

Rebound nach Absetzen von Denosumab: Wenn eine Zoledronat-Infusion nicht genügt

Dr. med. Judith Everts, Rheumatologie, OsteoRheuma, Bern



Dr. med.
Judith Everts

1.1. Fallbeschreibung

Eine 54-jährige Patientin wurde uns wegen einer frischen LWK-1 Fraktur, welche bei einer abrupten Bewegung beim Yoga aufgetreten ist, zur weiteren Abklärung und Therapie zugewiesen. Es wurde gut ein Jahr zuvor ein Mammakarzinom diagnostiziert und behandelt (Tumorektomie, adjuvante Radiotherapie und Tamoxifen). Bei der ersten Messung betrug der T-score an der LWS (L2-L4) -1.5 SD, am rechten Schenkelhals -3.0 SD. Wir haben eine insgesamt 5-jährige Therapie mit Denosumab (Prolia®), sowie eine Calcium- und Vitamin D Supplementation initiiert. Zwei Jahre nach Therapiebeginn wurde Tamoxi-

fen auf Anastrozol gewechselt, welches jedoch nach 6 Monaten aufgrund von Nebenwirkungen wieder gestoppt werden musste. Nach 5 Jahren Therapie mit Denosumab nahm die Knochendichte an der LWS knapp um 6%, an der rechten Hüfte um 7% zu. Frakturen sind keine aufgetreten und die Therapie wurde gut toleriert. Gemäss unserem üblichen Behandlungsschema erhielt die Patientin 6 Monate nach der letzten Denosumab-Injektion eine Zoledronat-Infusion à 5 mg.

Wiederum 6 Monate nach dieser Infusion (d.h. ein Jahr nach der letzten Denosumab-Spritze) waren die

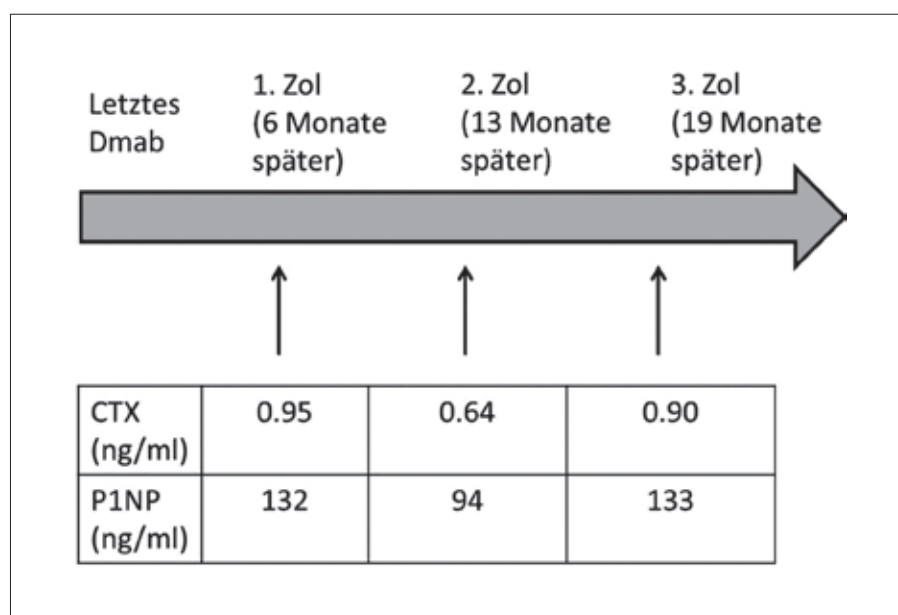


Abb. 1: Knochenbauparameter im Serum

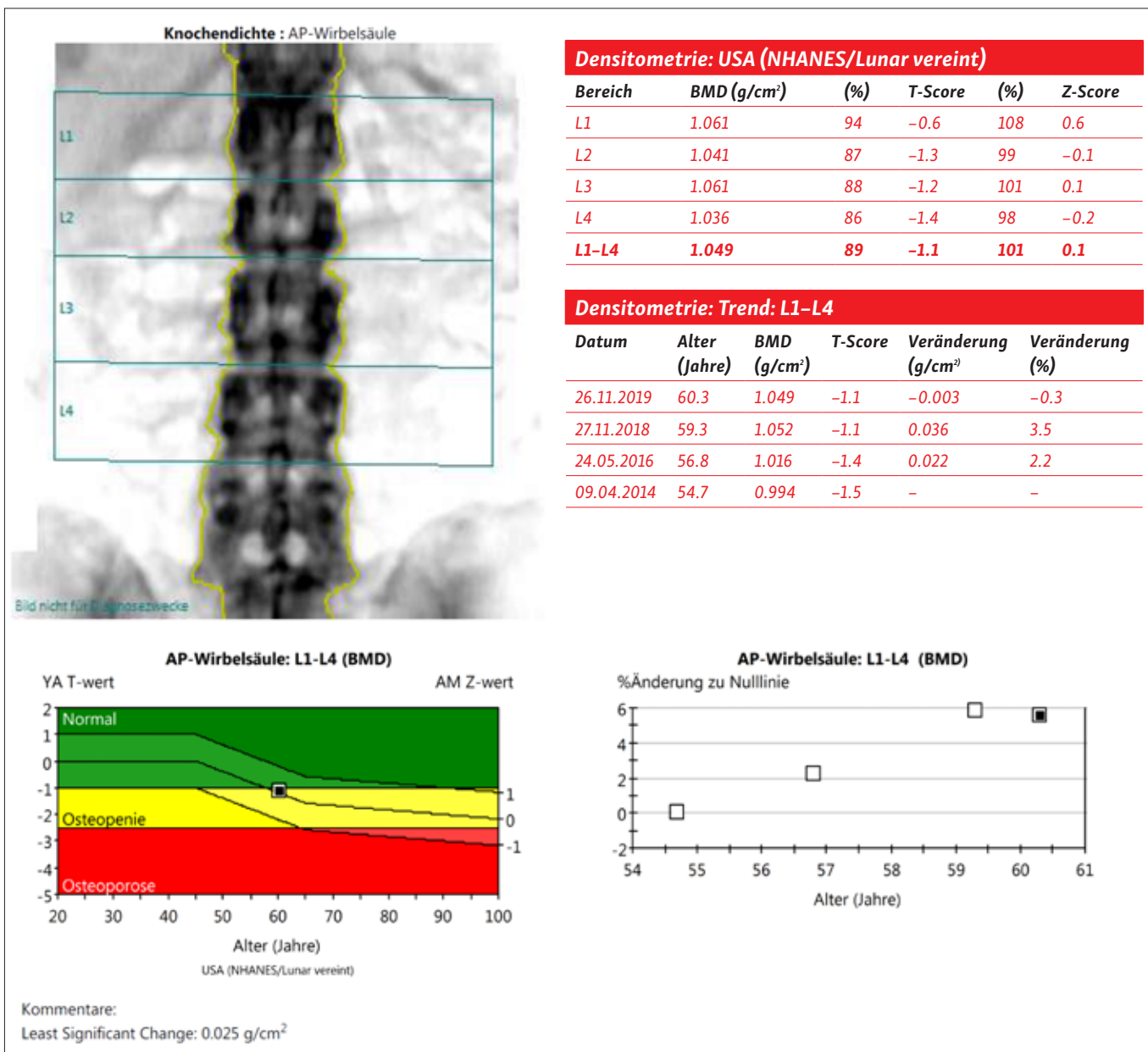


Abb. 2: DXA-Werte der LWS (Lunar, Full Prodigy)

Knochenumbauparameter fast zweifach über der Norm (ein Baseline-Wert vor Therapie wurde leider nicht erhoben), siehe **Abb. 1**. Parallel wurde nochmals eine DXA durchgeführt, wobei ein Knochendichteverlust von 9.4% an der Hüfte erhoben werden konnte. An der LWS blieb die Knochendichte stabil (**Abb. 2 und 3**). Gemeinsam mit der Patientin entschieden wir uns zu einer zweiten Zoledronat-Infusion. 3 Monate später sind die Knochenumbauwerte zwar leicht gesunken, sie waren jedoch immer noch klar über der Normgrenze. Bei einem erneuten Anstieg um das 1.5-fache innerhalb weniger Monate erhielt die Patientin schliesslich eine 3. Zoledronat-

Gabe. Klinische oder Wirbelsäulen-morphometrisch nachweisbare Frakturen sind glücklicherweise nicht aufgetreten.

1.2. Rebound-Effekt nach Absetzen von Denosumab

Das Rebound-Phänomen nach Absetzen von Denosumab – also ein überschüssender Knochenumbau, der während der Therapie vollständig inhibiert war – ist nun schon viele Jahre bekannt und wurde bereits in einer Phase II Studie im Jahre 2008 beschrieben, also sogar bevor Prolia® in der Schweiz als Therapie für die postmenopausale Osteoporose und die

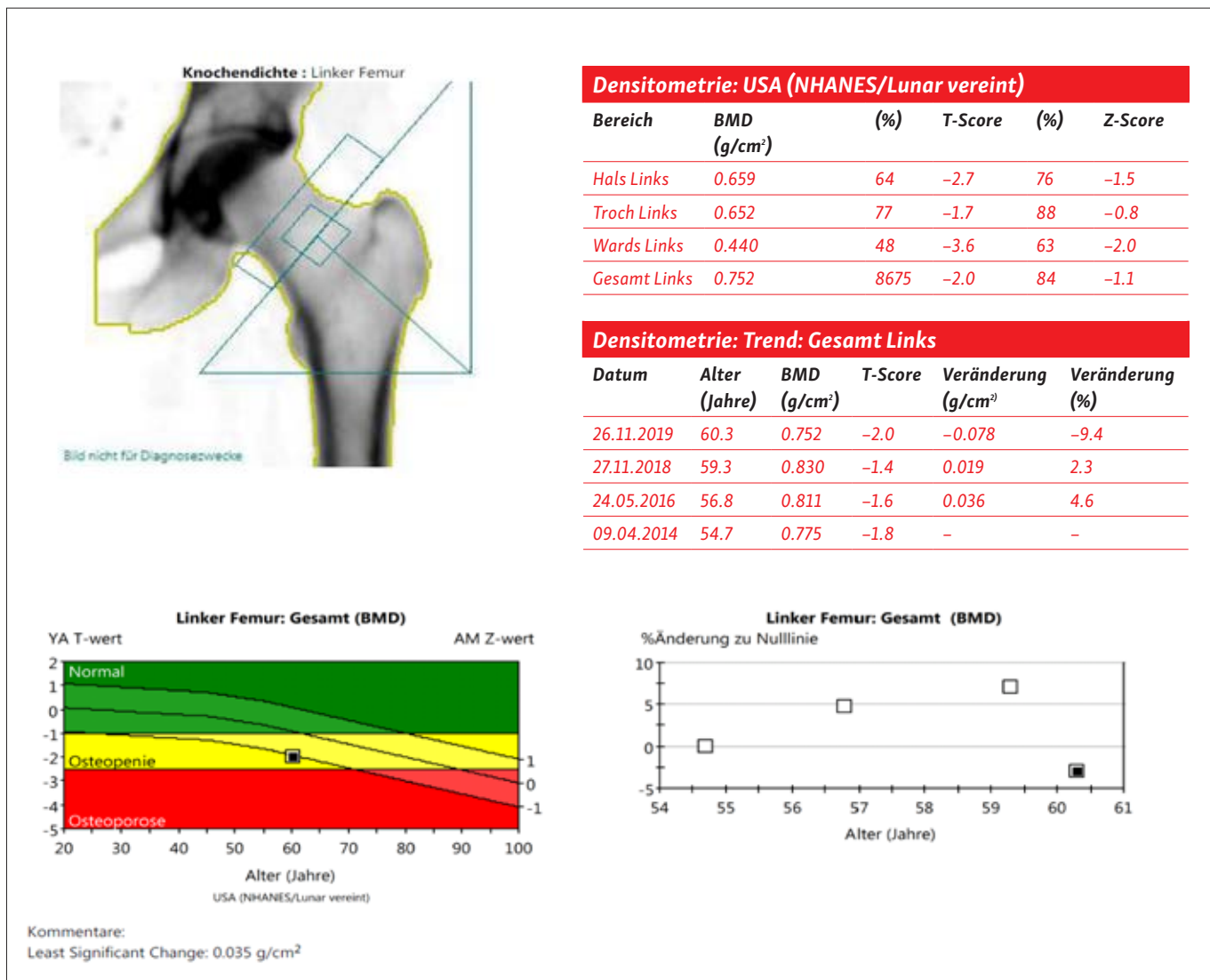


Abb. 3: DXA-Werte der linken Hüfte

Prävention von Frakturen bei Frauen mit Antihormontherapie zugelassen wurde.¹ Dass dieser Rebound nicht nur zu einem Verlust der unter der Therapie gewonnenen Knochendichte führt, sondern dass in dieser Phase auch vermehrt multiple Wirbelfrakturen auftreten können (oft als «rebound-assoziierte Frakturen» bezeichnet), wurde ab 2017 zunehmend publik.² Inzwischen weiss man besser, wie man diesem Phänomen begegnen soll: sicher ist nach Absetzen von Denosumab eine anschliessende Bisphosphonatbehandlung indiziert, und zwar idealerweise 6–7 Monate nach der letzten Denosumab-Applikation.^{3,4} Ein längeres Zuwarten birgt das Risiko von Wirbelfrakturen, da Rebound-assoziierte Wirbelfrakturen bereits 7–8 Monate nach der letzten Denosumab-Applikation auftreten können.^{2,5} Auch konnte kürzlich in einer prospektiven Studie gezeigt

werden, dass ein Steuern des Zeitpunktes der Zoledronat-Infusion je nach Höhe der Knochenumbauparameter im Serum (P1NP und CTX) keinen Vorteil bringt.⁶

Unklar ist aktuell noch, welches Bisphosphonat die beste Wirkung hat. Die aktuelle Datenlage spricht am ehesten für Zoledronat. Bei Patientinnen mit kurzer Therapiedauer (<3 Jahre) reicht wahrscheinlich eine einzelne Zoledronat-Infusion nach Absetzen von Denosumab, was bei Patientinnen mit sehr hohem Frakturrisiko (insbesondere bei solchen mit vorbestehenden Wirbelfrakturen), bei jüngeren Patientinnen und bei Patientinnen mit langer Therapiedauer aber oft nicht genügt: Hier können nach einer kurzen Nachbehandlung auch in einer zweiten Phase Wirbelfrakturen auftreten,⁷ ausserdem ist der



XELJANZ® bei RA^Δ und PsA[◇]: RASCHE UND ANHALTENDE WIRKSAMKEIT^{×,1-5}

- 1st Line direkt nach MTX^{1,2}
- 3 zugelassene und kassenzulässige* Indikationen: rheumatoide Arthritis^Δ, Psoriasis-Arthritis[◇], Colitis ulcerosa^{□,1,2}
- >9 Jahre Sicherheitsdaten in der RA^{#,4}
- Kurze Halbwertszeit[‡] von ca. 3 Stunden¹

‡ Die pharmakodynamische Wirkung von XELJANZ® besteht länger als die Halbwertszeit, siehe Fachinformation von XELJANZ®.

Δ Rheumatoide Arthritis (RA): Mono- oder Kombinationstherapie mit einem nicht biologischen DMARD bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, bei denen eine vorherige Therapie mit Methotrexat nicht angesprochen hatte oder nicht vertragen wurde.¹

◇ Psoriasis-Arthritis (PsA): Erwachsene Patienten mit aktiver PsA in Kombination mit einem konventionellen, synthetischen DMARD zur Besserung von Symptomen und der körperlichen Funktionsfähigkeit bei Patienten, die auf eine vorherige Therapie mit einem DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen hatten.¹

□ Colitis ulcerosa (CU): Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine vorherige Therapie mit Kortikosteroiden, AZA, 6-MP oder einen TNF-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese Therapien nicht vertragen haben.¹

× RA: Schnelle Wirksamkeit innerhalb von 2 Wochen und anhaltende Wirksamkeit bis zu 8 Jahren.^{3,4}

PsA: Signifikantes ACR20-Ansprechen nach Woche 2 erreicht und bis zu 12 Monate anhaltend.⁵

Therapieabbruchrate über den Beobachtungszeitraum insgesamt 50,7% (16,4% aufgrund Nebenwirkungen, 10,1% wollten nicht länger an der Studie teilnehmen, 7,5% aufgrund Nebenwirkungen ohne Relation zur Therapie, 3,6% aufgrund mangelnder Wirksamkeit. Restliche Patienten Abbruch aus anderen Gründen).

* Angaben zur Spezialitätenliste und Limitatio finden Sie unter <http://www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx>

Gekürzte Fachinformation – XELJANZ® (Tofacitinib)

Indikationen: Rheumatoide Arthritis (RA): Mono- oder Kombinationstherapie mit einem nicht biologischen DMARD bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, bei denen eine vorherige Therapie mit Methotrexat nicht angesprochen hatte oder nicht vertragen wurde. Psoriasis-Arthritis (PsA): Erwachsene Patienten mit aktiver PsA in Kombination mit einem konventionellen, synthetischen DMARD zur Besserung von Symptomen und der körperlichen Funktionsfähigkeit, bei Patienten die auf eine vorherige Therapie mit einem DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen hatten. Colitis ulcerosa (CU): Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine vorherige Therapie mit Kortikosteroiden, AZA, 6-MP oder einen TNF-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese Therapien nicht vertragen haben. **Dosierung:** RA: 2× täglich 5 mg, je nach klinischem Ansprechen 2× täglich 10 mg. In Kombination mit starken Inhibitoren von CYP3A4 oder CYP2C19, nicht mehr als 5 mg 2× täglich. PsA: 5 mg 2× täglich in Kombination mit einem csDMARD. In Kombination mit starken Inhibitoren von CYP3A4 oder CYP2C19, nicht mehr als 5 mg 1× täglich. CU: Induktion: 10 mg 2× täglich für min. 8 Wochen bis max. 16 Wochen; Erhaltung: 5 mg 2× täglich; In Kombination mit starken Inhibitoren von CYP3A4 oder CYP2C19: nicht mehr als 5 mg 2× täglich (falls sonst 10 mg 2× täglich) bzw. 5 mg 1× täglich (falls sonst 5 mg 2× täglich). **Kontraindikationen:** Aktive, schwere Infektionen, schwere Leberinsuffizienz und Überempfindlichkeit gegen einen Inhaltsstoff. **Vorsichtsmassnahmen:** XELJANZ® darf nicht an Patienten mit aktiver systemischer oder lokalisierter Infektion verabreicht werden. Vorsicht bei Patienten mit Tuberkulose, chronischen oder rekurreierenden Infektionen, chronischen Lungenerkrankungen und multiplen Allergien in der Vorgeschichte, Virus- und Tumorerkrankungen (inklusive lymphoproliferative Erkrankungen und nicht-melanozytärer Hautkrebs), Magen-Darm Perforationen, älteren Patienten und Diabetikern. Ein erhöhtes Risiko von Herpes zoster wurde beobachtet. Regelmässige Hautuntersuchung bei Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko empfohlen (Risiko ggf. unter 2× täglich 10 mg erhöht). Dosisanpassungen aufgrund Beeinträchtigung der Leber- und Nierenfunktion sind gegebenenfalls erforderlich. Vor und während der Behandlung sind Blutbildkontrollen empfohlen (Prüfung auf Lymphopenie, Neutropenie und Anämie sowie Untersuchung der Blutfettwerte), gegebenenfalls sind Dosisanpassungen erforderlich. Patienten mit RA oder PsA weisen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auf und sollten auf Risikofaktoren hin überwacht werden. Erhöhtes Risiko für Lungenembolie unter 2× täglich 10 mg bei Patienten ≥50 J. mit mind. einem kardiovaskulären Risikofaktor. Vor der Behandlung Impfstatus aktualisieren; Lebendimpfstoffe dürfen nicht direkt vor und während der Therapie mit XELJANZ® angewendet werden. Kombination mit biologischen DMARDs und starken Immunsuppressiva ist zu vermeiden. Gewisse Risiken sind unter 10 mg 2× täglich höher als unter 5 mg 2× täglich. **Interaktionen:** Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung von potenten CYP3A4 Inhibitoren, potenten CYP3A4 Induktoren und mittelstarken CYP3A4 Inhibitoren welche gleichzeitig starke CYP2C19 Inhibitoren sind. **Unerwünschte Wirkungen:** schwerwiegende Infektionen, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektion, Pneumonie, Herpes zoster, Bronchitis, Grippe, Sinusitis, Pharyngitis, Sepsis, Virusinfektion, Leukopenie, Anämie, Neutropenie, Lymphopenie, Hyperlipidämie, Cholesterin im Blut erhöht, Kopfschmerz, Parästhesie, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Abdominalschmerz, Erbrechen, Gastritis, Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie, Ausschlag, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Arthralgie, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Fieber, Ermüdung, Ödem peripher, nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC), Tumorerkrankungen u. a. **Packungen:** 5 mg und 10 mg: 56 Filmtabletten. Verkaufskategorie B. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. (V040)

6-MP: 6-Mercaptopurin; AZA: Azathioprin; CU: Colitis ulcerosa; DMARD: disease-modifying antirheumatic drug; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; RA: rheumatoide Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor.

Die abgebildete Tablette kann von der Originalgrösse abweichen.



Pfizer AG
Schärenmoosstrasse 99
Postfach
8052 Zürich

Referenzen: 1. Fachinformation XELJANZ®, www.swissmedinfo.ch. 2. BAG Spezialitätenliste. www.spezialitätenliste.ch; Stand April 2020. 3. Fleischmann R et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2012; 367(6): 495–507. 4. Wollenhaupt J, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. Arthritis Res Ther. 2019; 21(1): 89. doi:10.1186/s13075-019-1866-2. 5. Mease P et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. N Engl J Med 2017; 377: 1537–1550. (incl. supplementary appendix).

Knochendichteverlust meist ausgeprägter, so auch bei unserer Patientin. Wir geben in diesen Fällen eine zweite, manchmal dritte Zoledronat-Infusion auch innerhalb weniger Monate oder in schweren Fällen auch erneut Denosumab. Da unsere Patientin jung war und eine längere Therapiedauer aufwies, war sie eine Risikopatientin für einen ausgeprägten Knochendichteverlust. In ihrem Fall hat sie schliesslich an der Hüfte nach Absetzen von Denosumab mehr Knochendichte verloren, als sie unter der Therapie gewonnen hat. Die T-scores betragen bei der letzten Messung -1.1 SD (L2–L4) und -2.9 SD (Schenkelhals rechts). Die potentiell knochenschädigende Wirkung von Anastrozol hat in ihrem Fall wahrscheinlich keine grosse Rolle gespielt, da der Aromatase-Inhibitor nur 6 Monate eingesetzt wurde.

1.3. Wirkung von Aromatase-Inhibitoren auf den Knochen

Aromatase-Inhibitoren (AI), insbesondere die nicht-steroidalen Inhibitoren wie Anastrozol (Arimidex®) oder Letrozol (Femara®) führen zu einem verstärkten Knochenumbau und wirken somit «knochenotoxisch». Möglicherweise zeigt der steroidale Inhibitor Exemestan (Aromasin®) leicht abweichende Effekte auf den Knochen, da er durch seine partiell androgene Wirkung zumindest potentiell auch knochenprotektive Wirkung besitzt. Von diesen drei Aromatase-Inhibitoren muss Tamoxifen als SERM abgegrenzt werden, da diese Substanz durch den östrogenagonistischen Effekt eine Hemmung des Knochenumbaus bewirkt und somit (eher) osteoprotektiv wirkt.

Frauen mit Brustkrebs, die AI erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für einen Knochendichteverlust und für Fragilitätsfrakturen – auch wenn osteodensitometrisch (noch) keine Osteoporose vorliegt. Aus diesem Grund wird diesen Frauen eine präventive Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab empfohlen. Denosumab reduziert das Risiko klinischer Frakturen

um ca. 50%, und zwar unabhängig vom initialen T-score.⁸ Aufgrund des in einer RCT nachgewiesenen Effektes und der einfachen Handhabung und guten Verträglichkeit wird Denosumab den Bisphosphonaten in dieser Situation oft vorgezogen.

1.4. Aromatase-Inhibitoren und Denosumab

Ob Aromatase-Inhibitoren einen unabhängigen Risikofaktor für einen starken Rebound-Effekt nach Absetzen von Denosumab darstellen, ist unklar. Es liegen (noch) keine prospektiven Daten für diese Fragestellung vor, jedoch mehrere Fallberichte über Frauen mit einer AI-Therapie, die multiple Wirbelfrakturen nach Absetzen von Denosumab trotz Fehlen von sonstigen klassischen Risikofaktoren für Fragilitätsfrakturen erlitten haben.⁹ In unserer Kohortenstudie von knapp 220 Patientinnen erhielten 28 einen AI – in der univariablen Analyse zeigten diese Frauen in der Tat einen vermehrten Knochendichteverlust, was in dem multivariaten Modell jedoch nicht bestätigt werden konnte.¹⁰ Die Dauer der Denosumab-Behandlung (>3 Jahre) und junges Alter (perimenopausal) waren die stärksten Risikofaktoren für einen erhöhten Rebound, beides trifft auf unsere Patientin und möglicherweise auch auf eine grosse Anzahl von Patientinnen mit AI-Therapie zu.

Referenzen:

1. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: A randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone*. 2008. doi:10.1016/j.bone.2008.04.007
2. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases. *J Bone Miner Res*. 2017. doi:10.1002/jbmr.3110
3. Everts-Graber J, Reichenbach S, Ziswiler HR, Studer U, Lehmann T. A Single Infusion of Zoledronate in Postmenopausal Women Following Denosumab Discontinuation Results in Partial Conservation of Bone Mass Gains. *J Bone Miner Res*. 2020. doi:10.1002/jbmr.3962
4. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017. doi:10.1016/j.bone.2017.08.003
5. Leaney A, Sztal-Mazer S. Rebound vertebral fracture in the dental chair during a tooth extraction whilst on a treatment holiday from denosumab to avoid ONJ! *Bone*. 2018. doi:10.1016/j.bone.2017.12.015
6. Sølling AS, Harsløf T, Langdahl B. Treatment with zoledronate subsequent to denosumab in osteoporosis: a randomized trial. *J Bone Miner Res*. 2020. doi:10.1002/jbmr.4098
7. Anastasilakis AD, Evangelatos G, Makras P, Iliopoulos A. Rebound-associated vertebral fractures may occur in sequential time points following denosumab discontinuation: need for prompt treatment re-initiation. *Bone Reports*. 2020. doi:10.1016/j.bonr.2020.100267
8. Gnani M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSC-18): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015. doi:10.1016/S0140-6736(15)60995-3
9. Gonzalez-Rodriguez E, Aubry-Rozier B, Stoll D, Zaman K, Lamy O. Sixty spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation in 15 women with early-stage breast cancer under aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat*. 2019. doi:10.1007/s10549-019-05458-8
10. Everts-Graber J, Reichenbach S, Ziswiler HR, Studer U, Lehmann T. Risk Factors for Vertebral Fractures and Bone Loss after Discontinuation of Denosumab: A Real-World Observational Study. Submitted for Publication May 2020.