

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Aktuelles: Osteoporosemedikament
mit neuem Wirkmechanismus**

Pecherstorfer M

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2009; 16 (3), 152-153

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



Osteoporosemedikament mit neuem Wirkmechanismus

M. Pecherstorfer

Denosumab, ein vollhumaner monoklonaler Antikörper mit hoher Affinität zu RANKL, befindet sich in klinischer Entwicklung und stellt einen vollkommen neuen Ansatz in der Osteoporosetherapie dar.

Nach den vorbereitenden präklinischen Studien hat das Biotechnologieunternehmen Amgen, das die neue Substanz entwickelt hat, ein umfassendes Entwicklungsprogramm initiiert, an dem etwa 18.000 Patienten beteiligt sind. In verschiedenen Studien wurden Wirksamkeit von Denosumab am Knochen sowie die Verträglichkeit des RANK-Ligand-Inhibitors bei Erkrankungen wie postmenopausaler Osteoporose, therapie-induziertem Knochenverlust und rheumatoider Arthritis sowie zur Prävention und Therapie von Knochenmetastasen geprüft.

Wie am ESCT 2009 in Wien vorgestellt, ermöglichen neue Erkenntnisse in der Knochenbiologie einen völlig neuen Ansatz zur Therapie der Osteoporose. **Univ.-Prof. Dr. Serge Ferrari**, Abteilung für Rehabilitation und Geriatrie am Universitätsspital Genf, Schweiz, fasst jene Grundprinzipien zusammen, die Basis für die Entwicklung von Denosumab waren¹. Osteoblasten sezernieren mit Osteoprotegerin (OPG) ein Protein, das an den genannten RANKL („receptor activator of nuclear factor kappa B ligand“) bindet und so dessen Funktion ausschaltet. Dieser RANK-Ligand ist entscheidend an der Entwicklung von Osteoklasten beteiligt, die wiederum hauptsächlich für die Knochenresorption verantwortlich sind.

RANKL-Inhibition

Die neu entwickelte Substanz Denosumab ist ein vollhumaner monoklonaler Antikörper mit sehr hoher Affinität für RANKL, der, so Ferrari, im Knochenstoffwechsel die Effekte von OPG imitiert, somit RANKL antagonisiert und die Bildung von Osteoklasten sowie ihre Aktivierung und Differenzierung blockiert. Bisphosphonate, die bisherigen Standardtherapeutika zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose, würden jedoch direkt am Knochen binden und seien lokal antiresorptiv wirksam. Vereinfacht ausgedrückt bestehen die grundlegenden Unterschiede im Wirkmechanismus darin, dass Denosumab die Bildung von Osteoklasten verhindert, während Bisphosphonate diese lediglich ruhig stellen, die Anzahl der Osteoklasten selbst aber nicht verringern können (Abb. 1).

Signifikante Zunahme der Knochendichte

Die Wirksamkeit von Denosumab bei postmenopausaler Osteoporose konnte bereits in klinischen Studien gezeigt werden.

Ferrari berichtet, dass Denosumab (60 mg subkutan alle 6 Monate) in DECIDE, einer doppelblinden Phase-III-Studie über 12 Monate, im Vergleich mit Alendronat (70 mg wöchentlich) hinsichtlich der Auswirkungen auf die Knochendichte bei postmenopausalen Frauen (n = 1189) untersucht wurde [1]. Die Studienpopulation war noch nicht vorbehandelt. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Therapie mit Denosumab zu einer signifikanten Zunahme der Knochendichte im Vergleich zu Alendronat und Placebo führte, und zwar an allen untersuchten Prädilektionsstellen wie Hüfte, Lendenwirbelsäule, Trochanter, Schenkelhals und distaler Radius (Abb. 2). Die Analyse der Nebenwirkungen ergab keine Unterschiede zwischen den Therapiegruppen. Insbesondere war unter Denosumab keine Zunahme von Infektionen oder Neoplasmen zu beobachten.

Vorteile auch für vorbehandelte Patientinnen

In der STAND-Studie [2] wurde der Nutzen einer Denosumab-Therapie bei mit Alendronat vorbehandelten Frauen unter-

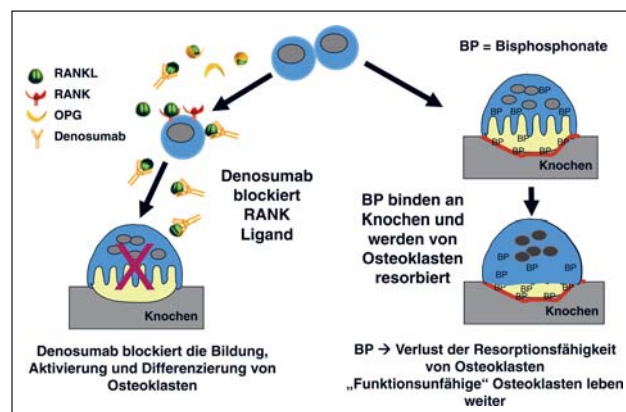


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Denosumab im Vergleich zu Bisphosphonaten. Copyright © Amgen.

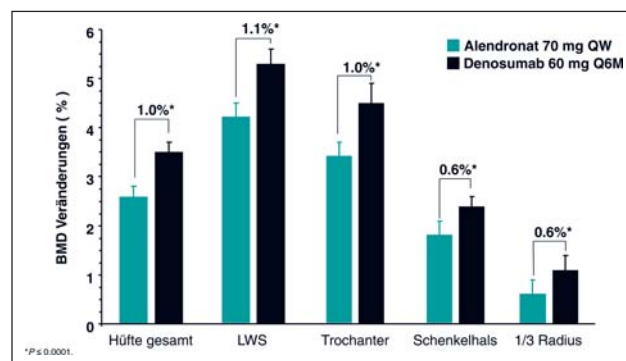


Abbildung 2: Prozentuelle Änderung der BMD für alle Skelettolokalisationen nach 12 Monaten. (Reproduced from J Bone Miner Res 2009; 24: 153–161. With permission of the American Society for Bone and Mineral Research.)

¹36th ESCT – AMGEN Symposium: „New perspectives for the treatment of osteoporosis: from bench to bedside.“ 23. Mai 2009, Reed Messe Congress Centre, Wien

sucht. Bereits nach 6 Monaten war die Knochendichte an der Hüfte, am distalen Radius und an der Lendenwirbelsäule signifikant höher bei jenen Frauen, die auf Denosumab umgestellt wurden, verglichen mit Patienten, die weiter Alendronat einnahmen. Auch in dieser Studie wurde die bessere Wirksamkeit von Denosumab sowohl am trabekulären als auch am kortikalen Knochen beobachtet, und die Verträglichkeit war in beiden Gruppen vergleichbar.

Die Wirksamkeit von Denosumab am Knochen spiegelt sich auch in den Veränderungen der Knochenmarker wider. **Univ.-Prof. Dr. Richard Eastell**, Metabolic Bone Centre Department, Northern General Hospital der Universität Sheffield, England, erinnert, dass der Anstieg von Knochenmarkern wie knochenspezifische alkalische Phosphatase (ALP) und Serum-CTX bei postmenopausalen Frauen eine erhöhte Knochenumbaurates anzeigt, was wiederum mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht. Umgekehrt können wir mithilfe dieser validierten Knochenmarker den Erfolg einer osteoporotischen Therapie überprüfen.

■ Rasche Senkung der Knochenmarker

Nach Verabreichung von Denosumab komme es zu einer raschen und nachhaltigen Senkung dieser Knochenmarker [3]. Die Wirkung von Denosumab trat innerhalb von 12 Stunden ein, die Abbaumarker wurden im Vergleich zu Placebo um bis zu 84 % gesenkt und dieser Effekt konnte während des gesamten Dosierungsintervalls (6 Monate) nachgewiesen werden. In der bereits zitierten klinischen DECIDE-Studie kam es im Vergleich zu Alendronat zu einer wesentlich rascheren Senkung der entsprechenden Indikatoren des Knochenstoffwechsels. Ein ganz wichtiger Aspekt ist die Reversibilität einer Therapie. Die Marker von Knochenresorption und -formation nähern sich nach Absetzen der Denosumab-Therapie nach etwa 12 Monaten wieder den Ausgangswerten an, während die Auswirkungen einer Alendronat-Therapie auf den Knochenstoffwechsel wesentlich länger persistieren würden [3].

■ Zulassungsstudie vor Veröffentlichung

Vor Kurzem wurde zudem die große randomisierte klinische Studie FREEDOM abgeschlossen, in der untersucht wurde, ob Denosumab auch die Frakturrate bei postmenopausalen Frauen senken kann. Erste Daten wurden bereits am ASBMR 2008 vorgestellt, die vollständigen Studienergebnisse sollen noch in diesem Jahr publiziert werden. Die Zulassung von Denosumab zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose wurde bei der EMEA beantragt.

■ Denosumab in der Onkologie

Bei Patienten mit Prostatakrebs und Brustkrebs kann es durch die Behandlung mit einer Hormontherapie oder mit Aromatasehemmern zu einem Abfall der Knochendichte kommen, was wiederum das Frakturrisiko erhöht. **Univ.-Prof. Dr. Lorenz Hofbauer**, Abteilung für Endokrinologie, Diabetes und Knochenkrankheiten an der III. Medizinischen Abteilung der TU Dresden, Deutschland, fasst in seinem Vortrag Ergebnisse zum Einsatz von Denosumab in der Onkologie zusammen: Eine placebokontrollierte Phase-III-Studie [4] mit 252 Patientinnen konnte nun die Wirksamkeit von Denosumab auch bei Frauen mit Brustkrebs nachweisen. Schon nach 12 Monaten gab es eine signifikante Zunahme der Knochendichte sowohl am trabekulären als auch am kortikalen Knochen unter Denosumab, verglichen mit Placebo. Dieser Unterschied war nach 24 Monaten noch ausgeprägter. Die Zahl der unerwünschten Wirkungen war in beiden Gruppen vergleichbar. Auch die Ergebnisse der placebokontrollierten Phase-III-Studie bei Männern mit Prostatakrebs, die eine Hormontherapie erhielten, sollen in Kürze publiziert werden.

Amgen – der Biotechnologie gehört die Zukunft

Amgen Inc., mit Hauptsitz in Thousand Oaks, Kalifornien, ist das größte Biotechnologie-Unternehmen der Welt. 1980 mit einigen wenigen wissenschaftlichen MitarbeiterInnen gegründet, beschäftigt Amgen heute knapp 13.000 MitarbeiterInnen in Niederlassungen rund um den Globus.

Das Unternehmen gilt als Vorreiter in der biotechnologischen Forschung. Basierend auf den Techniken der DNA-Rekombination und der Molekularbiologie entwickelt Amgen innovative Medikamente, die für den menschlichen Organismus besonders gut wirksam und verträglich sind. Auch der RANK-Ligand-Inhibitor wurde von Amgen entwickelt.

Literatur

1. Brown JP, Prince RL, Deal C. 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 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 153–61.
2. Kendler DL, Roux C, Benhamou LC. Effects of Denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from Alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2009. Epub ahead of print.
3. 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.
4. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4875–82.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Martin Pecherstorfer
A-1070 Wien, Burggasse 6–8
E-Mail: martin.pecherstorfer@wienkav.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](#)