



© Patricia Hofmeister / Dreamstime

Da Osteoporose eine chronische, nicht heilbare Erkrankung ist, könnte erwogen werden, Denosumab lebenslanglich zu verabreichen.

## Denosumab: «Es ist kompliziert ...»

**Rebound-Effekt** Denosumab führt in der Langzeitbehandlung der Osteoporose zu einem eindrücklichen Anstieg der Knochendichte, der nach Absetzen trotz Nachbehandlung mit Bisphosphonaten nur teilweise erhalten werden kann. Grund dafür ist ein Rebound-Effekt, der zeigt: Was einfach beginnt, kann kompliziert enden!

Dr. med. Judith Everts-Graber, Dr. med. Thomas Lehmann, Prof. Dr. med. Hansjörg Häuselmann

**D**enosumab ist ein monoklonaler Antikörper, der den von Osteoblasten synthetisierten RANK-Liganden bindet. Dadurch wird die Reifung, die Funktion und das Überleben der knochenresorbierenden Osteoklasten blockiert [1]. Denosumab führt klinisch zu einer schnellen und praktisch vollständigen Hemmung

der Knochenresorption, einer Zunahme der Knochendichte und einer verminderten Frakturhäufigkeit vorwiegend von Wirbelfrakturen bei postmenopausalen Frauen [2]. Denosumab zeigt in der Langzeitverwendung von bis zu zehn Jahren eine kontinuierliche Knochendichtezunahme an der Lendenwirbelsäule um circa 20% und an

der Hüfte zu rund 9% [3]. Jedoch kommt es nach Absetzen von Denosumab zu einer schnellen Reaktivierung der Osteoklasten mit unphysiologisch dynamischer Knochenresorption und in dieser Phase erhöhtem Risiko für Wirbelfrakturen [4, 5].

Dieser Rebound-Effekt entsteht in erster Linie durch eine Akkumulation unreifer Osteoklasten während der Behandlung mit Denosumab. Diese differenzieren nach dem Absetzen sekundär synchron weiter und fusionieren zu mehrkernigen Riesenzellen, welche wiederum den Knochen rasch resorbieren [6]. Ein erhöhtes RANKL/Osteoprotegerin-Verhältnis, das die Knochenresorption durch die Kopplung von Osteoblasten und Osteoklasten zusätzlich stimuliert [7], gilt als weitere mögliche Hypothese, die den Rebound-Effekt begründen könnte. Letztendlich ist der genaue Pathomechanismus aber bis heute nicht vollständig geklärt.

### Management des Rebound-Effekts nach Denosumab

Zur Verhinderung oder zumindest Abschwächung dieses Rebound-Effekts nach Absetzen von Denosumab wird der Einsatz von Bisphosphonaten empfohlen, wobei Zoledronat, sechs Monate nach der letzten Denosumab-Spritze verabreicht, aktuell das am besten untersuchte Medikament in dieser Situation ist [8-10]. Leider gelingt es nicht bei allen Patientinnen und Patienten mit Denosumab, diesen Rebound-Effekt suffizient zu verhindern. Insbesondere Personen nach Langzeitbehandlung von über drei Jahren haben nach Absetzen von Denosumab und Umstellung auf eine Bisphosphonattherapie ein erhöhtes Risiko für einen Knochendichteverlust und, wenn auch seltener, für Wirbelfrakturen [11, 12]. Im klinischen Alltag versucht man mit repetitiver Bestimmung der Knochenmarker (Beta-Cross-Laps oder P1NP) den Rebound-Effekt frühzeitig zu erkennen und diesem mit allenfalls mehreren Zoledronat-Infusionen innerhalb eines Jahres entgegenzuwirken, was oft aber leider nicht immer gelingt [13]. Zwar wird ein Monitoring mit wiederholter Bestimmung der Knochenumbau-Parameter zurzeit empfohlen, aber die Evidenz dieser Massnahme ist noch nicht belegt [14].

### Denosumab «lebenslang»?

Da Osteoporose eine chronische, nicht heilbare Erkrankung ist, könnte erwogen werden, Denosumab lebenslanglich zu verabreichen [15]. Dies wäre eine pragmatische Lösung, die Rebound-Problematik zu umgehen. Dagegen spricht, dass für Denosumab bisher lediglich Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für zehn Jahre vorliegen, nicht länger [3]. Von den Bisphosphonaten wissen wir, dass das Risiko seltener schwerer Nebenwirkungen (atypische Femurfrakturen) mit einer Behandlungsdauer von mehr als acht Jahren exponentiell zunimmt [16]. Ob dies auch auf Denosumab, bzw. einer sequentiellen Therapie mit Bisphosphonaten und Denosumab, zutrifft, ist zurzeit noch unklar [17]. Zudem ist bekannt, dass Denosumab nicht zu einer zusätzlichen Frakturdektion führt, wenn der T-Score an der Hüfte einen Wert von  $-1.5$  SD übersteigt [18]. Es wäre demnach aus Kosteneffizienzgründen nicht ganz unbedenklich, in dieser Situation Denosumab jahrelang weiter zu applizieren, da Bisphosphonate deutlich günstiger

sind. Bei betagten Personen, insbesondere wenn die Lebenserwartung die bisher untersuchte Therapiedauer von Denosumab von zehn Jahren nicht wesentlich übersteigt, ist «Denosumab lebenslang» aber eine gute Option, vorausgesetzt, dass eine strikte Therapieadhärenz gewährleistet ist. Das Verschieben oder Auslassen einer Dosis von Denosumab ist - analog zum Rebound-Effekt nach Absetzen - mit einem erhöhten Risiko für einen Knochendichteverlust und Wirbelfrakturen verbunden [19].

### Die Wichtigkeit von klinischen Registerdaten

Abschliessend stellen wir fest, dass grosse randomisierte Zulassungsstudien wie bei Denosumab zwar spektakuläre Erfolge dokumentieren, im klinischen Alltag unter der Langzeitanwendung bisweilen aber Komplikationen auftreten, die initial unterschätzt wurden.

In Zukunft sollten wir deshalb nicht nur die Resultate der randomisierten Studien beachten, sondern von der Industrie unabhängige, robuste Langzeitdaten aus dem klinischen Alltag gewinnen, die insbesondere sequentielle Therapien mit verschiedenen Medikamenten dokumentieren. Ausserdem sind «Real-World» Daten wichtig, um die Wirksamkeit und Sicherheit neuer Medikamente bei multimorbiden und gebrechlichen Individuen zu untersuchen, die bei randomisiert-kontrollierten Studien untervertreten sind [20]. Das schweizweite Osteoporose-Register, das die Osteoporose-Plattform der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie vor mehreren Jahren gegründet hat, hat sich genau diese Aufgabe zum Ziel gesetzt.

### Korrespondenz

judith.everts[at]hin.ch



### Literatur

Vollständige Literaturliste unter [www.saez.ch](http://www.saez.ch) oder via QR-Code



#### Dr. med. Judith Everts-Graber

Klinisch tätige Rheumatologin in einer Gruppenpraxis in Bern. Daneben forscht sie in Zusammenarbeit mit der Universität Bern im Gebiet der Osteoporose.



#### Prof. Dr. med. H. J. Häuselmann

Freischaffender Rheumatologe in Zürich und Präsident der Osteoporose-Plattform der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie.



#### Dr. med. Thomas Lehmann

Rheumatologe und Gründer von OsteoRheuma Bern, wo er seit über 20 Jahren Personen mit Osteoporose betreut.