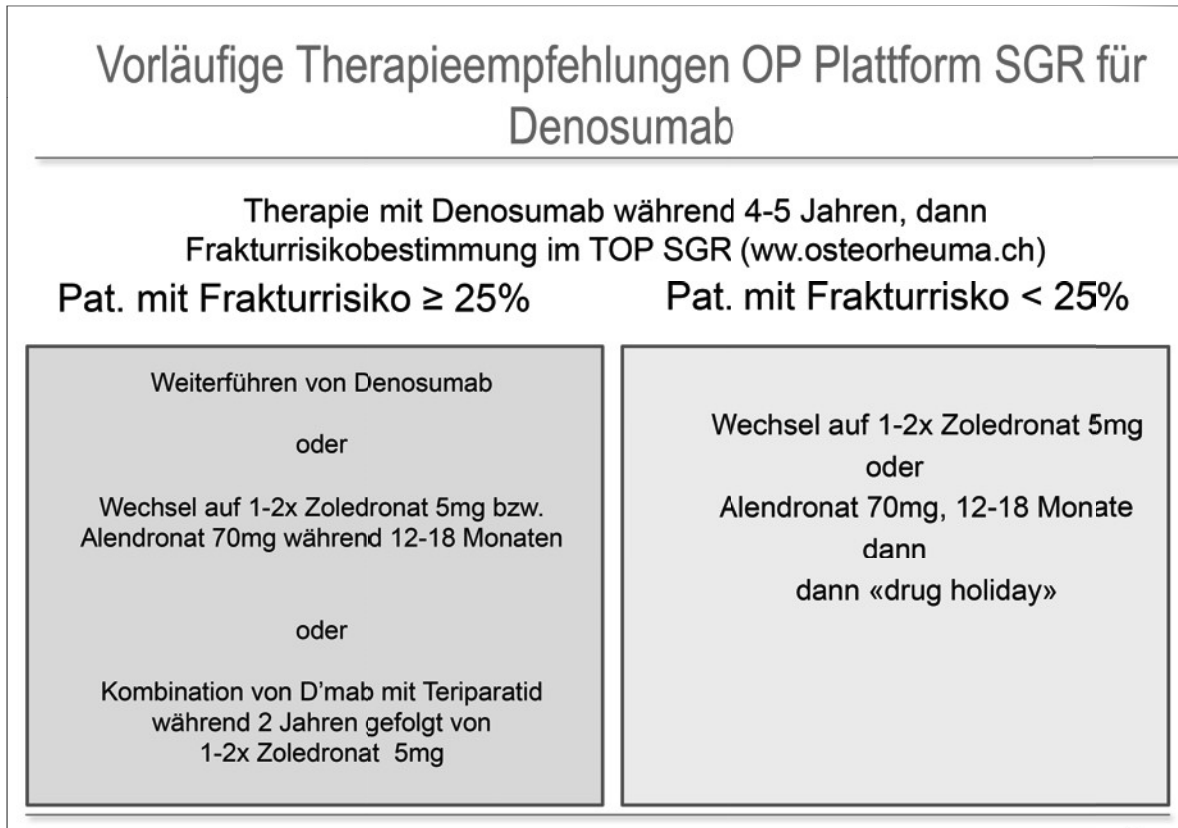


Abb. 6: Vorläufige Behandlungsempfehlungen der Osteoporose Plattform SGR.

gereiften Osteoklasten in relativ kurzer Zeit aktiviert, woraus ein stark gesteigerter Knochendichteverlust resultiert. Dieser Mechanismus wird als «Rebound» betitelt^{2,3,4}.

Die Ursachen des damit verbundenen erhöhten Frakturrisikos, vor allem im trabekulären Knochen der Wirbelkörper mit Auftreten von multiplen Wirbelkörperfrakturen, sind noch nicht geklärt, dürfen aber zu einem guten Teil durch den gesteigerten Knochenumbau bedingt sein, da dieser als gesicherter Risikofaktor für eine Erhöhung des Frakturrisikos gilt⁵.

Wie stark der Anteil des von Popp und Lippuner zusätzlich ins Spiel gebrachten Mechanismus der verminderten Reparatur von «Mikrocracks» durch Hemmung der Osteoblasten ist, wird sich in weiteren Untersuchungen möglicherweise zeigen².

Die Inzidenz dieser spontanen Wirbelfrakturen wird in der bis jetzt vorliegenden Literatur als sehr unterschiedlich beurteilt und dürfte im Bereich von 5–15% liegen^{4,6,7}.

In der grössten publizierten Serie von ca. 100 Patienten (nicht kontrollierte Studie), die nach unterschiedlich langer Therapiedauer mit Denosumab während eines Jahres mit oder ohne Nachfolgetherapie beobachtet wurden, betrug die Inzidenz der spontanen oder «low trauma» Frakturen 9.8%⁶.

Das Phänomen des «Reboundes» ist nicht erst seit Einführung von Denosumab bekannt, sondern wurde bereits vor Jahren nach Stoppen der Hormonersatztherapie⁸ und auch nach Stoppen von Teriparatide⁹ beobachtet und publiziert, jedoch ohne sicheren Nachweis von Frakturfolgen¹⁰.

Bereits damals konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Alendronat den Verlust von Knochendichte nach Stoppen der Hormonersatztherapie bzw. von Teriparatide und auch von Denosumab möglich war^{11,12,13}.

Auch Lehmann und Aeberli haben in einem 2017 publizierten Letter erstmals die Ergebnisse von prospektiv zwischen 2010 und 2017 untersuchten und mit Zoledronat nach Denosumab-Stopp behandelten 22 postmenopausalen Frauen beschrieben¹⁴. In dieser Serie zeigten sich keine rebound-assoziierten Frakturen nach Absetzen von Denosumab, unabhängig davon ob diese Patientinnen eine Vorbehandlung mit Bisphosphonaten hatten oder nicht.

Bisher gibt es u.E. keine publizierte, kontrollierte prospektive Untersuchung, die den Effekt einer Nachbehandlung nach Absetzen von Denosumab auf Knochendichte und Frakturinzidenz untersucht hat. Im Herbst 2018 sollen an der Tagung des ASBMR in den Vereinigten Staaten erstmals die Daten der kontrollierten prospektiven ABCSG-18 Studie nach Stoppen von beiden Medikamenten gezeigt werden (Verlauf von Knochendichte und Klinik bei Patienten unter Aromatase-Inhibitor Therapie mit gleichzeitiger Behandlung mit Denosumab).

Noch ist es zu früh, allgemein verbindliche Richtlinien zu erlassen. Aus eigenen Erfahrungen in den letzten Jahren glauben wir jedoch zu erkennen, dass eine Nachbehandlung mit Bisphosphonaten für 1–2 Jahre, in den meisten Fällen von Patienten nach Stoppen von Denosumab bewirken kann, dass die unter Denosumab gewonnene Knochendichte zumindest teilweise erhalten bleibt und spontane oder «low Trauma» Frakturen mehrheitlich verhindert werden können.

Der genaue Zeitpunkt für den Beginn mit Bisphosphonaten, per oral oder parenteral verabreicht, ist Gegenstand von Studien.

Aktuell lässt sich Folgendes sagen:

- 5–6 Monate nach der letzten Denosumab Injektion empfehlen wir eine Bisphosphonatbehandlung, entweder
 - durch eine einmalige Infusion mit 5mg Zoledronat (6 Monate nach letzter Denosumab) oder
 - 70mg Alendronat/Woche (4–5 Monate nach letzter Denosumab Injektion, da das po verabreichte Alendronat weniger rasch wirkt als das parenteral verabreichte Zoledronat).
 - Eine Nachbehandlung mit Ibandronat empfehlen wir wegen seiner geringeren antiresorptiven Potenz im Vergleich zu Alendronat und Zoledronat im Moment eher nicht.
- Nachkontrollen empfehlen wir wie folgt:
 - DXA und vertebrale Frakturanalyse (VFA) während oder kurz nach letzter Denosumab-Spritze.
- Bei Zoledronat-Nachbehandlung
 - Beta-Crosslaps erstmals nach 6 Monaten (12 Monate nach letzter Denosumab-Gabe), DXA mit VFA erstmals nach 12 Monaten (18 Monate nach letzter Denosumab-Gabe)
 - falls Beta-CrossLaps oberhalb der oberen Normgrenze oder Abfall der Knochendichte um >4% gegenüber der letzten DXA-Untersuchung: 2. Zoledronat-Gabe.
 - Erneute DXA mit VFA und Bestimmung der Beta-CrossLaps 12 Monate später (30 Monate nach letzter Denosumab-Gabe), gleiches Procedere wie im Jahr zuvor.
- Bei Alendronat-Nachbehandlung
 - Bestimmung der Beta-CrossLaps bereits 3 Monate nach Beginn (7–8 Monate nach letzter Denosumab-Gabe);
 - falls Beta-CrossLaps oberhalb der oberen Norm: sofortige Umstellung auf Zoledronat., anschliessend weiteres Vorgehen wie unter Zoledronat.
- Die betreuenden Aerzte sollten sich nicht von bestehenden Limitationen betreffend notwendiger Nachkontrollen (DXA, Vertebrale Frakturanalyse, Knochenumbauparameter) und Nachbehandlung abhalten lassen.
- Bei Problemen mit den Leistungsträgern müssen allenfalls die zuständigen Vertrauensärzte in den Entscheidungsprozess involviert werden.

Zusammenfassung und Fazit:

Mit Denosumab behandelte Patienten müssen, bis zum Vorliegen von weiteren präzisen Daten aus kontrollierten Studien, darüber aufgeklärt werden, dass Prolia[®] einerseits strikt alle 6 Monate gespritzt werden muss und nur abgesetzt werden darf, wenn eine Nachbehandlung mit wirksamen Bisphosphonaten (am ehesten Alendronat und Zoledronat), 5–6 Monate nach Stoppen der letzten Prolia[®] Gabe eingeleitet wird. Zusätzlich muss nach Verabreichung der Nachbehandlung bereits nach 3–6 Monaten im Rahmen einer regelmässigen Verlaufsbeobachtung durch einen osteologisch erfahrenen Arzt der Knochenabbaumarker CTX im nüchternen Zustand zwischen 08.00 und 08.30 gemessen und das weitere Procedere danach angepasst werden (weiteren Verlauf abwarten oder Gabe einer weiteren Zoledronat Infusion). Die Behandlung bzw. Verlaufsbeobachtung sollte mindestens 18 Monate nach der letzten Prolia-Gabe dauern. Eine vertebrale Frakturanalyse bzw. ein konventionelles seitliches BWS/LWS Röntgen ist je nach Situation in 12–24 Monaten indiziert. Bei Unsicherheiten sollte ein/e erfahrener Osteologe/In beigezogen werden.

Referenzen:

1. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, Czerwiński E, Fahrleitner-Pammer A, Kendler DL, Lippuner K, Reginster JY, Roux C, Malouf J, Bradley MN, Daizadeh NS, Wang A, Dakin P, Pannaciuoli N, Dempster DW, Papapoulos S: 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 7: 513–523.
2. Popp AW, Zysset PK, Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab – from clinic and biomechanics. *Osteoporosis Int* 2016; 27: 1917–1921.
3. Aubry-Rozier B, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Lamy O. Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. *Osteoporosis Int* 2016; 27:1923–1925.
4. Anastasilakis AD, Makras P. Multiple clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation. *Osteoporosis Int* 2016; 27:1929–1930.
5. Ivaska KK, Gerdhem P, Väänänen HK, Akesson K, Obrant KJ. Bone turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years. *J Bone Miner Res* 2010; 25:393–403.
6. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporosis Int* 2017 28:1723–1732.
7. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Beck Jensen JE, McClung M, Roux C, Tørring O, Valter I, Wang AT, Brown JP. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. 2018; *J BMR*, 33: 190–198.
8. Yates J, Barrett-Connor E, Barlas S, Chen YT, Miller PD, Siris ES. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment 2004; *Obstet Gynecol* 103:440–446.
9. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, Reginster JY, Stepan JJ, Myers SL, Mitlak BH. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis 2004; *Arch Intern Med* 164:2024–2030.
10. Prince R, Sapos A, Hossain A, Syversen U, Ish-Shalom S, Marciniowska E, Halse J, Lindsay R, Dalsky GP, Mitlak BH. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment 2005; *J Bone Miner Res* 20:1507–1513.
11. Ascott-Evans BH, Guanabens N, Kivinen S, Stuckey BG, Magaril CH, Vandormael K, Stych B, Melton ME. Alendronate prevents loss of bone density associated with discontinuation of hormone replacement therapy: a randomized controlled trial 2003 ; *Arch Intern Med* 163:789–794. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, Lang TF, McGowan JA, Rosen CJ, PaTH Study Investigators. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1–84) for osteoporosis 2005; *N Engl J Med* 353:555–565.
12. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, Kaur P, Macarios D, Siddhanti S, Borenstein J, Kendler DL, DAPS Investigators. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2012; 23:317–326.
13. Lehmann T, Aeberli D. Possible protective effect of switching from denosumab to zoledronic acid on vertebral fractures. *Osteoporosis Int* 2017; 28:3067–3068.
14. Lehmann T, Aeberli D. Possible protective effect of switching from denosumab to zoledronic acid on vertebral fractures. *Osteoporosis Int* 2017; 28:3067–3068.