

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Der RANKL-Inhibitor als neue
Therapie gegen Frakturen**

Muschitz Ch

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2011; 18 (2), 69-71

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

Der RANKL-Inhibitor als neue Therapie gegen Frakturen

Ch. Muschitz

Kurzfassung: Osteoporotische Frakturen stellen in den westlichen Industrienationen ein erhebliches Gesundheitsproblem dar, weil sie gravierende medizinische und ökonomische Folgen verursachen. Wissenschaftliche Erkenntnisse über die Regulation des Knochenstoffwechsels führten zur Entwicklung von Denosumab, einem neuartigen Wirkstoff zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Denosumab ist ein RANK-Ligand (RANKL-) Inhibitor. Durch die Bindung von Denosumab an RANKL wird RANKL daran gehindert, seinen Rezeptor RANK auf der Oberfläche von Osteoklasten und deren Vorläuferzellen zu aktivieren. Durch die Unterbrechung der RANKL/RANK-Interaktion wird die Bildung, die Funktion und das Überleben der Osteoklasten inhibiert und dadurch sowohl die Knochenresorption im kortikalen als auch im trabekulären Knochen vermindert. Mehrere klinische Phase-3-Studien mit Denosumab belegen die Verbesserung der Knochendichte bei Frauen mit post-

menopausaler Osteoporose. In einer großen Phase-3-Studie (FREEDOM-Studie) bei fast 8000 Osteoporosepatientinnen wurde die fraktur-senkende Wirkung von Denosumab > 3 Jahre untersucht. Die Daten nach 3-jähriger Behandlung zeigen im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo eine signifikante Verringerung des Frakturrisikos um bis zu 68 %. Dabei erwies sich die Therapie insgesamt als gut verträglich.

Schlüsselwörter: Denosumab, Osteoklasteninhibition, Reduktion osteoporotischer Frakturen

Abstract: RANKL-Inhibition as a Novel Therapeutic Approach for the Reduction of Osteoporotic Fractures. Osteoporotic fractures are a major health issues in Western industrialized countries with serious medical and economic consequences. Scientific research on the regulation of bone turnover led to the develop-

ment of denosumab, a novel agent for therapy of postmenopausal osteoporosis. Denosumab is a RANK ligand (RANKL-) inhibitor. By binding to RANKL, denosumab prevents RANKL-RANK interaction, inhibiting osteoclast formation, function and survival, and thereby decreasing bone resorption in cortical and trabecular bone. Several clinical phase 3 studies on denosumab demonstrate the increase in bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. The effect of denosumab on fracture risk was evaluated in a large phase 3 trial (FREEDOM study) > 3 years enrolling almost 8,000 women with osteoporosis. Results after 3 years of denosumab treatment show a significantly reduced fracture risk of up to 68 % in comparison to placebo. Denosumab was generally well tolerated. **J Miner Stoffwechs 2011; 18 (2): 69–71.**

Key words: Denosumab, inhibition of osteoclasts, reduction of osteoporotic fractures

■ Einleitung

Osteoporose ist charakterisiert durch eine Verminderung der Knochenmasse und eine Verschlechterung der Knochenmikroarchitektur. Beides resultiert in einer erhöhten Frakturrate, die erhebliche klinische, soziale und ökonomische Auswirkungen hat.

Man nimmt an, dass in Österreich mehr als 700.000 Menschen von Osteoporose betroffen sind [1]. 2003 wurden in Österreich 520.000 Wirbelkörperfrakturen registriert, die Zahl der Oberschenkelhalsfrakturen betrug mehr als 17.000 und 90 % dieser Brüche sind auf Osteoporose zurückzuführen. Dabei erhöht eine osteoporotische Fraktur nicht nur das Risiko für weitere Brüche, sondern auch die Folgen einer Fraktur sind beträchtlich: Bei rund der Hälfte der Frakturpatienten bleibt eine dauerhafte Einschränkung der Mobilität bestehen, und etwa 20 % der Patienten werden dauerhaft pflegebedürftig [2]. Auch das Sterblichkeitsrisiko erhöht sich durch eine Fraktur: Zirka 20% der Betroffenen versterben an der Fraktur oder innerhalb des ersten Jahres nach der Fraktur. Nach einem Oberschenkelhalsbruch ist die Sterblichkeit innerhalb des ersten Jahres um das 2–5-Fache höher als bei Frauen ohne Schenkelhalsfraktur. Europa-weit zählt Osteoporose zu den kostenintensivsten chronischen Krankheiten. So verursacht allein die Versorgung hüftgelenksnaher Frakturen in Österreich jährliche Kosten von € 1,7 Milliarden.

Aber trotz der hohen Prävalenz und schwerwiegender Folgen wird die Osteoporose oft unterschätzt: Eine Diagnose erfolgt

Eingelangt am 31. Jänner 2011; angenommen am 15. März 2011

Aus der II. Medizinischen Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien

Korrespondenzadresse: OA Dr. med. Christian Muschitz, A-1060 Wien, Stumpergasse 13, E-Mail: christian.muschitz@bhs.at

in vielen Fällen erst dann, wenn erste Frakturen auftreten und viele Risikopatienten werden zuvor nicht identifiziert. Dabei stehen inzwischen eine Reihe von diagnostischen und therapeutischen Optionen zur Prävention und Therapie der Osteoporose zur Verfügung. Erkenntnisse über die Regulation des Knochenumbaus führten in den vergangenen Jahren zur Entwicklung innovativer, hochwirksamer Osteoporosepräparate [3].

■ OPG/RANKL-System

Ein gesunder Knochen unterliegt einem kontinuierlichen Umbauprozess, bei dem sich die Osteoklasten-bedingte Resorption einerseits und die Neubildung durch Osteoblasten andererseits im Gleichgewicht befinden. Verschiebt sich dieses Gleichgewicht in Richtung Knochenabbau, kommt es langfristig zu Knochenschwund. Meist ist dies die Folge einer erhöhten Osteoklastenaktivität [4]. Der wichtigste Aktivator für Osteoklasten ist der RANK-Ligand (RANKL – Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B-Ligand) [5, 6]. RANKL ist essentiell für die Reifung, Funktion und das Überleben von Osteoklasten. Er bindet an seinen Rezeptor RANK auf Osteoklasten-Vorläuferzellen und bewirkt die Ausdifferenzierung dieser Zellen. Endogen wird RANKL durch Osteoprotegerin (OPG) reguliert, einen löslichen Rezeptor, der wie RANKL von Osteoblasten gebildet und sezerniert wird [7]. OPG hemmt durch die Bindung an RANKL dessen Interaktion mit RANK und letztlich die Neubildung und Funktion der Osteoklasten [5, 7]. Tierexperimentelle Daten belegen, dass die Überexpression von OPG zu einer ausgeprägten Osteoporose führt [7, 8]. Entsprechend weisen OPG-Knock-out-Mäuse eine starke Osteoporose auf [8, 9].

Die Entdeckung der zentralen Rolle des OPG/RANKL-Systems im Knochenstoffwechsel mündete in der klinischen Entwicklung von Denosumab. Denosumab ist ein vollhumaner, monoklonaler IgG₂-Antikörper, der mit hoher Spezifität an den RANK-Liganden bindet und dessen Interaktion mit RANK verhindert [9]. Der Wirkmechanismus von Denosumab unterscheidet sich grundlegend von dem der Bisphosphonate: Während Denosumab die Bildung, Funktion und das Überleben von Osteoklasten durch die Bindung an RANKL hemmt, verbinden sich Bisphosphonate mit Kalzium-Hydroxylapatit des Knochens, werden von Osteoklasten resorbiert und hemmen diese irreversibel in ihrer Funktion, nicht aber deren Neubildung [9, 10].

■ Frakturprävention mit Denosumab

Nach positiven tierexperimentellen Studien wurde für Denosumab ein breites klinisches Entwicklungsprogramm für die Therapie der postmenopausalen Osteoporose sowie für onkologische Indikationen und andere Knochenschwund-Erkrankungen gestartet. 2010 wurde Denosumab (Handelsname Prolia®) unter anderem zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose in den USA und der EU zugelassen [11].

Mehrere Phase-2- und 4 Studien der Phase-3 zu Denosumab belegen die signifikante Verbesserung der Knochendichte bei Patientinnen mit postmenopausaler Osteopenie oder Osteoporose [12–14]. Studien mit Bisphosphonaten zeigten eine Korrelation zwischen der Zunahme der Knochendichte und der klinisch relevanten Abnahme von Frakturen [15]. Inwieweit dies auch für Denosumab gilt, wurde in einer großen Phase-3-Studie untersucht: Die fraktursenkende Wirkung von Denosumab wurde in der FREEDOM- (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months-) Studie (Tab. 1), einer großen, randomisierten, placebokontrollierten Studie bei Patienten mit postmenopausaler Osteoporose untersucht [16]. 7868 Frauen im Alter von 60–90 Jahren mit einem T-Score von < -2,5 und nicht weniger als -4,0 (an Lendenwirbelsäule oder Hüfte) wurden in die Studie eingeschlossen. Sie erhielten randomisiert > 36 Monate entweder subkutan 60 mg Denosumab, einmal alle 6 Monate, oder Placebo. Des Weiteren erhielten alle Patientinnen 1000 mg Kalzium und 400–800 I.E. Vitamin D. Das primäre Studienziel war die Rate an neuen Wirbelkörperfrakturen. Weitere Studienziele betrafen die Raten an Hüftfrak-

turen, andere Frakturen, die Knochendichte sowie die Abnahme der Knochenstoffwechselparameter C-Telopeptid und P1NP. Auch wenn die eingeschlossenen Patientinnen insgesamt kein Hochrisiko-Kollektiv darstellten, so hatten doch 23 % zu Studienbeginn mindestens eine vorangegangene Wirbelkörperfraktur.

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 Placebo-Gruppe. Dies entspricht einer Verringerung des relativen Risikos um 68 % (Risikorate 0,32; 9 % Konfidenzintervall: 0,26–0,41; $p < 0,001$). Hüftfrakturen traten unter Denosumab mit einer kumulativen Inzidenz von 0,7 % auf, im Vergleich zu 1,2 % im Placebo-Arm. Dies entspricht einer Reduktion um 40 % (Hazard Rate: 0,60; 0,95 % Konfidenzintervall: 0,37–0,97; $p = 0,04$). Denosumab verringerte auch signifikant das Risiko für andere Frakturen um 20 %. Die Inzidenz betrug im Denosumab-Arm 6,5 % und im Placebo-Arm 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 Anstieg der Knochendichte im Lendenwirbel und in der Hüfte auf. Die Knochendichte nahm im Vergleich zu den placebobehandelten Patientinnen um 9,2 % (Lendenwirbelsäule) und 6,0 % (Hüfte) zu. Denosumab bewirkte eine rasche Senkung der Knochenstoffwechselparameter: Die C-Telopeptid-Spiegel sanken unter Denosumab innerhalb eines Monats um 86 % und um 72 % nach 36 Monaten. Auch die P1NP-Spiegel lagen nach einem Monat um 18 % und zu Studienende um 76 % unter den Werten der Placebo-Gruppe.

Eine Subgruppenanalyse von Patientinnen mit besonders hohem Frakturrisiko zeigte, dass Denosumab in dieser Patientengruppe das Risiko für osteoporotisch bedingte Knochenbrüche in gleicher Weise senkt, wie in der Gesamtpopulation [17].

Die Häufigkeit und Art der unerwünschten Ereignisse waren unter Denosumab ähnlich wie unter Placebo. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen waren Arthralgie, Rückenschmerzen, Hypertonie und Nasopharyngitis, Verstopfung und Schmerzen in den Extremitäten. In der Studie wurden keine Kiefernekrosefälle oder die Bildung neutralisierender Antikörper beobachtet. Das Risiko für Krebserkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, verlangsamte

Tabelle 1: FREEDOM-Studie: Patientencharakteristika zu Studienbeginn

	Placebo (n = 3906)	Denosumab (n = 3902)
Alter (SD)	72,3 (5,2)	72,3 (5,2)
BMI (SD)	26,0 (4)	26,0 (4,1)
25 (OH) Vitamin D-Level, ng/ml (SD)*	22,9 (11,3)	23,1 (11,7)
BMD der LWS T-Score (SD)	-2,84 (0,69)	-2,82 (0,70)
BMD der Hüfte T-Score (SD)	-1,91 (0,81)	-1,89 (0,81)
BMD OSH T-Score (SD)	-2,17 (0,71)	-2,15 (0,72)
Vorherige vertebrale Fraktur, n (%)	915 (23,4)	929 (23,8)
Studie vollständig beendet, n (%)	3206 (82)	3272 (84)
Gesamte Studienmedikation erhalten, n (%)	2886 (75)	3093 (80)

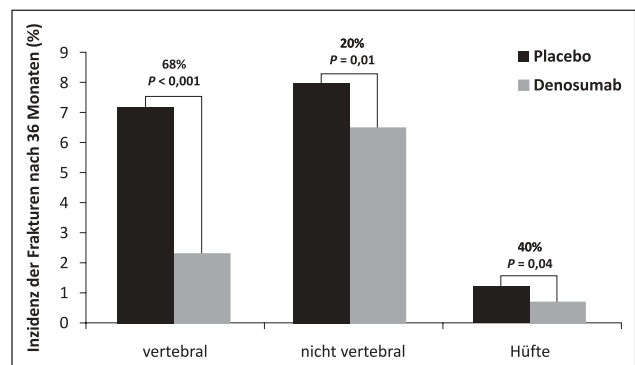


Abbildung 1: Signifikante Fraktursenkung nach 3-jähriger Denosumab-Therapie. (Mod. nach [16]).

Heilung von Knochenbrüchen oder Hypokalziämie war in beiden Behandlungsgruppen gleich. Bestimmte schwerwiegende unerwünschte Infektionen traten in der Denosumab-Gruppe häufiger auf als in der Placebo-Gruppe (0,4 % vs. < 0,1 %); dies waren vorwiegend Entzündungen des Unterhautzellgewebes (Phlegmon, Erysipel).

Patientinnen, die die 3-jährige FREEDOM-Studie durchlaufen hatten, konnten an einer offenen, einarmigen Anschlussstudie teilnehmen. In dieser Studie wird derzeit die fraktursenkende Wirkung von Denosumab über weitere 7 Jahre beobachtet; d. h. insgesamt erhalten die Patientinnen den Wirkstoff > 10 Jahre. Patientinnen, die in der FREEDOM-Studie Placebo erhalten hatten, wurden auf Denosumab umgestellt, Patientinnen der Verum-Gruppe erhielten weiterhin Denosumab, subkutan 60 mg einmal alle 6 Monate. Erste Daten wurden 2010 auf der Jahrestagung der „American Society for Bone Mineral Research“ vorgestellt [18]. Insgesamt wurden 4550 (70,2 %) der Studienteilnehmerinnen aus der FREEDOM-Studie in die Anschlussstudie eingeschlossen. Im vierten Jahr der Denosumab-Behandlung nahm die Knochendichte an Lendenwirbelsäule und Hüfte weiter zu: an der Lendenwirbelsäule um 2 %, an der Hüfte um 0,8 %. Gegenüber den Ausgangswerten 4 Jahre zuvor entspricht dies einer Zunahme der Knochendichte um 12,1 % (LWS) und 6,5 % (Hüfte).

■ Zusammenfassung/Fazit

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 Knochenstoffwechselfparameter wider. Dabei ist die Wirkung von Denosumab andauernd – auch noch im 4. Therapiejahr nahm die Knochendichte der behandelten Patientinnen weiter zu. Insgesamt erwies sich Denosumab als gut verträglich. Nicht zuletzt lässt die subkutane Verabreichung alle 6 Monate eine höhere Compliance erwarten.

■ Relevanz für die Praxis

Die Inhibierung von RANKL führt zu einer raschen Reduktion der Reifung und Aktivierung von Osteoklasten. Durch diesen Mechanismus können rasch und effizient osteoporotische Frakturen signifikant reduziert werden.

■ Interessenkonflikt

Der Autor ist Coordinating Investigator in der FREEDOM-Studie seit Herbst 2004 und ist als Referent für die Firma Amgen Österreich tätig.

Literatur

1. Österreichischer Osteoporosebericht, August 2007; verfügbar unter: http://www.alternmitzukunft.at/upload/3685_6354%20AMZ_OSTEOBericht_internet.pdf; Zugriff am 12.01.2011.
2. Bone health and osteoporosis: a report of the surgeon general. Chapter 5: The burden of bone disease; http://www.surgeongeneral.gov/library/bonehealth/chapter_5.html; Zugriff am 12.01.2011.
3. Lewiecki EM. Emerging drugs for postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2009; 14: 129–44.
4. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337–42.
5. Lacey DL, Timms E, Tan H-L, et al. Osteoprotegerin (OPG) ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165–76.
6. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 3540–5.
7. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309–19.
8. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Min Res* 2000; 15: 2–12.
9. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260–8.
10. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influences of clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 19: 733–59.
11. Fachinformation Prolia®, Amgen 2010
12. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2149–57.
13. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. 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.
14. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Min Res* 2010; 25: 72–81.
15. Bouxsein ML, Delmas PD. Considerations for development of surrogate endpoints for antifracture efficacy of new treatments in osteoporosis: a perspective. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1155–67.
16. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *NEJM* 2009; 361: 745–55.
17. Boonen S, McClung M, Minisola S, et al. Effect of denosumab on the incidence of hip, new vertebral, and nonvertebral fractures over 3 years among postmenopausal women with higher fracture risk: a subgroup analysis from the FREEDOM study. *J Bone Min Res* 2009; 24 (Suppl 1): #1199; verfügbar unter: <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=da35831c-de93-4607-8b12-b7caf42f45d>; Zugriff am 12.01.2011.
18. Papapoulos S, Bone HG, Brandi ML, et al. Four years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first year extension of the FREEDOM trial. *J Bone Min Res* 2010; 25 (Suppl 1): #1025; verfügbar unter: <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=bf987496-1278-41ba-9bc5-a24df0956414>; Zugriff am 12.01.2011.

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](#)