

Denosumab bei postmenopausaler Osteoporose – Mehrdimensionale Effekte auf die Knochenqualität

1 **DAS TBS-PRINZIP.**
Der Trabecular Bone Score (TBS) liefert Zusatzinformationen zur Knochenqualität.....**Seite 1**

2 **TBS ALS WIRKSAMKEITSENDPUNKT.**
Effekt von Denosumab auf den TBS bei postmenopausaler Osteoporose.....**Seite 2**

3 **LANGZEITWIRKUNG VON DENOSUMAB.**
Normalisierung der Knochenstruktur im Verlauf von bis zu 10 Jahren.....**Seite 4**

4 **DENOSUMAB STABILISIERT AUCH DAS PERIPHERE SKELETT.**
Positive Knocheffekte am Radius und verringerte Frakturinzidenz am Handgelenk.....**Seite 5**

DAS TBS-PRINZIP

Der „Trabecular Bone Score“ (TBS) ist ein ergänzender methodischer Ansatz, um die klinische Einschätzung des Schweregrades einer Osteoporose und des damit verbundenen Frakturrisikos auf eine breitere Evidenzbasis zu stellen.¹ Nach wie vor ist die mittels Dual-Energie-Röntgenabsorptiometrie (DXA) gemessene Knochenmineraldichte (BMD) der zentrale Parameter, der zur Diagnosestellung zugrunde gelegt wird. So ist eine Osteoporose laut WHO definiert als eine Flächen-BMD von Schenkelhals und Lendenwirbelsäule (LWS), die um mindestens 2,5 Standardabweichungen

(T-Score $\leq -2,5$ SD) unter dem Mittelwert junger erwachsener Frauen liegt. Das Problem dieser Definition der Osteoporose liegt darin, dass die Mehrzahl der Fragilitätsfrakturen bei Personen mit T-Scores von $> -2,5$ auftreten. Das heißt, die prädiktive Sensitivität dieses diagnostischen Parameters ist gering.² Denn neben der verringerten Knochenmasse tragen noch weitere Anomalien wie etwa Veränderungen der Mikroarchitektur des Knochens zu dessen Fragilität und einem erhöhten Frakturrisiko bei.

Seit einigen Jahren findet deshalb der TBS zunehmend Anwendung in der klinischen Praxis. Der Score wird mit Hilfe statistischer Graustufenmodelle anhand der zweidimensionalen DXA-Bilder der Lendenwirbelsäule (LWS) ermittelt. Eine Software quantifiziert dabei die lokale Variation der Graustufen. Ein osteoporotischer Wirbelkörper ist durch eine hohe Graustufenvariation und einen niedrigen TBS gekennzeichnet – was für vermehrt strahlendurchlässige Bereiche mit wenig bzw. keinem Knochen und nur vereinzelt röntgendichten Strukturen (Trabekel) spricht. Eine groß angelegte Studie mit fast 30.000 postmenopausalen Frauen zeigte, dass TBS und

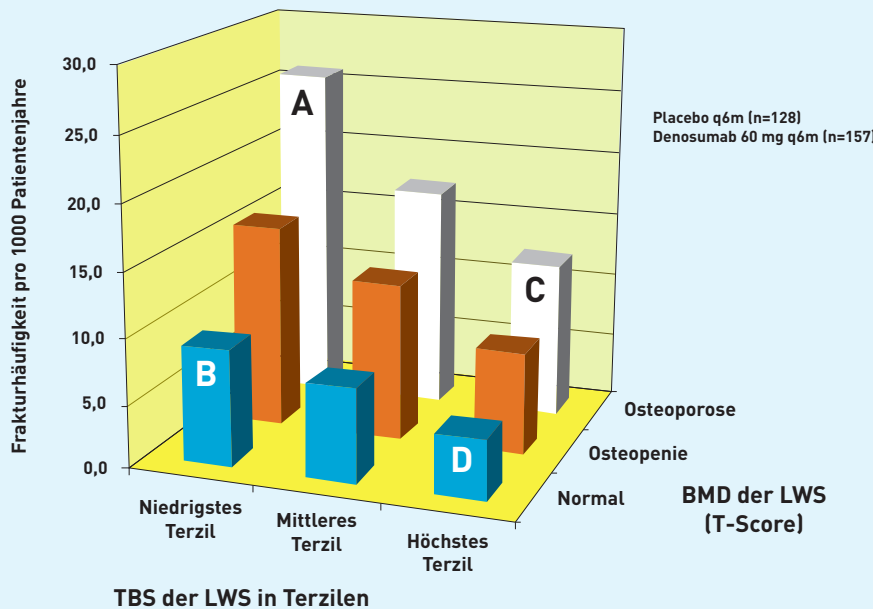


Abb. 1: Frakturhäufigkeit gemäß T-Score (BMD der LWS) und Terzilen des TBS (modifiziert nach 3).
A: niedriger TBS, niedrige BMD; **B:** niedriger TBS, normale BMD; **C:** hoher TBS, niedrige BMD;
D: hoher TBS, normale BMD

BMD unabhängige Prädiktoren des Frakturrisikos sind und sich durch die Kombination beider Messungen das Frakturrisiko signifikant besser voraussagen lässt als mit den Einzelmethoden (**Abb. 1**).³ Entsprechend empfiehlt der Dachverband Osteologie (DVO) in seiner Leitlinie, ein vorliegendes Ergebnis des TBS in die Bestimmung des Frakturrisikos einzubeziehen: Liegt der TBS um $\geq 1,75$ SD unter dem alters- und geschlechtsspezifischen Normalwert (Z-Score $\leq -1,75$), kann der anhand der DXA ermittelte Schwellenwert zur Behandlung einer Osteoporose (T-Score) um 0,5 abgesenkt werden (z. B. Therapie bereits bei T-Score -2,0 und nicht erst bei -2,5 einleiten).⁴ ●

TBS ALS WIRKSAMKEITSENDPUNKT

FREEDOM ist eine internationale, doppelt verblindete Multicenter-Studie, in der postmenopausale Frauen mit Osteoporose (T-Score $\leq -2,5$) randomisiert eine Behandlung mit Denosumab (60 mg alle 6 Monate [q6m]) oder Placebo erhielten. Denosumab ist ein antiresorptiv wirksamer, gegen RANKL gerichteter monoklonaler Antikörper. Die Dauer der Behandlung betrug

3 Jahre. 441 Studienteilnehmerinnen nahmen an einer DXA-Substudie teil. Die BMD-Messungen erfolgten an der LWS zu Studienbeginn (Baseline) sowie nach 1, 6, 12, 24 und 36 Monaten. Post hoc wurden anhand der DXA-Bilder – verblindet nach der Art der Behandlung – mit Hilfe des Programms TBS iNsight® die TBS-Werte ermittelt.⁵ Für die Auswertung standen Messdaten von 157 Patientinnen der Denosumab-Gruppe und 128 Patientinnen der Placebogruppe zur Verfügung. Die demographischen und klinischen Ausgangsmerkmale der Patientinnen waren in den beiden Gruppen weitgehend vergleichbar (BMD im Mittel ca. -2,8 und TBS 1,20).

TBS

In der Denosumab-Gruppe war im 3-jährigen Studienverlauf ein zunehmender Anstieg der lumbalen BMD um durchschnittlich 5,7 % nach 12 Monaten, 7,8 % nach 24 Monaten und

9,8 % nach 36 Monaten zu verzeichnen (**Abb. 2A**). Gleichzeitig erhöhte sich der lumbale TBS um durchschnittlich 1,4 %, 1,9 % und 2,4 % (**Abb. 2B**). Die Veränderungen beider Parameter – BMD und TBS – waren zu allen Zeitpunkten gegenüber Baseline (alle $p < 0,001$) und gegenüber Placebo (alle $p \leq 0,014$) statistisch signifikant.

Eine TBS-Zunahme um $\geq 5,82\%$, die als niedrigster relevanter Besserungswert gilt („least significant change“), wurde in der Denosumab-Gruppe häufiger erreicht als in der Placebo-Gruppe: 15 % vs. 11 % ($p=0,272$) nach 12 Monaten, 21 % vs. 9 % ($p=0,012$) nach 24 Monaten und 20 % vs. 6 % ($p=0,001$) nach 36 Monaten.

Die BMD erklärte nur zu einem ganz geringen Teil die Variation der TBS-Ausgangswerte ($r^2=0,06$). Auch für die Veränderungen des TBS unter Behandlung mit Denosumab bestanden nur schwache Korrelationen mit den entsprechenden BMD-Veränderungen. Diese Befunde unterstreichen, dass der TBS wichtige, die BMD-Messwerte ergänzende Zusatzinformationen liefern kann. Die Autoren der FREEDOM-Studie sehen darin auch die Rolle des TBS im Rahmen des Therapiemanagements von Osteoporosepatienten gestärkt.

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse der FREEDOM-Studie, dass Denosumab bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose den TBS als Indikator der Knochenqualität unabhängig von der BMD signifikant verbessert. ●

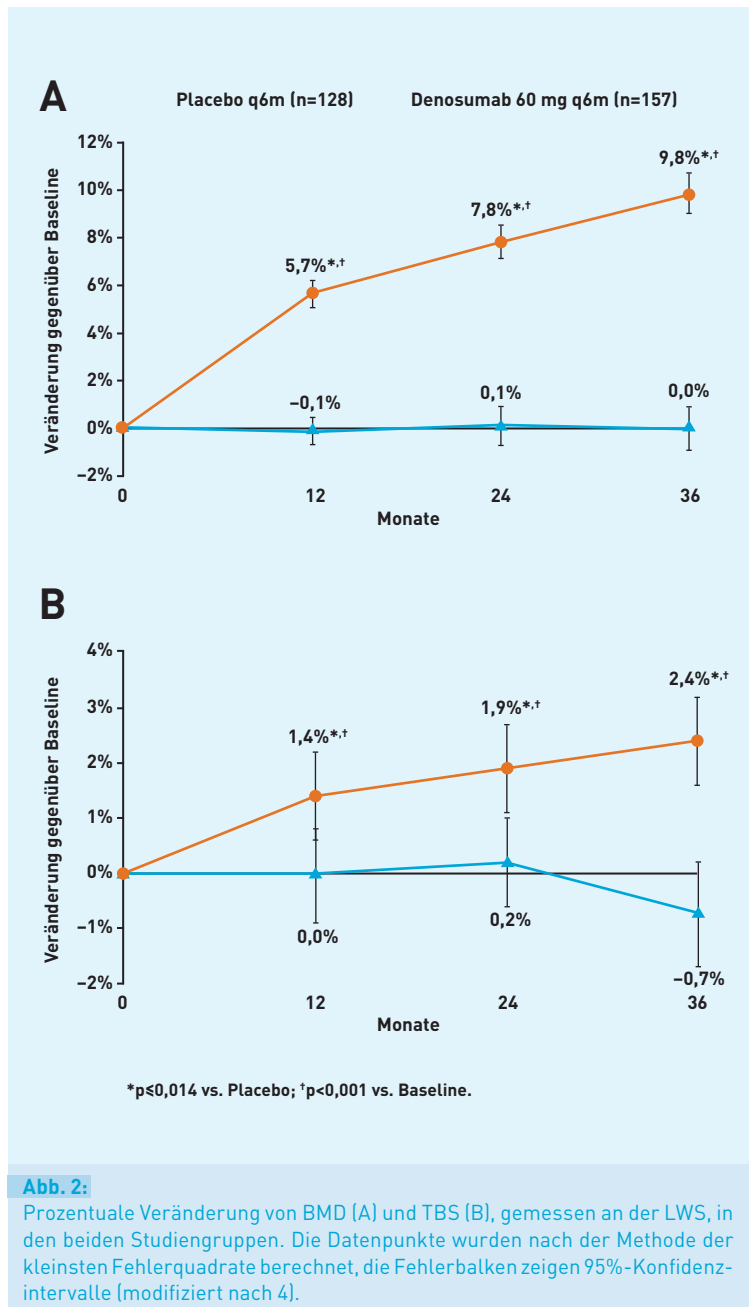


Abb. 2: Prozentuale Veränderung von BMD (A) und TBS (B), gemessen an der LWS, in den beiden Studiengruppen. Die Datenpunkte wurden nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate berechnet, die Fehlerbalken zeigen 95%-Konfidenzintervalle (modifiziert nach 4).

LANGZEITWIRKUNG VON DENOSUMAB

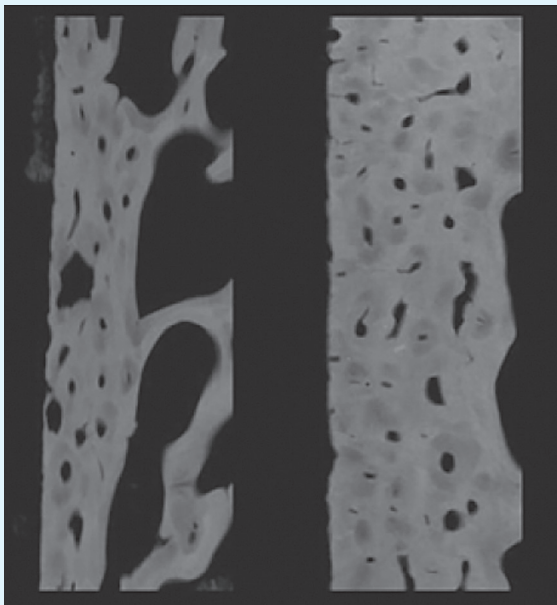
Der 3-jährigen Studie FREEDOM folgte eine 7-jährige offene Verlängerung mit Denosumab, während der sich die Besserungen der BMD an allen drei Messpunkten weiter positiv entwickelten. Eine gezielte Folgeanalyse wurde an einer Subpopulation von 92 Frauen der Ursprungs- und 46 Frauen der Anschlussstudie vorgenommen: Bei ihnen waren Biopsien vom Beckenkamm entnommen worden – bei 11 Frauen zu mehreren Zeitpunkten –, anhand derer die Histologie, Histomorphometrie und Matrix-Mineralisation des Knochens unter Therapie mit Denosumab näher untersucht werden konnten.⁶ Quantitative Messparameter

waren der Grad der Knochenmineralisierung (degree of mineralization of bone, DMB) – ein Effekt von Antiresorptiva, der zu dem BMD-Zugewinn und möglicherweise auch zur Verringerung des Frakturrisikos beiträgt – und der Heterogenitäts-Index (HI), ein Maß für die Schwankungsbreite der DMB-Werte.

Die Untersuchungen ergaben nach 2-3 und 5 Jahren keine histopathologischen Veränderungen am Knochen. Auch alle 22 ausgewerteten Biopsien nach 10-jähriger Behandlung mit Denosumab zeigten einen normal mineralisierten Lamellenknochen ohne Anzeichen von Osteomalazie, Geflechtknochen oder Knochenmarkfibrose.

Die histomorphometrischen Untersuchungen belegten, dass die antiresorptive Wirkung von Denosumab langfristig erhalten blieb. Nach 10 Jahren gab es bei den mit Denosumab behandelten Frauen keinen weiteren Schwund der Spongiosa und auch bei der Zahl von Osteoklasten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zu den Befunden nach 2-3 oder 5 Jahren. Auch die Dicke der Kortikalis und der Trabekel änderte sich im weiteren Therapieverlauf nicht.

Abb. 3 zeigt mikroradiographische Aufnahmen des kortikalen Knochens von Biopsien nach 2-jähriger Placebo- bzw. Denosumab-Gabe. In den ausgewählten Beispielbildern entsprachen kortikale DMB und HI in etwa den Gruppen-Medianwerten. Der Mineralisationsgrad war in der Denosumab-Gruppe nach 2-3 Jahren höher und die Heterogenität der Mineralisierung niedriger als in der Placebogruppe. Beide Parameter besserten sich weiter bis zum 5. Jahr der Denosumab-Behandlung und blieben anschließend bis zum 10. Jahr auf dem erreichten Niveau. ●



DMB:	1,047 (1,065)	1,107 (1,106)
HI:	0,145 (0,145)	0,129 (0,128)

Abb. 3: Repräsentative mikroradiographische Bilder des kortikalen Knochens nach 2 Jahren Placebo bzw. Denosumab (nach 5). Die Angaben in Klammern sind die entsprechenden Gruppen-Medianwerte nach 2-3 Jahren.

DENOSUMAB STABILISIERT AUCH DAS PERIPHERE SKELETT

In einer Post-hoc-Analyse der FREEDOM-Studie, wurde der Einfluss von Denosumab auf die Knochendichte am Radius untersucht. Dafür wurden Messungen an verschiedenen Abschnitten des Radius auf die dortige Dichte (BMD) des kortikalen und trabekulären Knochens, dessen Mineralgehalt (DMB) und die Knochenstärke (das polare Trägheitsmoment PMI, „polar momentum of inertia“) analysiert. Außerdem wurde die Inzidenz von Handgelenksfrakturen evaluiert.⁷ Gemessen wurden die Parameter der Knochenqualität mittels DXA (209 Patienten Placebo, 232 Patienten Denosumab) oder quantitativer CT (48 Patienten Placebo, 62 Patienten Denosumab).

Die Auswertung ergab, dass Denosumab die 2- und 3-dimensional gemessene BMD, das Ausmaß der Knochenmineralisierung (DMB) und die Knochenstärke (PMI) am kortikalen und trabekulären Radiusknochen zu allen Messzeitpunkten und an den verschiedenen Radiusabschnitten jeweils signifikant gegenüber Placebo erhöhte (alle $p < 0,05$). In der Gesamtpopulation von FREEDOM war die Wahrscheinlichkeit einer Radiusfraktur nach 3 Jahren in der Denosumab-Gruppe um 16 % niedriger als in der Placebo-Gruppe (Hazard Ratio 0,84; $p=0,21$

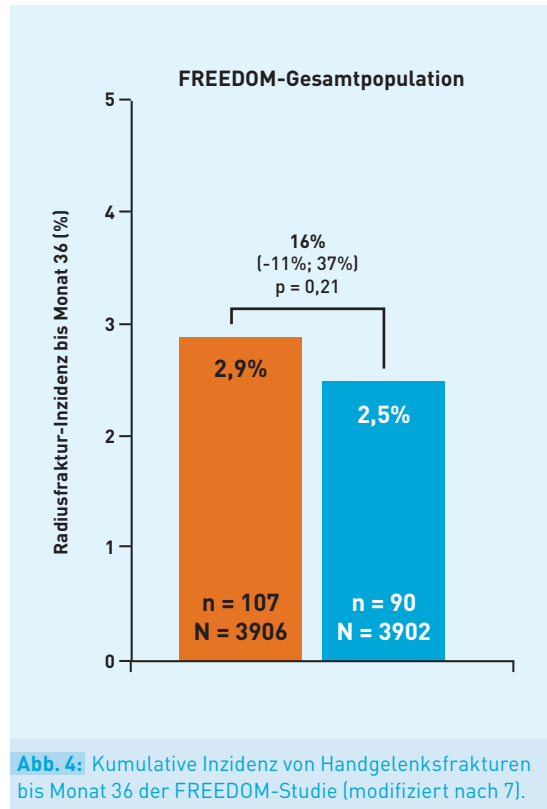


Abb. 4: Kumulative Inzidenz von Handgelenksfrakturen bis Monat 36 der FREEDOM-Studie (modifiziert nach 7).

(Abb. 4)). In der Subgruppe von Frauen mit einem T-Score des Schenkelhalses von $\leq -2,5$ war das Risiko einer Radiusfraktur mit Denosumab sogar signifikant um 40 % [95 %-Konfidenzintervall 5 %; 62 %] gegenüber Placebo verringert ($p=0,03$). ●

DIGITORIAL
DENOSUMAB - BENEFITS BEYOND BMD

Zuverlässige Prävention von Frakturen bei postmenopausaler Osteoporose⁷⁻¹¹

1. OSTEOPOROSE IST EINE CHRONISCHE ERKRANKUNG
Bestimmung der Knochendichte ist das Goldstandard.
Seite 1

2. OSTEOPOROSE ERHOHT DAS FRAKTURRISIKO
Denosumab senkt das Frakturrisiko.
Seite 2

3. OSTEOPOROSE ERHOHT DAS FRAKTURRISIKO
Denosumab senkt das Frakturrisiko.
Seite 3

4. SONSTIGE RISIKO-FAKTOREN
Denosumab senkt das Frakturrisiko.
Seite 4

ePaper:
Digitalial: Denosumab – Benefits beyond BMD (Modul 1)
Die Erstausgabe des Digitalials befasst sich mit der zuverlässigen Prävention von Frakturen bei postmenopausaler Osteoporose.

FAZIT

- Die Behandlung mit Denosumab führte in der FREEDOM-Studie bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose zu einer signifikanten Besserung des TBS als Indikator der Knochenqualität – unabhängig von der BMD. Auch die BMD erhöhte sich unter Denosumab fortlaufend.
- Die 10-jährige antiresorptive Therapie mit Denosumab hatte keine unerwünschten Veränderungen am Knochen zur Folge: Die Frauen wiesen eine normale Knochenhistologie und eine geringe ossäre Um-
baurate auf. Im Vergleich mit Placebo erhöhte sich im Laufe der Therapie die Mineralisation der Knochenmatrix, während gleichzeitig die Heterogenität des Mineralisationsgrades zurückging.
- Auch am peripheren Skelett zeigte die Behandlung mit Denosumab positive Effekte. Dichte, Masse und Stärke des Radiusknochens besserten sich signifikant, und bei Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko wurde auch das Risiko von Handgelenksfrakturen signifikant verringert.

LITERATUR

- 1** Harvey NC, Glüer CC, Binkley N et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone* 2015;78:216-24; **2** Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. UK: World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield; 2007; **3** Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res* 2011;26(11):2762-9; **4** Dachverband Osteologie e. V. (Hrsg.) Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e. V.: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern. AWMF-Register-Nr. 183/001, Langfassung, 2017; **5** McClung MR, Lippuner K, Brandi ML et al. Effect of denosumab on trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2017;28:2967-73; **6** Dempster DW, Brown JP, Fahrleitner-Pammer A et al. Effects of long-term denosumab on bone histomorphometry and mineralization in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(7):2498-509; **7** Simon JA, Recknor C, Moffett AH et al. Impact of denosumab on the peripheral skeleton of postmenopausal women with osteoporosis: bone density, mass, and strength of the radius, and wrist fracture. *Menopause* 2012;20(2):130-7;

IMPRESSUM