

## Fallberichte

### DENOSUMAB (PROLIA®): WIRKSAME LANGZEIT-THERAPIE DER OSTEOPOROSE

*Osteoporose ist eine chronische Erkrankung, die eine kontinuierliche Therapie erfordert. Studiendaten und Fallberichte aus der Praxis belegen das günstige Profil einer über viele Jahre dauernden Therapie mit Denosumab.*

*Astrid Fahrleitner-Pammer\**

Der monoklonale Antikörper Denosumab hemmt Bildung, Funktion und Überleben der Osteoklasten, was zu verminderter Knochenresorption und Zunahme der Knochendichte sowohl im kortikalen als auch im trabekulären Knochen führt.<sup>1</sup> In der placebo-kontrollierten Studie FREEDOM bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose führte die Therapie mit Denosumab zu einer signifikanten Reduktion neu aufretender Frakturen und Stürze.<sup>1-3</sup> Auch bei Fortsetzung der Therapie über insgesamt 10 Jahre blieb die Inzidenz neuer Frakturen niedrig.<sup>4</sup> Bemerkenswert war hier der kontinuierliche Anstieg der Knochendichte unter Denosumab (siehe Abbildung); im Vergleich zu Bisphosphonaten wie Zoledronat führt Denosumab dabei zu einer stärkeren und länger anhaltenden Zunahme der Knochendichte.<sup>5</sup>

Im folgenden werden zwei Fälle von Patientinnen vorgestellt, die Denosumab über viele Jahre erhielten.

#### Fallbericht 1 – Denosumab seit über 16 Jahren

Die Patientin (geb. 1944) mit manifester Osteoporose stellte sich im April 2018 in meiner Ordination vor, nachdem anderenorts Unverständnis über ihre lang andauernde Denosumab-Therapie geäußert worden war.

#### Anamnese

Die Patientin war 2004 in die FREEDOM-Studie eingeschlossen worden und erhielt seitdem durchgängig Denosumab (60mg subkutan alle 6 Monate) sowie regelmäßige Calcium- und Vitamin D-Substitution.

#### Befunde (April 2018)

- Die Laborwerte zeigten völlig unauffällige Werte. P1NP und  $\beta$ -Crosslaps (CTX) als Marker des aktuellen Knochenumbaus waren mit 15,3 ng/ml (Normbereich: 16-67) bzw. 0,07 ng/ml (0,09-0,44) niedrig, wie unter der Therapie mit Denosumab zu erwarten.<sup>2,4</sup>
- Die Osteodensitometrie zeigte
  - für die Lendenwirbel L1-L2 einen T-Score von -1,5
  - für den Femurhals links: +0,1
  - für den Radius links: -2,3.
- Die trabekuläre Knochendichte war mit 1,138g/cm<sup>2</sup> reduziert, entsprechend einem T-Score von -3,9 im Sinne einer zerstörten Mikroarchitektur.
- Das Wirbelsäulenröntgen zeigte unter anderem vermehrte Rundrückenbildung der Brustwirbelsäule, teils massive Osteochondrosen, sowie beginnende Fischwirbel (Genant Grad 1)

Insgesamt zeigen die Befunde ein nach wie vor hervorragendes Ansprechen auf die Denosumab-Therapie, insbesondere keine neuen Knochenbrüche. Der Patientin wurde daher die Fortführung der Therapie wie bisher alle 6 Monate empfohlen.

#### Kontrolle in 1/2021

Die Verträglichkeit der Denosumab-Therapie ist weiterhin ausgezeichnet. Es traten keine Frakturen, Stürze oder sonstigen Erkrankungen seit der letzten Kontrolle auf. Im Bereich der Hüfte zeigt sich weiter eine

signifikante Zunahme der Knochendichte (T-Score +0,3). Ansonsten sind die Labor-, Densitometrie- und Röntgenbefunde konstant; insbesondere zeigt das Röntgen keine neuen Wirbelbrüche. Die Fortsetzung der Therapie wird empfohlen, mit Kontrolle nach zwei Jahren.

Zu der Frage, warum diese Therapie auch nach über 16 Jahren fortgesetzt werden soll, wurde der Patientin erklärt: Die Wirkung von Denosumab ist reversibel; das bedeutet, wenn es abgesetzt wird, klingt die Wirkung nach 6 Monaten ab. Zudem kommt es nach dem Absetzen von Denosumab zu einem bedeutenden Rebound-Effekt, d.h. einer verstärkten Abnahme der Knochendichte. Nicht zuletzt ist Osteoporose eine chronische Erkrankung, deren Therapie sowieso nicht unterbrochen werden sollte.

#### Fazit

Dieser Fall belegt die langfristige Verhinderung eines Fortschreitens des Knochenschwunds und insbesondere des Auftretens neuer Frakturen durch Denosumab. Wichtig ist die Aufklärung der Patienten über den Nutzen und die Notwendigkeit der dauerhaften Therapie der Osteoporose als chronischer Erkrankung.

#### Fallbericht 2 – Umstellung auf Denosumab im hohen Alter

Die Patientin (geb. 1923) mit manifester Osteoporose und multiplen Wirbelkörperfrakturen stellte sich im April 2012 erstmals in meiner Ordination vor.

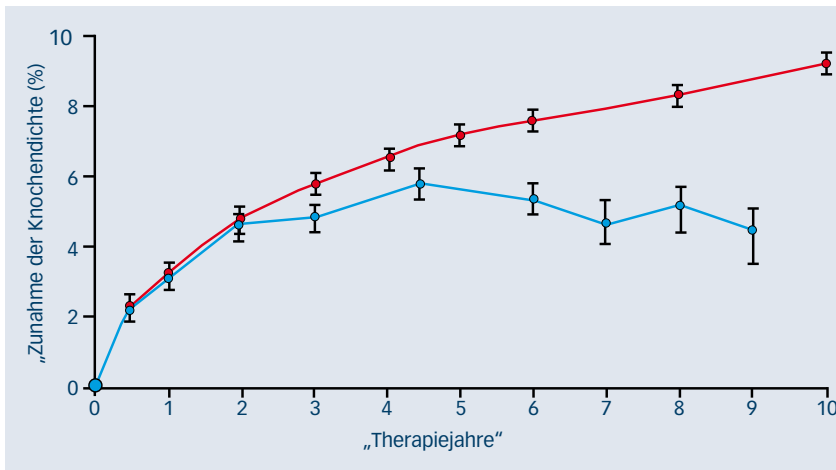
#### Bisherige Therapien:

- 1996/97 wurde eine Therapie mit Teriparatid (einem Parathormon-Analogen) begonnen.
- 1997 wurde auf eine Behandlung mit Bisphosphonaten gewechselt. Zunächst (1997-2002) erhielt die Patientin Ibandronat, danach (2002-2005) Zoledronsäure. Die Bisphosphonat-Therapie wurde dann für fünf Jahre pausiert.
- Zwischenzeitlich (2008-2009) erhielt die Patientin Strontiumranelat.
- In 8/2010 erlitt die Patientin eine Schenkelhalsfraktur, die osteosynthetisch versorgt wurde. Daraufhin wurde die Zoledronsäure-Therapie wieder aufgenommen (letzte jährliche Infusion im Juli 2011).

#### Befunde und Therapieumstellung in 2012

- Das osteologische Labor (Vitamin D3, PTH, Osteocalcin, CTX) zeigte Werte im Normbereich.
- Die Osteodensitometrie ergab T-Scores von -2,9 (Femurhals) und -3,6 (Hüfte gesamt).
- Radiologisch zeigten sich die bekannten multiplen Wirbelkörperfrakturen, massive Spondylarthrosen und Osteochondrosen, sowie osteoporotisch bedingte Keil- bzw. Fischwirbelbildungen.

Trotz der Zoledronsäure-Infusionstherapie zeigte das Labor normale Knochenumbau-parameter. Es schien sich also zu bestätigen, dass die Patientin auf Bisphosphonate nicht gut anspricht; die Vortherapie mit Ibandronat bzw. Zoledronsäure 1997-2005 hatte auch niemals optimal



### Knochendichte an der Gesamthüfte

Rot: Patienten der FREEDOM-Studie, die über 10 Jahre durchgängig Denosumab erhielten<sup>4</sup>  
 Blau: Patienten der HORIZON-Studie, die über 9 Jahre Zoledronat erhielten<sup>6</sup>  
 Adaptiert nach Reid 2015.<sup>10</sup> Keine Head to Head Analyse. Aufgrund unterschiedlicher Studienpopulationen und Methodik können die Ergebnisse nicht direkt miteinander verglichen werden.

supprimierte Werte ergeben. Aus der Knochendichtemessung und der Anamnese ergibt sich aber eine eindeutige Indikation für eine medikamentöse Osteoporosetherapie bei dieser 89-jährigen Frau. Daher wurde nach Besprechung mit der Patientin nach nunmehr rund 10-jähriger Bisphosphonattherapie auf Denosumab (60mg s.c. alle 6 Monate) als alternative Therapie gewechselt, beginnend im Juli 2012. Die Umstellung hätte allerdings schon viel früher erfolgen sollen: Studiendaten zeigen, dass ein früher Wechsel auf Denosumab einen optimalen Effekt auf die Knochendichte hat.<sup>7</sup> Die Basistherapie mit Vitamin D und Calcium wurde beibehalten.

#### Verlauf

Die Patientin wurde bis zum Mai 2017, also über fast fünf Jahre unter fortgesetzter Denosumab-Therapie weiterverfolgt. Die Behandlung wurde von der Patientin ausgezeichnet vertragen. Laborchemisch zeigt sich eindeutig ein Ansprechen auf die Therapie, mit ausgeglichenem Knochenstoffwechsel und niedrig-normalen CTX-Werten. Bezüglich der Knochendichte zeigte sich ein stabiler Wert bzw. am Oberschenkelhals eine prozentuale Zunahme vom 5,2% über den knapp 5-jährigen Beobachtungszeitraum. Diese Zunahme steht im Einklang mit Daten der Verlängerung der FREEDOM-Studie.<sup>4</sup> Im Röntgenbild der Wirbelsäule

war der Befund stabil, ohne neu aufgetretene Knochenbrüche. Eine Fortsetzung der Therapie mit Kontrollen alle 2 Jahre wurde empfohlen.

#### Fazit

Bei dieser betagten Patientin, die zuvor trotz diverser osteoprotektiver Therapien multiple Frakturen erlitten hatte, wurde unter Denosumab über fünf Jahre eine klinische Befundkonstanz erzielt. Der Fall zeigt, dass eine Umstellung auf Denosumab für Bisphosphonat-Patientinnen aussichtsreich ist und bei fehlendem adäquatem Ansprechen frühzeitiger empfohlen werden sollte.

*\*) Univ.-Prof. Dr. Astrid Fahrleitner-Pammer, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie der Medizinischen Universität Graz*  
 Korrespondenzadresse: astrid.fahrleitner@medunigraz.at

AT-PRO-0122-00006.

#### Literatur

1. Prolia®, veröffentlichte Fachinformation
2. Cummings SR et al. N Engl J Med 2009; 361:756-65
3. Chotiyarnwong P et al. J Bone Miner Res 2020; 35: 1014-21
4. Bone HG et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5:513-23
5. Reid IR. Nat Rev Endocrinol 2015; 11: 418-28
6. Black DM et al. J Bone Miner Res 2015; 30:934-44
7. Miller PD et al. Osteoporos Int 2020; 31:181-91



OSTEOLOGIE

**Bei Osteoporose: Prolia®<sup>1-3</sup>**  
 Machen Sie den entscheidenden Schritt für starken, anhaltenden Frakturschutz.

### Bei Osteoporose: Prolia®

- **Wirksam:** einzigartiger, reversibler Wirkmechanismus<sup>2</sup> auf trabekulären und kortikalen Knochen<sup>3,4</sup> für starken Frakturschutz im gesamten Skelett<sup>1</sup>
- **Verträglich:** gute Verträglichkeit<sup>1,2</sup> über 10 Jahre und >2 Millionen<sup>5</sup> Patientenjahre Erfahrung<sup>3</sup>
- **Einfach praktisch:** die subkutane Injektion alle 6 Monate<sup>3</sup> fördert die Therapietreue<sup>5</sup>

1. Cummings SR et al. N Engl J Med. 2009; 361 (8): 756-765. 2. Bone HG et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017; 5 (7): 513-523. 3. PROLIA® (Denosumab) veröffentlichte Fachinformation. 4. Baron R et al. Bone 2011; 48 (4): 677-692. 5. M. Geller et al. ASBMR 2014 FR0388/SA0388. 6. Hadji P et al. Osteoporos Int. 2016 Oct; 27 (10): 2967-78. Fachkurzinformation siehe Seite XX