

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

**Kongressbericht: Therapie des
Osteoporose mit "Biologicals".
Challenges and advances in the
treatment of osteoporosis -
Symposium beim IOF WCO-ECCE010 - 7.
Mai 2010, Florenz, Italien**

Bernecker P

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2010; 17 (2), 90-91

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



Therapie der Osteoporose mit „Biologicals“

Challenges and advances in the treatment of osteoporosis – Symposium beim IOF WCO-ECCEO10

07. Mai 2010, Florenz, Italien

P. Bernecker

Kaum eine andere Erkrankung hat eine so hohe Prävalenz wie die Osteoporose. „Epidemiologische Daten aus Schweden zeigen, dass jede zweite Frau, die heute 50 Jahre alt ist, im Laufe ihres weiteren Lebens eine osteoporotische Fraktur erleiden wird“, berichtet **Prof. Dr. John A. Kanis**, University of Sheffield, Medical School, Sheffield, Großbritannien, beim **IOF WCO-ECCEO10 in Florenz**. Prädispositionsstellen für osteoporotische Frakturen sind Schenkelhals, Wirbelsäule und Handgelenk.

Schenkelhalsfrakturen besonders belastend

Als besonders belastend gelten Frakturen des Schenkelhalses. „Diese sind meist mit langen Spitalsaufenthalten verbunden, eine vollständige Rehabilitation ist oft nicht mehr möglich, die Mobilität bleibt eingeschränkt, viele Betroffene können nach einer solchen Fraktur kein eigenständiges Leben mehr führen, sondern sind auf Pflege angewiesen“, verdeutlicht Kanis die persönliche und sozioökonomische Belastung der Erkrankung. Ebenfalls aus schwedischen Analysen geht hervor, dass die Gesamtkosten für eine Schenkelhalsfraktur mit jenen für Schlaganfall, Koronarsuffizienz und Kolorektalkarzinom gleichzusetzen sind. „Angesichts der demographischen Entwicklung werden die Kosten für osteoporotische Frakturen in den nächsten Dekaden signifikant ansteigen“, warnt der britische Experte.

Zudem ist die Mortalität nach Hüftfrakturen hoch. „Wieder am Beispiel von Schweden sehen wir, dass Hüftfrakturen für 1,5 % der jährlichen Todesfälle verantwortlich sind. Zum Vergleich verursachen Brustkrebs 1,7 % und Pankreaskarzinome 1,4 % der jährlichen Todesfälle in diesem skandinavischen Land“, zeigt Kanis auf. Ein weiteres Problem bei Osteoporose sei die mangelnde Therapieadhärenz bei Osteoporose, so Kanis. „Wir wissen aus verschiedenen Untersuchungen, dass 6 Monate nach Therapiebeginn nur mehr 10 % der Patienten ihre Medikation regelmäßig einnehmen.“ Jede neue und compliancefördernde Therapiemöglichkeit, die dazu beitragen kann, osteoporotische Frakturen und insbesondere Schenkelhalsfrakturen zu reduzieren, sei daher unbedingt zu begrüßen, folgert Kanis.

RANK/RANKL-Osteoprotegerin-Signalweg

Eine neue therapeutische Alternative der nahen Zukunft wird Denosumab sein. Mit diesem so genannten RANK- (receptor activator of nuclear factor kappa B-) Ligand-Inhibitor wird in Kürze erstmals eine Therapie zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zur Verfügung stehen, die auf einer Beeinflussung interzellulärer Regulationsmechanismen durch so genannte „biologicals“ beruht. Grundlage für die Entwicklung des vollhumanen monoklonalen Antikörpers Denosumab war

die Entdeckung des RANK/RANKL-Osteoprotegerin-Signalwegs. **Prof. Dr. Maria Luisa Brandi**, Universität Florenz, Italien, erläutert die Zusammenhänge: „Der RANK-Ligand (RANKL) ist ein Schlüsselmolekül des Knochenabbaus, da er ein essenzieller Mediator der Osteoklastenbildung ist.“ RANKL wird in Osteoblasten und anderen Zellen produziert. Die Bindung dieses Liganden an RANK ermöglicht die Transformation von Osteoklastenvorläuferzellen in reife und aktive Osteoklasten und trägt zu deren Überleben bei. Die Knochenresorption wird gefördert. „Um diesem Mechanismus entgegenzuwirken, produzieren Osteoblasten Osteoprotegerin (OPG). Dieses Molekül schützt vor Knochenabbau, indem es selbst an den RANK-Liganden (RANKL) bindet und damit dessen Bindung an RANK verhindert“, veranschaulicht Brandi (Abb. 1).

Bei gesundem Knochenstoffwechsel besteht ein Gleichgewicht zwischen RANKL und OPG, nicht jedoch bei der postmenopausalen Osteoporose. Denn der Östrogenabfall in der Menopause verstärkt die RANKL-Spiegel, was das Ungleichgewicht zwischen Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität und somit den Knochenverlust weiter fördert.

Denosumab als monoklonaler Antikörper bindet an RANKL, und imitiert daher die Effekte von OPG. Bildung, Aktivierung und Differenzierung von Osteoklasten werden blockiert; im Gegensatz zu OPG hat Denosumab allerdings eine wesentlich längere biologische Halbwertszeit, was eine 2x jährliche Gabe ermöglicht. Im Gegensatz dazu hemmen Bisphosphonate zwar den Knochenabbau, nicht aber die Osteoklastogenese.

Verbesserung der gesamten Knochenstruktur

„Die Hemmung der Osteoklastenbildung durch Denosumab zeigt vorteilhafte Effekte auf die gesamte Knochenstruktur“,

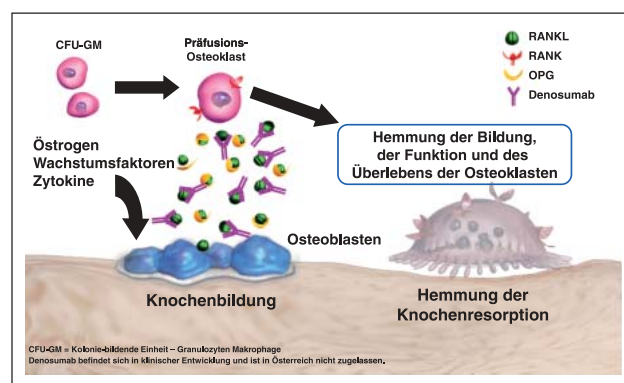


Abbildung 1: Neuer Wirkmechanismus: Denosumab bindet spezifisch an RANKL und hemmt die Bildung der Osteoklasten (adaptiert nach Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature 2003; 423: 337–42).

beschreibt **Prof. Dr. Ego Seeman**, University of Melbourne, Heidelberg, Australien. „Denn Osteoklasten beeinflussen die Knochenstruktur in den intrakortikalen, endokortikalen und trabekulären Knochenanteilen, was die Stabilität an diesen Knochenstellen verringert.“ Das Remodelling am Knochen und somit die Progression des Knochenverlusts kann mithilfe der neuen, zielgerichteten Substanz Denosumab um 80–90 % verringert werden. Primäre und sekundäre Mineralisation sowie die Verdichtung der Knochenstrukturen werden gefördert. „Die Suppression der Resorption geht zudem mit einer erhöhten endogenen PTH-Ausschüttung und einer Reduktion der Osteoblasten-Apoptose einher, was den strukturellen Verfall des Knochens weiter aufhalten könnte“, so Seeman.

Eine vor Kurzem online publizierte doppelblinde Studie [1] mit 247 postmenopausalen Frauen mit niedriger Knochendichte zeigt, dass die kortikale Knochendichte am distalen Radius nach Verabreichung von Denosumab signifikant mehr als unter dem Bisphosphonat Alendronat gesteigert werden konnte. Serologische Knochenstoffwechselmarker wie sCTX1 und P1NP wurden unter Denosumab rasch gesenkt. „Wir gehen davon aus, dass all diese knochenstabilisierenden Eigenschaften von Denosumab entscheidend dazu beitragen, die Frakturrate zu senken“, folgert Seeman.

Signifikante Verbesserung der Knochendichte

Diese theoretischen Überlegungen konnten in großen klinischen Studien bereits bestätigt werden. **Prof. Dr. Socrates Papapoulos**, University of Leiden Medical Center, Leiden, Niederlande, gibt eine Übersicht über das klinische Entwicklungsprogramm von Denosumab. „Zunächst konnte in Studien nachgewiesen werden, dass Denosumab bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose die Knochendichte signifikant verbessert“, zitiert Papapoulos aus den DECIDE- [2] und STAND-Studien [3], an denen therapienaive Frauen (DECIDE) bzw. mit Bisphosphonaten vorbehandelte Frauen (STAND) teilnahmen.

„Zwar gilt die Knochendichtemessung nach wie vor als der Goldstandard zur Diagnose der Erkrankung, wirklich relevant für die klinische Praxis sind jedoch Studien mit dem Endpunkt Frakturreduktion“, betont Papapoulos. In der randomisierten, placebokontrollierten FREEDOM-Studie wurden daher Wirbelkörperfrakturen als primärer klinischer Endpunkt für die Untersuchung der Wirksamkeit von Denosumab definiert [4]. An dieser Studie nahmen knapp 8000 postmenopausale Frauen mit einem relativ geringen Frakturrisiko teil. „Direkte Vergleiche mit den Ergebnissen der großen Bisphosphonatstudien sind daher nicht zulässig, da in diesen Kollektiven Frauen mit wesentlich höherem Frakturrisiko eingeschlossen

waren, wie Auswertungen der Frakturraten in den jeweiligen Placebogruppen zeigen“, macht Papapoulos aufmerksam.

Signifikant weniger Frakturen

Die 36-monatige Therapie mit Denosumab subkutan alle 6 Monate führte in der FREEDOM-Studie zu einer hochsignifikanten, 68%igen Risikoreduktion für neue Wirbelkörperfrakturen gegenüber Placebo ($p < 0,001$), wobei das Frakturrisiko bereits nach den ersten 12 Therapiemonaten signifikant verringert war. Auch in den sekundären Endpunkten wurde statistische Signifikanz erreicht: Die Therapie mit Denosumab reduzierte das Risiko, eine nichtvertebrale Fraktur zu erleiden, gegenüber Placebo um 20 %, das Risiko für eine Schenkelhalsfraktur sogar um 40 % [4].

„Aktuelle Subgruppenanalysen [5] zeigen zudem, dass Denosumab auch bei Patientinnen, die beispielsweise wegen ihres höheren Lebensalters ein besonders hohes Frakturrisiko haben, gut wirksam ist“, berichtet Papapoulos. Demnach kam es in der Subpopulation der > 75-Jährigen zu einer 62%igen Reduktion der Schenkelhalsfrakturen gegenüber Placebo.

Die Auswertung von FREEDOM zeigt aber auch, dass Denosumab sehr gut verträglich ist. Die Zahl der unerwünschten Ereignisse war mit Placebo vergleichbar, insbesondere war die Zahl der Malignome, Infektionen und kardiovaskulären Ereignisse nicht höher als in der Vergleichsgruppe. Ebenso wurden unter Denosumab weder Fälle von Osteonekrose des Kiefers noch Nebenwirkungen bei der Injektion von Denosumab beschrieben.

Literatur:

1. Seeman E, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res* 2010; DOI 10.1002/jbmr.81.
2. 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.
3. 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* 2010; 25: 72–81.
4. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 745–55.
5. Boonen S, et al. Effect of denosumab on the incidence of hip, new vertebral, and nonvertebral fractures over 3 years among postmenopausal women with higher fracture risk: a subgroup analysis from the FREEDOM Study. *J Bone Miner Res* 2009; 24 (suppl 1): Abstract A09001311.

Korrespondenzadresse:

Prim. Dr. Peter Bernecker

1. Interne Abteilung

Geriatrizentrum Baumgarten

A-1140 Wien, Hütteldorferstraße 188

E-Mail: peter.bernecker@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](#)