Weiterbehandlung nach Denosumab

Vorbemerkungen:

- Denosumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den RANK-Liganden, der die Reifung, Differenzierung und das Überleben der Osteoklasten hemmt. Er ist die stärkste antiresorptive Substanz, die zur Behandlung der Osteoporose zugelassen ist.
- Unter einer Bisphosphonat-Therapie ist der Knochendichtezuwachs limitiert: nach 3-5 Jahren entsteht ein Plateau, d.h. die Knochendichte steigt auch unter fortgesetzter Therapie nicht weiter an. Im Gegensatz zu den Bisphosphonaten führt eine Behandlung mit Denosumab zu einer kontinuierlichen Knochendichtezunahme sowohl an der Lendenwirbelsäule wie auch an der Hüfte bis zu 10 Jahren.
- Wiederum im Gegensatz zu den Bisphosphonaten entsteht nach Absetzen von Denosumab ohne Nachbehandlung ein Rebound der Osteoklasten. Diese pathologisch gesteigerte Osteoklastenaktivität führt zu einer starken Knochenresorption mit komplettem Verlust der gewonnenen Knochendichte innerhalb weniger Monate, welche multiple spontane Wirbelfrakturen begünstigt.
- **Das strikte Einhalten der halbjährlichen Denosumab-Injektionen ist deshalb unerlässlich. Zudem darf Denosumab NIE ohne Nachbehandlung abgesetzt werden**. Ausnahme: Eine einmalige Denosumab-Injektion erzeugt noch keinen Rebound.
- Die Nachbehandlung einer längerdauernden Denosumab-Therapie sollte mit Zoledronat erfolgen (am besten untersucht). Alendronat und Risedronat sowie SERM's sind wegen des Risikos einer ungenügenden Adhärenz oder Resorption suboptimal; Ibandronat hat sich als zu wenig potent erwiesen. Die Evidenz zur optimalen Nachbehandlung ist jedoch schwach.

Vorgehen:

Wann Umstellung auf Bisphosphonate erwägen:

- Frakturfreiheit und
- Adäquater Anstieg der Knochendichte in den Bereich Osteopenie. Ideal: T-score > -1.5 SD
- Keine Kontraindikation für Bisphosphonate (d.h. Kreatinin-Clearance > 35ml/min)

Dauer der Behandlung ≤ 2 Jahre

- Zoledronat 5mg iv 6 Monate nach letzter Denosumab-Applikation
- Bestimmung der Marker 3 und 6 Monate nach Zoledronat erwägen (v.a. bei Risiko für starken Rebound, siehe unten) [1,2]
- DXA-Messung 12-18 Monate nach der ersten Zoledronat Infusion, Weiterführung Zoledronat bei signifikantem BMD-Verlust

Dauer der Behandlung > 2 Jahre

- Zoledronat 5mg iv 6 UND 9 Monate nach der letzten Denosumab-Applikation [1]
- DXA-Messung 12 Monate nach der ersten Zoledronat-Infusion plus Bestimmung von CTX oder P1NP [1]
- Falls Umbauwerte im oberen Normbereich/erhöht und signifikanter BMD-Verlust: Nochmals Zoledronat oder andere Bisphosphonate [2]

1) keine Pflichtleistung der Krankenkasse
2) Erhöhte Marker: CTX oder P1NP im oberen Drittel des (postmenopausalen) Normbereichs oder darüber. CTX-Bestimmung ist im Rebound besser untersucht und steigt wahrscheinlich früher an, aber P1NP ist als Alternative auch möglich.

Was ist über den Rebound klinisch bekannt:

- Trotz Nachbehandlung mit Zoledronat (auch mehrerer Zoledronat-Infusionen innerhalb eines Jahres) kommt es bei vielen Patienten zu einem Verlust der Knochendichte (im Schnitt ein Drittel bis zur Hälfte der gewonnenen Knochendichte). Rebound-Wirbelfrakturen sind bei einer korrekten Nachbehandlung selten.
- Risikofaktoren für einen ausgeprägten Knochendichteverlust nach Umstellung auf Bisphosphonate sind:
  - **Lange Behandlungsdauer (>3 Jahre)**
  - **Jüngeres Alter** (unter 70 Jahre), insbesondere perimenopausale und früh-postmenopausale Frauen
  - Erhöhte Knochenumbauwerte VOR Denosumab und NACH Denosumab
  - Keine vorgängige Bisphosphonatbehandlung
  - Tiefer Body Mass Index

Merke: Nach 12-24 Monaten ist der Rebound in der Regel abgeklungen. Anschliessende Weiterbehandlung gemäss individuellem Frakturrisiko

Allgemeine Empfehlungen zu Denosumab

- Bevor man eine Behandlung mit Denosumab beginnt, sollte man sich überlegen, wie lange diese eingesetzt und wie sie wieder abgesetzt wird. Insbesondere bei jüngeren Patienten (d.h. unter 70 Jahren) ist eine lebenslange Verabreichung unrealistisch. Bei jüngeren Patienten mit sehr tiefer Knochendichte und hohem Frakturrisiko ist eine sequentielle, primär osteoanabole Therapie gegenüber Denosumab zu bevorzugen.

- Bei Personen mit eingeschränkter Lebenserwartung (<10 Jahre) kann Denosumab lebenslang und ohne osteodensitometrische Verlaufskontrollen eingesetzt werden. Hier ist aber ausgesprochen wichtig, die Adhärenz sicherzustellen (Gespräch mit Patienten / Angehörigen, Information an Hausarzt oder Heimarzt etc).