

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Aktuelles: Die RANKL-Inhibition -
Ein neuer Ansatz zur Behandlung der
Osteoporose**

Resch H

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2009; 16 (2), 94-96

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



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



Die RANKL-Inhibition – Ein neuer Ansatz zur Behandlung der Osteoporose

H. Resch

Osteoporose ist nicht nur mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für unsere Patienten verbunden, sondern auch mit einer enormen ökonomischen Belastung verknüpft. Insofern ist die Entwicklung neuer Osteoporosetherapien sehr erfreulich. Das Konzept der RANK-Ligand-Inhibition stellt einen vollkommen neuen Therapieansatz dar. Der vollhumane monoklonale Antikörper Denosumab, der gezielt die Bildung der Osteoklasten hemmt, wird unter anderem für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose entwickelt.

■ Osteoporose – eine enorme ökonomische Belastung

Obwohl es seit vielen Jahren verschiedenste, sehr wirksame Behandlungsmöglichkeiten der Osteoporose gibt, ist die Anzahl der Frakturen immer noch hoch. Von den geschätzten 9 Millionen neuen osteoporotischen Frakturen weltweit im Jahr 2000 waren 1,7 Millionen Oberarmbrüche und 1,6 Millionen Hüftfrakturen. In Europa erleidet jede dritte Frau und jeder fünfte Mann über 50 Jahren eine osteoporotische Fraktur in ihrem Leben. Das Risiko weiterer Frakturen ist bei Patienten, die bereits eine Hüft- oder Wirbelkörperfraktur erlitten haben, um mehr als das Doppelte erhöht. Hüftfrakturen sind mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden – sogar in der Patientengruppe unter 65 Jahren.

Die genaue Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Osteoporose in Österreich ist nicht bekannt. Auf der Grundlage der aktuellen Daten aus Deutschland lassen sich die Prävalenzzahlen jedoch sehr gut berechnen. Für Österreich ergibt sich eine Zahl von etwa 740.000 der über 50-jährigen, die von Osteoporose betroffen sind oder zumindest ein hohes Osteoporoserisiko haben. Etwa 617.000 davon sind Frauen.

Die wirtschaftliche Belastung durch Osteoporose ist ebenso hoch wie die durch andere verbreitete chronische Erkrankungen. Bei über 45-jährigen Frauen ist Osteoporose für mehr Krankenhaustage verantwortlich als andere Erkrankungen einschließlich Diabetes, Herzinfarkt und Brustkrebs. Gesundheitsökonomische Schätzungen gehen davon aus, dass sich die osteoporosebedingten Kosten sowohl für Europa, als auch für Österreich, bis 2050 verdoppeln werden. Für die EU würde dies einen Anstieg von € 40 Milliarden im Jahr 2000 auf fast € 80 Milliarden im Jahr 2050 bedeuten. Verglichen mit anderen Ländern weist Österreich EU-weit die höchsten Kosten in der Osteoporoseversorgung auf. Betrachtet man nur die Versorgung hüftgelenksnaher Frakturen

im Akutbereich und in der anschließenden Rehabilitation, so werden dafür in Österreich rund € 1,7 Milliarden jährlich aufgewendet [1].

■ Einfluss auf Lebensqualität, Morbidität und Mortalität

Osteoporosefrakturen schränken Patienten häufig in ihrer Beweglichkeit ein und beeinträchtigen ihre Fähigkeit, alltäglichen Aktivitäten nachzugehen. Solche Frakturen führen zu einer niedrigeren Lebensqualität und damit zu höheren Kosten für ein krankheitsbereinigtes Lebensjahr (Disability-Adjusted Life Year, DALY) als verbreitete Krebserkrankungen mit Ausnahme von Lungenkrebs.

In Europa sterben 24 % der Frauen und 33 % der Männer innerhalb eines Jahres nach einer Hüftfraktur. Von den Überlebenden können etwa 40 % nie wieder ohne Hilfe gehen und bis zu 80 % sind nicht in der Lage, alle Aktivitäten des täglichen Lebens allein zu bewältigen. Daher lebt etwa ein Drittel der Patienten ein Jahr lang nach ihrer Hüftfraktur in Pflegeheimen.

■ RANK/RANK-Ligand/OPG-Signalweg

Durch intensive wissenschaftliche Arbeit konnten Forscher der Firma Amgen bereits Mitte der 1990er Jahre Osteoprotegerin (OPG) identifizieren und damit den RANK/RANK-Ligand/OPG-Signalweg und seine Rolle in der Knochenbiologie entschlüsseln. Dieser Signalweg wird von verschiedenen Proteinen

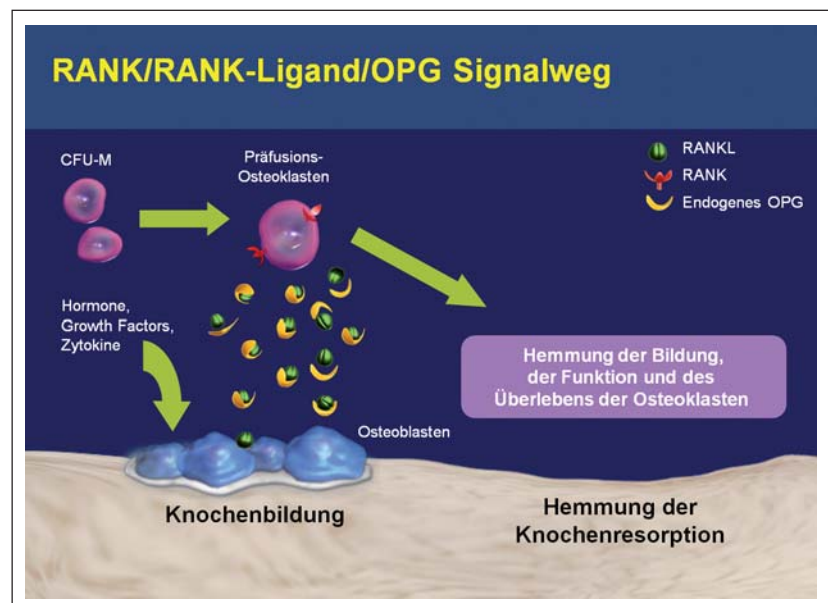


Abbildung 1: RANK/RANK-Ligand/OPG-Signalweg (nach [2])

beeinflusst, die die Osteoklastenproduktion steuern. Zu diesen Proteinen gehören RANK, RANK-Ligand und OPG. RANK-Ligand bindet an seinen Rezeptor RANK und löst damit die Kaskade für die Bildung, die Aktivierung und das Überleben von Osteoklasten aus. Das endogene Protein OPG fängt RANK-Ligand ab, bevor dieser sich an RANK binden kann. So wird die Entwicklung und die Funktion der Osteoklasten gehemmt [2] (Abb. 1).

Nach der Entdeckung von OPG gelang es, einen vollhumanen monoklonalen Antikörper herzustellen, der spezifisch an den RANK-Liganden bindet und damit – wie das endogene OPG – zur Hemmung des Schlüsselregulators der Osteoklastenbildung, des RANK-Liganden, führt. Amgen initiierte ein umfassendes Entwicklungsprogramm, um die Fähigkeiten von Denosumab zur Behandlung und Prävention postmenopausaler Osteoporose zu untersuchen. Das Programm umfasst vier klinische Studien der Phase 3 mit insgesamt fast 10.000 Patienten. Die klinischen Studien zur Osteoporose untersuchten die Effekte von Denosumab auf die Knochenmineraldichte (BMD), den Krankheitsverlauf und die Frakturrate. Auch direkte Vergleichsstudien und Umstellungsstudien mit Bisphosphonaten wurden durchgeführt, um die Verträglichkeit und Wirksamkeit in diesem Kontext zu untersuchen. Im Gegensatz zu den Bisphosphonaten setzt die Wirkung von Denosumab bereits ein, bevor die Osteoklasten aktiv werden. Die Osteoklastenbildung wird durch Denosumab gehemmt.

■ Klinische Studien zu Denosumab

In der Phase-III-Studie FREEDOM (Fracture REDuction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months) konnte an 7.808 Patienten gezeigt werden, dass die Behandlung mit 60 mg Denosumab alle 6 Monate im Vergleich zu einem Placebo zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Auftretens neuer Wirbelkörperfrakturen führte. Bei Frauen, die Denosumab erhielten, wurde im Vergleich zu Frauen, die ein Placebo erhielten, außerdem eine statistisch signifikante Ver-

ringerung neuer, nicht vertebraler Frakturen und Hüftfrakturen (jeweils ein sekundärer Endpunkt) festgestellt. Die Nebenwirkungsrate einschließlich schwerer Infektionen und Neoplasien war in beiden Gruppen (Denosumab bzw. Placebo) ähnlich. Die vollständigen Daten dieser Pivotalstudie sollen im Jahr 2009 veröffentlicht werden [3].

DECIDE (Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab vs. AlEndronate) untersuchte die Behandlung mit 60 mg Denosumab alle 6 Monate im Vergleich zu 70 mg Alendronat wöchentlich an 1.189 nicht vorbehandelten postmenopausalen osteoporotischen Frauen. Dabei kam es in der Denosumab-Gruppe gegenüber der Alendronat-Gruppe zu signifikant größeren Steigerungen der Knochendichte (BMD), nicht nur an der Hüfte und der LWS, sondern auch an anderen skelettalen Abschnitten, wie dem distalen Radius [4] (Abb. 2).

Auch bei mit Alendronat vorbehandelten Patienten zeigte sich die Wirkung von Denosumab. Die im Mai 2008 veröffentlichten Daten von STAND (Study of Transitioning from AlEndronate to Denosumab) an 504 Patienten zeigten, dass der Wechsel zu Denosumab im Vergleich zur weiteren Gabe von Alendronat zu einer signifikant höheren Zunahme der Knochendichte (BMD) an allen Messstellen einschließlich totaler Hüfte (primärer Endpunkt), Lendenwirbelsäule, Oberschenkelhalsknochen, distalem Radius und Trochanter führte. Das Ausmaß der BMD-Steigerung an der totalen Hüfte betrug in der Denosumab-Gruppe gegenüber Studienbeginn innerhalb 12 Monaten um 1,90 %, während die BMD in der Alendronat-Gruppe die BMD um lediglich 1,05 % stieg [5].

DEFEND (DENosumab Evaluation For PrEserving BoNe Density) – ebenfalls im Jahr 2008 publiziert – zeigte, dass Denosumab die Knochendichte (BMD) an allen gemessenen Stellen erhöhte, auch an jenen Stellen im Skelett, die eine stark kortikale Struktur aufweisen. Kortikaler Knochen macht etwa 80 % der Skelettmasse aus und ist eine primäre Determinante der generellen Stärke vertebraler und nicht vertebraler Bereiche im Skelett [6].

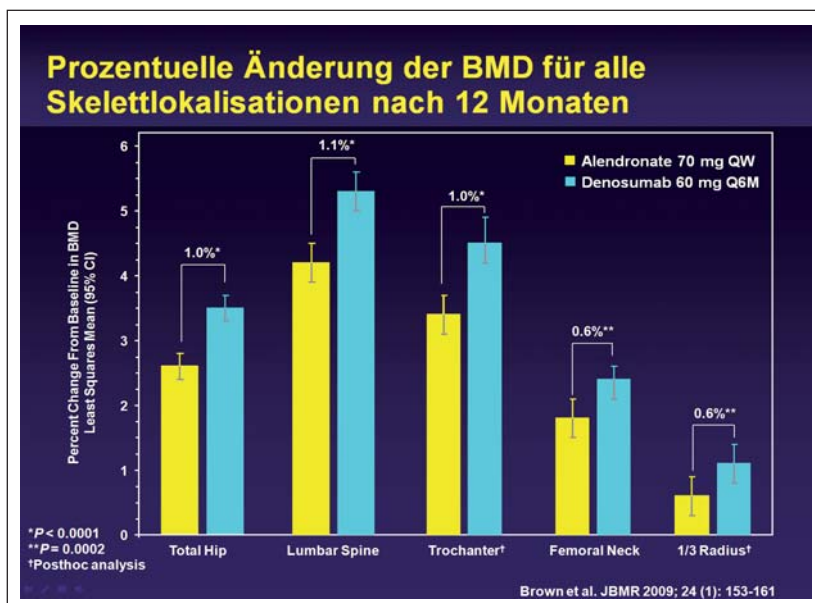


Abbildung 2: Prozentuelle Änderungen der BMD für alle Skelettlokalisationen nach 12 Monaten (nach [4])

Im Gegensatz zu den Bisphosphonaten ist der Behandlungseffekt von Denosumab voll reversibel, was auf eine gute Steuerbarkeit der Therapie hinweist: In einer Phase-II-Studie mit 412 postmenopausalen Patientinnen wurden die Patientinnen eines Denosumab-Armes nach zwei Jahren auf Placebo umgestellt und diesen nach weiteren 12 Monaten wieder Verum gegeben. Bei Unterbrechung der Denosumab-Therapie kam es zu einem Absinken der BMD; nach neuerlicher Denosumabgabe ist wiederum ein rascher und starker Effekt auf die BMD zu sehen. Dies zeigt eindrucksvoll die schnelle Wirkung von Denosumab, aber auch die Reversibilität und das rasche neuerliche Ansprechen nach Therapieunterbrechung [7].

In allen oben erwähnten Studien mit immerhin fast 10.000 Patientinnen waren die Nebenwirkungen auf dem Niveau von Placebo

oder auf dem Niveau einer oralen Bisphosphonattherapie. Eine erhöhte Karzinominzidenz wurde, ebenso wie das Auftreten von Autoantikörpern gegen Denosumab, nicht beobachtet.

■ Einfluss auf die Compliance

Bei mehreren Studien zur Compliance oraler Bisphosphonamedikation wurde festgestellt, dass die Compliance zwischen 41 % und 82 % lag, wobei sie bei einer wöchentlichen Dosierung lediglich leicht über der täglichen Dosierung lag. Über 50 % der behandelten Patientinnen und Patienten halten sich innerhalb der ersten zwölf Monate einer Osteoporosetherapie nicht an die verordnete Therapie oder brechen sie ganz ab [1].

Verglichen mit der traditionellen Behandlung mit oralen Bisphosphonaten sollte auch die Compliance unter einem RANKL-Inhibitor besser sein, da gerade eine subkutane Injektion alle sechs Monate anstelle der regelmäßigen Einnahme von Tabletten von den Patienten besser akzeptiert wird [8]. Compliance ist vor allem dann von Bedeutung, wenn Patienten keine Brüche erleiden und auch sonst ohne Symptome sind, sie aber trotzdem ein höheres Frakturrisiko aufweisen.

■ Zusammenfassung

Die Inhibition des RANK-Liganden durch den vollhumanen monoklonalen Antikörper Denosumab stellt einen vollkommen neuen Ansatz in der Osteoporosetherapie dar. Im Vergleich zu

Alendronat kam es zu einer signifikant größeren Steigerung der BMD an der Hüfte, der LWS und dem distalen Radius bei einem sehr guten Verträglichkeitsprofil. Die subkutane Verabreichung alle 6 Monate lässt eine höhere Therapietreue erwarten.

Literatur:

1. Rieder A. Österreichischer Osteoporosebericht 2007.
2. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337–42.
3. Cummings SR, McClung MR, Christiansen C et al. A Phase III study of the effects of denosumab on vertebral nonvertebral, and hip fracture in women with osteoporosis: results from the FREEDOM trial. *J Bone Miner Res* 2008; 23 (Suppl): S80.
4. Brown JP, Prince RL, Deal C et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, Phase III trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 153–61.
5. Kendler DL, Benhamou CL, Brown JP et al. Effects of denosumab on bone mineral density (BMD), bone turnover markers (BTM) and safety in women previously treated with alendronate. *J Bone Miner Res* 2008; 23 (Suppl.): S43.
6. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2149–57.
7. 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 therapy: A randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008; 43: 222–9.
8. Gold DT, Bessette L, Horne R et al. Evaluation of preference and satisfaction with a 6-monthly subcutaneous injection versus a weekly tablet for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Poster presented at the 9th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ECCEO9), 18–21 März 2009, Athen, Griechenland, P300.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch
Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern
A-1060 Wien, Stumpergasse 13
E-mail: Heinrich.Resch@bhs.at

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](#)