

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Osteoporosetherapie durch
monoklonale Antikörper - Neue
klinische Daten - Les anticorps
monoclonaux dans le traitement de
l'osteoporose - de nouvelles
donnees cliniques**

Senn C, Lippuner K

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2011; 18 (Sonderheft 2), 12-20

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



Osteoporosetherapie durch monoklonale Antikörper – Neue klinische Daten

C. Senn, K. Lippuner

■ Einleitung

Das Knochengewebe unterliegt einem dauernden Umbauprozess, der örtlich und zeitlich streng reguliert wird. Es wurde schon in den 1980er Jahren postuliert, dass Osteoklasten durch Signalmoleküle von Osteoblasten reguliert werden [1]. Mit der Entdeckung des von Osteoblasten exprimierten Proteins RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand) und seinem Gegenspieler OPG (Osteoprotegerin) in den Jahren 1997 und 1999 hatte man einen bedeutenden molekularen Mechanismus des Knochenstoffwechsels aufgedeckt [2–4]. RANKL fördert durch die Bindung an den Rezeptor RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B) auf der Oberfläche von Osteoklasten deren Bildung, Ausdifferenzierung und Aktivierung und hemmt deren Apoptose [5]. Die Bindung an den löslichen Abfangrezeptor OPG, der ebenfalls von Osteoblasten gebildet und sezerniert wird, verhindert die Aktivierung von RANK [6, 7]. Das Verhältnis zwischen OPG und RANKL steuert die Osteoklastenaktivität und damit das Ausmass an Knochenabbau [6].

■ Präklinische Modelle – RANKL und OPG im Zentrum des Knochenumbaus

In frühen präklinischen Studien, in denen man bei Mäusen und Ratten RANKL oder OPG genetisch manipulierte, wurde deutlich, dass RANKL und OPG eine sehr spezifische Funktion im Knochenstoffwechsel haben. In Mäusen, in denen RANKL genetisch inaktiviert ist (RANKL $-/-$), lassen sich histologisch keine Osteoklasten nachweisen. Die RANKL $-/-$ Tiere hatten eine Osteopetrose mit verkürzten, keulenförmigen Röhrenknochen und wiesen keinen Zahndurchbruch auf. Neben diesem prominenten Knochenphänotyp werden RANKL $-/-$ Mäusen ohne Lymphknoten, jedoch mit Veränderungen in der Lymphozytenentwicklung und -differenzierung geboren [8, 9], was auf eine Rolle von RANKL in der embryonalen Entwicklung des Immunsystems hinweist [10, 11].

Demgegenüber haben Mäuse und Ratten, in denen durch genetische Manipulation OPG systemisch seit der Geburt überexprimiert wird, normal geformte Knochen mit höherer Dichte und höherer mechanischer Festigkeit mit stark reduzierter Osteoklastenaktivität [3, 12]. Die Tiere hatten keine messbaren Veränderungen im Immunsystem im Vergleich zu gleich alten Wildtypkontrollen und zeigten normale angeborene und humorale Immunantworten in experimentellen Aktivierungsversuchen [13]. Diese Befunde unterstreichen die selektive Bedeutung des RANKL-OPG-Systems im Knochenstoffwechsel und legen den Schluss nahe, dass es in der Beeinflussung des Immunsystems von Nagern einen Unterschied zwischen totaler RANKL-Blockade und RANKL-Hemmung gibt [14, 15].

Experimente mit transgenen Mäusen, in denen entweder OPG inaktiviert (OPG $-/-$) oder RANKL überexprimiert wurde, entwickelten durch die stark erhöhte Osteoklastenaktivität eine

Osteoporose mit Spontanfrakturen im ersten Lebensmonat [16, 17]. Die beobachtete höhere Neigung der OPG $-/-$ Mäuse zu arterieller Kalzifizierung [16] und die protektive Wirkung von OPG gegen vaskuläre Kalzifizierung in transgenen Mäusen ohne LDL-Rezeptoren (ldl $-/-$) auf eine atherogene Hochfett-diät [18] eröffneten neue Aspekte über den Zusammenhang zwischen vaskulären Erkrankungen und Osteoporose [19, 20].

Zusammengenommen demonstrierten die präklinischen Ergebnisse konsistent, dass ein Überschuss von RANKL, respektive ein Mangel an OPG, dafür verantwortlich ist, dass durch eine erhöhte Osteoklastenaktivität vermehrt Knochen abgebaut wird. Da verschiedene Faktoren das Verhältnis von OPG und RANKL beeinflussen, stellt die spezifische Inhibition von RANKL eine direkte therapeutische Strategie dar, den Knochenverlust bei verschiedenen Erkrankungen zu stoppen [21–23].

■ Denosumab – Ein monoklonaler Antikörper gegen humanes RANKL

Mit Denosumab verfolgte man das Ziel, eine möglichst spezifische und einfach zu verabreichende Anti-RANKL-Strategie zu entwickeln, die 2010 in USA, Kanada, Australien, in der EU und in der Schweiz zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen wurde. Der vollhumane monoklonale Antikörper vom Typ IgG-2 bindet spezifisch an humanes RANKL und hat in vitro keine Kreuzreaktivität zu dem zytotoxischen Liganden TRAIL (TNF- α -Related Apoptosis-Inducing Ligand) oder anderen Mitgliedern der TNF- α -Superfamilie [24–26].

In den Phase-II-Studien erwies sich eine subkutane Applikation von Denosumab mit einer fixen Dosis von 60 mg alle 6 Monate mit einer Halbwertszeit von zirka 26 Tagen als effektiv in der

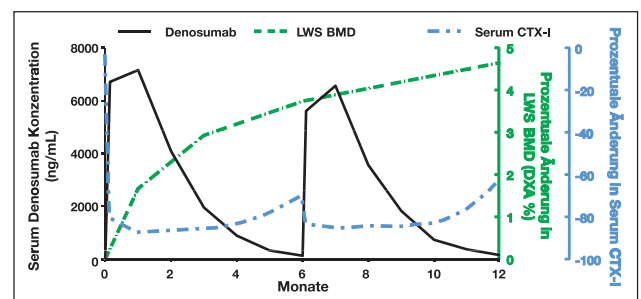


Abbildung 1: Die subkutane Gabe von 60 mg Denosumab zeigt eine ähnliche Pharmakokinetik wie andere therapeutische monoklonale Antikörper. Serum-CTX-I ist nach 3 Tagen zu 80 % inhibiert, der maximale Serumspiegel von Denosumab wird nach 10 Tagen erreicht und fällt kontinuierlich über 4–5 Monate ab. Gegen Ende des Dosisintervalls steigt der CTX-Spiegel im Serum leicht an und sinkt nach einer erneuten Gabe von Denosumab nach 6 Monaten wieder rasch ab. Die Pharmakokinetik der zweiten Gabe von Denosumab ist unverändert. Während des gesamten Zeitraumes von 12 Monaten steigt die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule kontinuierlich an. (CTX-I = Typ I C-Telopeptid; BMD = Knochendichte (Bone Mineral Density); DXA = Dual-Energy X-ray Absorptiometry) (Adaptiert nach [27, 28])

reversiblen Hemmung der Knochenabbaumarker und im Zuwachs an mit DXA gemessener Knochendichte (Abb. 1) [24, 27–29]. Auch nach 24 Monaten zeigte der Vergleich der Knochendichte in allen Dosisgruppen, dass eine subkutane Gabe von 60 mg alle 6 Monate optimal ist [30].

Eine 48-Monatsanalyse der selben Dosisfindungsstudie unterstrich die Reversibilität der RANKL-Inhibition durch Denosumab. Bei Patientinnen, die mit 30 mg alle 3 Monate eine Äquivalenzdosis zu 60 mg alle 6 Monate erhielten ($n = 41$), wurde die Therapie nach zwei Jahren für 12 Monate unterbrochen. Die Patientinnen verloren zwar nach Therapieabbruch an Knochendichte, bei Neubeginn der Denosumabtherapie gewannen sie aber wieder wie behandlungsnaive Patienten an Knochendichte [31]. Bei Patientinnen, die die ersten zwei Jahre mit 210 mg alle 6 Monate die höchste Denosumabdosis erhalten hatten ($n = 47$), wurde die Therapie ebenfalls beendet und die Knochendichte und Knochenumbau-marker über die folgenden 2 Jahre beobachtet. Auch in dieser Gruppe ging die Knochendichte in den ersten 12 Monaten nach Therapiestopp auf die Ausgangswerte zurück. Korrelationsanalysen ergaben, dass über die Zeit alle Patientinnen mit hoher Signifikanz sowohl zu ihrer Ausgangsknochendichte, als auch zu ihren Ausgangswerten bezüglich Knochenumbau-marker (sCTX) bei Beginn der Studie zurückkehrten. Die Autoren legen nahe, dass Denosumab die Knochenphysiologie nicht verändert, d.h. der individuelle und möglicherweise genetisch festgelegte „Mechanostat“ unverändert zu bleiben scheint [31]. In einer grösseren Phase-III-Studie mit 256 postmenopausalen osteopenischen Frauen, die nach 2 Jahren Behandlung mit 60 mg Denosumab für weitere 2 Jahre auf Placebo gesetzt wurden, ging die Knochendichte ebenfalls zurück, verblieb aber am 48-Monatszeitpunkt an allen gemessenen Stellen oberhalb der Knochendichte der Placebogruppe [32].

■ Langzeitdaten zu Denosumab: Knochenmineraldichte und Sicherheit

Die anderen Dosisgruppen aus der Phase-II-Studie wurden nach dem 24-Monatszeitpunkt [30] auf die Applikation von 60 mg alle 6 Monate zusammengelegt und weitergeführt, sodass

inzwischen 124 Patientinnen für 6 Jahre eine Denosumabtherapie erhalten haben [33]. Die Daten zeigen, dass die mit DXA gemessene Knochendichte über den gesamten Zeitraum an der Lendenwirbelsäule auf 13,3 % und an der Gesamthüfte auf 6,1 % gegenüber dem Ausgangswert anstieg. Die Knochenumbau-marker Serum-CTX I und knochenspezifische alkalische Phosphatase blieben über den gesamten Zeitraum von 6 Jahren gehemmt [30]. Die placebokontrollierte Phase-III-Studie FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every six Months) wurde nach dem Abschluss der 3-jährigen Hauptstudie mit Frakturedpunkt [34] als Sicherheits-Langzeitstudie ohne Placebogruppe weitergeführt (Abb. 2). Kürzlich wurden die 5-Jahres-Daten von 4550 Patienten vorgestellt [35]. Die mit DXA gemessene Knochendichte in der Langzeitgruppe ($n = 2343$) stieg kontinuierlich über weitere 2 Jahre praktisch linear an Lendenwirbelsäule und Gesamthüfte auf 13,7 % beziehungsweise 7,0 % gegenüber dem Ausgangswert an (Abb. 3). Die jährliche Änderung der Knochendichte vom Jahr 3 auf 4, beziehungsweise von Jahr 4 auf 5, betrug in derselben Gruppe an der Lendenwirbelsäule 1,9 % beziehungsweise 1,7 % und an der Gesamthüfte 0,7 % beziehungsweise 0,6 % (für alle $p < 0,0001$ gegenüber Ausgangswert der Extensionsphase) (Abb. 3) [35]. Die Ergebnisse bestätigen damit die Befunde aus der Phase-II-Studie [33].

Ein Vergleich der Nebenwirkungsraten zwischen der FREEDOM-Hauptstudie und der 2-Jahres-Verlängerung durch Normalisierung der Ereignisse auf 100 Patientenexpositionsjahre zeigte auch unter Langzeittherapie ein unverändert gutes Sicherheitsprofil für Denosumab. Die bereits in der Hauptstudie aufgetretenen, statistisch signifikant häufigeren Hautreaktionen (Ekzeme und Erysipale) unter Denosumab als unter Placebo lagen in der Erweiterungsstudie mit 1,1 in der Langzeitgruppe beziehungsweise 0,9 in der De-Novo-Gruppe für Ekzeme und $< 0,1$ ($n = 3$) in der Langzeitgruppe beziehungsweise $< 0,1$ ($n = 1$) in der De-Novo-Gruppe für Erysipale in vergleichbarer Grössenordnung [35]. In der De-Novo-Gruppe ($n = 2203$) beobachtete man zum Zeitpunkt der Datenanalyse zwei Fälle, die als Kieferosteonekrosen klassifiziert wurden. Beide Fälle heilten ohne weitere Komplikationen ab. In einem Fall wurde Denosumab weitergeführt, da die Abheilung innerhalb des Dosisintervalls erfolgte [35, 36].

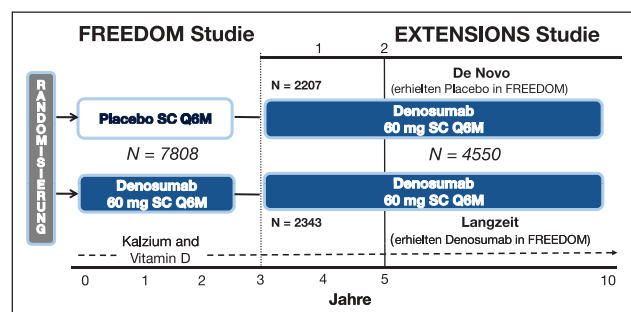


Abbildung 2: Design der internationalen placebokontrollierten FREEDOM-Frakturstudie mit 7808 Patientinnen und der einarmigen Extensionsstudie, die auf insgesamt 10 Jahre ausgelegt ist. Nach Ende der 3-jährigen Hauptstudie konnten sich alle Teilnehmerinnen, die die FREEDOM-Hauptstudie beendet hatten und keine andere osteoporosespezifische Therapie erhielten, für die Extensionsstudie mit Denosumab entscheiden ($n = 4550$). Je nach Vortherapie in FREEDOM wurden die Patienten als „Langzeit“ (Denosumab) oder „De Novo“ (Placebo) klassifiziert. (SC = Subkutan; Q6M = Alle 6 Monate) (Adaptiert nach [34, 35])

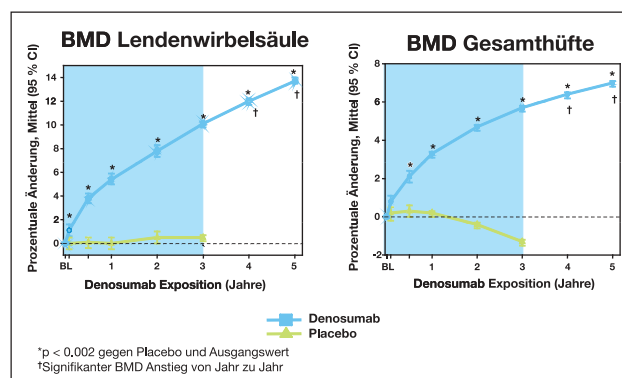


Abbildung 3: Entwicklung der mit DXA gemessenen Knochendichte in Prozent nach 5 Jahren Denosumab-Therapie an Lendenwirbelsäule (LWS) und Gesamthüfte ($n = 2207$). Denosumab steigerte die Knochendichte weiter kontinuierlich und signifikant auf insgesamt 13,7 % an der Lendenwirbelsäule und 7 % an der Gesamthüfte. (BL = Baseline; Ausgangswert) (Adaptiert nach [35])

■ Fraktureffizienz in Hochrisikogruppen

Die FREEDOM-Studie zeigte in der Gesamtpopulation von 3902 Patienten in der Denosumabgruppe und 3906 Patienten in der Placebogruppe nach 3 Jahren eine signifikante Reduktion von neuen morphometrischen vertebralen Frakturen um 68 % (absolute Risikoreduktion (ARR) 4,8 %; $p < 0,001$), von nicht-vertebralen Frakturen um 20 % (ARR 1,5 %; $p = 0,01$) und von Hüftfrakturen um 40 % (ARR 0,3 %; $p = 0,04$) unter Denosumab [34]. Darüber hinaus wurde auch eine signifikante Reduktion der neuen klinischen vertebralen Frakturen, sowie multipler (≥ 2) neuer vertebraler Frakturen erreicht [34].

Die in die FREEDOM-Studie eingeschlossenen Patientinnen mussten einen DXA-T-Wert $\leq -2,5$ SD an der Lendenwirbelsäule oder Gesamthüfte haben, der jedoch an keiner der beiden Lokalisationen $-4,0$ SD unterschreiten durfte. Zudem durften sie keine schwere oder nicht mehr als zwei moderate prävalente vertebrale Frakturen aufweisen. In Folge hatten nur 24 % der Patientinnen bei Studienbeginn eine prävalente vertebrale Fraktur. Der T-Wert an der Hüfte lag im Durchschnitt im osteopenischen Bereich [34]. Dementsprechend waren die Frakturrisiken wegen der unterschiedlichen Einschlusskriterien in der Placebogruppe von FREEDOM deutlich niedriger als in anderen placebokontrollierten Studien mit Frakturendpoint. Das absolute Risiko für Hüftfrakturen war in der Placebogruppe mit 1,2 % über drei Jahre deutlich niedriger als über den gleichen Zeitraum in der HORIZON-Studie mit Zoledronat (AR 2,5 %) oder in der FIT-1-Studie mit Alendronat (AR 2,2 %) [34, 37, 38].

Speziell Hüftfrakturen sind nicht nur für Patienten mit Osteoporose ein erhebliches Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko [39, 40], sondern stellen auch das Gesundheitssystem in einer immer älter werdenden Bevölkerung vor grosse Herausforderungen [41–43]. Zur Untersuchung der Effektivität von Denosumab in Subgruppen mit hohem Hüftfrakturrisiko wurden vor Studienbeginn drei Kriterien definiert: Alter > 70 Jahre; DXA-T-Wert $\leq -3,0$ an Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte oder Schenkelhals; prävalente vertebrale Fraktur bei Studienbeginn. Von der Gesamtpopulation wurden 45 % der Patientinnen, auf die mindestens 2 dieser 3 Kriterien zutrafen, in die vordefinierte Subanalyse eingeschlossen. Zusätzlich wurden noch posthoc als

Subgruppen Patienten mit einem DXA-T-Wert $\leq -2,5$ (36 % der Studienpopulation) und Alter ≥ 75 Jahre (32 % der Studienpopulation) definiert (Abb. 4) [44]. Die Ergebnisse zeigen, dass in den jeweils definierten Hochrisikogruppen das Hüftfrakturrisiko in der Placebogruppe mit > 2 % deutlich höher als in der Gesamtpopulation von FREEDOM lagen (1,2 %) und dass die relative Risikoreduktion gegenüber der Gesamtpopulation ebenfalls höher war. Bei den über 75-Jährigen erreichte die relative Risikoreduktion 62 % ($p = 0,0065$) (Abb. 4) [36, 44]. Dem gegenüber waren die Risikoreduktionen für Hüftfrakturen in den korrespondierenden Gruppen mit niedrigem Frakturrisiko nicht signifikant (Abb. 4) [44].

Die im älteren Menschen zunehmend eingeschränkte Nierenfunktion und damit verbundenen Komorbiditäten sind ein medizinisches Problem, wenn auch die Epidemiologie noch unklar ist [45, 46]. Denosumab als Antikörper wird nicht wie Bisphosphonate über die Niere ausgeschieden und könnte somit eine verträglichere Alternative bei niereninsuffizienten Patienten darstellen [36]. Die intravenöse Verabreichung der Bisphosphonate wurde mit akuter Nephrotoxizität in Zusammenhang gebracht [47–49]. Die Pharmakokinetik von Denosumab ist vom Funktionsgrad der Niere unabhängig [36]. Eine Analyse der FREEDOM-Studie zeigte auch, dass ein grosser Anteil der postmenopausalen Teilnehmerinnen mit Osteoporose eine eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen (2641 von 7393 Studienteilnehmerinnen hatten eine Kreatininclearance zwischen 30 und 59 ml/min) (Abb. 5) [50]. Die Reduktion für vertebrale Frakturen mit Denosumab war in FREEDOM nach 3 Jahren unabhängig vom Nierenstatus (Abb. 5), ebenso wie der Knochendichtezuwachs und das Nebenwirkungsprofil [50]. Denosumab ist für die Anwendung im niereninsuffizienten Patienten geeignet, allerdings sollte man bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wegen eines möglichen adynamischen Knochenstoffwechsels mit dem Einsatz von antiresorptiven Osteoporosemedikamenten vorsichtig sein [49, 51].

■ Fazit

Nach der Zulassung von Denosumab in der Schweiz im Oktober 2010 als Erstlinientherapie zur Behandlung der postmenopau-

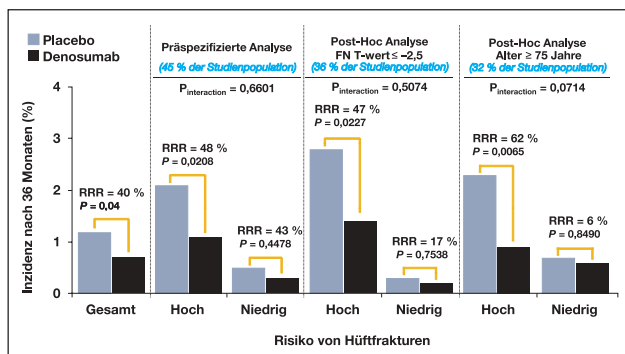


Abbildung 4: Reduktion von neuen Hüftfrakturen mit Denosumab nach 3 Jahren in Hochrisikosubgruppen. Die präspezifizierte Hochrisikosubgruppe schloss Patienten ein, die mindestens 2 der folgenden 3 Kriterien bei Studienbeginn erfüllten: Alter > 70 Jahre; DXA-T-Wert $\leq -3,0$ an Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte oder Schenkelhals; prävalente vertebrale Fraktur bei Studienbeginn. Die relative Risikoreduktion (RRR) für Hüftfrakturen mit Denosumab ist in allen Hochrisikosubgruppen signifikant. (FN = Schenkelhals; Femoral Neck) (Adaptiert nach [44])

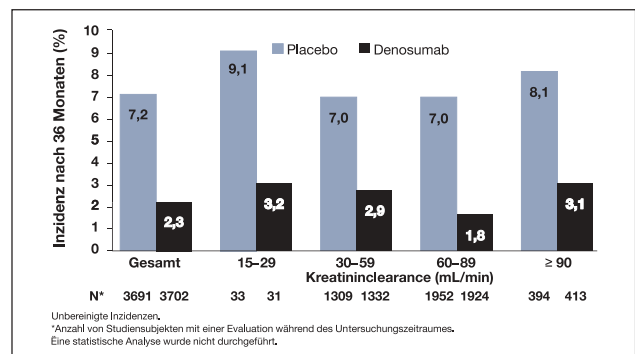


Abbildung 5: Reduktion des Risikos für vertebrale Frakturen in Patienten mit unterschiedlichem Grad der Niereninsuffizienz. Eine retrospektive Analyse aus der FREEDOM-Studie [34]. Patienten wurden nach dem Grad der Niereninsuffizienz gemäss Kreatininclearance nach der Cockcroft-Gault-Formel (Grad 1: CrCl ≥ 90 mL/min bis Grad 5: CrCl < 15 mL/min) in 5 Gruppen stratifiziert. Die Frakturinzidenzen und die Reduktion des Frakturrisikos waren in allen 5 Gruppen vergleichbar mit der Gesamtpopulation. (Adaptiert nach [50])

salen Osteoporose steht eine einfach zu handhabende und gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung, die kohärente Frakturereduktionen vorweisen kann. Die Anwendung in der täglichen Praxis wird den Wert dieser neuen Therapie für die Patienten zeigen.

■ Dank

Wir danken Gunther Pendl von Amgen Switzerland AG für editorielle Unterstützung.

Literatur:

- Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption – a hypothesis. *Calcif Tissue Int* 1981; 33: 349–51.
- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3597–602.
- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309–19.
- Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, Morony S, Oliveira-dos-Santos AJ, Van G, Itie A, Khoo W, Wakeham A, Dunstan CR, Lacey DL, Mak TW, Boyle WJ, Penninger JM. OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999; 397: 315–23.
- Li J, Sarosi I, Yan XQ, Morony S, Capparelli C, Tan HL, McCabe S, Elliott R, Scully S, Van G, Kaufman S, Juan SC, Sun Y, Tarpley J, Martin L, Christensen K, McCabe J, Kostenuik P, Hsu H, Fletcher F, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1566–71.
- Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev* 2008; 29: 155–92.
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337–42.
- Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, Capparelli C, Li J, Elliott R, McCabe S, Wong T, Campagnuolo G, Moran E, Bogoch ER, Van G, Nguyen LT, Ohashi PS, Lacey DL, Fish E, Boyle WJ, Penninger JM. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; 402: 304–9.
- Dougall WC, Glaccum M, Charrier K, Rohrbach K, Brasel K, De Smedt T, Daro E, Smith J, Tometsko ME, Maliszewski CR, Armstrong A, Shen V, Bain S, Cosman D, Anderson D, Morrissey PJ, Peschon JJ, Schuh J. RANK is essential for osteoclast and lymph node development. *Genes Dev* 1999; 13: 2412–24.
- Mebius RE. Organogenesis of lymphoid tissues. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 292–303.
- Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther* 2007; 9 (Suppl 1): S1.
- Ominsky MS, Stolina M, Li X, Corbin TJ, Asuncion FJ, Barrero M, Niu QT, Dwyer D, Adamu S, Warmington KS, Grisanti M, Tan HL, Ke HZ, Simonet WS, Kostenuik PJ. One year of transgenic overexpression of osteoprotegerin in rats suppressed bone resorption and increased vertebral bone volume, density, and strength. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1234–46.
- Stolina M, Dwyer D, Ominsky MS, Corbin T, Van G, Bolon B, Sarosi I, McCabe J, Zack DJ, Kostenuik P. Continuous RANKL inhibition in osteoprotegerin transgenic mice and rats suppresses bone resorption without impairing lymphoid organogenesis or functional immune responses. *J Immunol* 2007; 179: 7497–505.
- Stolina M, Kostenuik PJ, Dougall WC, Fitzpatrick LA, Zack DJ. RANKL inhibition: from mice to men (and women). *Adv Exp Med Biol* 2007; 602: 143–50.
- Ferrari-Lacraz S, Ferrari S. Do RANKL inhibitors (denosumab) affect inflammation and immunity? *Osteoporos Int* 2010; 22: 435–46.
- Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260–8.
- Mizuno A, Kanno T, Hoshi M, Shibata O, Yano K, Fujise N, Kinosaki M, Yamaguchi K, Tsuda E, Murakami A, Yasuda H, Higashio K. Transgenic mice overexpressing soluble osteoclast differentiation factor (sODF) exhibit severe osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2002; 20: 337–344.
- Morony S, Tintut Y, Zhang Z, Cattley RC, Van G, Dwyer D, Stolina M, Kostenuik PJ, Demer LL. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in *ldl(-/-)* mice. *Circulation* 2008; 117: 411–20.
- Hofbauer LC, Schoppert M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004; 292: 490–5.
- Kiechl S, Werner P, Knoflach M, Furtner M, Willeit J, Schett G. The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4: 801–11.
- Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 618–25.
- Rogers A, Eastell R. Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor kappaB ligand: clinical utility in metabolic bone disease assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6323–31.
- Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 2003; 111: 1221–30.
- Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, Holmes GB, Dunstan CR, DePaoli AM. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 2275–82.
- Kostenuik PJ, Nguyen HQ, McCabe J, Warmington KS, Kurahara C, Sun N, Chen C, Li L, Cattley RC, Van G, Scully S, Elliott R, Grisanti M, Morony S, Tan HL, Asuncion F, Li X, Ominsky MS, Stolina M, Dwyer D, Dougall WC, Hawkins N, Boyle WJ, Simonet WS, Sullivan JK. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 182–95.
- Elliott R, Kostenuik P, Chen C, Kelley M, Hawkins N. Denosumab is a selective inhibitor of human receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) that blocks osteoclast formation and function. *Osteoporosis Int* 2007; 18 (Suppl 1): 54 (Abstract P149).
- McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, Bekker PJ. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354: 821–31.
- Peterson MC, Stouch BJ, Martin SW. The pharmacokinetics (PK) of AMG 162 following various multiple subcutaneous (SC) dosing regimens in postmenopausal women with low bone mass. *J Bone Miner Res* 2005; 20 (Suppl 1): 293 (Abstract SU446).
- Jang G, Peterson MC. Denosumab, an inhibitor of RANKL, has pharmacokinetics similar to other monoclonal antibodies. *J Bone Miner Res* 2006; 21 (Suppl 1): 190.
- Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y, Wang A, Siddhanti S, Fitzpatrick LA. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1832–41.
- Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, Liu Y, San Martin J. 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.
- Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, Grazette L, San Martin J, Gallagher JC. Effects of Denosumab Treatment and Discontinuation on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women with Low Bone Mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; Feb. 2 (Epub ahead of print).
- Miller PD, Wagman RB, Peacock M, Lewiecki EM, Bolognese MA, Weinstein RL, Ding B, Martin JS, McClung MR. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 394–402.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–65.
- Papapoulos S, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Daizadeh NS, Grauer A, Krieg MA, Libanati C, Man Z, Mellstrom D, Radominski S, Reginster JY, Resch H, Roman JA, Roux C, Cummings S, Bone HG. Five-Year Denosumab Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis: Results from the First Two Years of the FREEDOM Trial Extension (Abstract and Presentation ECCEO-IOF, 25.3.2011, Valencia). *Osteoporosis Int* 2011; OC 25.
- Bundesamt für Gesundheit. Arzneimittelkompendium der Schweiz, Prolixa® Fachinformation. 2010.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–22.
- Black DM, Cummings SR, Karf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535–41.
- Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med* 1997; 103: 12S–17S; discussion 17S–19S.
- Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1131–40.
- Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997; 7: 407–13.
- Lippuner K, Golder M, Greiner R. Epidemiology and direct medical costs of osteoporotic fractures in men and women in Switzerland. *Osteoporos Int* 2005; 16 (Suppl 2): S8–S17.
- Schwenkglems M, Lippuner K, Hauselmann HJ, Szucs TD. A model of osteoporosis impact in Switzerland 2000–2020. *Osteoporos Int* 2005; 16: 659–71.
- Boonen S et al. Treatment with Denosumab Reduces the Incidence of New Vertebral and Hip Fractures in Postmenopausal Women at High Risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; March 16; e-pub ahead of print; doi: 10.1210/jc.2010-2784.
- Mangione F, Dai Canton A. The epidemic of chronic kidney disease: looking at ageing and cardiovascular disease through kidney-shaped lenses. *J Intern Med* 2010; 268: 449–55.
- Stenvinkel P. Chronic kidney disease: a public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease. *J Intern Med* 2010; 268: 456–67.
- Green JR, Seltenmeyer Y, Jaeggli KA, Widler L. Renal tolerability profile of novel, potent bisphosphonates in two short-term rat models. *Pharmacol Toxicol* 1997; 80: 225–30.

48. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008; 74: 1385–93.

49. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone* 2010; Dec 9 (Epub ahead of print).

50. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings S, McClung M, Goemaere S, Ebeling P, Franek E, Yang Y-C, Egbuna O,

Miller P. The effects of denosumab on bone mineral density (BMD) and fracture by level of renal function (Abstract). *Bone* 2010; 47 (Suppl 1): 207–8.

51. Westenfeld R, Ketteler M, Brandenburg VM. Anti-RANKL therapy – implications for the bone-vascular-axis in CKD? Denosumab in post-menopausal women with low bone mineral density. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2075–7.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Kurt Lippuner

Universitätsklinik für Osteoporose, Inselspital

Universitätsklinik Bern

CH-3010 Bern

E-mail: kurt.lippuner@insel.ch

Les anticorps monoclonaux dans le traitement de l'ostéoporose – de nouvelles données cliniques

C. Senn, K. Lippuner

■ Introduction

Le tissu osseux est soumis à un processus de remodelage permanent, autoprogrammé par des régulations strictes en fonction du temps et de la localisation. Dès les années 1980, il a été admis que les ostéoclastes sont régulés par les ostéoblastes par le biais de molécules de signalisation [1].

La découverte entre 1997 et 1999 de la protéine RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand), exprimée par des ostéoblastes, et de son antagoniste l'OPG (ostéoprotégérine), a permis d'identifier un mécanisme moléculaire significatif du métabolisme osseux [2–4]. En se liant au récepteur RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B) présent à la surface des ostéoclastes, le RANKL favorise la formation, la différenciation et l'activation des ostéoclastes et inhibe leur apoptose [5]. La liaison au récepteur de captage soluble OPG, lui aussi produit et sécrété par les ostéoblastes, empêche l'activation du RANK [6, 7]. Le rapport entre OPG et RANKL contrôle l'activité ostéoclastique et ainsi l'intensité de la résorption osseuse [6].

■ Modèles précliniques – RANKL et OPG au cœur du remodelage osseux

D'anciennes études précliniques menées sur des souris et des rats génétiquement modifiés (RANKL ou OPG) ont démontré que le RANKL et l'OPG assument une fonction très spécifique dans le métabolisme osseux. Chez des souris dont le RANKL est génétiquement inactivé (RANKL $-/-$), aucun ostéoclaste n'est dépisté à l'examen histologique. Les animaux RANKL $-/-$ ont présenté une ostéopétrose caractérisée par des os tubulaires claviformes plus courts et l'absence de dentition. Outre ce phénotype osseux significatif, les souris RANKL $-/-$ naissent sans ganglions lymphatiques et montrent des altérations au niveau du développement et de la différenciation des lymphocytes [8, 9], ce qui indique que le RANKL joue un rôle important dans le développement embryonnaire du système immunitaire [10, 11].

En revanche, les souris et les rats génétiquement modifiés pour surexprimer l'OPG sur le plan systémique depuis la naissance,

présentent des os de forme normale, de densité plus élevée et d'une résistance mécanique supérieure avec une forte réduction de l'activité ostéoclastique [3, 12]. Au niveau du système immunitaire, les animaux n'ont montré aucune modification mesurable en comparaison avec des témoins de type sauvage du même âge et ont présenté, dans des essais d'activation expérimentaux, des réponses immunitaires innées et humérales normales [13]. Ces résultats soulignent l'importance sélective du système RANKL-OPG dans le métabolisme osseux et suggèrent que chez les rongeurs, l'influence sur le système immunitaire s'exprime, soit par un blocage total du RANKL, soit par une inhibition du RANKL [14, 15].

Des expérimentations réalisées sur des souris transgéniques caractérisées par une OPG inactivée (OPG $-/-$) ou un RANKL surexprimé, ont développé, en raison de l'augmentation significative de l'activité ostéoclastique, une ostéoporose avec des fractures spontanées au cours du premier mois après la naissance [16, 17]. La calcification artérielle (16) tendanciellement accrue des souris OPG $-/-$ et l'effet protecteur de l'OPG contre une calcification vasculaire chez les souris transgéniques sans récepteurs LDL (ldlr $-/-$) nourries par un régime athérogénique riche en graisses (18), ont révélé de nouveaux aspects du lien entre affections vasculaires et ostéoporose [19, 20].

Dans l'ensemble, les résultats précliniques se sont avérés cohérents en démontrant qu'un excès de RANKL, respectivement une carence en OPG est responsable d'une résorption osseuse accrue induite par l'augmentation de l'activité des ostéoclastes. Le rapport entre OPG et RANKL étant influencé par divers facteurs, l'inhibition spécifique de RANKL représente une stratégie thérapeutique spécifique pour arrêter la perte osseuse liée à des pathologies variées [21–23].

■ Denosumab – un anticorps monoclonal dirigé contre le RANKL humain

Le denosumab a été développé pour obtenir une stratégie anti-RANKL aussi spécifique que possible et facile à administrer, il a été homologué en 2010 aux Etats-Unis, au Canada, en Australie, dans l'UE et en Suisse pour le traitement de l'ostéoporose

se post-ménopausique. L'anticorps monoclonal entièrement humain de type IgG-2 se lie spécifiquement au RANKL humain et ne montre in vitro aucune réaction croisée avec le ligand cytotoxique TRAIL (TNF- α -Related Apoptosis-Inducing Ligand) ni avec d'autres représentants de la superfamille des TNF- α [24–26].

Dans les études de phase II, l'application sous-cutanée d'une dose fixe de 60 mg de denosumab tous les 6 mois avec une demi-vie d'environ 26 jours s'est avérée efficace concernant l'inhibition réversible des marqueurs du remodelage osseux et l'augmentation de la densité osseuse mesurée par DXA (fig. 1) [24, 27–29]. Au terme de 24 mois, la comparaison de la densité osseuse dans tous les groupes posologiques a confirmé l'effet optimal d'une dose sous-cutanée de 60 mg administrée tous les 6 mois [30].

Une analyse sur 48 mois de la même étude de détermination de la dose a souligné la réversibilité de l'inhibition du RANKL induite par le denosumab. Chez des patientes traitées par 30 mg tous les 3 mois, correspondant à une dose équivalente à 60 mg tous les 6 mois ($n = 41$), la thérapie a été interrompue pendant 12 mois au bout de deux ans. Après l'arrêt du traitement, la densité osseuse de ces patientes a certes diminué, mais elle a augmenté de nouveau après la reprise du traitement par denosumab, comme chez les patientes naïves de traitement [31]. Chez les patientes ayant reçu pendant les deux premières années la dose maximale de denosumab, soit 210 mg tous les 6 mois ($n = 47$), la thérapie a été suspendue de la même manière et la densité osseuse et les marqueurs du remodelage osseux ont été observés pendant les 2 années consécutives. Dans ce groupe, la densité osseuse a diminué elle aussi et a atteint le niveau initial au cours des 12 premiers mois suivant l'arrêt thérapeutique. Des analyses de corrélation ont montré que, sur cette période, toutes les patientes ont retrouvé, de manière hautement significative, à la fois leur densité osseuse initiale et leur taux initial de marqueurs du remodelage osseux (sCTX) tels qu'observés au début de l'étude. Les auteurs supposent que le denosumab ne modifie pas la physiologie des os, c'est-à-dire que le « mécanostat » individuel et probablement génétique semble rester inchangé [31]. Dans une étude de phase III plus vaste menée avec 256

femmes ménopausées ostéopéniques, qui ont reçu après un traitement de 2 ans par 60 mg de denosumab, un placebo pour 2 années supplémentaires, la densité osseuse a également diminué, à 48 mois elle était toutefois supérieure à la densité osseuse du groupe placebo sur tous les sites mesurés [32].

■ Données à long terme relatives au denosumab: densité minérale osseuse et sécurité

Les autres groupes posologiques de l'étude de phase II ont été intégrés à 24 mois [30] dans le schéma de 60 mg tous les 6 mois et ont poursuivi ce traitement ; depuis, 124 patientes ont donc été traitées par denosumab pendant 6 ans [33]. Les données montrent que la densité osseuse mesurée par DXA a augmenté sur la période totale par rapport au taux initial de 13,3 % au niveau de la colonne lombaire et de 6,1 % au niveau de la hanche totale. Le marqueur du remodelage osseux, le taux sérique de CTX I et la phosphatase alcaline osseuse ont été inhibés pendant toute la durée de 6 ans [30]. L'étude de phase III contrôlée contre placebo FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every six Months) a été poursuivie, au terme de l'étude principale de 3 ans dont le critère d'évaluation était l'événement fracturaire (34), sous forme d'une étude à long terme portant sur la sécurité sans groupe placebo (fig. 2). Les données sur 5 ans recueillies auprès de 4550 patients ont été présentées récemment [35]. La densité osseuse mesurée par DXA dans le groupe traité à long terme ($n = 2343$) a augmenté progressivement de manière quasi linéaire pendant 2 ans supplémentaires au niveau de la colonne lombaire et de la hanche totale pour s'établir à respectivement 13,7 % et 7,0 % par rapport au taux initial (fig. 3). La modification annuelle de la densité osseuse observée de la 3ème à la 4ème année, respectivement de la 4ème à la 5ème année, s'est située dans le même groupe à respectivement 1,9 % et 1,7 % au niveau de la colonne lombaire et à respectivement 0,7 % et 0,6 % au niveau de la hanche totale (pour tous les sites $p < 0,0001$ par rapport au taux initial de la phase d'extension) (fig. 3) [35]. Les résultats confirment ainsi les données issues de l'étude de phase II [33].

Une comparaison du taux d'effets secondaires entre l'étude principale FREEDOM et l'extension de 2 ans après ajustement

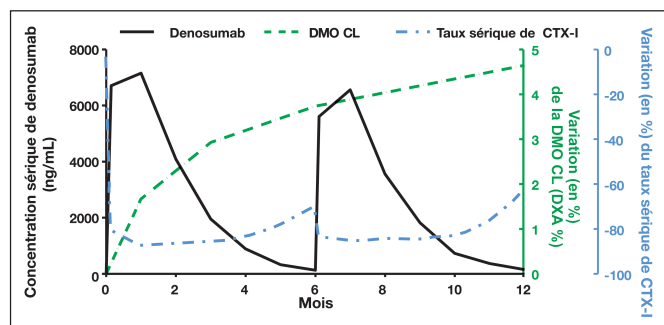


Figure 1. L'administration sous-cutanée de 60 mg de denosumab montre une pharmacocinétique similaire à celle d'autres anticorps monoclonaux thérapeutiques. Le taux sérique de CTX-I est inhibé à raison de 80 % après 3 jours, la concentration sérique maximale de denosumab est atteinte au bout de 10 jours et diminue progressivement sur une période de 4 à 5 mois. Vers la fin de l'intervalle de dosage, le taux sérique de CTX augmente légèrement et diminue rapidement après la dose suivante de denosumab administrée après 6 mois. La pharmacocinétique de la seconde administration de denosumab est inchangée. Pendant toute la durée de 12 mois, la densité osseuse augmente progressivement au niveau de la colonne lombaire. (CTX-I = C-télopeptide de type I; DMO = densité minérale osseuse (Bone Mineral Density); DXA = Dual-Energy X-ray Absorptiometry = absorptiométrie biphotonique à rayons X) (après [27, 28])

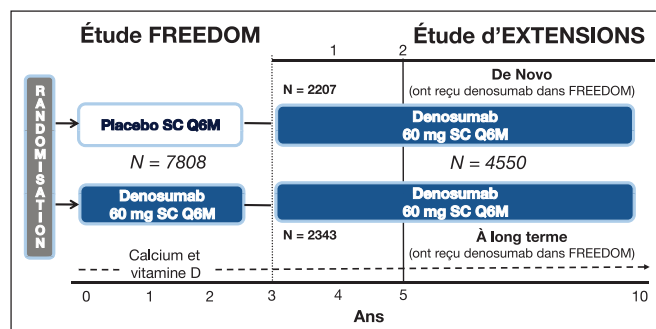


Figure 2. Schéma de l'étude FREEDOM, étude internationale, contrôlée contre placebo, portant sur la réduction des fractures, incluant 7808 patientes et de l'étude d'extension à une seule option d'une durée totale de 10 ans. Au terme de l'étude principale de 3 ans, toutes les participantes ayant terminé l'étude principale FREEDOM et ne recevant aucun autre traitement spécifique contre l'ostéoporose, ont pu participer à l'étude d'extension menée avec le denosumab ($n=4550$). En fonction du traitement reçu dans FREEDOM, les patientes ont été réparties dans le groupe « à long terme » (denosumab) ou dans le groupe « De Novo » (placebo). (SC = sous-cutané; Q6M = tous les 6 mois) (après [34, 35])

des événements à 100 années d'exposition-patient a confirmé la stabilité et le bon profil de sécurité de denosumab également en traitement de longue durée. Les réactions cutanées (eczéma et érysipèle) déjà observées dans l'étude principale avec une incidence statistiquement significativement plus élevée sous denosumab que sous placebo, se sont manifestées dans l'étude d'extension avec une incidence du même ordre de grandeur, soit pour les eczémas de 1,1 dans le groupe de traitement de longue durée, respectivement de 0,9 dans le groupe De Novo, et pour les érysipèles de < 0,1 (n = 3) dans le groupe traité à long terme, respectivement de < 0,1 (n = 1) dans le groupe De Novo [35]. Dans le groupe De Novo (n = 2203), 2 cas classifiés comme nécroses de la mâchoire ont été observés au moment de l'analyse des données. Dans les deux cas, la nécrose de la mâchoire a guéri sans provoquer de complications. Dans un cas, le traitement par denosumab a été poursuivi, la guérison étant intervenue pendant l'intervalle de dosage [35, 36].

■ Efficacité sur les fractures dans des groupes à risque élevé

Au sein de la population globale de 3902 patients inclus dans le groupe denosumab et de 3906 patients dans le groupe placebo de l'étude FREEDOM, une réduction significative des nouvelles fractures vertébrales morphométriques de 68 % (réduction du risque absolu (RAA) 4,8 %; $p < 0,001$), des fractures non-vertébrales de 20 % (RAA 1,5 %; $p = 0,01$) et des fractures de la hanche de 40 % (RAA 0,3 %; $p = 0,04$) a été observée sous denosumab au terme de 3 ans [34]. De plus, une diminution significative des nouvelles fractures vertébrales cliniques, ainsi que des nouvelles fractures vertébrales multiples (≥ 2) a également été enregistrée [34].

Les patientes incluses dans l'étude FREEDOM devaient présenter un DXA T-score de $\leq -2,5$ écarts-type au niveau de la colonne lombaire ou de la hanche totale, ce score ne devait cependant pas être inférieur à $-4,0$ écarts-type sur les deux localisations. Par ailleurs, les patientes ne devaient pas montrer de fracture vertébrale grave ou au maximum deux fractures vertébrales modérées prévalentes. Par conséquent, seuls 24 % des patientes présentaient une fracture vertébrale prévalente au début de l'étude. Le T-score au niveau de la hanche s'est situé

en moyenne dans l'intervalle ostéopénique [34]. En raison de la diversité des critères d'inclusion, les risques de fracture du groupe placebo de l'étude FREEDOM étaient nettement inférieurs à ceux observés dans d'autres études contrôlées contre placebo dont le critère d'évaluation était l'événement fracturaire. Le risque absolu de fracture de la hanche de 1,2 % sur trois ans dans le groupe placebo était sensiblement plus bas que celui constaté pendant la même période dans l'étude HORIZON menée avec zolédronate (RA 2,5 %) ou dans l'étude FIT-1 menée avec alendronate (RA 2,2 %) [34, 37, 38].

Spécifiquement, les fractures de la hanche ne comportent pas seulement un risque majeur de morbidité et de mortalité pour les patients atteints d'ostéoporose [39, 40], mais représentent également un énorme défi pour le système de santé confronté à une population vieillissante [41–43]. Pour évaluer l'efficacité du denosumab dans des sous-groupes présentant un risque élevé de fracture de la hanche, trois critères ont été définis avant le début de l'étude: âge > 70 ans; DXA T-score $\leq -3,0$ au niveau de la colonne lombaire, de la hanche totale ou du col fémoral; fracture vertébrale prévalente au début de l'étude. Au sein de la population totale, 45 % des patientes correspondant au moins à 2 de ces critères sur 3, ont été inclus dans la sous-analyse pré-définie. De plus, ont été définis par la suite des sous-groupes de patients présentant un DXA T-score $\leq -2,5$ (36 % de la population d'étude) et âge ≥ 75 ans (32 % de la population d'étude) (fig. 4) [44]. Les résultats montrent que dans les groupes définis comme à risque élevé, le risque de fracture de la hanche dans le groupe placebo de > 2 % est donc nettement supérieur à celui observé dans la population totale de FREEDOM (1,2 %) et que la diminution du risque relatif est également plus élevée rapportée à la population totale. Chez les patientes âgées de plus de 75 ans, la réduction du risque relatif a atteint 62 % ($p = 0,0065$) (fig. 4) [36, 44]. En revanche, la diminution du risque de fracture de la hanche ne s'est pas avérée significative dans les groupes correspondants présentant un faible risque de fracture (fig. 4) [44].

La fonction rénale de plus en plus limitée chez les personnes âgées et les comorbidités associées sont un problème médical, bien que l'épidémiologie soit encore imprécise [45, 46]. Le denosumab en tant qu'anticorps n'est pas excrété par voie ré-

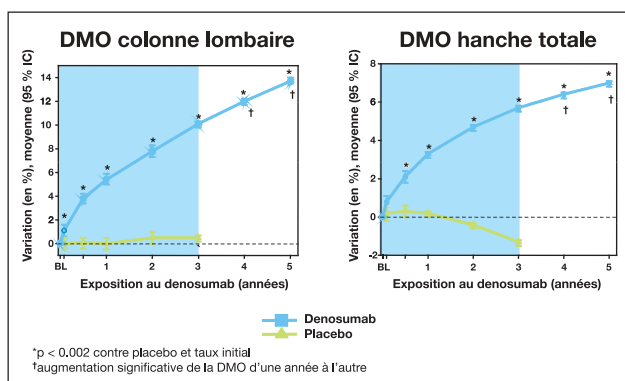


Figure 3. Variation de la densité osseuse mesurée par DXA (en %) au niveau de la colonne lombaire (CL) et de la hanche totale après un traitement de 5 ans par denosumab (n = 2207). Le denosumab a augmenté la densité osseuse de manière continue et significative à 13,7 % au niveau de la colonne lombaire et à 7 % au niveau de la hanche totale. (BL = (Baseline) valeur initiale) (après [35])

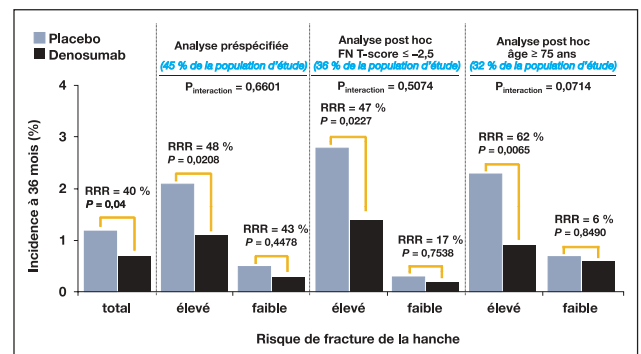


Figure 4. Réduction des nouvelles fractures de la hanche sous denosumab après 3 ans dans des groupes à risque élevé. Le sous-groupe à risque élevé prédéfini a inclus des patients ayant rempli au moins 2 des 3 critères suivants au début de l'étude: âge > 70 ans; DXA T-score $\leq -3,0$ au niveau de la colonne lombaire, de la hanche totale ou du col fémoral; fracture vertébrale prévalente au début de l'étude. La réduction du risque relatif (RRR) de fracture de la hanche sous denosumab est significative dans tous les sous-groupes à risque élevé. (FN = col fémoral (Femoral Neck) (après [44])

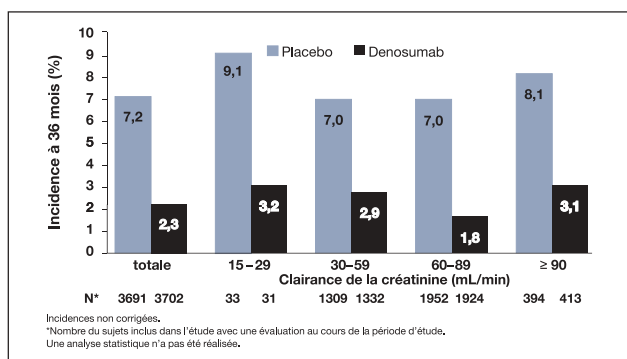


Figure 5. Réduction du risque de fracture vertébrale chez les patients présentant une insuffisance rénale de divers degrés de gravité. Une analyse rétrospective de l'étude FREEDOM [34]. En fonction du degré de l'insuffisance rénale, les patients ont été stratifiés en 5 groupes selon la clairance de la créatinine d'après la formule Cockcroft-Gault (degré 1: ClCr $\geq$ 90 mL/min à degré 5: ClCr $<$ 15 mL/min). Les incidences des fractures et la réduction du risque de fracture ont été comparables dans les 5 groupes et dans la population totale. (Adapté d'après [50])

nale comme les bisphosphonates et pourrait ainsi représenter une alternative mieux tolérée pour les patients insuffisants rénaux [36]. L'administration intraveineuse des bisphosphonates a été associée à une néphrotoxicité aiguë [47–49]. La pharmacocinétique du denosumab est indépendante du degré de l'insuffisance rénale [36]. Une analyse de l'étude FREEDOM a montré également qu'une grande proportion des participantes ménopausées atteintes d'ostéoporose présentait une insuffisance rénale (pour 2641 participantes à l'étude sur un total de 7393, la clairance de la créatinine se situait entre 30 et 59 mL/min) (fig. 5) [50]. La réduction des fractures vertébrales sous denosumab dans l'étude FREEDOM n'a montré, au terme de 3 ans, au même titre que l'augmentation de la densité osseuse et le profil d'effets secondaires, aucun lien avec le bilan rénal (fig. 5) [50]. Le denosumab convient au traitement des patients insuffisants rénaux, toutefois la prudence est de rigueur lors de l'administration d'agents antirésorptifs contre l'ostéoporose aux patients atteints d'insuffisance rénale majeure en raison d'un métabolisme osseux potentiellement adynamique [49, 51].

Conclusion

Depuis l'enregistrement du denosumab en Suisse en octobre 2010 en tant que traitement de première intention en cas d'ostéoporose post-ménopausique, on dispose d'une option thérapeutique facile à mettre en œuvre et bien tolérée, qui permet d'obtenir des réductions fracturaires cohérentes. L'utilisation dans la pratique quotidienne démontrera l'intérêt de cette nouvelle thérapie pour les patients.

Remerciement

Nous adressons tous nos remerciements à Gunther Pendl d'Amgen Switzerland AG pour son soutien éditorial.

Références

- Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption – a hypothesis. *Calcif Tissue Int* 1981; 33: 349–51.
- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N,

Takahashi N, Suda T. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3597–602.

3. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309–19.

4. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, Morony S, Oliveira-dos-Santos AJ, Van G, Itie A, Khoo W, Wakeham A, Dunstan CR, Lacey DL, Mak TW, Boyle WJ, Penninger JM. OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999; 397: 315–23.

5. Li J, Sarosi I, Yan XQ, Morony S, Capparelli C, Tan HL, McCabe S, Elliott R, Scully S, Van G, Kaufman S, Juan SC, Sun Y, Tarpley J, Martin L, Christensen K, McCabe J, Kostenuik P, Hsu H, Fletcher F, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1566–71.

6. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev* 2008; 29: 155–92.

7. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337–42.

8. Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, Capparelli C, Li J, Elliott R, McCabe S, Wong T, Campagnuolo G, Moran E, Bogoch ER, Van G, Nguyen LT, Ohashi PS, Lacey DL, Fish E, Boyle WJ, Penninger JM. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; 402: 304–9.

9. Dougall WC, Glaccum M, Charrier K, Rohrbach K, Brasel K, De Smedt T, Daro E, Smith J, Tometsko ME, Maliszewski CR, Armstrong A, Shen V, Bain S, Cosman D, Anderson D, Morrissey PJ, Peschon JJ, Schuh J. RANK is essential for osteoclast and lymph node development. *Genes Dev* 1999; 13: 2412–24.

10. Mebius RE. Organogenesis of lymphoid tissues. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 292–303.

11. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther* 2007; 9 (Suppl 1): S1.

12. Ominsky MS, Stolina M, Li X, Corbin TJ, Asuncion FJ, Barrero M, Niu QT, Dwyer D, Adamu S, Warmington KS, Grisanti M, Tan HL, Ke HZ, Simonet WS, Kostenuik PJ. One year of transgenic overexpression of osteoprotegerin in rats suppressed bone resorption and increased vertebral bone volume, density, and strength. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1234–46.

13. Stolina M, Dwyer D, Ominsky MS, Corbin T, Van G, Bolon B, Sarosi I, McCabe J, Zack DJ, Kostenuik P. Continuous RANKL inhibition in osteoprotegerin transgenic mice and rats suppresses bone resorption without impairing lymphoid organogenesis or functional immune responses. *J Immunol* 2007; 179: 7497–505.

14. Stolina M, Kostenuik PJ, Dougall WC, Fitzpatrick LA, Zack DJ. RANKL inhibition:

from mice to men (and women). *Adv Exp Med Biol* 2007; 602: 143–50.

15. Ferrari-Lacraz S, Ferrari S. Do RANKL inhibitors (denosumab) affect inflammation and immunity? *Osteoporos Int* 2010; 22: 435–46.

16. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260–8.

17. Mizuno A, Kanno T, Hoshi M, Shibata O, Yano K, Fujise N, Kinosaki M, Yamaguchi K, Tsuda E, Murakami A, Yasuda H, Higashio K. Transgenic mice overexpressing soluble osteoclast differentiation factor (sODF) exhibit severe osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2002; 20: 337–344.

18. Morony S, Tintut Y, Zhang Z, Cattley RC, Van G, Dwyer D, Stolina M, Kostenuik PJ, Demer LL. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in *ldlr*^{-/-} mice. *Circulation* 2008; 117: 411–20.

19. Hofbauer LC, Schoppert M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004; 292: 490–5.

20. Kiechl S, Werner P, Knoflach M, Furtner M, Willeit J, Schett G. The osteoprotegerin/RANKL/RANK system: a bone key to vascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4: 801–11.

21. Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 618–25.

22. Rogers A, Eastell R. Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor kappaB ligand: clinical utility in metabolic bone disease assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6323–31.

23. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 2003; 111: 1221–30.

24. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, Holmes GB, Dunstan CR, DePaoli AM. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 2275–82.

25. Kostenuik PJ, Nguyen HQ, McCabe J, Warmington KS, Kurahara C, Sun N, Chen C, Li L, Cattley RC, Van G, Scully S, Elliott R, Grisanti M, Morony S, Tan HL, Asuncion F, Li X, Ominsky MS, Stolina M, Dwyer D, Dougall WC, Hawkins N, Boyle WJ, Simonet WS, Sullivan JK. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 182–95.

26. Elliott R, Kostenuik P, Chen C, Kelley M, Hawkins N. Denosumab is a selective inhibitor of human receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) that blocks osteoclast formation and function. *Osteoporos Int* 2007; 18 (Suppl 1): 54 (Abstract P149).

27. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, Bekker PJ. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354: 821–31.

28. Peterson MC, Stouch BJ, Martin SW. The Pharmacokinetics (PK) of AMG 162 following various multiple subcutaneous (SC) dosing regimens in postmenopausal women with low bone mass. *J Bone Miner Res* 2005; 20 (Suppl 1): 293 (Abstract SU446).
29. Jang G, Peterson MC. Denosumab, an inhibitor of RANKL, has pharmacokinetics similar to other monoclonal antibodies. *J Bone Miner Res* 2006; 21 (Suppl 1): 190.
30. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y, Wang A, Siddhanti S, Fitzpatrick LA. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1832–41.
31. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, Liu Y, San Martin J. 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.
32. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, Grazette L, San Martin J, Gallagher JC. Effects of Denosumab Treatment and Discontinuation on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women with Low Bone Mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; Feb. 2 (Epub ahead of print).
33. Miller PD, Wagman RB, Peacock M, Lewiecki EM, Bolognese MA, Weinstein RL, Ding B, Martin JS, McClung MR. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 394–402.
34. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–65.
35. Papapoulos S, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Daizadeh NS, Grauer A, Krieg MA, Libanati C, Man Z, Mellstrom D, Radominski S, Reginster JY, Resch H, Roman JA, Roux C, Cummings S, Bone HG. Five-Year Denosumab Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis: Results from the First Two Years of the FREEDOM Trial Extension (Abstract and Presentation ECCEO-IOF, 25.3.2011, Valencia). *Osteoporosis Int* 2011; OC 25.
36. Bundesamt für Gesundheit. Arzneimittelkompendium der Schweiz, Prolia® Fachinformation. 2010.
37. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–22.
38. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535–41.
39. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med* 1997; 103: 12S–17S; discussion 17S–19S.
40. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1131–40.
41. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997; 7: 407–13.
42. Lippuner K, Golder M, Greiner R. Epidemiology and direct medical costs of osteoporotic fractures in men and women in Switzerland. *Osteoporos Int* 2005; 16 (Suppl 2): S8–S17.
43. Schwenklenks M, Lippuner K, Hauselmann HJ, Szucs TD. A model of osteoporosis impact in Switzerland 2000–2020. *Osteoporos Int* 2005; 16: 659–71.
44. Boonen S et al. Treatment with Denosumab Reduces the Incidence of New Vertebral and Hip Fractures in Postmenopausal Women at High Risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; March 16; e-pub ahead of print; doi: 10.1210/jc.2010–2784.
45. Mangione F, Dal Canton A. The epidemic of chronic kidney disease: looking at ageing and cardiovascular disease through kidney-shaped lenses. *J Intern Med* 2010; 268: 449–55.
46. Stenvinkel P. Chronic kidney disease: a public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease. *J Intern Med* 2010; 268: 456–67.
47. Green JR, Seltmeyer Y, Jaeggi KA, Widler L. Renal tolerability profile of novel, potent bisphosphonates in two short-term rat models. *Pharmacol Toxicol* 1997; 80: 225–30.
48. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008; 74: 1385–93.
49. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone* 2010; Dec 9 (Epub ahead of print).
50. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings S, McClung M, Goemaere S, Ebeling P, Franek E, Yang Y-C, Egbuna O, Miller P. The effects of denosumab on bone mineral density (BMD) and fracture by level of renal function (Abstract). *Bone* 2010; 47 (Suppl 1): 207–8.
51. Westenfeld R, Ketteler M, Brandenburg VM. Anti-RANKL therapy – implications for the bone-vascular-axis in CKD? Denosumab in post-menopausal women with low bone mineral density. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2075–7.

Adresse de correspondance:

Univ.-Prof. Dr. Kurt Lippuner
 Universitätspoliklinik für Osteoporose, Inselspital
 Universitätsspital Bern
 CH-3010 Bern
 E-mail: kurt.lippuner@insel.ch

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](#)