

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen  
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Für Sie gelesen**

*Journal für Mineralstoffwechsel &  
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2011; 18 (4), 194-196

**Homepage:**

**[www.kup.at/  
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica  
[www.kup.at/mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)



Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft  
zur Erforschung des Knochens  
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft  
für Orthopädie und  
Orthopädische Chirurgie



Österreichische  
Gesellschaft  
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre  
ertragreiche grüne Oase in  
Ihrem Zuhause oder in Ihrer  
Praxis**

**Mehr als nur eine Dekoration:**

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,  
Kräuter und auch Ihr Gemüse  
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller  
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz  
ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# Für Sie gelesen

Zusammengefasst von C. Muschitz

## Langzeitstudien mit Denosumab belegen anhaltende Wirkung und gute Verträglichkeit über bis zu 8 Jahre

Denosumab (Prolia®) ist ein vollhumaner, monoklonaler IgG2-Antikörper, der selektiv an RANK-Ligand bindet und dadurch die Reifung und Aktivität von Osteoklasten hemmt [1]. Auf diese Weise reguliert Denosumab die bei der Osteoporose bestehende Dysbalance zwischen Knochenformation und -resorption.

Seit Mai 2010 ist das Präparat zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose bei Patientinnen mit erhöhtem Frakturrisiko sowie zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko [2] am österreichischen Markt zugelassen. Prolia vermindert bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie signifikant das Risiko für vertebrale Frakturen. Mehrere prospektive, placebokontrollierte Phase-3-Studien belegen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Denosumab in dieser Indikation. Die größte Studie ist FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months), in der die fraktursenkende Wirkung von Denosumab im Vergleich zu Placebo untersucht wurde [3].

In der FREEDOM-Studie wurden weltweit 7868 Frauen im Alter von 60–90 Jahren mit einem T-Score von  $< -2,5$  und nicht  $< -4,0$  (an Lendenwirbelsäule oder Hüfte) randomisiert über 36 Monate mit Denosumab oder Placebo behandelt. Auch in Österreich konnten insgesamt fast 100 Patientinnen in diese Studie randomisiert werden und neben der Hauptstudie auch an verschiedenen Substudien (Knochenbiopsie, Knochenumsatzmarker) teilnehmen. Denosumab wurde in der zugelassenen Dosierung von 60 mg subkutan 1× alle 6 Monate eingesetzt. Alle Patientinnen erhielten täglich Kalzium (500–1000 mg) und Vitamin D (400–800 I.E.). Nach 36 Monaten betrug die Inzidenz an neuen Wirbelkörperfrakturen in der Denosumab-Gruppe 2,3 %

und in der Placebo-Gruppe 7,2 %, was eine Verringerung des relativen Risikos um 68 % ( $p < 0,001$ ) darstellt. Die Anzahl der für den Patienten deletären Hüftfrakturen verringerte sich mit Denosumab um 40 % im Vergleich zu Placebo ( $p = 0,04$ ), das Risiko für andere Frakturen um 20 % ( $p = 0,01$ ). Die Knochenmineraldichte verbesserte sich in diesem Zeitraum bei den Denosumab-behandelten Patientinnen im Vergleich zu den Placebo-behandelten Patientinnen um 9,2 % (Lendenwirbelsäule) und 6,0 % (Hüfte). Dies widerspiegelte auch die Knochenstoffwechselmarker: Als Zeichen der starken antiresorptiven Wirkung des RANKL-Inhibitors sanken die C-Telopeptid-Spiegel unter Denosumab um 86 % nach 1 Monat und um 72 % nach 36 Monaten. Die PINP-Spiegel zu Studienende lagen im Vergleich zu Placebo um 76 % unter den Werten der Placebo-Gruppe. Alle Patientinnen, die an der 36-monatigen FREEDOM-Studie teilgenommen hatten, hatten die Möglichkeit zur Verlängerung über weitere 7 Jahre. Die Patientinnen in der Placebo-Gruppe wurden in der Verlängerung in die Verum-Gruppe randomisiert, die initialen Patientinnen der Verum-Gruppe blieben weiter auf Denosumab, sodass in wenigen Jahren Daten über eine 10 Jahre dauernde Behandlung mit Denosumab verfügbar sein werden.

Die Daten einer Interimsanalyse nach 2 Jahren Verlängerungsstudie, also insgesamt bis zu 5 Jahre dauernder Behandlung mit Denosumab, wurden 2011 beim Europäischen Kongress zu Osteoporose und Osteoarthritis vorgestellt [4]. Insgesamt 4550 Patientinnen (70,2 %) aus der FREEDOM-Studie wurden in die Folgestudie eingeschlossen, in der alle Patientinnen 60 mg Denosumab 1× alle 6 Monate erhielten. 2207 Patientinnen hatten zuvor Placebo erhalten (De-novo-Gruppe), 2343 Patientinnen Denosumab (Langzeit-Gruppe). Studienziele waren die Untersuchung der Langzeit-Sicherheit und -Verträglichkeit von Denosumab.

Die Behandlung mit Denosumab über 5 Jahre bewirkte eine konstante Zunahme der Knochendichte, ohne dass ein Plateau erreicht wurde. In der Langzeit-Gruppe

stieg die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule im 4. und 5. Behandlungsjahr um 1,9 % und 1,7 %. An der Hüfte nahm die Knochendichte in diesem Zeitraum um 0,7 % und 0,6 % zu (alle p-Werte im Vergleich zur Baseline der Verlängerungsstudie:  $< 0,0001$ ). Insgesamt betrug die Zunahme der Knochendichte über 5 Jahre 13,7 % (Lendenwirbelsäule) bzw. 7,0 % (Hüfte). In der De-novo-Gruppe verbesserte sich die Knochendichte in den ersten 2 Behandlungsjahren mit Denosumab um 7,9 % (LWS) und 4,1 % (Hüfte). Wie bereits in der FREEDOM-Studie beobachtet, nahmen in der De-novo-Gruppe die Spiegel der Knochenumsatzparameter unter Denosumab-Therapie rasch ab. Auch die geringe Inzidenz neuer vertebraler und nicht-vertebraler Frakturen hielt bei der Langzeit-Behandlung weiter an. Die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen lag im 4. und 5. Behandlungsjahr bei 1,4 % pro Jahr, die der nicht-vertebralen Frakturen bei 1,2 % und 1,1 %. Im Gegensatz dazu betrug die Frakturrate in den ersten 3 Jahren unter Placebo zwischen 2,2 % und 3,1 %.

Das Verträglichkeitsprofil in der Verlängerungsstudie entsprach dem in der FREEDOM-Studie. Die Inzidenz der unerwünschten und schwerwiegenden Ereignisse war nicht höher als in den ersten 3 Beobachtungsjahren.

Daten einer über 8 Jahre dauernden Therapie mit Denosumab wurden im Rahmen einer Phase-2-Studie erhoben [5, 6]. In dieser Studie erhielten postmenopausale Frauen mit einem T-Score von  $-1,8$  bis  $-4,0$  an der Lendenwirbelsäule und/oder  $-1,8$  bis  $-3,5$  an Hüfte oder Schenkelhals zunächst randomisiert entweder Placebo, Alendronat oder Denosumab in verschiedenen Dosierungen [5]. Nach 4 Jahren konnten die Patientinnen im Rahmen einer Verlängerungsstudie über (weitere) 4 Jahre Denosumab erhalten, sodass Patientinnen aus dem Denosumab-Arm den Wirkstoff über insgesamt 8 Jahre bekamen, Patientinnen aus den beiden anderen Armen über 4 Jahre [6]. In der Verlängerungsstudie wurde Denosumab in einer Dosierung von 60 mg 1× alle 6 Monate verabreicht. Bei Patientinnen, die Denosumab über insgesamt 8 Jahre erhal-

ten hatten, verbesserte sich die Knochendichte gegenüber den Ausgangswerten 8 Jahre zuvor um 16,8 % an der Lendenwirbelsäule und um 6,9 % an der Hüfte. Im Vergleich zum Beginn der Verlängerungsstudie betrug die Zunahme der Knochendichte an den genannten Messpunkten 5,8 % und 2,0 %. Bei Patientinnen, die über 4 Jahre Placebo erhalten hatten (n = 11), verbesserte sich in den 4 Jahren der Denosumab-Behandlung die Knochendichte ähnlich wie bei Patientinnen in der Denosumab-Gruppe in den ersten 4 Jahren.

Die Daten der beiden Langzeitstudien mit einer Vielzahl von postmenopausalen Patientinnen zeigen, dass Denosumab im Vergleich zu Placebo auch über einen Zeitraum von 5 bzw. 8 Jahren die Kno-

chendichte kontinuierlich verbessert und die Knochenstoffwechselfparameter konstant niedrig hält. Dies spiegelte sich in der Phase-3-Studie auch in einer verringerten Frakturrate wider. Dabei erwies sich das Medikament bei langjähriger Anwendung als gut verträglich. Zusätzlich bietet Denosumab für den Patienten den Vorteil, dass es nur 1× alle 6 Monate verabreicht werden muss. Dies könnte im Vergleich zu anderen Osteoporose-Präparaten zu einer verbesserten Compliance beitragen.

#### Literatur:

1. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337–42.
2. Prolia®, genehmigte Fachinformation.
3. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis *N Engl J Med* 2009; 361: 756–65.
4. Papapoulos S, Chapurlat R, Brand ML, et al. Five-year denosumab treatment of postmenopausal women with osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM trial extension. *Osteoporosis Int* 2011; 22 (Suppl 1): Abstract #OC25; <http://www.eccel11-iof.org/abstracts/index.html> [Zugriff am 13.10.2011].
5. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008; 43: 222–9.
6. McClung MR, Lewiecki EM, Bolognese MA, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *J Bone Min Res* 2011; 26: Abstract 1061; <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/Abstract2011.aspx> [Zugriff am 13.10.2011].

#### Weitere Informationen:

*Amgen GmbH*

*Dr. Christina Kohlross*

*Product Manager Bone*

*A-1040 Wien, Prinz-Eugen-Straße 8–10*

*[www.prolia.at](http://www.prolia.at)*

---

## Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Richard E. Schneider

### ■ Protelos (Strontiumranelat) beeinflusst positiv die Heilung von Knochenbrüchen

Alegre DN, et al. *Rheumatol Int* 2010 Dec 1. [Epub ahead of print]

#### Vier klinische Fallstudien – Knochenbrüche verheilten bereits nach 6-wöchiger Strontiumranelat-Gabe besser [1]

Das Potenzial von Strontiumranelat (Protelos) bei der Heilung von Knochenbrüchen wurde in mehreren präklinischen sowie in 2 Tierversuchs-Studien nachgewiesen. Die hier vorgestellten 4 Fallstudien betreffen die ersten Behandlungen mit Strontiumranelat beim Menschen. Es handelt sich um 4 altersmäßig und nach Geschlecht verschiedene Patienten. Sie erhielten jeweils 2 g Strontiumranelat pro Tag über 6 Wochen bis zu 6 Monaten. Die Therapie verbesserte in allen 4 Fällen offenbar auch die Konsolidierung des Knochens. Strontiumranelat wirkte positiv auf Knochenmasse, Knochenqualität sowie dessen Widerstandskraft. Auch die

Neubildung des Knochens sowie die Knorpelbildung wurden gefördert.

Eine 52-jährige Hüftarthrose-Patientin, die 12 Monate nach ihrer Knochenbruch-Operation über anhaltende Schmerzen klagte, erhielt von Monat 3–6 Strontiumranelat und hatte danach keine größeren Beschwerden mehr. Die abschließende Röntgenaufnahme zeigte, dass der Bruch gut verheilt war.

Der zweiten, 63-jährigen Patientin wurden 20 Monate nach dem Bruchereignis 2 g Strontiumranelat pro Tag verabreicht. Sie hatte 6 Monate später keine Schmerzen und keine klinischen Symptome mehr.

Ein 25-jähriger Patient hatte nach einem Sturz einen Schienbeinbruch erlitten, der operativ fixiert worden war. Nach 4 Wochen stellten sich starke Schmerzen ein. Die Röntgenaufnahme zeigte, dass sich der Knochen an der Bruchstelle zurückgebildet hatte. Der Patient erhielt Strontiumranelat sowie Analgetika und war nach 6 Wochen schmerzfrei.

Der vierte, 47 Jahre alte Patient erlitt bei einem Motorradunfall einen offenen Schienbeinbruch. Nach einer äußerlichen Befestigung des Bruchs zeigte sich nach 8 Monaten keinerlei Besserung, sodass eine Osteotomie des Wadenbeins vorgenommen wurde. Weitere 4 Monate später litt der Patient immer noch unter einer sich neu bildenden Arthrose. Danach erhielt er Strontiumranelat und zeigte nach 5 Monaten deutliche Heilungsschritte. Nach 9 Monaten war die Pseudarthrose verschwunden und der Patient zeigte keinerlei klinische Symptome mehr.

Die Vorteile von Strontiumranelat liegen in seiner positiven Wirkung auf die Knochenbildung sowie die Heilung des Bruchs. Weitere klinische, randomisierte Studien werden empfohlen.

#### Literatur:

1. Alegre DN, Ribeiro C, Sousa C, et al. Possible benefits of strontium ranelate in complicated long bone fractures. *Rheumatol Int* 2010 Dec 1. [Epub ahead of print]

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)