

Zuverlässige Prävention von Frakturen bei postmenopausaler Osteoporose⁷⁻¹¹

1 OSTEOPOROSE IST EINE CHRONISCHE ERKRANKUNG.
Besserung der Knochendichte bedeutet keine Heilung.....Seite 1

2 OSTEOPENIE – KEIN SORGENFREIER ZUSTAND.
Individuelles Frakturrisiko wird durch viele Faktoren bestimmt.....Seite 3

3 DENOSUMAB SENKT ANHALTEND DAS FRAKTURRISIKO.
Langfristige Prävention von Frakturen während 10-jähriger Therapie..Seite 3

4 GÜNSTIGES NUTZEN-RISIKO-VERHÄLTNIS DER DENOSUMABTHERAPIE.
Hohe Wirksamkeit bei geringer Inzidenz skelettaler Nebenwirkungen.....Seite 4

VORWORT

OSTEOPOROSE IST EINE CHRONISCHE ERKRANKUNG

Bei Frauen in der Postmenopause liegt nach WHO-Kriterien eine behandlungsbedürftige Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko vor, wenn die mittels DXA (Dual-Röntgen-Absorptiometrie) gemessene Knochenmineraldichte (BMD) an der Lendenwirbelsäule und/oder am proximalen Femur um mindestens 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert einer 20-29-jährigen Frau liegt und keine andere Knochenerkrankung besteht.¹ Die in Standardabweichungen angegebene Abweichung

Prof. E. Michael Lewiecki
Direktor des New Mexico Clinical Research & Osteoporosis Center, Albuquerque, USA.
Forschungsschwerpunkt Osteoporose und metabolische Knochenerkrankungen, insgesamt 392 Publikationen

von der so definierten Norm wird als T-Score bezeichnet. Verbessert sich unter einer antiosteoporotischen Therapie die BMD auf einen T-Score oberhalb von -2,5, besteht dann keine Osteoporose mehr? Diese interessante Frage werfen der amerikanische Osteoporose-

Spezialist E. Michael Lewiecki und zwei Kollegen in einem Editorial im Journal of Bone and Mineral Research (JBMR) auf.² Ihre Antwort formulieren sie als Warnung. Die Autoren warnen, dass das Aufheben der Diagnose Osteoporose und ein damit einhergehender Abbruch der medikamentösen Behandlung nach einer therapiebedingten Besserung der BMD-Werte gravierende Folgen für die betreffenden Patienten haben kann. Bei Osteoporose sei es wie bei anderen chronischen Erkrankungen: Trotz Kontrolle der Krankheits-symptome unter einer wirksamen Behandlung ist die Krankheit nicht geheilt und die Diagnose bleibt bestehen. Nach Absetzen einer Osteoporosetherapie wird die BMD wieder rasch abfallen und das Frakturrisiko auf seine Ausgangswerte oder darüber hinaus ansteigen, vor allem, wenn es bereits zu einer Wirbelfraktur gekommen ist. Als Beispiel stellen die Autoren den Fall einer 73-jährigen Patientin mit einem T-Score von -2,8 am linken Schenkelhals und einer Kompressionsfraktur des Wirbels T11 vor. Nach 2-jähriger Behandlung mit Denosumab hatte sich der T-Score auf -2,4 gebessert und der Computer-Algorithmus gab die Diagnose „Osteopenie“ aus. Daraufhin

lehnte die Krankenversicherung trotz der Warnung des zuständigen Arztes die weitere

Kostenübernahme für die Therapie ab. Lewiecki und Kollegen mahnen deshalb an, dass in den Bericht des Arztes, der die DXA-Befunde bewertet, alle verfügbaren Informationen einfließen müssen. „Wir glauben, dass die Patientenversorgung optimal ist, wenn von allen beteiligten Akteuren anerkannt wird, dass Osteoporose nicht verschwindet, wenn sie behandelt ist – auch wenn die T-Scores sich über -2,5 verbessern. Erfolgreich behandelte Osteoporose ist noch immer Osteoporose.“ ●



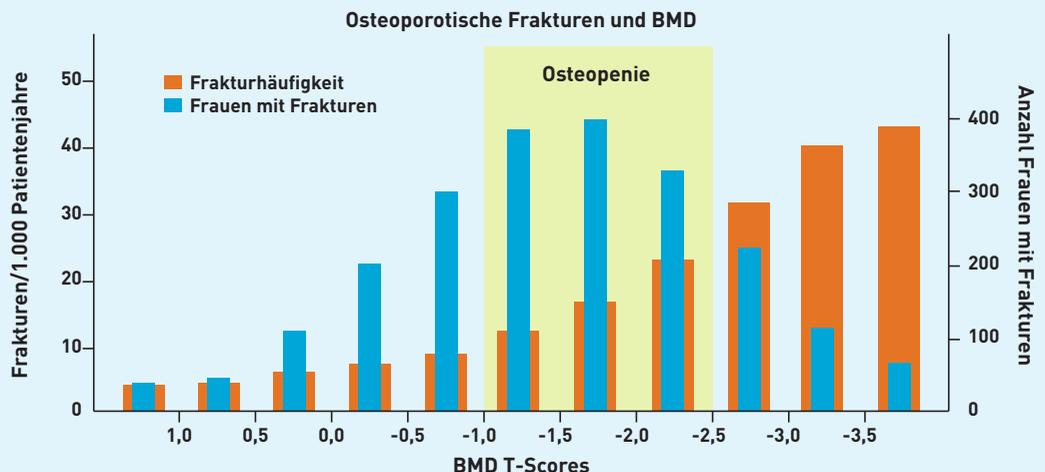
Video 1:
Flug durch den osteoporotischen Knochen.
 Anschauliche Darstellung der abnehmenden Knochenmasse bei postmenopausaler Osteoporose bis hin zur Fraktur

OSTEOPENIE – KEIN SORGENFREIER ZUSTAND

Das Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen und die daraus abzuleitende Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie lässt sich nicht allein anhand von BMD-Grenzwerten bemessen. Wie Siris et al.³ bereits 2004 in einer groß angelegten Analyse von nahezu 150.000 postmenopausalen Frauen zeigen konnten, stieg die Frakturhäufigkeit mit abnehmenden T-Scores bereits ab einem Wert von etwa 1 kontinuierlich zu (**Abb. 1**). Die Anzahl der Patientinnen mit Frakturen war im BMD-Bereich der Osteopenie, also der ohne Vorliegen

weiterer Risikofaktoren noch nicht therapiebedürftigen Vorstufe der Osteoporose, deutlich erhöht. Die BMD ist somit ein wichtiger Richtwert, doch für die Einschätzung des individuellen Frakturrisikos gilt es weitere Risikofaktoren zu berücksichtigen, z. B. Frakturen in der Vorgeschichte, bestehende Immobilität oder erhöhte Sturzanfälligkeit, bestimmte internistische und neurologisch-psychiatrische Erkrankungen, Alkoholmissbrauch und Rauchen; aber auch eine Reihe von Arzneimitteln können eine Osteoporose und Frakturen begünstigen.⁴ ●

Abb. 1:
 Knochenmineraldichte (BMD), Frakturhäufigkeit und Anzahl postmenopausaler Frauen mit Frakturen. Modifiziert nach Siris et al., 2004³



DENOSUMAB SENKT ANHALTEND DAS FRAKTURRISIKO⁷⁻⁹

Die Patientin in der eingangs vorgestellten Kasuistik hatte aus gutem Grund Denosumab erhalten, denn sie hatte eine schwere chronische Niereninsuffizienz.² Diese stellt für die Behandlung mit Denosumab – anders als bei oralen Antiresorptiva⁵ – keine Kontraindikation dar; selbst eine Dosisanpassung ist in diesem Fall nicht erforderlich.⁶ Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (IgG2), der an RANKL (**R**eceptor **A**ctivator of **NF-κB** **L**igand) bindet und auf diese Weise die Knochenresorption durch Osteoklasten hemmt.⁶ Die Wirksamkeit von Denosumab zur Verringerung des Frakturrisikos bei postmenopausalen Frauen wurde in der 3-jährigen randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie FREEDOM und deren 7-jähriger offener Verlängerungsstudie untersucht. In der 3-jährigen Basisstudie reduzierte Denosumab das Risiko neuer Wirbelfrakturen (primärer Endpunkt) um 68% ($p < 0,001$), das von nichtvertebralen Frakturen um 20% ($p < 0,01$) und von Hüftfrakturen um 40% ($p < 0,05$) gegenüber Placebo.⁷ In der offenen Verlängerungsstudie blieb unter Denosumab die Frakturinzidenz für die o.g. Lokalisationen mit 0 bis 1,9% gering.⁸



Video 2:
Anschauliche Darstellung der Pathophysiologie der Osteoporose als Ungleichgewicht von Knochenauf- und abbau.

Inzwischen liegen auch Ergebnisse einer Post-hoc-Analyse zum Langzeiteffekt der Denosumab-Behandlung über 10 Jahre vor.⁹ Da es zur 7-jährigen Verlängerungsstudie keine Vergleichsgruppe gab, konstruierten die

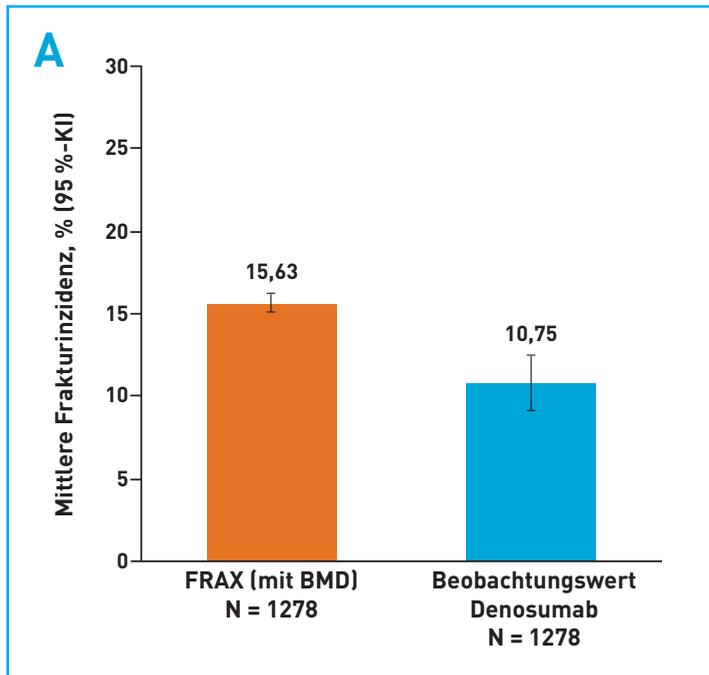
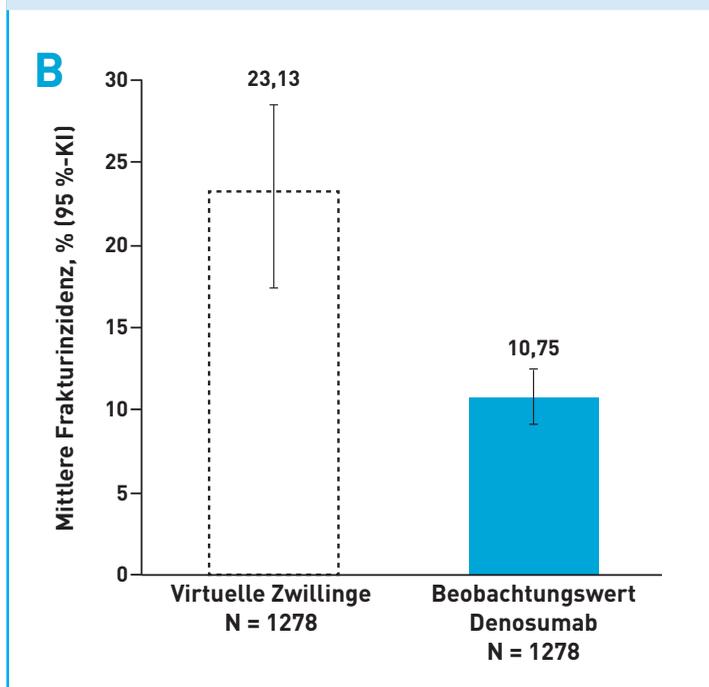


Abb. 2: 10-Jahres Inzidenz osteoporotischer Frakturen (MOF) bei postmenopausalen Frauen unter Behandlung mit Denosumab alle 6 Monate im Vergleich zu den Ergebnissen des Computeralgorithmus FRAX für unbehandelte Patientinnen (A) und einer virtuellen Zwillings-Placebo-Gruppe (B). Modifiziert nach Siris et al., 2020.⁹



DIGITORIAL

Autoren eine hypothetische Placebogruppe von „virtuellen Zwillingen“, welche die gleichen Ausgangscharakteristika wie zu Beginn von FREEDOM aufwiesen. Das Frakturrisiko dieser virtuellen Placebo-Zwillingungsgruppe wurde für 10 Jahre aus den 3-Jahres-Daten der Placebogruppe per Regressionsanalyse statistisch hochgerechnet. Ein zweiter Placebo-Vergleichswert für die Denosumab-

Gruppe wurde anhand des computerbasierten Algorithmus FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) berechnet. Primärer Endpunkt der Analyse war die kumulierte 10-Jahres-Inzidenz osteoporotischer Frakturen (MOF, „major osteoporotic fractures“, definiert als Frakturen von Hüftknochen, Wirbeln, Unterarm oder Oberarm).

Es zeigte sich, dass die reale 10-Jahres-Inzidenz von MOF bei den Denosumab-Patientinnen mit 10,75% deutlich geringer war, als es der FRAX-Algorithmus für unbehandelte Patientinnen vorhersagte (15,63%) (**Abb. 2A**) und

als es für die virtuelle Placebogruppe geschätzt wurde (23,13%) (**Abb. 2B**). Entsprechend betrug die Risikoreduktion unter Denosumab 51% (Rate Ratio 0,49 [95%-Konfidenzintervall 0,36-0,64]) gegenüber der virtuellen Zwillingen-Placebogruppe. Die 10-Jahres-Inzidenz von Hüftfrakturen betrug unter Denosumab-Therapie 1,17% gegenüber 5,62% nach FRAX-Schätzung für Placebo.

DENOSUMAB AUCH WIRKSAMER ALS ALENDRONAT

Die Ergebnisse einer Phase-III-Studie aus Japan (DIRECT) stützen die Befunde der FREEDOM-Studie, indem sie ebenfalls eine signifikante Prävention vertebraler Frakturen durch Denosumab im Vergleich zu Placebo über die Studiendauer von 2 Jahren belegten¹⁰. Darüber hinaus wies die retrospektive Analyse der Daten aus der 1-jährigen offenen Anschlussstudie auf eine signifikante Wirkungsüberlegenheit von Denosumab gegenüber Alendronat hin (Hazard Ratio 0,42 für die Inzidenz neuer Wirbelfrakturen; 95%-Konfidenzintervall 0,18-0,96).¹⁰ ●

GÜNSTIGES NUTZEN-RISIKO-VERHÄLTNIS DER DENOSUMABTHERAPIE

Die oben beschriebene Methodik einer virtuellen Placebo-Zwillingungsgruppe zur 3-jährigen FREEDOM-Studie und deren 7-jähriger Verlängerung mit Denosumab erlaubte es auch, neben dem 10-Jahres-Risiko für osteoporotische Frakturen das Risiko unerwünschter Knocheneffekte der Denosumab-Therapie zu analysieren.¹¹ Dabei wurden die seltenen, aber potentiell schwerwiegenden Ereignisse einer atypischen Femurfraktur (AFF) und einer Kieferosteonekrose (ONJ) untersucht. Wie aus **Abb. 3** hervorgeht, wurde das Inzidenzverhältnis (Rate Ratio) der virtuellen

Placebogruppe zu Denosumab für folgende Frakturkategorien ermittelt:

- Klinisch: nichtvertebrale + klinisch manifeste Wirbelfrakturen
- MOF: Klinisch manifeste Wirbelfrakturen + Frakturen von Unterarm, Hüfte oder Oberarm
- Wirbelfrakturen (radiologisch bestätigt)
- nichtvertebral

Für die vier Frakturkategorien lag das Inzidenzverhältnis zwischen 0,48 und 0,57 zugunsten von Denosumab. Dem stand eine

äußerst niedrige Inzidenz von AFF (5 Fälle pro 100.000 Patientenjahren) und ONJ (35 Fälle pro 100.000 Patientenjahren) gegenüber. Dies lässt die Autoren von einem

„günstigen skelettalen Nutzen-Risikoprofil“ von Denosumab sprechen. ●

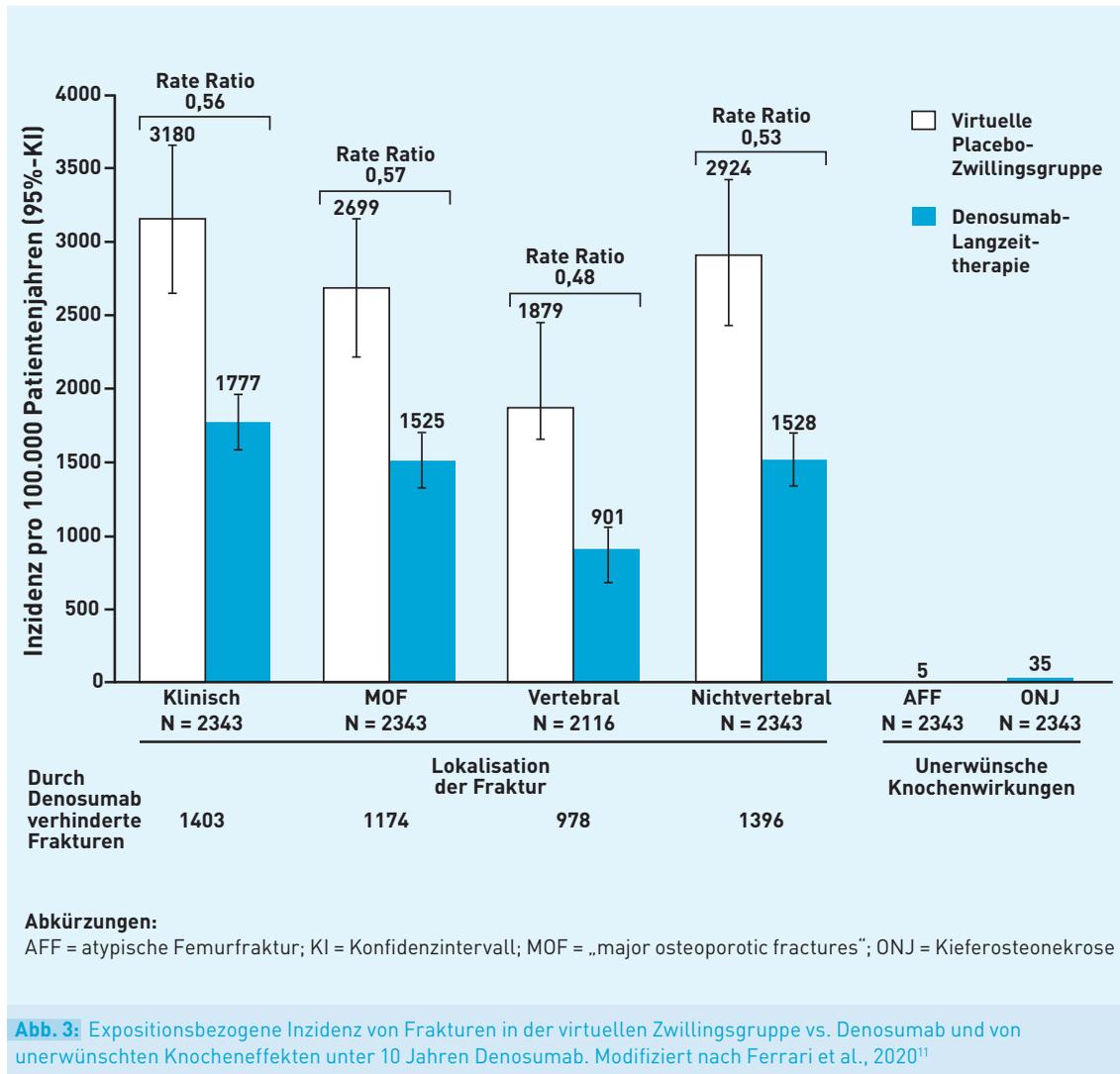


Abb. 3: Expositionsbezogene Inzidenz von Frakturen in der virtuellen Zwillingsgruppe vs. Denosumab und von unerwünschten Knochenwirkungen unter 10 Jahren Denosumab. Modifiziert nach Ferrari et al., 2020¹¹

FAZIT

- Osteoporose ist eine chronische Erkrankung. Auch wenn sich die BMD unter einer erfolgreichen Therapie wie z. B. Denosumab deutlich verbessert, bedeutet das keine Heilung. Die Diagnose bleibt die gleiche und damit bleibt auch die Therapiebedürftigkeit bestehen.
- Für die Einschätzung des individuellen Frakturrisikos bei postmenopausalen Frauen bedarf es neben der BMD-Messung der Kenntnis sämtlicher weiterer Risikofaktoren, vor allem auch eventueller Frakturen in der Vorgeschichte.
- In der 3-jährigen Phase-III-Studie FREEDOM reduzierte die Therapie mit Denosumab u. a. die Häufigkeit von Wirbelfrakturen um 68% gegenüber Placebo. In der 7-jährigen offenen Verlängerungsstudie blieb unter Denosumab die Frakturinzidenz auf diesem niedrigen Niveau.
- Eine aufwändige Post-hoc-Analyse der 10-Jahres-Ergebnisse dieser Studie ergab unter Behandlung mit Denosumab eine um 51% geringere MOF-Inzidenz als in einer Vergleichsgruppe unbehandelter „virtueller Zwillinge“.
- Die retrospektive Analyse von Daten einer japanischen Studie weist darauf hin, dass Denosumab die Frakturhäufigkeit bei postmenopausaler Osteoporose auch deutlich wirksamer reduziert als das Bisphosphonat Alendronat.
- Der hohen und anhaltenden fraktur-reduzierenden Wirksamkeit von Denosumab steht eine äußerst geringe Inzidenz von unerwünschten Knocheneffekten wie atypischen Femurfrakturen oder Kieferosteonekrosen gegenüber.

LITERATUR

1 Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994;4(6):368–81; 2 Lewiecki EM, Binkley N, Bilezikian JP. Treated osteoporosis is still osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2019 Apr;34(4):605–6L; 3 Siris ES et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004;164(10):1108–12; 4 DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern. Kitteltaschenversion, 2017; 5 z. B. Fachinformation Actonel® (Risedronsäure); 6 Fachinformation Prolia® (Denosumab); 7 Cummings SR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361(8):756–65; 8 Bone HG et al. 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;5(7):513–23; 9 Siris E et al. Estimation of long-term efficacy of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: a FRAX- and virtual twin-based post hoc Analysis from the FREEDOM and FREEDOM extension trials. *J Bone Miner Res Plus* 2020;4(4):e10348; 10 Nakamura T et al. Clinical Trials Express: fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT). *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(7):2599–607; 11 Ferrari S et al. Favorable skeletal benefit/risk of long-term denosumab therapy: A virtual-twin analysis of fractures prevented relative to skeletal safety events observed. *Bone* 2020;134:115287

IMPRESSUM

AMGEN GmbH • Riesstraße 24 • 80992 München • Tel.: +49 89 149096 0 • Fax: +49 89 149096 2000