

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Aktuelles: Osteoporosetherapie mit
Denosumab: 6-Jahres-Daten zu
Knochendichte, Knochenumsatz und
Verträglichkeit**

Mikosch P

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2011; 18 (1), 56-57

Homepage:

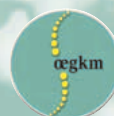
**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**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

Osteoporosetherapie mit Denosumab: 6-Jahres-Daten zu Knochendichte, Knochenumsatz und Verträglichkeit

P. Mikosch

Weltweit leiden mehr als 200 Millionen Menschen unter den physischen, psychosozialen wie auch den ökonomisch relevanten Folgen von Osteoporose. Rund 30 % der Frauen in den USA und Europa sind während und nach der Menopause von dieser Erkrankung betroffen [1]. Den Krankheitsverlauf kennzeichnet ein in der Regel gesteigerter Knochenabbau, der zu einem erhöhten Frakturrisiko führt [2, 3]. Eine medikamentöse Behandlung von Osteoporose sollte darauf abzielen, die Frakturanfälligkeit effektiv zu senken. Darüber hinaus legt ein gutes Verträglichkeitsprofil den Grundstein für die Akzeptanz und Compliance durch die Patienten.

Denosumab stellt als erster zugelassener RANK-Ligand-Inhibitor durch seine hohe Affinität zum „Receptor Activator of Nuclear factor- κ B-Ligand“ (RANKL) einen einzigartigen therapeutischen Ansatz für die Behandlung von postmenopausaler Osteoporose dar. Analog zur Wirkungsweise von Osteoprotegerin (OPG) [4, 5] setzt die Wirkung von Denosumab an unterschiedlichen Punkten der Osteoklastenentwicklung, Reifung und Funktion an: Die Bindung von Denosumab an RANKL hemmt die Reifung und das Überleben von Osteoklasten ebenso wie eine übermäßige Resorption von Knochengewebe durch aktivierte Osteoklasten [6].

Die Ergebnisse klinischer Studien mit Denosumab belegten eine eindeutige Verbesserung der Knochendichte sowie die signifikante Reduktion der Knochenumsatzmarker [7], auch im direkten Vergleich zu einer Behandlung mit Bisphosphonaten [8, 9]. In der Zulassungsstudie FREEDOM konnte das Frakturrisiko bei einem placeboähnlichen Nebenwirkungsprofil deutlich gesenkt werden [10]. Nun liegen Daten zu den Erfahrungen mit Denosumab in der Langzeittherapie vor.

■ Hintergrund: Die Phase-II-Ausgangsstudie

Denosumab ist in Österreich seit Mai 2010 für die Behandlung von postmenopausaler Osteoporose zugelassen. Die Phase-II-

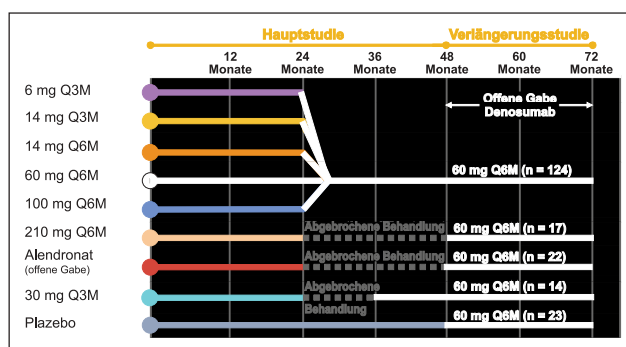


Abbildung 1: Studiendesign Verlängerungsstudie. Q3M = 1× alle 3 Monate; Q6M = 1× alle 6 Monate (adaptiert nach [11, 13, 14]).

Dosisfindungsstudie [11] an postmenopausalen Patienten mit Osteoporose belegte einen deutlichen Anstieg der Knochendichte. Darüber hinaus erwies sich die halbjährliche Applikation von 60 mg als effizienteste Dosierung [12]. Eine Verlängerung der Studie um weitere 24 Monate bewirkte eine signifikante Verbesserung der Knochendichte an allen Messlokalisationen bei einer gleichzeitig effektiven Hemmung des Knochenumsatzes. Die Reversibilität der Behandlung mit Denosumab konnte in dieser Untersuchung ebenfalls bewiesen werden [13].

■ 6-Jahres-Daten zur Behandlung postmenopausaler Osteoporose mit Denosumab

Um zusätzliche Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Langzeitbehandlung mit Denosumab zu gewinnen, wurde die oben beschriebene Ausgangsstudie für weitere 4 Jahre offen verlängert [14]. Die aktuell vorliegenden Ergebnisse dokumentieren einen Zeitraum von bis zu 6 Jahren Behandlung mit Denosumab und stellen eine Interimsanalyse nach 2 von geplanten 4 Jahren Verlängerungszeit dar (Abb. 1).

■ Wirksamkeit

Knochendichtemessungen wurden zu Studienbeginn und daraufhin jährlich an der Lendenwirbelsäule, der Hüfte, dem Schenkelhals sowie dem distalen Radius durchgeführt. In jener Behandlungsgruppe, die Denosumab 6 Jahre durchgehend erhalten hatte, erhöhte sich die Knochendichte während der vergangenen 2 Jahre um weitere 2,9 % an der Lendenwirbelsäule, 1,1 % an der Hüfte, 1,0 % am distalen Radius und um 1,2 % am Schenkelhals. Verglichen mit den Ausgangswerten zu Beginn der Phase-II-Studie bedeutet dies eine Verbesserung der Knochendichte um insgesamt bis zu 13,3 %. Bei jenen Patienten, die in den vorangegangenen 4 Jahren Therapiepausen erfahren bzw. Alendronat oder Placebo erhalten hatten, bewirkte Denosumab eine ähnlich starke Erhöhung der Knochendichte unabhängig von der zuvor angewandten Therapie (Abb. 2).

Die Behandlung mit Denosumab bewirkte ebenfalls eine Senkung der Knochenumsatzmarker, unabhängig von der Art der Vorbehandlung. In der Langzeittherapie zeigte sich eine Reduktion der C-terminalen Kollagen-I-Telopeptid- (CTX) Spiegel um 54,8 % (Median) verglichen mit den Werten, die 6 Jahre zuvor gemessen wurden. Einen Monat nach der Applikation von Denosumab war sowohl im ersten als auch im 5. Studienjahr eine ausgeprägte Reduktion der Knochenumsatzmarker zu verzeichnen. Patienten, die in den vorangegangenen 4 Jahren Therapiepausen erfahren bzw. Alendronat oder Placebo erhalten hatten, sprachen gut auf die Behandlung mit Denosumab

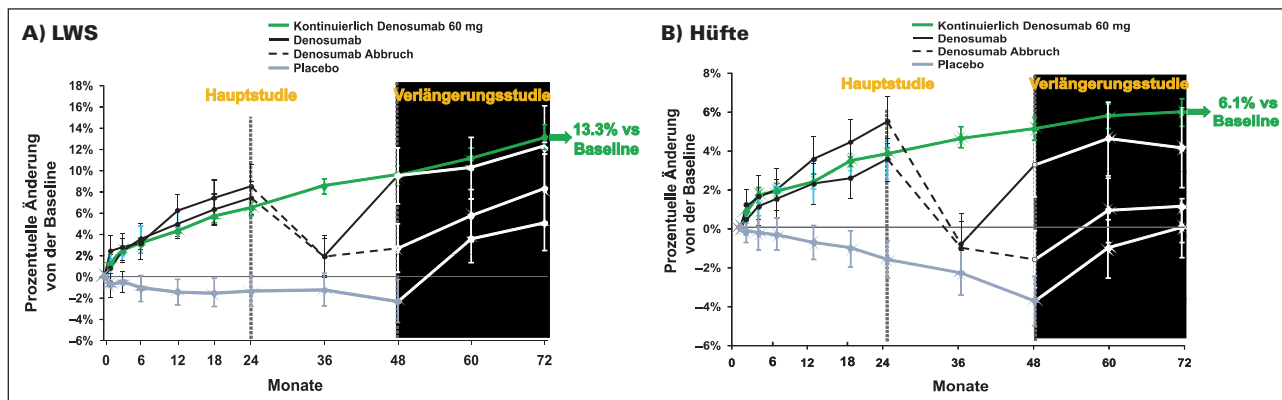


Abbildung 2: Änderungen der Knochendichte an der LWS (A) und Hüfte (B). (Mod. nach [14])

an. Während der 24-monatigen Verlängerungsstudie blieben die Werte für den Knochenabbaumarke­rer CTX und den Knochenanbaumarker knochen­spezifische alkalische Phosphatase (bALP) im Bereich prämenopausaler Referenzwerte.

■ Verträglichkeit

Die gute Verträglichkeit von Denosumab blieb über die 6-jährige Behandlungszeit erhalten. Die 3 am häufigsten verzeichneten Nebenwirkungen bezogen sich – analog zu den Erkenntnissen aus der initialen Phase-II-Studie – auf Infektionen der oberen Atemwege (13,5 %), Gelenk- (11,5 %) und Rückenschmerzen (9,0 %). Darüber hinaus traten keine anderen Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von zumindest 10 % bei den Studienteilnehmern auf. 26 Patienten (13,0 %) entwickelten zumindest eine schwere Nebenwirkung, 9 Patienten (4,5 %) erlitten Frakturen, jedoch gab es keine Meldungen über verzögerte oder unvollständige Frakturheilungen. Darüber hinaus traten weder Osteonekrosen am Kiefergelenk noch Hypokalzämien auf. Kein Patient reagierte mit der Entwicklung neutralisierender Antikörper auf die Therapie mit Denosumab.

■ Schlussfolgerung

Die vorliegenden 6-Jahres-Daten aus der verlängerten Phase-II-Dosisfindungsstudie an postmenopausalen Osteoporosepatientinnen stellen die bisher längste zusammenhängende klinische Untersuchung mit Denosumab dar. Die Behandlung mit Denosumab über diesen Zeitraum führte zu einer anhaltenden Senkung der Knochenstoffwechselmarker sowie zu einer stetigen Erhöhung der Knochendichte, unabhängig von der Art der Vorbehandlung. Die Effekte einer Therapie mit Denosumab auf den Knochenumsatz und die Knochendichte waren nach dem Ab-

setzen der Therapie voll reversibel. Die gute Verträglichkeit blieb über einen Behandlungszeitraum von 6 Jahren erhalten.

Literatur:

1. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone* 2006; 38: 4–9.
2. NIH Consensus Development Panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785–95.
3. Recker R, Lappe J. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1965–73.
4. Boyle WJ, Simonet WS. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337–42.
5. Simonet WS, Lacey DL. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309–19.
6. Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 618–25.
7. Bone HG, Bolognese MA. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2149–57.
8. Brown JP, Prince RL. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009; 14: 1–34.
9. Kendler DL, Roux C. 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.
10. Cummings SR, San Martin J. FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–65.
11. McClung MR, Lewiecki EM. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354: 821–31.
12. Lewiecki EM, Miller PD. 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.
13. Miller PD, Bolognese MA. 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.
14. Miller PD, Wagman RB. 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.

Weitere Informationen:

Amgen GmbH
 Dr. Christina Kohlross
 Productmanager Bone
 A-1040 Wien, Prinz-Eugen-Straße 8–10
 E-Mail: kohlross@amgen.com

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](#)