

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Aktuelles: Große Denosumab-Studie
zeigt: Frakturrate bei
postmenopausalen Frauen mit
Osteoporose durch Denosumab
signifikant verringert**

Resch H

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*
2010; 17 (1), 36-37

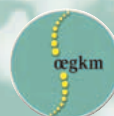
Homepage:

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

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

Member of the  **DOAJ**
DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

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



Große Denosumab-Studie zeigt: Frakturrate bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose durch Denosumab signifikant verringert

H. Resch

Aktuellen Schätzungen zufolge leiden in Österreich etwa 600.000–700.000 Personen an Osteoporose oder haben zumindest ein sehr hohes Osteoporoserisiko. Denosumab stellt einen neuen Therapieansatz für die Behandlung dieser weit verbreiteten Krankheit dar. Bei Denosumab handelt es sich um einen vollhumanen monoklonalen Antikörper. Er bindet an den RANK-Liganden („Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B-Ligand“) und verhindert dessen Interaktion mit RANK. Dadurch hemmt Denosumab die Ausreifung, Aktivierung und das Überleben von Osteoklasten [1]. Im Gegensatz dazu binden Bisphosphonate an Kalzium-Hydroxyapatit und hemmen somit den Knochenabbau, nicht aber die Neubildung von Osteoklasten [2].

Denosumab ist derzeit noch nicht zugelassen. Eine positive Beurteilung des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) liegt seit Dezember 2009 vor. Das Präparat wurde neben anderen Indikationen für die Behandlung und Prävention der postmenopausalen Osteoporose von der Firma Amgen entwickelt. Kürzlich wurden die Daten der FREEDOM- (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months-) Studie, einer großen randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie, im renommierten *New England Journal of Medicine* veröffentlicht [3].

7868 Frauen im Alter von 60–90 Jahren mit einem T-Score von $< -2,5$ und nicht weniger als $-4,0$ (an Lendenwirbeln oder Hüfte) wurden in die Studie eingeschlossen. Sie erhielten über 36 Monate entweder 60 mg Denosumab oder Placebo subkutan 1x alle 6 Monate. Das primäre Studienziel war die Rate an neuen Wirbelkörperfrakturen. Weitere Studienziele waren die Rate der Hüftfrakturen und die Rate der nichtvertebralen Frakturen. Die Änderung der Knochendichte sowie die Änderungen der Knochenstoffwechselformparameter C-Telopeptid und P1NP wurden ebenfalls untersucht. Die Inzidenz an neuen Wirbelkörperfrakturen betrug während der Studie 2,3 % (86 bei 3702 Patientinnen) in der Denosumab-Gruppe und 7,2 % (264 bei 3691 Patientinnen) in der Placebogruppe. Dies entspricht einer Verringerung des relativen Risikos um 68 % ($p < 0,001$). Hüftfrakturen traten unter Denosumab mit einer kumulativen Inzidenz von 0,7 % auf, im Vergleich zu 1,2 % im Placeboarm. Dies entspricht einer Reduktion um 40 % (Hazard Rate: 0,60; 95%-Konfidenzintervall: 0,37–0,97; $p = 0,04$). Denosumab verringerte auch

signifikant das Risiko für andere nichtvertebrale Frakturen um 20 %. Die Inzidenz betrug im Denosumab-Arm 6,5 % und im Placeboarm 8,0 % (Hazard Rate: 0,80; 95 % Konfidenzintervall: 0,67–0,95; $p = 0,01$) (Abb. 1). Nach 36 Monaten wiesen die Patientinnen im Denosumab-Arm einen signifikanten Anstieg der Knochendichte sowohl an der Lendenwirbelsäule als auch an der Hüfte auf. Im Vergleich zu den placebobehandelten Patientinnen stieg die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule um 9,2 % und an der Hüfte um 6,0 %.

Unter Denosumab kam es zu einer raschen Senkung der Knochenstoffwechselmarker: Die C-Telopeptid-Serumspiegel sanken unter Denosumab um 86 % nach einem Monat und um 72 % nach 36 Monaten, was auf eine rasche und konsistente Senkung des Markers für Knochenabbau hindeutet.

Inzidenz und Form unerwünschter Ereignisse und schwerwiegend unerwünschter Ereignisse waren unter Denosumab ähnlich wie unter Placebo. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen waren Athralgie, Rückenschmerzen, Hypertonie und Nasopharyngitis, Verstopfung und Schmerzen in den Extremitäten. Bei den Patientinnen unter Denosumab wurden keine Fälle von Osteonekrose des Kiefers oder neutralisierende Antikörper beobachtet. Bestimmte Infektionen, die als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden, traten häufiger in der Denosumab-Gruppe auf als in der Placebo-Gruppe (0,4 % vs. $< 0,1$ %); hierzu gehörten Ekzeme sowie Erysipele (Tab. 1). Es traten keine keinerlei unmittelbare Reaktionen auf die subkutane Injektion auf, sodass die Verträglichkeit und Sicherheit der Behandlung mit Denosumab über 3 Jahre mit Placebo vergleichbar ist.

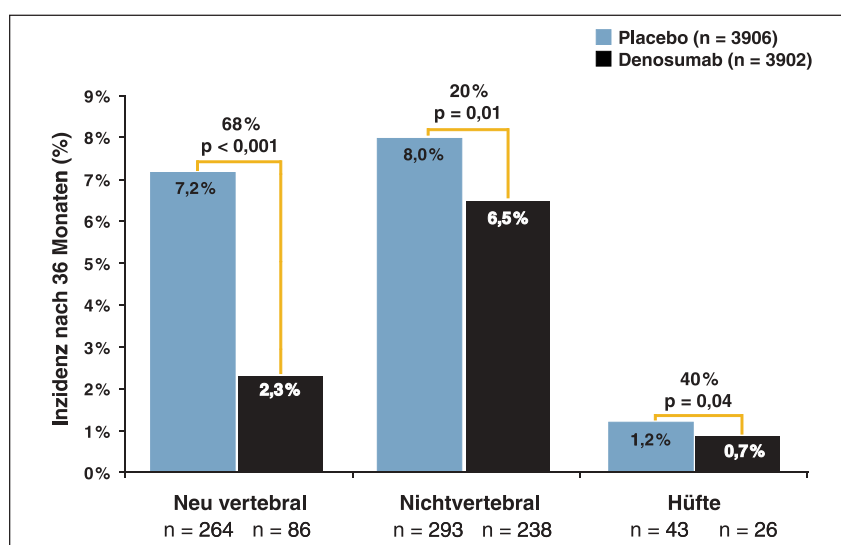


Abbildung 1: Reduktion des vertebraalen, nichtvertebraalen und Hüftfrakturrisikos bei Denosumab verglichen mit Placebo nach 3 Jahren in der FREEDOM-Studie (mod. nach [3]).

Tabelle 1: Unerwünschte Ereignisse, die in der FREEDOM-Studie auftraten (mod. nach [3]).

Unerwünschte Ereignisse, n (%)	Placebo (n = 3876)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 3886)	p
Unerwünschte Ereignisse			
Gesamt	3607 (93,1)	3605 (92,8)	0,91
Infektion	2108 (54,4)	2055 (52,9)	0,17
Maligner Tumor	166 (4,3)	187 (4,8)	0,31
Hypokalziämie	3 (0,1)	0 (0)	0,08
Kiefernekrosen	0 (0)	0 (0)	–
Unerwünschte Ereignisse mit $\geq 2\%$ Häufigkeit und $p \leq 0,05$			
Ekzem	65 (1,7)	118 (3,0)	< 0,001
Stürze*	219 (5,7)	175 (4,5)	0,02
Flatulenz	53 (1,4)	84 (2,2)	0,008
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Gesamt	972 (25,1)	1004 (25,8)	0,61
Malignom	125 (3,2)	144 (3,7)	0,28
Infektion	133 (3,4)	159 (4,1)	0,14
Kardiovaskuläre Ereignisse	178 (4,6)	186 (4,8)	0,74
Schlaganfall	54 (1,4)	56 (1,4)	0,89
Koronare Herzkrankheit	39 (1,0)	47 (1,2)	0,41
Periphere Gefäßkrankheit	30 (0,8)	31 (0,8)	0,93
Vorhofflimmern	29 (0,7)	29 (0,7)	0,98
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit $\geq 0,1\%$ Häufigkeit und $p \leq 0,01$			
Zellulitis (inkludiert Erysipel)	1 (< 0,1)	12 (0,3)	0,002
Gehirnerschütterung	11 (0,3)	1 (< 0,1)	0,004
Todesfälle	90 (2,3)	70 (1,8)	0,08
Führte zum Studienabbruch	81 (2,1)	93 (2,4)	0,39
Führte zum Absetzen des Präparates	202 (5,2)	192 (4,9)	0,55

*Ausgenommen Stürze, die am selben Tag wie die Fraktur passierten

Die Daten der FREEDOM-Studie zeigen, dass Denosumab im Vergleich zu Placebo signifikant die Frakturrate bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose senken kann. Dies spiegelte sich auch in einer verbesserten Knochendichte der Patientinnen sowie einer Abnahme der Knochenstoffwechsellmarker wider. Dabei erwies sich das Medikament als gut verträglich.

Literatur:

1. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337–42.
2. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influences of clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 19: 733–59.
3. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *NEJM* 2009; 361: 745–55.

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](#)