

## Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen

# Schweizer Real-World-Analyse zu Risiko- und Schutzfaktoren für das Auftreten von Wirbelfrakturen nach Denosumab

Denosumab (Prolia®) erhöht die Knochenmineraldichte (BMD) bei postmenopausalen Frauen deutlich und senkt das Frakturrisiko langfristig (1–4). Jedoch ist die Therapie reversibel und eine Nachbehandlung mit Bisphosphonaten vonnöten (5). Letztere sind besonders im Anschluss an die Behandlung mit Denosumab protektiv, ihr zusätzlicher Einsatz vor Denosumab bringt jedoch keinen weiteren Vorteil, wie die kürzlich im «Journal of Bone and Mineral Research» publizierte Ergebnisse einer Schweizer Real-World-Analyse zeigen (6).

Etwa jede zweite Frau ab 70 Jahren weist ein erhöhtes osteoporotisches Frakturrisiko auf (7). Ab einem moderaten Risiko sollten sie gemäss den Empfehlungen der Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO) medikamentös behandelt werden (8). Das Ziel ist, Frakturen und die damit verbundenen, zum Teil einschneidenden gesundheitlichen, sozialen und wirtschaftlichen Folgen zu verhindern (9). Dabei kann die Langzeitbehandlung mit dem monoklonalen Antikörper Denosumab das Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen bei guter Verträglichkeit über zehn Jahre senken, wie die Resultate der randomisierten Phase-III-Studie FREEDOM und deren Verlängerung zeigen (1–4). Wird trotzdem eine Therapieänderung in Betracht gezogen, muss beachtet werden, dass

die Osteoklasten nach Absetzen von Denosumab wieder an Aktivität gewinnen, was mit einem vorübergehenden Anstieg der Knochenumsatzmarker (Bone Turnover Markers, BTM) einhergeht. Dieser dauert ca. zwei Jahre und ist mit einem Verlust der BMD und letztlich einem Anstieg des Frakturrisikos verbunden (6).

## Wie kann man Patientinnen vor Wirbelfrakturen schützen?

In einer schweizweiten retrospektiven Studie (Investigator-sponsored Study [ISS]) wurden nun die Risiko- und protektiven Faktoren in drei Perioden – vor, während und nach Denosumab – für das Auftreten von Wirbelfrakturen im Anschluss an eine Behandlung mit Denosumab untersucht. Die Analyse der Daten von 797 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und Frauen mit Brustkrebs ohne Metastasen unter einer adjuvanten Therapie mit Aromataseinhibitoren, die mindestens zwei Injektionen Denosumab erhalten und die Behandlung mit einer Follow-Up-Zeit von mindestens einem Jahr abgeschlossen hatten, ergab eine Wirbelfrakturinzidenz von 16,4 Prozent vor, von 2,2 Prozent während und von 10,3 Prozent nach der Behandlung mit Denosumab. Die Risiko- und protektiven Faktoren, die mit dem Auftreten von Wirbelfrakturen im Anschluss an eine Behandlung mit Denosumab assoziiert waren, sind in der *Tabelle* zusammengefasst. Als schützender Faktor stellte sich besonders die Behandlung mit Bisphosphonaten heraus. Dabei war der protektive Effekt deutlich stärker ausgeprägt, wenn die Patientinnen die Bisphosphonate nach der Behandlung mit Denosumab erhielten, sodass eine Vorbehandlung mit Bisphosphonaten keinen zusätzlichen Vorteil zeigte (siehe *Abbildung*) (6).

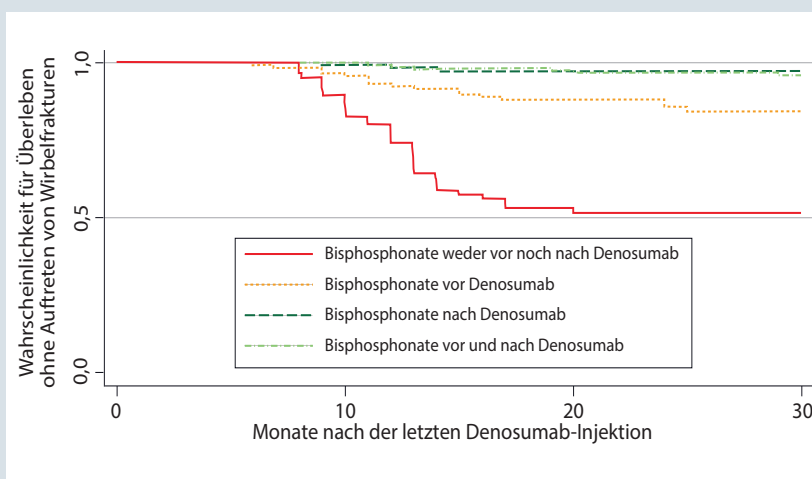


Abbildung: Kaplan-Meier-Kurven zum Überleben ohne Auftreten von vertebralem Frakturen nach Absetzen von Denosumab (Prolia®); Effekt von Bisphosphonaten. Adaptiert nach (6).

**Fazit**

Die Ergebnisse der retrospektiven Studie bestätigen, dass eine Behandlung mit Denosumab das osteoporotische Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen auch im Real-World-Setting in der Schweiz deutlich senken kann.\* Sollte trotzdem eine Therapieänderung erwogen werden, können die in der Studie identifizierten Risikofaktoren für das erneute Auftreten von Wirbelfrakturen das Therapiemanagement erleichtern. Das Risiko für Wirbelfrakturen bleibt beim Einsatz von Bisphosphonaten nach Denosumab auch weiterhin niedrig. Dass die Vorbehandlung mit Bisphosphonaten dabei keinen zusätzlichen protektiven Effekt hat, solange mit Bisphosphonaten nachbehandelt wird, bekräftigt Denosumab als wirksame Erstlinienbehandlung von postmenopausalen Frauen mit hohem osteoporotischen Frakturrisiko (6). Diese ist auch in den aktuellen SVGO-Empfehlungen für Hochrisikopatientinnen angezeigt (8).

\* Der Fokus liegt auf Patientinnen mit Osteoporose, auch wenn Frauen mit Brustkrebs ohne Metastasen unter einer adjuvanten Therapie mit Aromataseinhibitoren ebenfalls eingeschlossen waren.

**Risiko- und schützende Faktoren vor, während und nach Denosumab für das Auftreten von Wirbelfrakturen innerhalb von 30 Monaten nach Gabe von Denosumab.**

	HR	p-Wert
<b>Risikofaktoren</b>		
Gewicht vor Denosumab <sup>#</sup>	1,04	0,001
Elterliche Hüftfraktur	2,13	0,006
Wirbelfraktur vor Denosumab	1,91	0,007
T-Score-Verlust nach vs. während Denosumab	2,25	0,046
Hohe Knochenresorptionsmarker nach Denosumab	1,78	< 0,0001
Nicht vertebrale Frakturen nach Denosumab	3,38	0,008
<b>Protektive Faktoren</b>		
Bisphosphonate in Periode vor Denosumab	0,35	< 0,0001
Höherer T-Score an Gesamthüfte während Denosumab	0,61	0,004
Höherer T-Score an Gesamthüfte nach Denosumab	0,72	0,033
Bisphosphonate nach Denosumab	0,11	< 0,0001

<sup>#</sup> Multivariate Analyse. Alle anderen: univariate Analyse. Nicht statistisch signifikante Faktoren sind nicht abgebildet. Die vollständige Tabelle finden Sie in der Originalpublikation. HR: Hazard Ratio. Adaptiert nach (6).

**Nachgefragt bei Studienleiter Prof. Dr. Peter Burckhardt**

**«Wir können leichten Herzens in die Behandlung mit Denosumab einsteigen»**

Im Interview erläutert Prof. Peter Burckhardt, Clinic Bois Cerf/Hirslanden, Lausanne, und Principal Investigator der im «Journal of Bone and Mineral Research» kürzlich publizierten Real-World-Studie, die Hintergründe der Studie und seine Interpretation der wichtigsten Ergebnisse.

**Was waren für Sie die Gründe, diese Real-World-Studie zu initiieren?**

**Prof. Peter Burckhardt:** Im Jahr 2016 publizierte Prof. Olivier Lamy vom CHUV eine Serie von Fällen, in der postmenopausale Frauen nach Absetzen einer Denosumab-Therapie wieder vermehrt Wirbelfrakturen aufwiesen. Dies wurde auch in Griechenland und anderen Ländern beobachtet. Bei meinen Patientinnen, denen ich vom ersten Tag nach Absetzen von Denosumab ein Bisphosphonat infundierte, ist mir dies allerdings nie aufgefallen.

Also kam mir die Idee, zu untersuchen, welche Faktoren das Auftreten von Wirbelfrakturen nach Absetzen von Denosumab begünstigen und welche Faktoren diese Frakturen verhindern. Die Firma Amgen willigte ein, eine von der Industrie unabhängige Studie zu finanzieren, sofern diese die ganze Schweiz umfasste. So haben Prof. Olivier Lamy, Prof. Thierry Buclin, CHUV, Dr. Mohamed Faouzi, Unisanté CHUV, und ich die Studie zusammen aufgesetzt.

**Wodurch zeichnet sich die Durchführung der Studie aus?**

**Burckhardt:** Zuerst ging es darum, einen Online-Fragebogen zu kreieren, in den die an der Studie beteiligten Ärzte alle für uns interessanten Daten der Krankengeschichten ihrer Patientinnen eingeben sollten. Die Patientinnen erhielten aufgrund von Osteoporose für mindestens ein

Foto: z.V.g.



Prof. Peter Burckhardt

Jahr Denosumab, bevor die Therapie abgebrochen und sie für mindestens ein weiteres Jahr untersucht wurden. Das Besondere war, dass der gleiche Fragebogen dreimal – jeweils für die Periode vor, während und nach der Behandlung mit Denosumab – auszufüllen war.

## Mir kam die Idee, zu untersuchen, welche Faktoren das Auftreten von Wirbelfrakturen nach Absetzen von Denosumab begünstigen und welche Faktoren diese Frakturen verhindern.

Insgesamt konnten wir über 20 Osteoporosespezialisten aus der ganzen Schweiz dafür gewinnen, bei der Studie mitzumachen. So kamen aus insgesamt über 800 eingereichten Fragebögen die Daten von 797 Patientinnen zusammen, die wir statistisch auswerten konnten.

## Interessanterweise war die schützende Wirkung von Bisphosphonaten viel stärker ausgeprägt, wenn man sie nach der Behandlung mit Denosumab einsetzte.

### Was sind für Sie die wichtigsten Erkenntnisse aus der Studie?

**Burckhardt:** Zunächst beobachteten wir, was bereits aus der Literatur bekannt war: Vor der Behandlung mit Denosumab hatten die Patientinnen eine Wirbelfrakturinzidenz von 16,4 Prozent. Diese sank während der Behandlung auf 2,2 Prozent und stieg nach der Behandlung wieder auf 10,3 Prozent. Das Phänomen wurde bereits 2011 erklärt: Über zwei Jahre nach Absetzen von Denosumab steigt die Aktivität der Osteoklasten weit über den Ausgangswert («rebound phenomenon»), und dies für zwei Jahre. In dieser Zeit sinkt die Knochendichte, und das Risiko für Wirbelfrakturen steigt. Was uns nun interessierte, waren die Risiko- und protektiven Faktoren für Wirbelfrakturen

vor und nach der Behandlung und wie der Kliniker diese Faktoren erkennen und ausnutzen kann, um Frakturen zu vermeiden. Als Risikofaktoren konnten wir unter anderem eine Wirbelfraktur in der Anamnese, eine Hüftfraktur der Eltern und eine tiefe Knochendichte an der Hüfte während und nach der Behandlung identifizieren. Zudem waren auch erhöhte Knochenresorptionsmarker nach Absetzen der Behandlung mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert. Als schützende Faktoren stellten sich eine relativ hohe Knochendichte an der Hüfte, niedrige Knochenresorptionsmarker und vor allem eine Therapie mit Bisphosphonaten vor oder nach der Behandlung mit Denosumab heraus.

### Was bedeuten die Beobachtungen der Studie für den sequenziellen Einsatz von Denosumab und Bisphosphonaten?

**Burckhardt:** Interessanterweise war die schützende Wirkung von Bisphosphonaten viel stärker ausgeprägt, wenn man sie nach der Behandlung mit Denosumab einsetzte. Es machte also bei einer Gabe von Bisphosphonaten nach Denosumab gar keinen Unterschied, ob eine Patientin schon vorher Bisphosphonate erhalten hatte oder nicht. Dies war eine bedeutende Entdeckung, die zeigt, dass es nicht nötig ist, Patientinnen mit Bisphosphonaten vorzubehandeln, und dass Denosumab immer noch als First-Line-Treatment eingesetzt werden kann. Da die Knochendichte unter Denosumab deutlich steigt, kann man diese Behandlung jahrelang durchführen, wenn man das möchte. Wir können leichten Herzens in die Behandlung mit Denosumab einsteigen, denn wenn man die Patientin sechs Monate nach der letzten Spritze mit Bisphosphonaten behandelt, bleibt das Risiko für das Auftreten von Frakturen weiterhin gering. Dies ist eine praktische Schlussfolgerung der Studie, welche ich als sehr wertvoll erachte.

Text und Interview:  
Dr. sc. nat. Jennifer Keim,  
Redaktion: Dr. med. Christine Mücke

Dieser Bericht wird finanziell unterstützt von Amgen Switzerland AG, Rotkreuz.



Durch Scannen des QR-Codes gelangen Sie zu einem Video, in dem Prof. Burckhardt die wichtigsten Studienergebnisse anschaulich erklärt.

### Literatur:

1. 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):513-523.
2. Cummings SR et al.: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-65.
3. Ferrari S et al.: Further Nonvertebral Fracture Reduction Beyond 3 Years for Up to 10 Years of Denosumab Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(8):3450-3461.
4. Aktuelle Fachinformation Prolia® (Denosumab). [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). Stand: Januar 2021.
5. Meier C et al.: Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGO/ASCO). *Swiss Med Wkly.* 2017; 147:w14484.
6. Burckhardt P et al.: Fractures After Denosumab Discontinuation: A Retrospective Study of 797 Cases. *J Bone Miner Res.* 2021;10.1002/jbmr.4335.
7. McCloskey E et al.: The osteoporosis treatment gap in patients at risk of fracture in European primary care: a multi-country cross-sectional observational study. *Osteoporos Int.* 2020;1-9.
8. Ferrari S et al.: 2020 recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGO). *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20352.
9. Sözen T et al.: An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 2017; 4(1): 46-56.