

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Frakturreduktion durch

RANKL-Inhibition mit Denosumab

Lippuner K

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2010; 17 (Supplementum 1), 28-29

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. G 2022031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Frakturreduktion durch RANKL-Inhibition mit Denosumab

K. Lippuner

■ Erkenntnisse aus der Klinik

Der monoklonale vollhumane Antikörper Denosumab vom Typ IgG2 bindet spezifisch humanes RANKL und inhibiert damit die Osteoklastenausreifung, Aktivierung und das Überleben reifer Osteoklasten. In präklinischen und klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die RANKL-Inhibition mit einer Zunahme an Knochendichte und -festigkeit einhergeht. In ersten klinischen Studien mit einer subkutanen Gabe senkte eine Dosis von 60 mg Denosumab in postmenopausalen Frauen mit niedrigem BMD rasch und reversibel die Knochenabbaumarke wie sCTX (Abb. 1). Die Hemmung hielt > 6 Monate an, sodass in den Phase-III-Studien als fixe Dosierung 60 mg subkutan alle 6 Monate ausgewählt wurde [1].

Die Frakturrendpunktstudie FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every six Month) war eine placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie, die 7868 Frauen einschloss [2]. Alle Patientinnen erhielten 1000 mg Kalzium und bis zu 800 I.E. Vitamin D. Die Einschlusskriterien waren aus ethischen Gründen eng gefasst: So hatten nur 23,8 % (Denosumab) bzw. 23,4 % (Placebo) der Studienteilnehmer eine prävalente vertebrale Fraktur und der T-Wert an der Hüfte lag mit -1,9 in beiden Gruppen im osteopenischen Bereich. Im Vergleich der Frakturinzidenzraten > 3 Jahre in den Placebogruppen in HORIZON (Zoledronat) oder FIT-1 (Alendronat) lag FREEDOM mit 7,2 % bei neuen vertebrealen Frakturen und 1,2 % an der Hüfte unter den entsprechenden Frakturinzidenzen der anderen Studien, was mit den Einschlusskriterien korreliert (Tab. 1). Nach 3 Jahren senkte Denosumab im Vergleich zu Placebo das Risiko für

neue vertebrale Frakturen um 68 %, für nichtvertebrale Frakturen um 20 % und für Hüftfrakturen um 40 %. Die relativen Risikosenkungen waren jeweils statistisch signifikant (Abb. 2). In einer Jahresanalyse für vertebrale Frakturen konnte ferner gezeigt werden, dass bereits nach 12 Monaten das Risiko um 61 % gesenkt war und diese relative Senkung im zweiten Jahr mit 78 % und im dritten Jahr mit 65 % stabil blieb [2]. Die Knochendichte stieg über den gesamten Studienzeitraum von 3 Jahren an Lendenwirbelsäule und Hüfte

Tabelle 1: Patientencharakteristik und Frakturinzidenz ausgewählter Frakturstudien: Die im Durchschnitt höheren Frakturprävalenzen und niedrigeren BMD-TWerte in HORIZON und FIT-1 korrelieren mit einer höheren Frakturinzidenz für neue vertebrale Frakturen und eine fast doppelt so hohe Inzidenz für Hüftfrakturen (adaptiert nach [2], Black DM et al. New Engl J Med 2007; 356: 1809–22 und Black DM et al. Lancet 1996; 348: 1535–41).

	FREEDOM [1] Denosumab n = 7808	HORIZON [2] Zoledronat n = 7765	FIT-1 [3]* Alendronat n = 2027
Durchschnittsalter (Jahre)	72	73	71
Vertebrale Frakturprävalenz bei Einschluss (%)	24 %	63 %	100 %
Schenkelhals T-Wert < -2,5 bei Einschluss (%)	30 %	72 %	NA
3-Jahres-Frakturinzidenz in der Placebogruppe			
Neu Vertebreal	7,2 %	10,9 %	15,0 %
Hüfte	1,2 %	2,5 %	2,2 %

* Vertebrealer Frakturarm

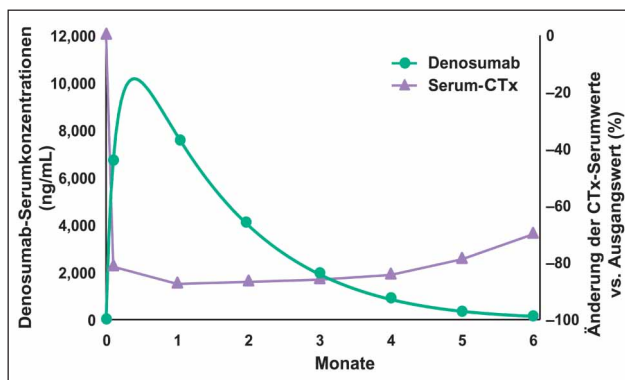


Abbildung 1: Serumkonzentrationen von Denosumab und prozentuale Änderung von Serum-CTX-Werten relativ zum Ausgangswert. In einer Phase-II-Studie wurden postmenopausale Frauen (n = 46) alle 6 Monate mit 60 mg Denosumab behandelt. Rasche (≤ 3 Tage) Hemmung von Serum-CTX auf > 80 % des Ausgangswertes (rechte y-Achse). Sechs Monate nach der ersten Dosis sanken die Denosumab-Serumspiegel (linke y-Achse) um 95 % ab. Die Serum-CTX-Werte (rechte y-Achse) stiegen am Ende der Dosisperiode leicht an, was die Reversibilität der RANKL-Hemmung durch Denosumab widerspiegelt (adaptiert nach Peterson MC et al. J Bone Miner Res 2005; 20 (Suppl 1): S293 und Jang G et al. J Bone Miner Res 2006; 21 (Suppl 1): S190).

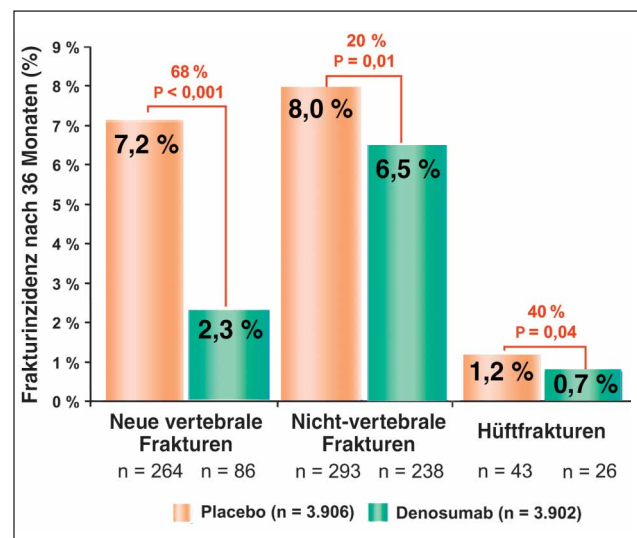


Abbildung 2: Reduktion des vertebrealen, nicht-vertebrealen und Hüftfrakturrisikos nach 3 Jahren (adaptiert nach [2]).

Tabelle 2: Verträglichkeitsprofil von Denosumab in der FREEDOM-Studie nach 3 Jahren: Unerwünschte und schwerwiegende Ereignisse, die statistisch unterschiedlich zwischen der Placebogruppe und Denosumab waren (adaptiert nach [2]).

Unerwünschte Ereignisse, n (%)	Placebo (n = 3,876)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 3,886)
Unerwünschte Ereignisse mit ≥ 2% Häufigkeit und P ≤ 0,05		
Ekzem	65 (1,7)	118 (3,0)
Stürze*	219 (5,7)	175 (4,5)
Flatulenz	53 (1,4)	84 (2,2)
Schwerwiegende AEs mit ≥ 0,1% Häufigkeit und P ≤ 0,01		
Zellulitis (inkludiert Erysipele)	1 (< 0,1)	12 (0,3)
Traumata	11 (0,3)	1 (< 0,1)

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

im Vergleich zur Placebogruppe kontinuierlich auf +9,2 % bzw. +6,0 % an [2]. Die subkutanen Injektionen von Denosumab waren gut verträglich, sodass keine signifikanten Unterschiede bei den präspezifizierten unerwünschten Ereignissen festgestellt wurden [2]. Seltene unerwünschte Ereignisse, die unter Denosumab signifikant häufiger als unter Placebo auftraten, waren Ekzeme (3,0 vs. 1,7 %; p < 0,001), Blähungen (2,2 vs. 1,4 %; p = 0,008), und Weichteilinfektionen oder Erysipele (0,3 vs. < 0,1 %; p = 0,002) (Tab. 2).

Um Denosumab mit einem Bisphosphonat zu vergleichen, wurden 1189 postmenopausale behandlungsnaive Frauen mit niedriger Knochendichte (T-Score = -2,0 an der LWS oder der Hüfte) in die doppelblinde DECIDE- (Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab versus Alendronate-) Studie randomisiert [3]. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Knochendichte an verschiedenen Skelettlökalisationen nach 12 Monaten. Außerdem wurde das Wirkungs- und Sicherheitsprofil von Denosumab im Vergleich zu Alendronat untersucht. Denosumab bewirkte eine statistisch signifikant stärkere Zunahme der Knochendichte (p < 0,0001) an allen gemessenen Skelettlökalisationen (Abb. 3). Das Nebenwirkungsprofil von Denosumab und Alendronat war vergleichbar [3].

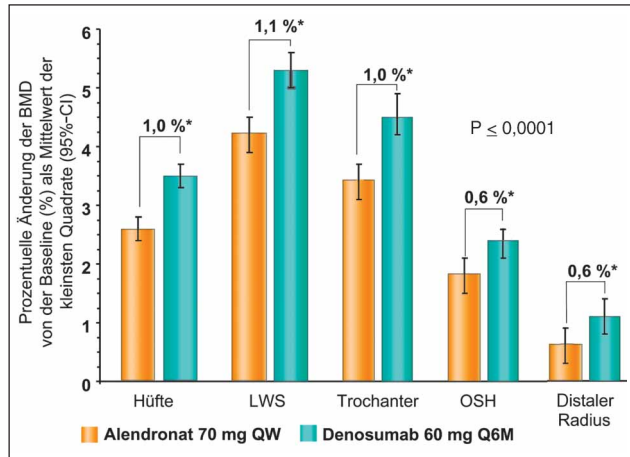


Abbildung 3: DECIDE-Studie, BMD an allen gemessenen Skelettlökalisationen nach 12 Monaten. Denosumab zeigte sich an allen Skelettlökalisationen hinsichtlich Knochendichtezunahme gegenüber Alendronat überlegen. Vor allem in Lokalisationen mit vorwiegend kortikalem Knochen (distaler Radius) zeigte Denosumab eine signifikante Knochendichtezunahme gegenüber dem Ausgangswert (adaptiert nach [3]).

Literatur:

- Hofbauer LC, Schoppert M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. JAMA 2004; 292: 490–5.
- 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.
- Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Alvaro-Gracia JM, Wang H, Austin M, Wagman RB, Newmark R, Libanati C, San Martin J, Bone HG. 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.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Kurt Lippuner
 Universitätspoliklinik für Osteoporose, Inselspital
 Universitätsspital Bern
 CH-3010 Bern, Freiburgstraße
 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](#)