

Cases

Herausforderungen für die Praxis



Welcher Weg ist der Richtige?

Fallvignette: 56-jährige Frau

- 49 Jahre: Radiusfraktur (Sturz)
- 51 Jahre: Insuffizienzfrakturen Tibia, Talus, Os naviculare
- CT-Thorax: Impressionen Deckplatten BWK 4,7, 8, 9 und LWK1

- Risikofaktoren:
 - Menopause (49. LJ), BMI 18.6 kg/m², Rheumatoide Arthritis
 - St.n.Kortikosteroiden

- DXA: T-Score **LWS -4.5**, Hüfte -2.6, TBS 1.135
- Labor: Ca, TSH, Tryptase und Eiweisselektrophorese normal

- Therapie: Alendronat, Kalzium und Vitamin D3

Fallvignette: 56-jährige Frau

- Ca. 2 Jahre später
- CT-Thorax: Zufallsbefund Impressionen Deckplatten BWK 4,7, 8, 9 und LWK1 -> Patientin erinnert sich an Treppensturz
- DXA T-Score LWS -4.3 (+ 5.5 %), Hüfte -2.4 (+3.9%)
- Labor alkalische Phosphatase 141 U/l, CTX 0.38 ng/ml
- Therapie Zoledronat-Infusion

Fallvignette: 56-jährige Frau

- 1 Jahr später
- Neue Frakturen beim Bücken: LWK 3 und 4
- DXA T-Score LWS -4.1, Hüfte -2.4
- Therapie: Zoledronat weiter 2 Jahre

- Ca. 1 Jahr später Fraktur LWK5 beim Schuhe binden

- DXA T-Score LWS -4.1, Hüfte -2.4, TBS 1.301

- Therapie: Romosozumab seither (10 Monate)

- Frühere osteoanabole Therapie?

Fallvignette: 56-jährige Frau

- DXA (nach ca. 6 Monaten) T-Score LWS -2.8, Hüfte -2.3
- Wirklicher Zuwachs durch Romosozumab?
- -> nur LWK 2 verwertbar ! (Frakturen)
- anderes DXA-Gerät: GE vs. Hologic (Δ LWS bis zu 15%)
- Noch etwas:

Klinische Chemie							
CRP	< 0,6	< 0,6	<0,6	<0,6		mg/L	<5
Calcium	2,25	2,35	2,41	2,43	2,37	mmol/L	2.15 - 2.55
Calcium korrigiert	2,19 ↓	2,28	2,29	2,35	2,24	mmol/l	2.2-2.65
Magnesium	0,92	0,88	0,90	0,90	0,92	mmol/L	0.66 - 1.07
Phosphor	1,25	1,46 ↑	1,45	1,49 ↑	1,20	mmol/L	0.87-1.45
Alk. Phosphatase	97	97	62	104		U/L	35-105
Kreatinin	51	52	52	47		μmol/L	45-84
eGFR CKD-EPI	106	105	104	107		ml/min/1.73m ²	>90
Harnstoff	7,74	11,60 ↑	8,30	11,60 ↑		mmol/L	<8.3
Cystatin C	0,77	0,75	0,75	0,76	0,71	mg/l	0.48-0.82
eGFR-cys CKD-EPI					105	ml/min/1.73m ²	>90
Natrium	128 ↓		132 ↓	132 ↓	132 ↓	mmol/L	135 - 148
Kalium	4,7		4,6		4,5	mmol/L	3,8 - 5,1

- **SIADH mit chronischer Hyponatriämie**

Hyponatriämie und Knochen

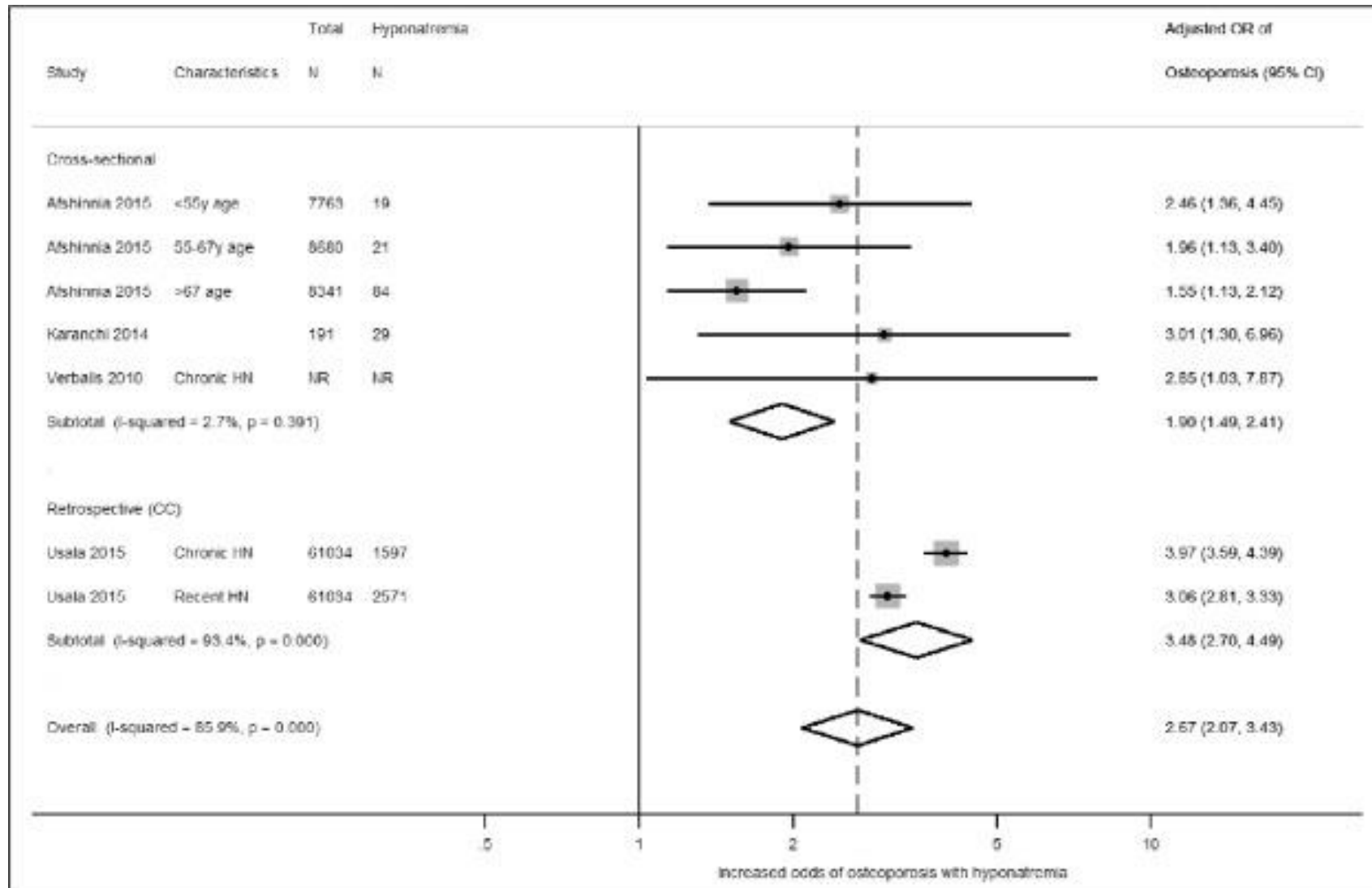


- Na < 135 mmol/l
- Rotterdam Studie 2011 (prospektiv, N 5208, 7.7 % Hypo-Na) :
- Wirbelkörper-Fx OR 1.78
- Nicht-vertebrale Fx OR 1.39
- Unabhängig von der Knochendichte (BMD) und Stürzen

Hyponatriämie und Knochen

- Grosse US- Health Care System 2015 (N = 30 517):
 - Osteoporose OR 3.97
 - Frakturen OR 4.61
- MrOS-Study 2015; 5122 Männer, Follow up bis 9 J. :
 - Hüftfrakturen OR 3.07
 - Wirbelkörperfrakturen OR 3.00
- adjustiert nach Stürzen und BMD
- Ausgeprägter bei tiefem Na und länger vorbestehend

Hyponatriämie und Osteoporose



Hyponatriämie und Knochen; Tierstudien

chronic hyponatremia induced marked bone loss in rats



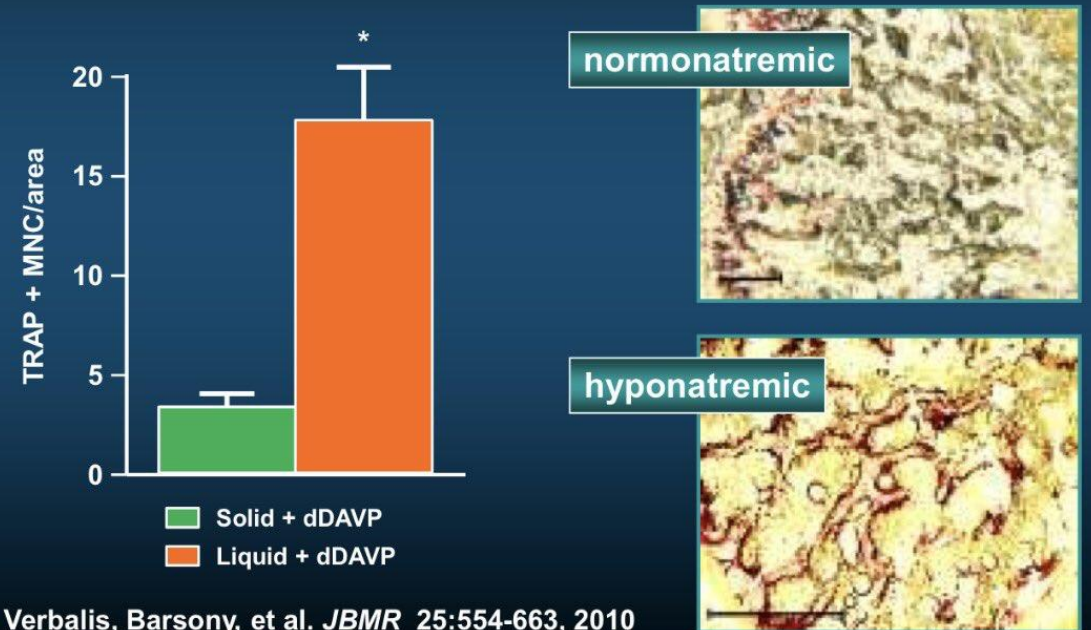
normonatremic
[Na⁺] = 140



hyponatremic
[Na⁺] = 115

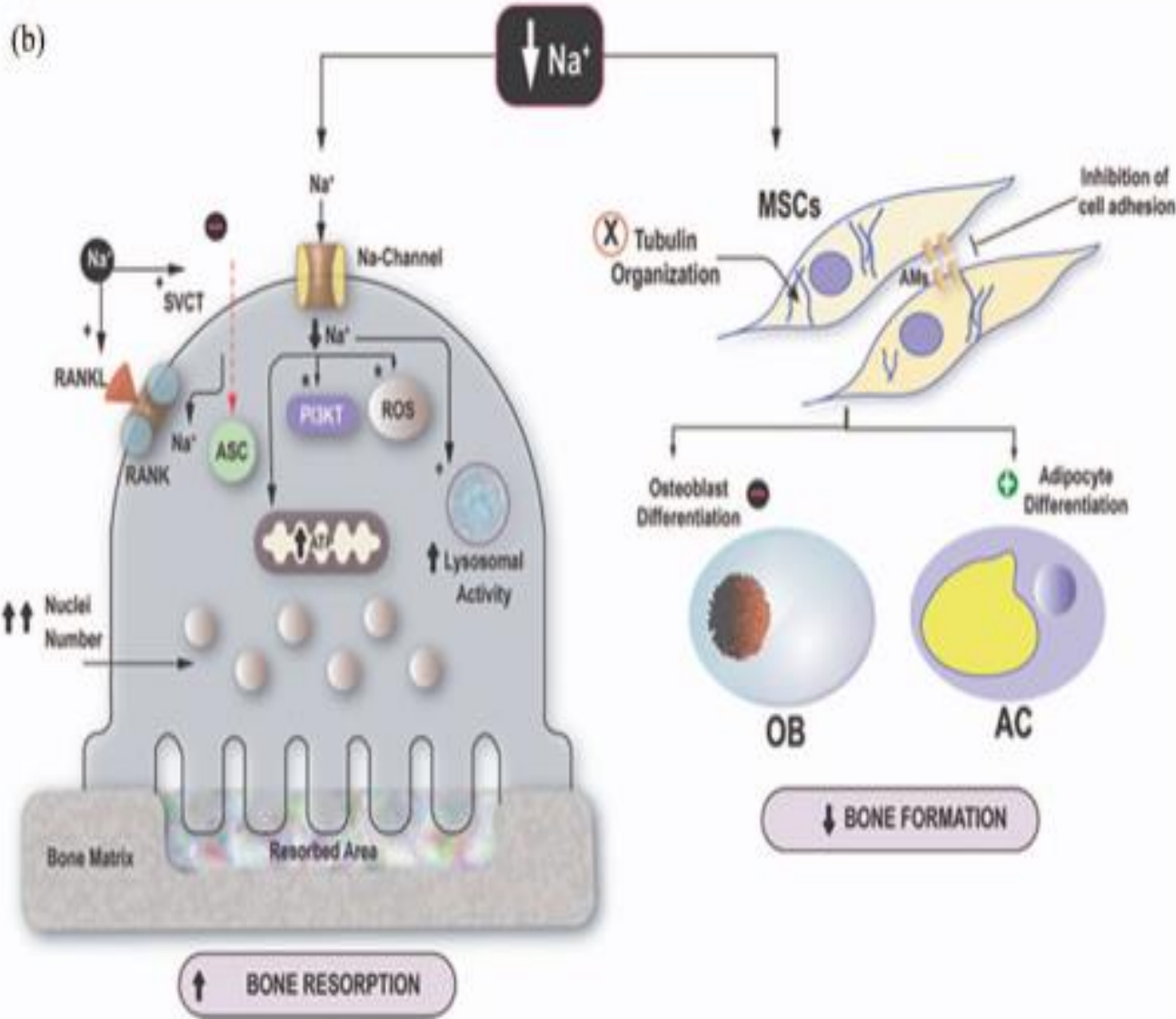
Verbalis, Barsony, et al. *JBMR* 25:554-663, 2010

hyponatremia induces a 5-fold increase in osteoclasts compared to normonatremic controls by TRAP staining



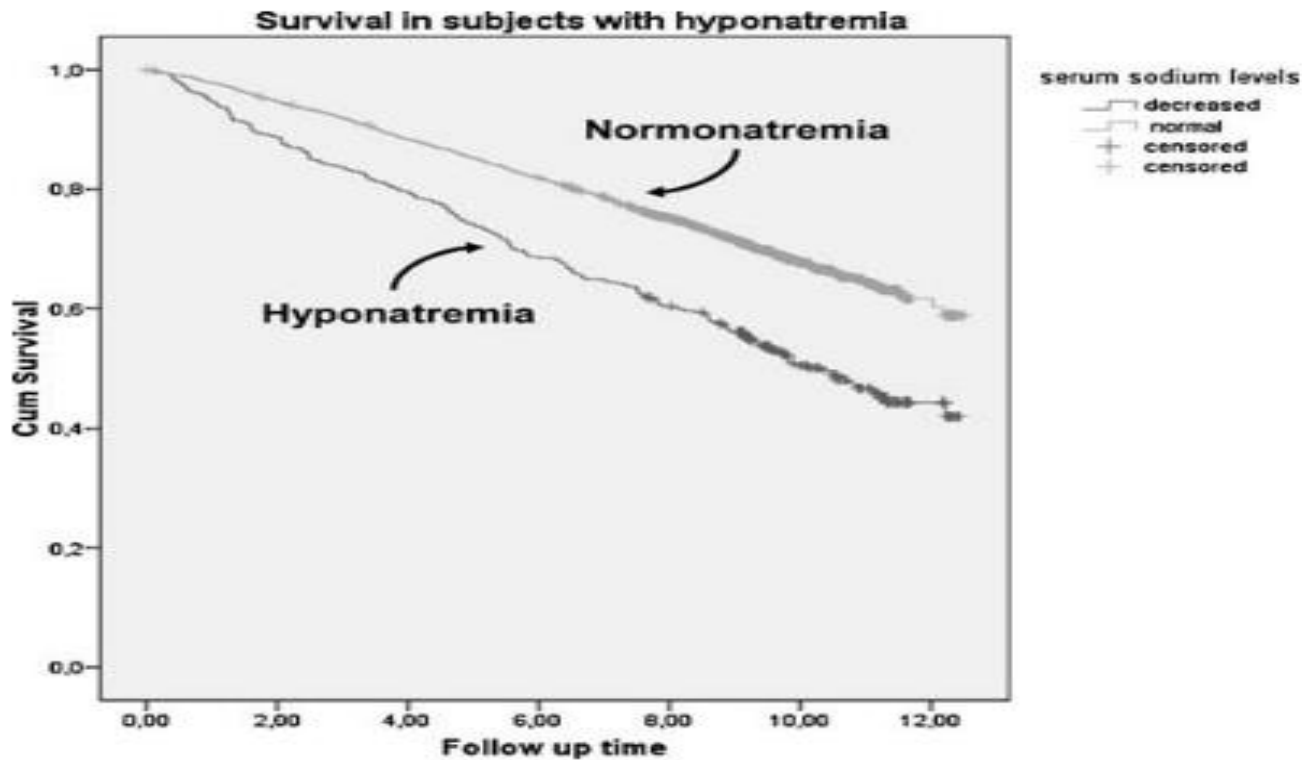
Verbalis, Barsony, et al. *JBMR* 25:554-663, 2010

Pathophysiologie



- 1/3 des Gesamt-Natriums im Skelett → Na- Homöostase
- Tiefes Natrium extrazellulär →
- Aktivierung RANKL
- Osteoklasten: Zahl, Reifung ↑
- Osteoblasten- Differenzierung ↓
- Osteokalzin , P1NP ↓

Hyponatriämie; weitere Auswirkungen



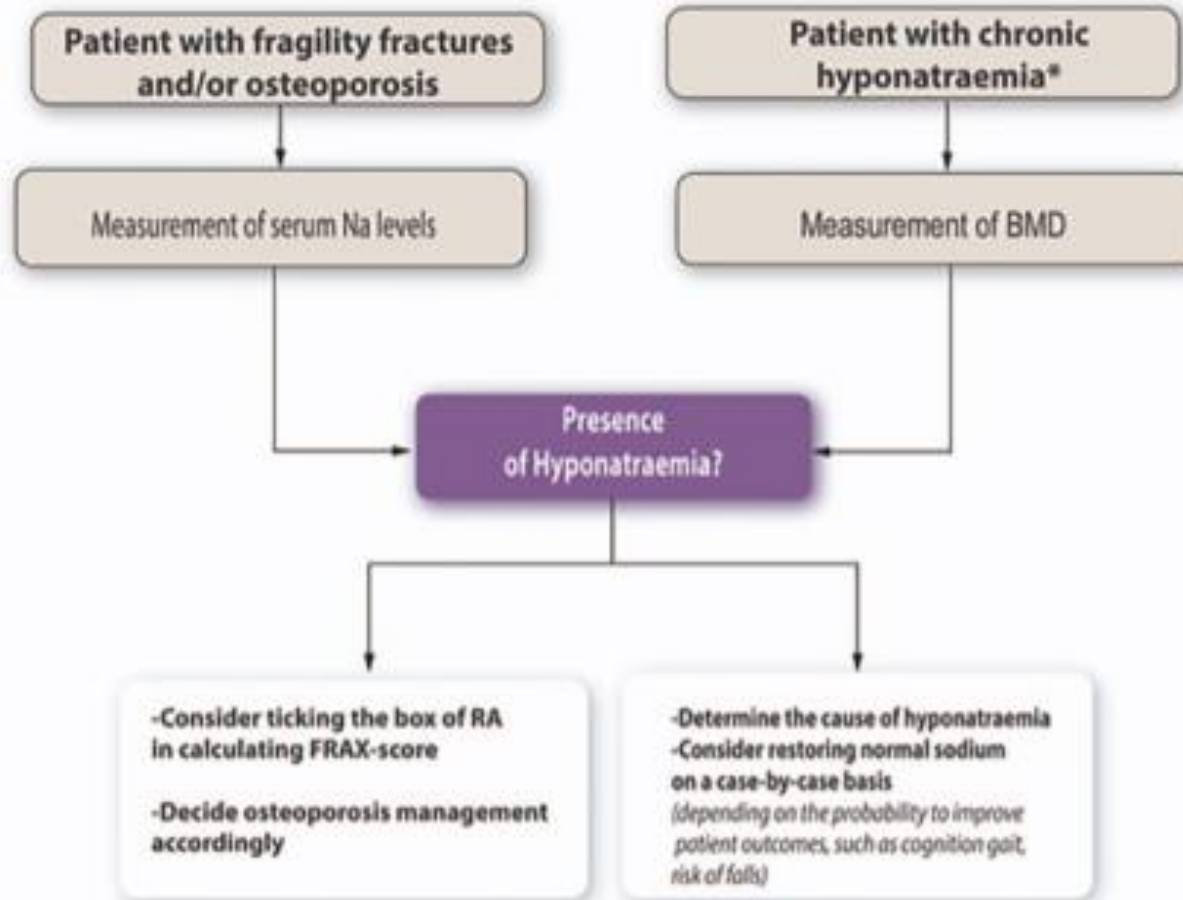
- Gesamtmortalität
- Gangstörungen:
- Geschwindigkeit
- Gangsicherheit, Stürze;
- -> a OR 67 !
- Neurokognitive Defizite
- Aufmerksamkeit
- Gedächtnis, Reaktionszeit
- -> Besserung nach Korrektur

OR 1.21



- Unsere Patientin: SIADH (früher Anorexie?)
- Schlechteres Ansprechen von Bisphosphonaten?
- Keine Daten zu Korrektur der Hyponatriämie, Frakturen, BMD
- ABER: ↑P1NP nach Korrektur; Marker der Osteoblasten-Aktivität
- -> Messung des Natriums bei Osteoporose, Frakturen (CHF 2.30)
- -> auch milde chronische Hyponatriämie ist nicht asymptomatisch!

Möglicher Abklärungs-Algorithmus



*Defined as serum sodium < 135 mmol/l
in two occasions separated by a minimum 6-month interval

Fallvignette: 90-jährige Frau

- 2013 : atraumatische Fraktur des LWK 1 -> Vertebra plana
- mit Beteiligung der Hinterkante
- Dekompression Th12/L1
- Spondylodese Th 12 – L2 mit Zementaugmentierten Schrauben

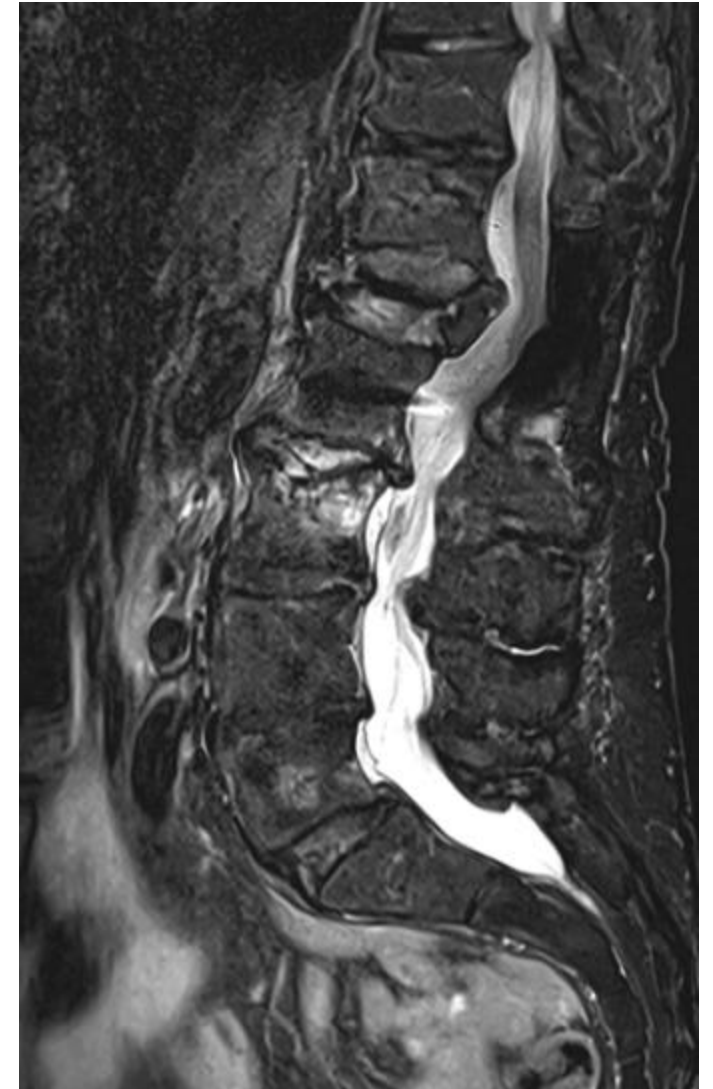


Fallvignette: 90-jährige Frau

- Ausser Menopause keine bekannten Risikofaktoren
- Behandlung seit 2013: Denosumab alle 6 Monate
- DXA 2016:
- T-Score LWS nicht verwertbar: Spondylodese und LWK 1-Fraktur
- T-Score Hüfte Schenkelhals -3.3; T-Score Radius – 3.6, TBS LWS 1.29
- Kein Zoledronat wegen Niereninsuffizienz (einmalig GFR 35 ml/min)
- -> Denosumab weiter

Fallvignette: 90-jährige Frau

- 2024: Erneute Zunahme der Rückenschmerzen
- MRI LWS: neu Impression Deckplatte LWK 3
- unter laufender Denosumab-Therapie
- DXA 2024:
- T-Score Hüfte -2.6
- T-Score Radius -3.5, LWS nicht verwertbar



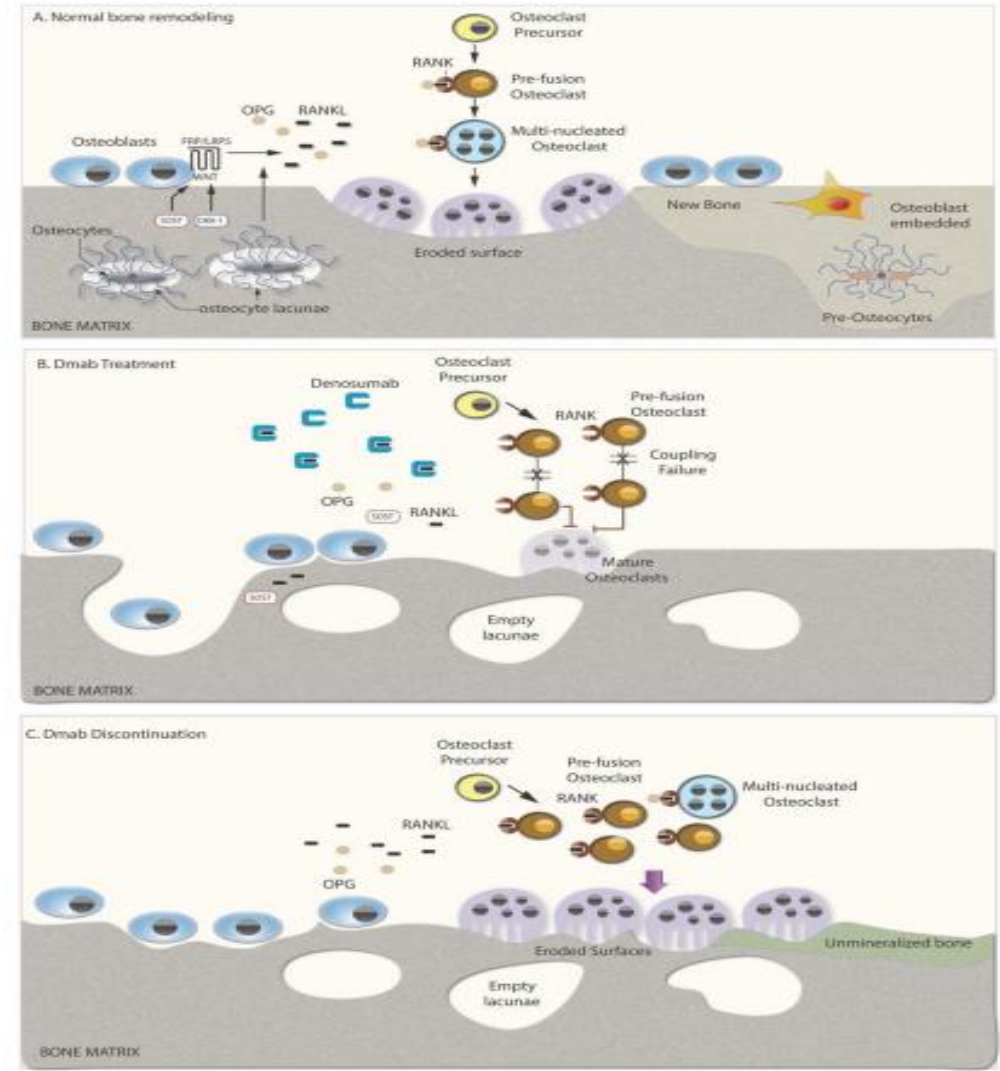
Wie weiter?

- A) Denosumab weiter ? 10 Jahre Behandlung..
- B) Denosumab Stop -> Bisphosphonat ?
- C) Denosumab Stop -> osteoanabole Therapie?
 - -> Teriparatide ?
 - -> Romosozumab ?
- D) Oder Denosumab kombiniert mit Teriparatide ? Oder mit Romosozumab?



Rebound nach Denosumab

- Stop Denosumab ohne Folge-Therapie
- Osteoklastogenese \uparrow
- -> Knochen Turn over $\uparrow\uparrow$
- -> Verlust Knochenmasse
- - > spontane Wirbelkörper-Frakturen
- -> bis 16 % nach 2 Jahren Therapie



Anastasilakis et al. 2020 ; Cosman et al. JBMR 2022

Discontinuing Denosumab: Can It Be Done Safely? A Review of the Literature

Summary of Recommendations Regarding the Discontinuation of Denosumab

If long-term denosumab is stopped, patients should be transitioned to a bisphosphonate, with either

- a single-dose of zoledronic acid 6 months from the last denosumab dose, or
- a short course (at least 1 year) of oral alendronate

Monitor serum CTX and BMD and redose if CTX is persistently elevated or if BMD shows a significant decline

CTX < 0.280 ug/l

Endocrine Society 2019 Osteoporosis Guideline
Tsourdi et al. J Clin Endocrinol Metab 2020
Tan W, Tan L. J Endocrinol Metab 2022

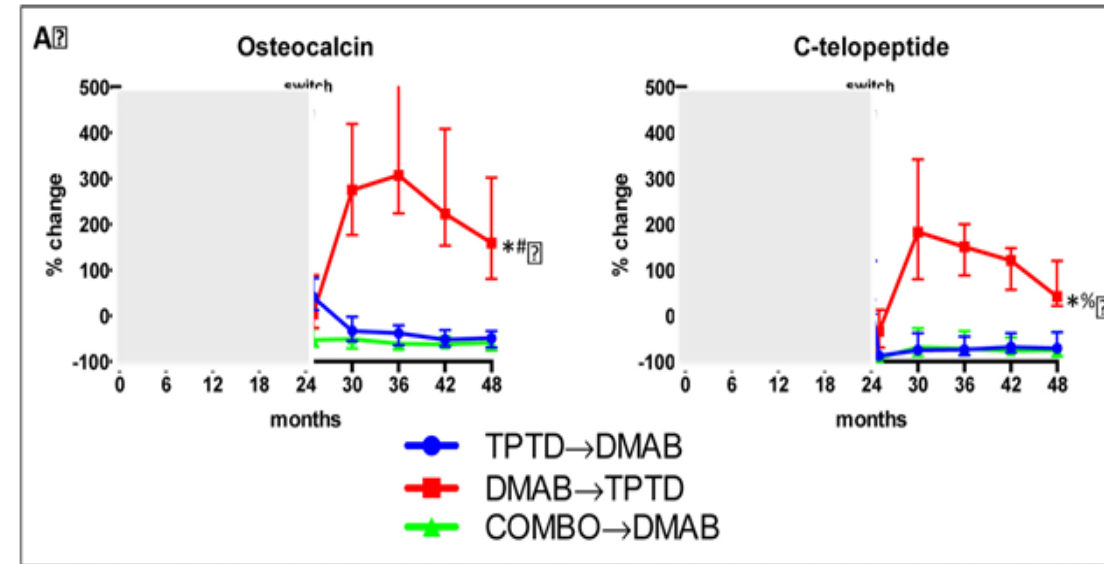
Wie weiter?

- A) Denosumab weiter ? 10 Jahre Behandlung..
- B) Denosumab Stop -> Bisphosphonat ?
- C) Denosumab Stop -> osteoanabole Therapie?
 - -> Teriparatide ?
 - -> Romosozumab ?
- D) Oder Denosumab kombiniert mit Teriparatide ? Oder mit Romosozumab?



Teriparatide nach Denosumab ?

- Aktivierung der Remodelling Einheiten
- Anstieg der Formation **und** der Resorption
- Knochenverlust : v.a. Femur, Radius

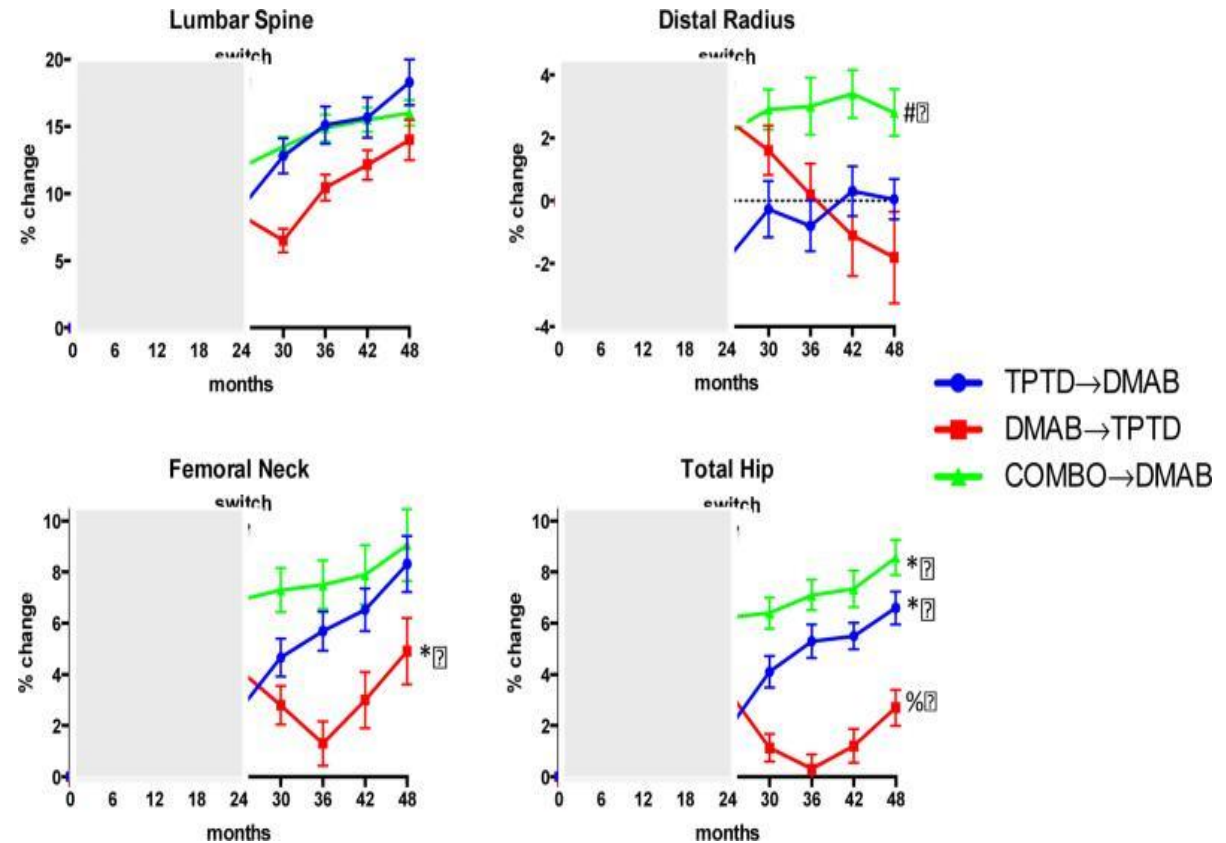


Leder et al 2015



Teriparatide mit Denosumab ?

- DATA –Switch-Studie :
- Zuwachs Knochendichte grösser bei Kombination als einzelne Substanz
- Ausgeprägter am kortikalen Knochen
- pqCT-Daten: mehr Zuwachs an Tibia und Radius, verbesserte Mikroarchitektur
- ABER: Therapie-naive Patienten

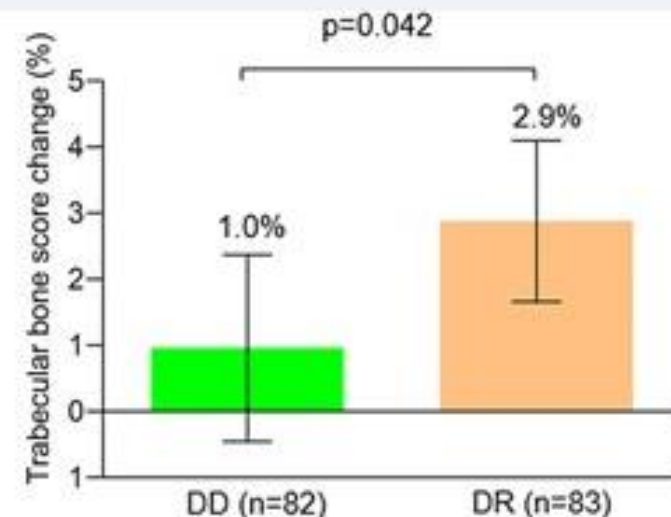
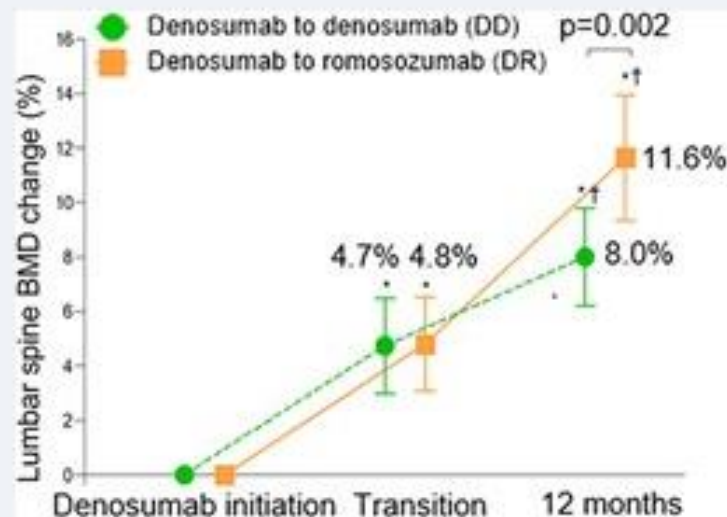


Wie weiter?

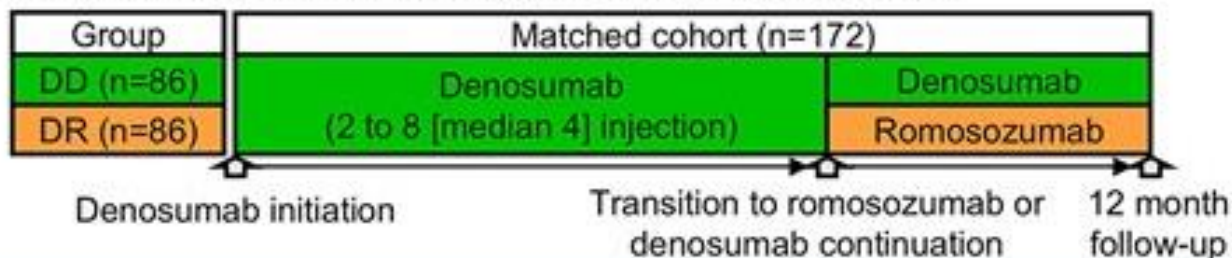
- A) Denosumab weiter ? 10 Jahre Behandlung..
- B) Denosumab Stop -> Bisphosphonat ?
- C) Denosumab Stop -> osteoanabole Therapie?
- -> Teriparatide ?
- -> Denosumab kombiniert mit Teriparatide ?
-
- -> Romosozumab ?



Romosozumab following denosumab improves lumbar spine bone mineral density and trabecular bone score greater than denosumab continuation in postmenopausal women

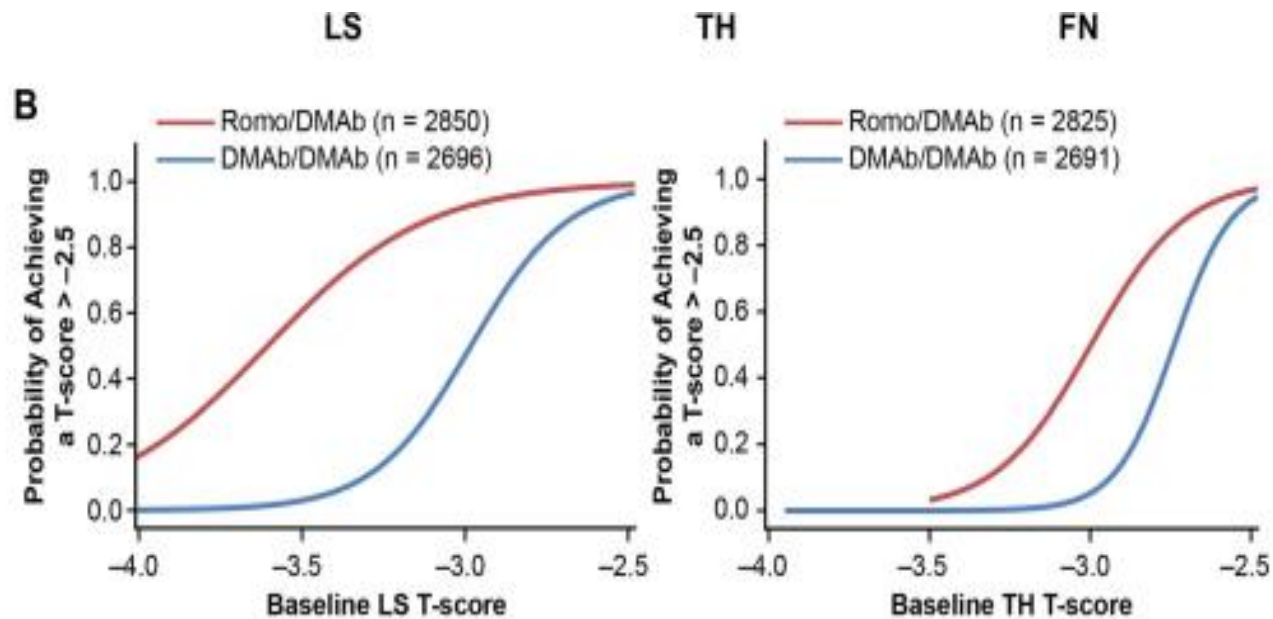


- * p<0.05 vs. denosumab initiation
- † p<0.05 vs. transition
- ◆ Femoral neck and total hip BMD did not show significant difference between two groups.



Romozosumab followed by denosumab versus denosumab only: a post hoc analysis of FRAME and FRAME extension

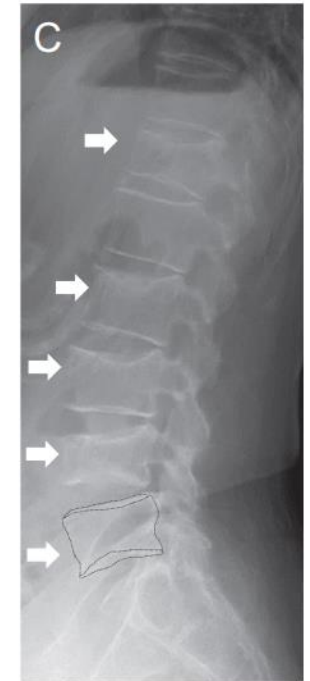
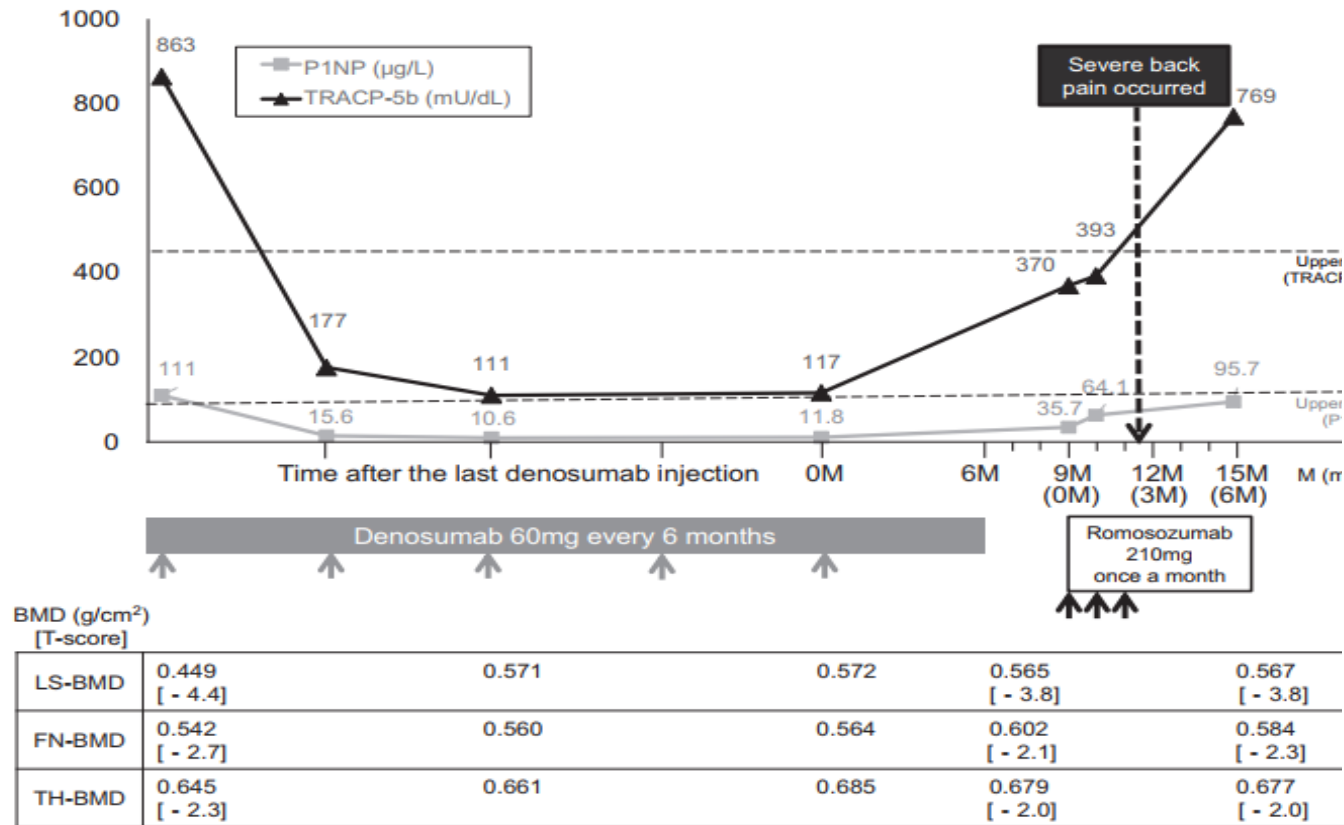
Felicia Cosman^{1,*}, Mary Oates², Donald Betah², Jen Timoshanko³, Zhenxun Wang², Serge Ferrari⁴, Michael R. McClung⁵



- Romo -> Den vs. Den -> Den
- Grössere Wahrscheinlichkeit, einen T-Score > -2.5 zu erreichen
- Aber: Therapie-naive Patienten!

Romosozumab nach Denosumab

- **BMD** ↓ nach 3 J : **Switch Denosumab -> Romosozumab**
- **-> Auftreten von Wirbelkörper-Frakturen ca 3 Monate nach Stop Den**



Romosozumab added to ongoing denosumab in postmenopausal osteoporosis, a prospective observational study

Giovanni Adami*, Elisa Pedrollo, Maurizio Rossini, Angelo Fassio, Vania Braga, Emma Pasetto, Francesco Pollastri, Camilla Benini, Ombretta Viapiana, Davide Gatti

- **6 Monate prospektiv, Beobachtung (keine Randomisierung)**
- **Schwere postmenopausale Osteoporose : 90 – 100 % mit Fx**
- **FRAX 10% Y % Fx-Risiko: 31 – 36%**

- **1. Therapie- naiv; Romosozumab alleine (N = 19)**
- **2. Denosumab > 2 Jahre und + Romosozumab (N = 11)**
- **3. Denosumab > 2 Jahre -> weiter (N = 22)**

Romosozumab mit Denosumab

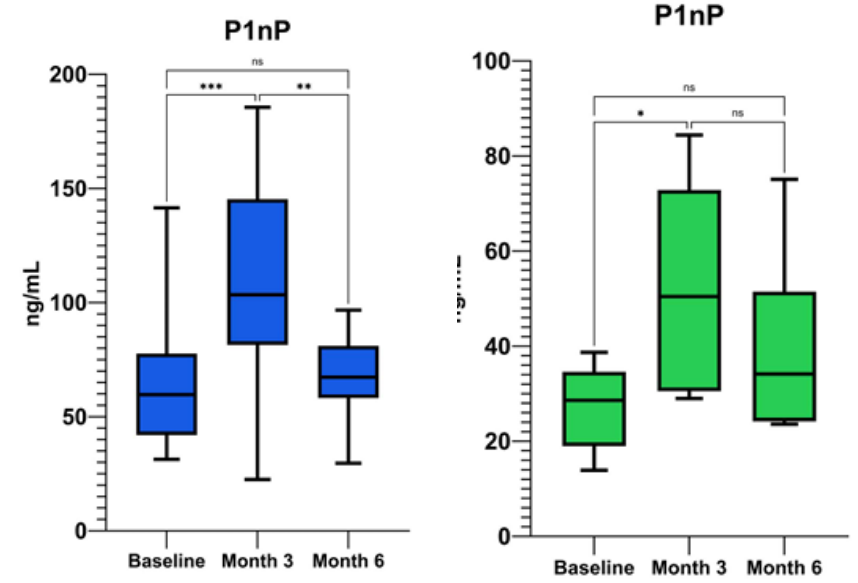
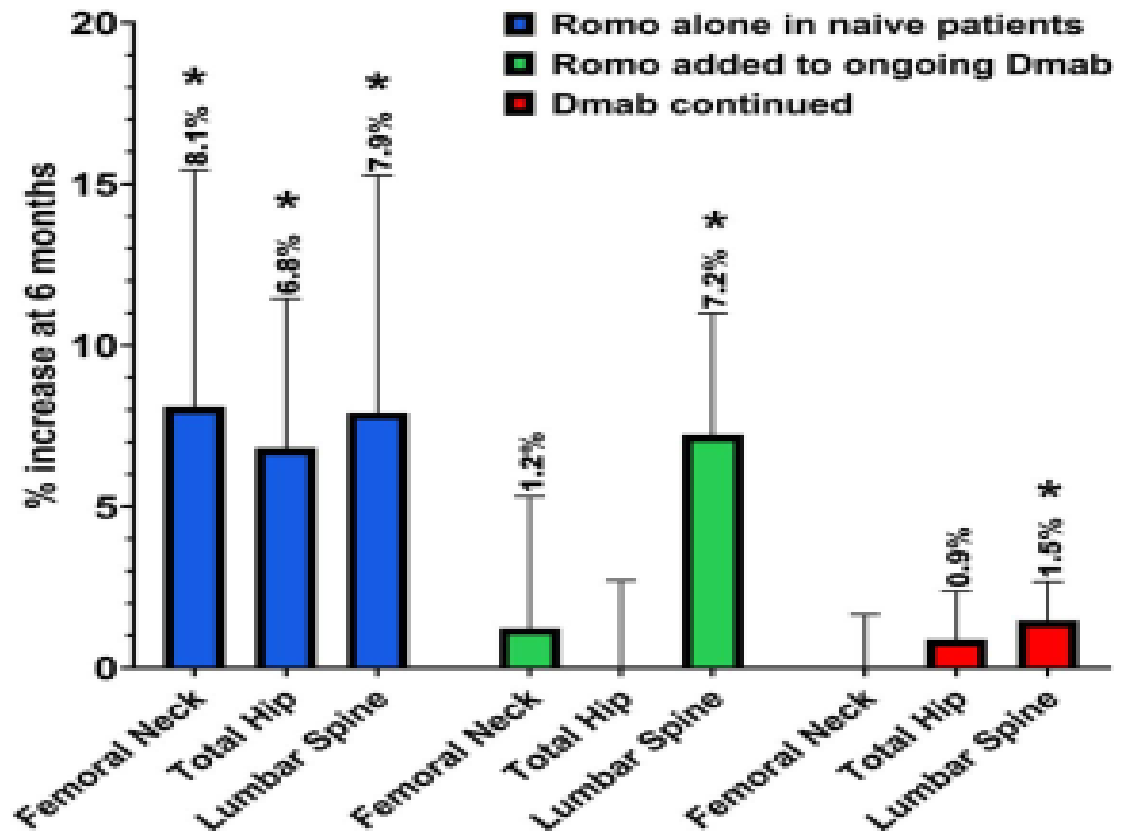


Figure 1. BMD percent change after 6 months of romosozumab treatment alone in naïve patients, romosozumab added to ongoing denosumab or continued denosumab. Romo, romosozumab; Dmab, denosumab; **P*-value < 0.01 vs baseline; for between-groups comparison, see the text.

Early administration of romosozumab prevents rebound of bone resorption related to denosumab withdrawal in fractured post-menopausal women: a real-world prospective study

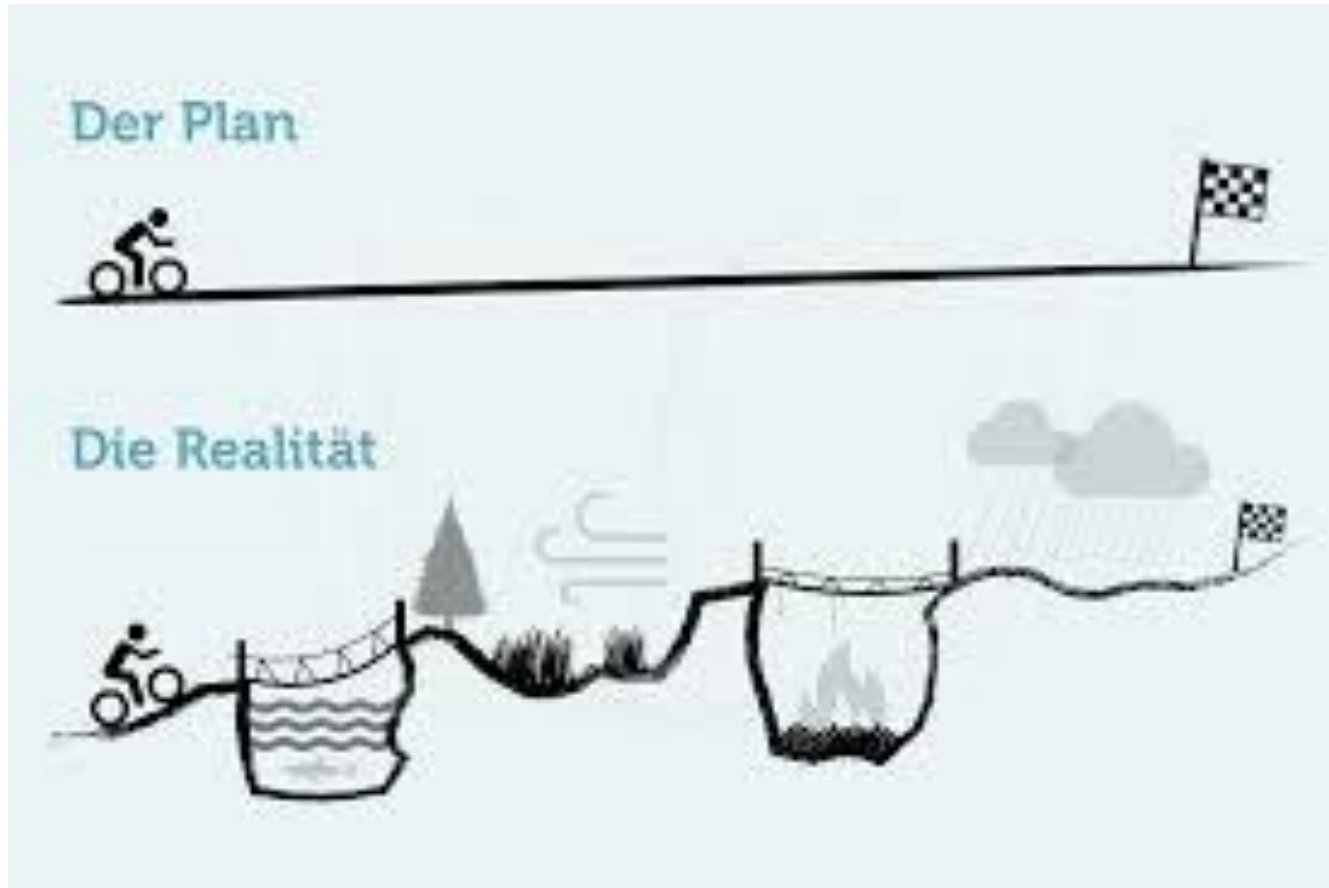
- Romosozumab: 3 Monate nach der letzten Denosumab-Gabe
- Weniger CTX-Anstieg weniger Rebound nach Denosumab als nach 6 Monaten
- Monitorisierung der Marker (CTX) -> bei Anstieg Zoledronat (?)
- Noch viele offene Fragen

Unsere 90-jährige Patientin

- Unsicherheit über Therapie-Dauer > 10 Jahre
- Berücksichtigung Alter (Lebenserwartung..)
- Tiefes Risiko für Komplikationen auch bei Langzeit-Denosumab
- Gute Verträglichkeit, „praktisch“
-
- Aber wenig BMD-Zuwachs gemessen und Frakturen!

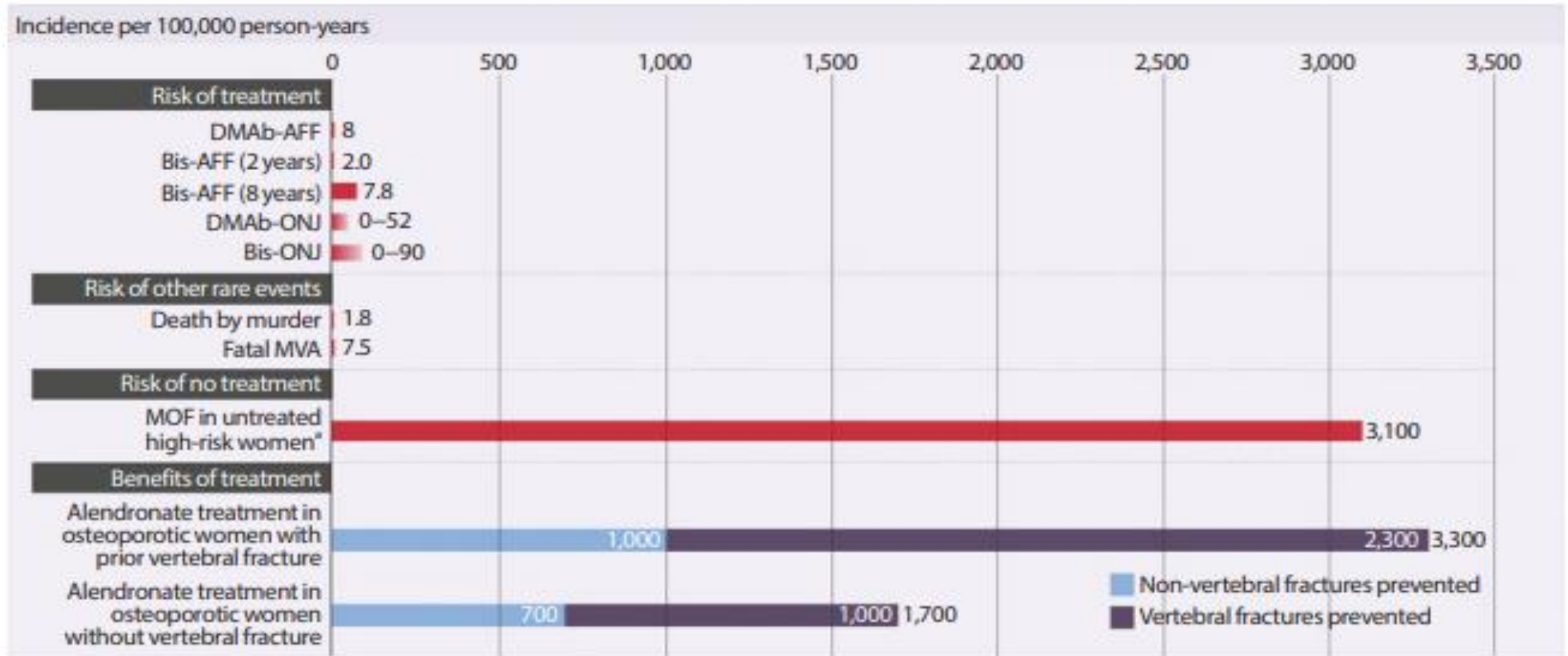
Aspekte im Therapie-Alltag

- **Bei Denosumab -> kein Stop ohne Nachbehandlung wegen Rebound !**
- **Kein Teriparatide nach Denosumab**
- **Erwägen : Kombinationen :**
- **Den + Teriparatide, Den + Romo, Romo früh (3 Mt. nach Den)**
- **-> Off Label !**
- **Präferenzen der Patientin/des Patienten**



Vielen Dank

Denosumab Langzeit



Atypische Femurfraktur

- Atypische Femurfraktur
- 7-10 Jahre: 8 / 100'000 Patientenjahre
- Bei den Bisphosphonaten:
- 1.3 / 100'000 in den ersten 2 Jahren –
- 113 / 100'000 nach 8 – 9.9 Jahren
- Vorhergehend Bisphosphonat ;
- -> Alendronat 6 Jahre -> Denosumab: 2 / 322 Pat. nach 1 J.
- -> Verminderte Clearance des akkumulierten Bisphosphonats?



Avaskuläre Kiefernekrose

- **Bis/Den: 0.001 % - 0.15 %**
- **1- 150 /100 000 PY**

- **Denosumab:**
- **FREEDOM Extension 7 -10 J. : 0.05 %**
(52 / 100 000 PY)

- **-> ähnlich wie Patienten ohne antiresorptive Therapie**

