

BMD und Muskelkraft steigern, Sturz- und Frakturrisiko senken

1 **KNOCHEN UND MUSKULATUR – EIN VERBUNDENES SYSTEM.**
Muskuläre Insuffizienz kann das Sturz- und Frakturrisiko älterer Menschen erhöhen.....**Seite 1**

2 **METAANALYSE BESTÄTIGT SENKUNG DER STURZINZIDENZ.**
Gepoolte Analyse aus placebokontrollierten Studien mit Denosumab.....**Seite 2**

3 **VERBESSERUNG DER MUSKULÄREN KOMPETENZ BEI SENIOREN.**
Längsschnittstudie an ambulanten Patienten dokumentierte viele positive Effekte von Denosumab.....**Seite 3**

4 **VERRINGERUNG DES HÜFTFRAKTUR-RISIKOS IM PFLEGEHEIM.**
Pflegeheimbewohner profitierten von Denosumab mehr als von Teraparitid.....**Seite 4**

KNOCHEN UND MUSKULATUR – EIN VERBUNDENES SYSTEM

Angesichts der zunehmenden Alterung der Bevölkerung steigt neben anderen chronischen Erkrankungen auch die Häufigkeit von Muskel- und Knochenschwund immer weiter an. Der progrediente Verlust an Muskelmasse mit steigendem Alter geht mit verminderter Muskelkraft und einer Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit einher. Dies wiederum kann zu Einschränkungen im Alltag führen, zu Gebrechlichkeit und einem erhöhten Risiko von Stürzen.^{1,2}

Osteoporose ist eine chronische Erkrankung, bei der die Mikroarchitektur des Knochens instabil wird und die Knochenmineraldichte (bone mineral density = BMD) abnimmt. Damit einher geht eine verminderte Bruchfestigkeit des Knochens und ein erhöhtes Risiko von Knochenfrakturen, selbst nach leichten Stürzen.^{3,4} Die Differenzierung zwischen Osteopenie, der Vorstufe der Osteoporose, und einer manifesten Osteoporose stützt sich dabei zumeist auf die Ergebnisse der BMD-Messung: Von Osteopenie spricht man, wenn die BMD zwischen -1 und -2,5 Standard-

abweichungen (SD) unter dem Mittelwert der Normalbevölkerung liegt, von Osteoporose, wenn der Messwert unter -2,5 SD liegt.⁵

Muskelschwund („Sarkopenie“) und Osteoporose wurden schon mal als „gefährliches Duo“ bezeichnet.⁶ Beide Entitäten haben gemeinsame Risikofaktoren und zugrundeliegende biologische Mechanismen. Liegen beide Zustände zugleich vor, erhöht sich einerseits die Fallneigung, zum anderen steigt die Gefahr von Knochenfrakturen.⁶ Es ist daher eine logische Konsequenz, im Rahmen einer Strategie zur Frakturprävention beide Anomalien positiv zu beeinflussen.

Wie die Beiträge in diesem Digital zeigen, wirkt Denosumab, ein am Knochen antiresorptiv wirksamer, gegen RANKL gerichteter monoklonaler Antikörper⁷, auf mehreren Ebenen des Muskel-Knochen-Verbundes positiv. Dies passt zu vorläufigen Hinweisen, wonach das RANK/RANKL-System nicht nur am Knochen, sondern auch beim Auf- und Abbau der Muskulatur eine Rolle spielt.^{8,9,10} In diesem Kontext werden im Folgenden drei ausgewählte Studien vorgestellt: (1) Eine Metaanalyse zur Häufigkeit von Stürzen in Risikopopulationen unter Behandlung

mit Denosumab¹, (2) eine Studie an älteren Menschen zum Einfluss von Denosumab auf Stürze, Muskelkraft und Muskelfunktion², und

(3) eine Vergleichsstudie zur Wirksamkeit von Denosumab, Teriparatid und Zoledronsäure bei gebrechlichen Altenheimbewohnern¹³. ●

METAANALYSE BESTÄTIGT SENKUNG DER STURZINZIDENZ UNTER DENOSUMAB

Chotiarnwong P. et al.¹¹ untersuchten in einer retrospektiven Analyse der gepoolten Daten aus fünf placebokontrollierten Studien mit Denosumab, ob dieser RANKL-Inhibitor auch die Sturzhäufigkeit reduziert. In zwei der analysierten Studien bestand die Studienpopulation aus Frauen in der Postmenopause mit Osteoporose bzw. mit niedriger Knochenmasse, in einer Studie wurden Männer mit Osteoporose untersucht und in drei Studien wurden Daten von Patienten erhoben, bei denen eine Krebstherapie zum Knochenschwund geführt hatte (u. a. Frauen mit Mammakarzinom unter Behandlung mit

Aromatasehemmern bzw. Männer mit Prostatakarzinom unter Androgendeprivation).

In diesen Studien hatten insgesamt 5.030 Patienten Denosumab 60 mg und 5.006 Patienten Placebo alle 6 Monate erhalten. Die demographischen und klinischen Merkmale der Patienten in den beiden Studienarmen waren vergleichbar. Etwa 83 % waren Frauen, das Durchschnittsalter betrug ca. 72 Jahre (67 % < 75 Jahre, 33 % ≥ 75 Jahre), etwa die Hälfte aller Studienteilnehmer hatte bereits früher eine vertebrale oder nicht-vertebrale Fraktur erlitten,

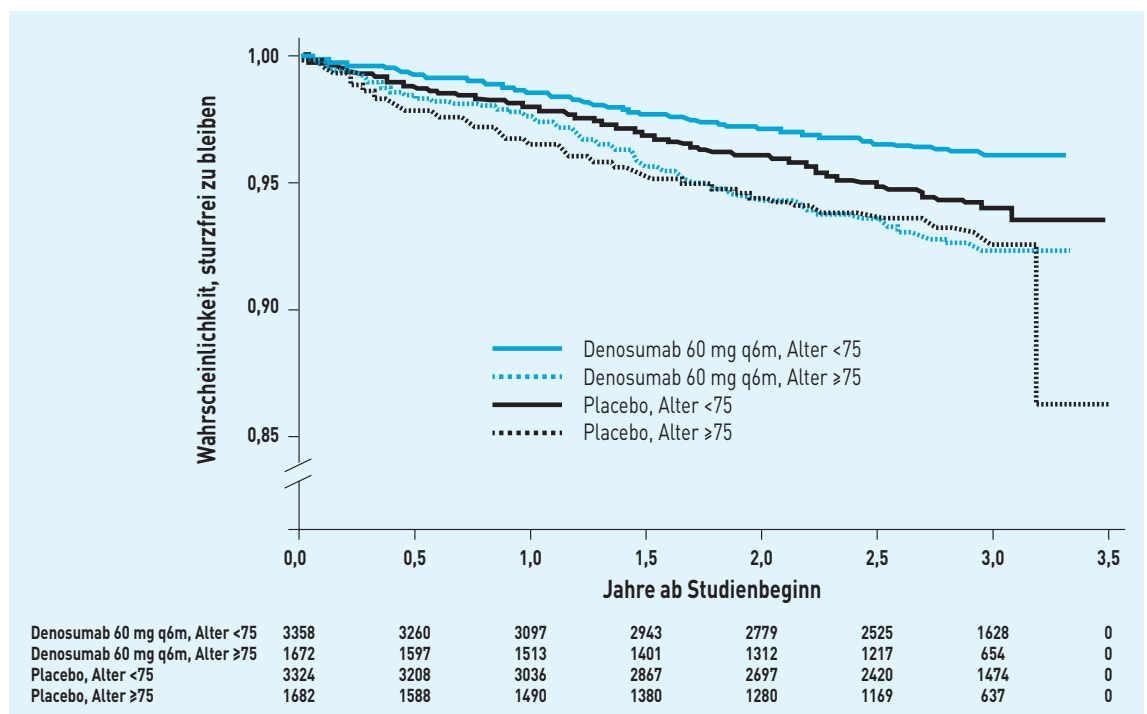


Abb. 1:

Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten Sturz nach Altersgruppen (<75 und ≥75 Jahre) [modifiziert nach¹¹].

der T-Score zu Studienbeginn betrug im Mittel ca. -2,40 an der LWS und -1,7 am Hüftknochen. Die Dauer der Denosumab-Behandlung variierte zwischen 12 und 36 Monaten.

UNTER 75-JÄHRIGE PROFITIERTEN BESONDERS

Mindestens einmal gestürzt waren 5,8 % der Placebopatienten (289 Stürze bei 5.006 Patienten) und 4,6 % der Denosumab-Patienten (231 Stürze bei 5.030 Patienten). Die expositionsbereinigte Inzidenzrate für Stürze betrug unter Placebo 2,3 und 1,8 unter Denosumab. In allen fünf Studien war die Sturzinzidenz unter Denosumab-Therapie niedriger oder allenfalls vergleichbar mit der unter Placebo.

In der Kaplan-Meier-Analyse der gepoolten Studiendaten betrug die Sturzinzidenz unter

Placebo 6,5 % und unter Denosumab 5,2 %. Dies entsprach einer relativen Reduktion der Sturzinzidenz um 21 % (Hazard Ratio [HR] 0,79 [95%-KI 0,66-0,93; p=0,0061]) unter Denosumab-Therapie. Vor allem die unter 75-Jährigen profitierten von der Behandlung mit Denosumab, bei ihnen reduzierte sich das Sturzrisiko gegenüber Placebo um 35 % (HR 0,65 [95%-KI 0,52-0,82]) **(Abb. 1)**. ●

VERBESSERUNG DER MUSKULÄREN KOMPETENZ BEI SENIoren

In einer jüngst publizierten kleineren Studie an 18 postmenopausalen Frauen führte eine 3-jährige Behandlung mit Denosumab nicht nur zu einer Erhöhung der BMD, sondern auch der Muskelmasse und Muskelkraft.¹⁰ Dies war der Anlass für eine weitere Längsschnittstudie an 79 älteren Menschen – alle wohnten noch zuhause –, die in einer Klinik in Melbourne auf ihr Sturz- und Frakturrisiko hin untersucht wurden.¹²

Einschlusskriterien für die Studie waren Stürze und/oder Frakturen in der Vorgeschichte, Alter ≥ 65 Jahre, Mobilität (unabhängig oder mit Gehhilfen) und fehlende kognitive Einschränkung. Bei 51 Studienteilnehmern wurde eine Behandlung mit Denosumab begonnen, 28 Patienten standen unter einer laufenden Therapie mit Zoledronsäure. Diese beiden Gruppen wurden zu Beginn und nach 6

Monaten einer Vielzahl von Untersuchungen und Tests unterzogen, u. a. wurden die BMD (nur zu Studienbeginn) und verschiedene Parameter der Muskelkraft, der körperlichen Leistungsfähigkeit, des Gehvermögens und des Gleichgewichts gemessen. Mit Ausnahme des höheren Anteils an Frauen in der Denosumab-Gruppe (86 % vs. 64 %) waren die Ausgangsmerkmale der beiden Gruppen vergleichbar.

BESSERE MOBILITÄT UND WENIGER STURZANGST

Innerhalb von 6 Monaten kam es in der Denosumab-Gruppe zur Verbesserung der Gehgeschwindigkeit um 6 cm/s (95%-KI 0-10; p=0,041) und einem verringerten Zeitbedarf im TUG-Test (Aufstehen, 3 m Gehen, wieder zurück und Hinsetzen) um 1,7 Sekunden (95%-KI -3,4 bis -0,1; p=0,041). Im 4-Quadrat-Schritt-Test (FSST) – in wechselnder Richtung

über niedrige Hindernisse, z. B. Stöcke, steigen – verbesserten sich die Denosumab-Patienten um 1,7 Sekunden (95%-KI -2,7 bis -0,6; $p=0,003$).

Außerdem verringerte sich die Angst vor Stürzen im FES-I (Falls Efficacy Scale International) um 3,1 Punkte (95%-KI -5,5 bis 0,8; $p=0,01$) und im ABC (Activities-Specific

Balance Confidence Scale) um 7,8% (95%-KI 1,0-14,6; $p=0,025$).

Im Vergleich mit der Zoledronsäure-Gruppe wurden nach 6 Monaten Denosumab bessere Werte im FSST (Unterschied 14,4 %; 95%-KI -26,8 bis 0,1; $p=0,052$) und im FES-I (Unterschied 4,3 Punkte; 95%-KI -8,6 bis 0,0; $p=0,051$) gemessen. ●

VERRINGERUNG DES HÜFTFRAKTUR-RISIKOS IM PFLEGEHEIM

Bewohner von Pflegeheimen stellen aufgrund ihres hohen Alters und oftmals bestehender körperlicher und geistiger Gebrechen eine ausgesprochene Risikopopulation für Osteoporose, Stürze und sturzbedingte Hüftfrakturen dar. Für diese Patienten erscheint es vor allem im Hinblick auf die Sicherstellung einer guten Adhärenz und angesichts der häufigen Probleme pflegebedürftiger Menschen mit Schluckstörungen und Ösophagitis sinnvoll, anstelle von oralen Bisphosphonaten parenteral anzuwendende Arzneimittel zur Behandlung der Osteoporose einzusetzen. Gezielte Untersuchungen hierzu fehlten bisher allerdings.

zur Prävention von Hüftfrakturen bei Altenheimbewohnern unter Real-World-Bedingungen miteinander verglichen.¹³ Die Studie basierte auf Daten der nationalen Krankenversicherung Medicare. Erfasst wurden alle Versicherten, die im Jahr 2012 mindestens 65 Jahre alt waren, seit mehr als 100 Tagen in einem Seniorenheim wohnten und zwischen 2013 und 2015 erstmals eines der drei genannten Arzneimittel in regulärer Dosierung verschrieben bekamen. Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer Tumorerkrankung wurden nicht berücksichtigt. Der Follow-up begann zum Zeitpunkt der ersten Arzneimittelverordnung und lief maximal bis zum 31. Dezember 2016; er endete vorzeitig, wenn ein Patient aus Medicare ausschied, eine private Zusatzversicherung abschloss, verstarb oder eine Hüftfraktur erlitt. Endpunkt der Studie war die Inzidenz von stationär behandelten Hüftfrakturen.

DIGITORIAL

Jetzt wurde von amerikanischen Wissenschaftlern in einer retrospektiven Kohortenstudie die Wirksamkeit der parenteralen Wirkstoffe Denosumab, Zoledronsäure und Teriparatid

DENOSUMAB SIGNIFIKANT WIRKSAMER ALS TERIPARATID

Von den insgesamt 2.019 eingeschlossenen Patienten erhielten 1.046 (52 %) Denosumab, 578 (29 %) Teriparatid und 395 (20 %) Zoledronsäure. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 85 (66-107) Jahren, zu 90 % waren es Frauen, und 68 % hatten eine mindestens mittelschwere Funktionseinschränkung,

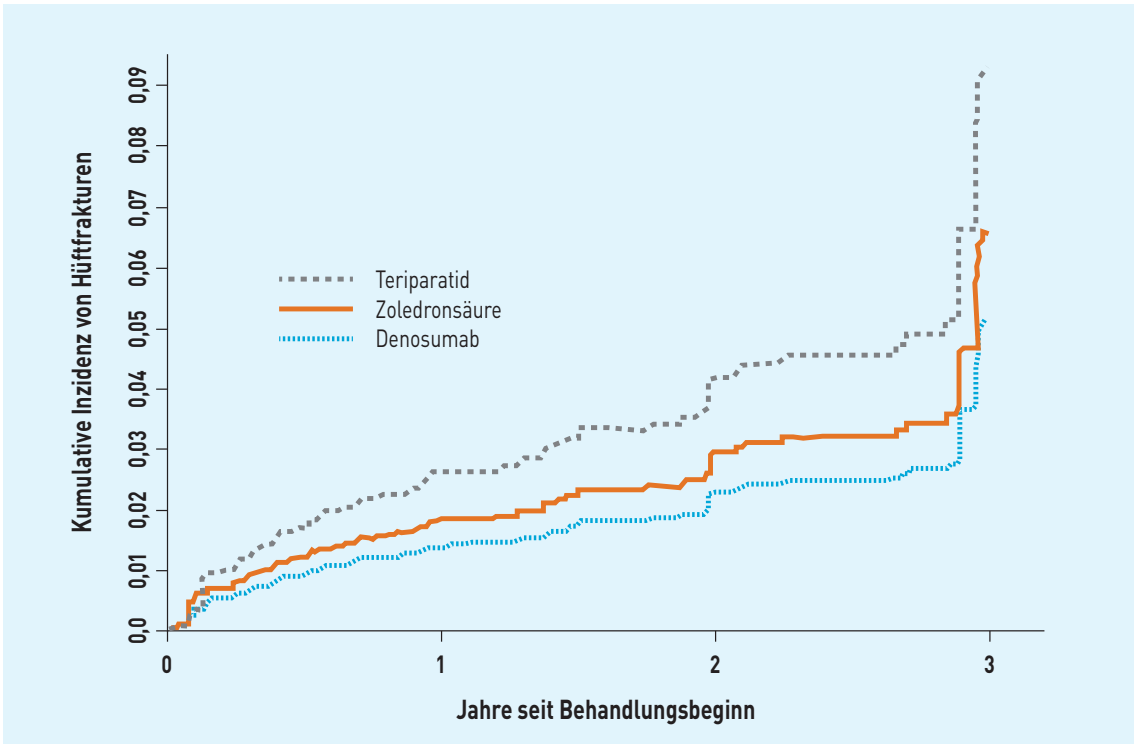


Abb. 2: Kumulative Inzidenzrate von Hüftfrakturen ab Therapiebeginn mit den parenteralen Wirkstoffen zur Osteoporose-Therapie: Denosumab, Zoledronsäure und Teriparatid (modifiziert nach¹³).

62 % litten unter Demenz. Die durchschnittliche Dauer des Follow-ups betrug 1,5 Jahre. Während dieses Zeitraums hatten 72 Patienten (3,6 %) eine Hüftfraktur, 1.100 (54,5 %) verstarben.

Die Inzidenzrate von Hüftfrakturen pro 1.000 Patientenjahre (PJ) war unter Denosumab mit 20,1 und Zoledronsäure mit 23,3 niedriger als unter Teriparatid mit 29,4. Die unbereinigte Hazard Ratio (HR) lag im Vergleich mit Teriparatid für Denosumab bei 0,67 (95%-KI 0,40-1,12) und für Zoledronsäure bei 0,83 (95%-KI 0,44-1,57).

Wurden die statistischen Berechnungen nach risikorelevanten Ausgangsvariablen bereinigt (Methode der inverse probability of treatment weights, IPTW), betrug die HR für Denosumab vs. Teriparatid 0,54 (95%-KI 0,29-1,00). Die

Risikoreduktion durch Zoledronsäure gegenüber Teriparatid war nicht signifikant (HR 0,70 [95%-KI 0,26-1,85]).

Damit reduzierte Denosumab das Risiko von Hüftfrakturen gegenüber Teriparatid absolut um 2,04 % und relativ um 46 % (Abb. 2).

Denosumab bei postmenopausaler Osteoporose – Mehrdimensionale Effekte auf die Knochenqualität

ePaper Digitalial: Denosumab – Benefits beyond BMD (Modul II)

Die zweite Ausgabe des Digitalials untersucht die mehrdimensionalen Effekte auf die Knochenqualität, wenn Denosumab bei postmenopausaler Osteoporose zum Einsatz kommt.

FAZIT

- Die Ergebnisse einer gepoolten Analyse von fünf placebokontrollierten Studien mit Denosumab haben unterstrichen, dass dieser RANKL-Inhibitor nicht nur die BMD erhöht, sondern auch das Risiko von Stürzen deutlich verringert.¹¹ Dieser Effekt könnte auf eine allgemeine Konsolidierung des Bewegungsapparats unter Behandlung mit Denosumab, d. h. eine Stärkung von Muskulatur und Knochen, zurückzuführen sein.
- Dies bestätigte sich in einer Follow-up-Studie an ambulanten australischen Patienten.¹² Hier führte Denosumab bereits innerhalb eines halben Jahres zu klinisch signifikanten Verbesserungen der Gehgeschwindigkeit und der Beweglichkeit bei abrupten Änderungen der Gehrichtung sowie zu Besserungstendenzen bei Gleichgewicht und der Angst vor Stürzen.
- Auch gebrechliche Senioren scheinen von einer Therapie mit Denosumab zu profitieren. In einer Kohortenstudie an amerikanischen Pflegeheimbewohnern reduzierte Denosumab das Risiko von Hüftfrakturen gegenüber Teriparatid um 46 %.¹³ Die parenterale Osteoporose-Prävention scheint daher eine sinnvolle Alternative zu oralen Bisphosphonaten zu sein: die parenteralen Osteoporose-Arzneimittel sind einfacher zu applizieren und gewährleisten eine gute Adhärenz.

LITERATUR

1 Hirschfeld HP et al. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int* 2017;28:2781-90; **2** Cruz-Jentoft AJ et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412-23; **3** Sornay-Rendu E et al. Bone microarchitecture assessed by HR-pQCT as predictor of fracture risk in postmenopausal women: The OFELY study. *J. Bone Miner Res* 2017;32(6):1243-51; **4** Burt LA et al. Lower bone density, impaired microarchitecture, and strength predict future fragility fracture in postmenopausal women: 5-year follow-up of the Calgary CaMos cohort. *J. Bone Miner Res* 2018;33(4):589-97; **5** Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. report of a WHO study group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129; **6** Crepaldi G, Maggi S (2005) Sarcopenia and osteoporosis: a hazardous duet. *J Endocrinol Investig* 2005;28:66-8; **7** Fachinformation Prolia® (Denosumab); **8** Dufresne SS et al. Physiological role of receptor activator nuclear factor-κB (RANK) in denervation-induced muscle atrophy and dysfunction. *Receptors Clin Investig* 2016;3(2):e13231-e6; **9** Boulanger Piette A et al. Targeting the muscle-bone unit: Filling two needs with one deed in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Curr Osteoporos Rep* 2018;16(5):541-553; **10** Bonnet N et al. RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass. *J Clin Invest* 2019;129:3214-23; **11** Chotiyanwong P et al. A pooled analysis of fall incidence from placebo-controlled trials of denosumab. *J Bone Miner Res* 2020;35(6):1014-210; **12** Phu S et al. Effect of denosumab on falls, muscle strength, and function in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:2660-7; **13** Zullo AR et al. Comparative effectiveness of denosumab, teriparatide, and zoledronic acid among frail older adults: a retrospective cohort study. *Osteoporos Int* 2021;32:565-73

IMPRESSUM