

Zukunftsweisende Therapie der postmenopausalen Osteoporose

Überzeugende Datenlage für Denosumab

ROM – Auf einem Satelliten-Symposium anlässlich des EULAR 2010, das von Amgen in Zusammenarbeit mit GSK organisiert wurde, präsentierte Professor Dr. Silvano Adami, Verona, die überzeugenden Resultate der Meilensteinstudie FREEDOM (Fracture REDuction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months)¹ in 7808 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose kam. Im Behandlungsarm es nach drei Jahren zu einer signifikanten Abnahme des Frakturrisikos (primärer Endpunkt) und einer relevanten Erhöhung der Knochendichte.

Die postmenopausalen Osteoporose-Patientinnen erhielten alle 6 Monate entweder 60 mg Denosumab s.c. oder Placebo. Denosumab reduzierte signifikant das relative Risiko von Hüftfrakturen, vertebrealen und nichtvertebralen Knochenbrüchen:

- Das Risiko neuer vertebraler Frakturen (primärer Endpunkt) ging um 68 % zurück, von 7,2 % in der Placebogruppe vs. 2,3 % unter Denosumab ($p < 0,001$).
- Das Risiko für Hüftfrakturen liess sich um 40 % vermindern, von 1,2 % vs. 0,7 % ($p = 0,04$).
- Das Risiko nichtvertebraler Frakturen nahm um 20 % ab, von 8 % (unter Placebo) vs. 6,5 % unter Denosumab ($p = 0,01$).

Gleichzeitig konnte die Knochendichte signifikant erhöht werden, es kam zu einer relativen Zunahme um 9,2 % (95 % CI, 8,2–10,1) an der Wirbelsäule und um 6,0 % (95 % CI,

5,2–6,7) an der Hüfte, erklärte der Experte.

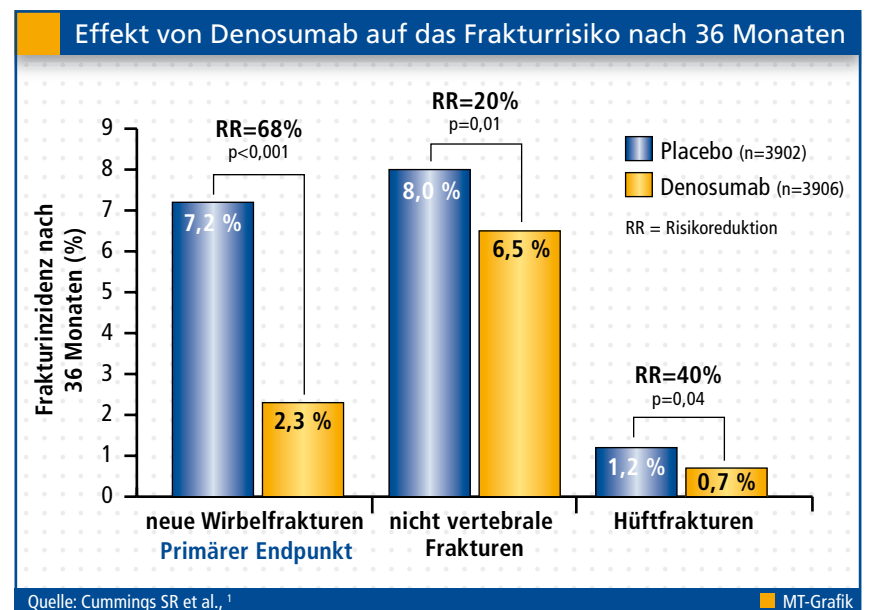
Prof. Adami verwies auf eine kürzlich publizierte Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie über vier Jahre und Verlängerung um weitere zwei Jahre, die ermutigende Langzeit-Resultate mit Denosumab lieferte ($n = 93$). Die Knochendichte hatte lumbal im Vergleich mit dem Ausgangswert um 13,4 % zugenommen.² Bei den Frauen des Placeboarms, die nach vier Jahren in die Verumgruppe wechselten, konnte eine vergleichbar gute Zunahme der Knochendichte erzielt werden wie bei den Frauen, die in den ersten beiden Jahren Denosumab erhalten hatten.

Denosumab macht den Unterschied

Zwei weitere Phase-III-Doppelblindstudien über jeweils zwölf Monate unterstreichen den Nutzen von Denosumab. **Professor Dr. Thier-**

ry Thomas, Saint-Étienne, berichtete über die DECIDE-Studie (Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab vs. alEndronate)³ mit 1 189 therapienaiven postmenopausalen Frauen mit niedriger BMD. Sie erhielten entweder im Abstand von sechs Monaten 60 mg Denosumab s.c. plus wöchentlich ein orales Placebo, oder die Therapie bestand aus einmal wöchentlich 70 mg Alendronat oral plus alle 6 Monate ein s.c. Placebo. Unter Denosumab nahm die Knochendichte – verglichen mit oralem Alendronat – an allen gemessenen Skelettlokalisationen signifikant zu ($p \leq 0,0002$), an der Hüfte betrug die Zunahme unter Denosumab 3,5 % vs. 2,6 % unter Alendronat ($p < 0,0001$). Das Sicherheitsprofil in beiden Armen war vergleichbar.

An der STAND-Studie (Study of Transitioning from Alendronate to Denosumab)⁴ waren 504 Frauen beteiligt, die nach mindestens 6-monatiger Therapie mit Alendronat für eine weitere Therapie mit diesem Bisphosphonat oder die Umstellung auf 60 mg Denosumab s.c. alle sechs Monate randomisiert wurden. Auch in dieser Studie kam es unter Denosumab zu einer signifikant grösseren Zunahme der Knochendichte sowohl an der Hüfte (1,9 % vs. 1,05 %; $p < 0,0001$) als auch



Grafik: Der Rank-L-Inhibitor Denosumab zeigt eine überzeugende Frakturrisikoreduktion.

an allen anderen gemessenen Skelettlokalisationen (lumbal, Oberschenkelhals, am Radius; $p < 0,125$), betonte Prof. Thomas.

DXA-Messung bleibt der Goldstandard

Was zählt, ist die Knochendichte

ROM – Die potenziellen Komplikationen und weitreichenden Konsequenzen der postmenopausalen Osteoporose sind inzwischen gut untersucht. Die abnehmende Knochendichte kann nicht nur die Lebensqualität im Alter erheblich mindern, sondern auch mit einer erhöhten Fraktur-assoziierten Mortalität einhergehen. Denosumab entspricht dem Anforderungsprofil für eine effiziente, gut verträgliche und patientenfreundliche Therapie.

Professor Dr. Eugene McCloskey, Sheffield, hinterfragte den Nutzen der Surrogatmarker. Obwohl inzwischen zahlreiche Marker des Knochen-Turnover bestimmt werden können, hat sich die Knochendichtemessung mit Hilfe der DXA-Technologie als Goldstandard etabliert. Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass die Abnahme der Knochendichte (BMD) um eine Standardabweichung mit einer 2,6-fachen Zunahme des Frakturrisikos assoziiert ist, so Prof. McCloskey.⁵ Ziel der therapeutischen Interventionen muss es sein, die BMD an den relevanten Lokalisationen wie Lendenwirbel, Trochanter, Schenkelhals oder auch distalem Radius zu erhöhen, und so das Frakturrisiko zu senken.

Wirkprinzip von Denosumab

Die zentrale Komponente im pathophysiologischen Konzept der postmenopausalen Osteoporose ist ein Ungleichgewicht im Knochenstoff-

wechsel, im Zusammenhang mit dem Abfall des Östrogenspiegels. Östrogenmangel nach der Menopause führt zu vermindertem Knochenaufbau durch Osteoblasten und zu erhöhten Knochenabbau durch vermehrt aktive Osteoklasten, die Knochen werden brüchig. Als entscheidender Mediator in diesem Prozess hat sich der RANK-Ligand herauskristallisiert, der an die RANK-Bindungsstelle andockt, und die Umwandlung von Präosteoklasten in reife, knochenabbauende Osteoklasten in die Wege leitet. Wenn die Osteoblasten diese Überaktivität nicht mehr ausreichend kompensieren können, nimmt die Knochendichte ab und das Frakturrisiko steigt. Der RANK-L Inhibitor Denosumab bindet an den RANK-L und hemmt diesen, bevor er die Osteoklasten aktiviert.⁶

Referenzen:

- Cummings SR et al., Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–765
- Miller P et al., Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover: 6 Year Results of a Phase 2 Clinical Trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24 (Suppl 1) Abstract #1486
- Brown JP 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: 153–161
- Kendler DL et al., 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
- Marshall D et al., Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312: 1254–1259
- Popp AW et al., Inhibition of the RANK/RANKL/OPG-Signalweg als neues Therapieprinzip bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. *J Miner Stoffwech* 2009; 16 (Sonderheft 2)
- Arzneimittelkompendium der Schweiz 2010, www.documed.ch

Interview IMR Amgen – über Denosumab Fragen an Pr. Cem Gabay, Genf

Die derzeit verfügbaren Osteoporose-Medikamente mit einer antiresorptiven Wirkung sind durch ihre unerwünschten Nebenwirkungen limitiert. Gilt das auch für das Denosumab?

Pr. Gabay: Denosumab wurde Anfang August in der Schweiz zugelassen. Nach dem, was ich der Literatur entnehmen konnte, scheint es auf den ersten Blick gut verträglich zu sein. In der Freedom-Studie wurde, anders als mit Bisphosphonaten, keine gastrointestinalen Nebenwirkungen und keine pseudogrippalen Reaktionen nach parenteraler Applikation beobachtet.^{1,7} Folglich sollte es keine besonderen Probleme mit der Verträglichkeit geben. Der beste Verträglichkeitstest wird die breite Anwendung im praktischen Alltag bei nicht-selektionierten Patienten sein.

turen unter Bisphosphonaten angeht. Der grosse Vorteil von Denosumab ist, dass es einen besseren on/off-Effekt hat. Das liegt daran, dass es ein Antikörper ist, der nur vorübergehend die Wirkung bestimmter Zellen blockiert. Wird die Behandlung gestoppt, nehmen die blockierten Zellen ihre Funktion schneller wieder auf als unter Bisphosphonaten, die an den Knochen binden und auch im Knochen bleiben.



Pr. Cem Gabay

Hat Denosumab als antiresorptive Behandlung der Osteoporose eine Wirkung auf den Knochenumbau?

Pr. Gabay: Ja. Da Denosumab den Knochenabbau blockiert, also die osteoklastische Aktivität hemmt, vermindert es den Knochenmasseverlust. Da es die Knochenresorption hemmt, inhibiert es auch in einem geringen Ausmass die Knochenneubildung. Die globale Bilanz mit einem verminderten Knochenmasse-Verlust ist aber positiv. Kontrovers bleibt die Diskussion, was das Risiko für atypische oder subtrocantäre Frak-

Die monoklonalen Antikörper, die bei der Rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden, erhöhen das Infektionsrisiko. Gilt das auch für Denosumab?

Pr. Gabay: Nein, z.B. in der Freedom und in anderen Studien hat sich bisher kein Hinweis eines erhöhten Infektionsrisikos gezeigt.^{1,3,4} Unter anderem ist Denosumab sehr spezifisch, was die Aktivitäten der Osteoklasten angeht und es hat keinen Effekt auf Entzündungsprozesse oder die Immunantwort. Es wirkt spezifisch auf die Rezeptoren der Knochenzellen. Es existiert meiner Meinung nach kein erhöhtes Infektionsrisiko.

Für welche Patienten ist Denosumab indiziert?

Pr. Gabay: Meiner Meinung nach ist Denosumab Patienten mit manifester Osteoporose und Frakturen vorbehalten. Und zwar nicht, weil es nicht Mittel der Wahl für alle Patienten werden könnte, sondern wegen der Kosten. Wenn es sich preislich den Bisphosphonaten annähern würde, dann könnte ich mir Denosumab als Mittel der Wahl bei Osteoporose vorstellen.

Kann man Denosumab auch Patienten verordnen, die eine eingeschränkte Nierenfunktion haben?

Pr. Gabay: Eigentlich ja, das ist nämlich auch einer der Vorteile den Denosumab gegenüber den Bisphosphonaten hat, die bei sehr ausgeprägter Niereninsuffizienz in der Regel kontraindiziert sind. Die Antikörper haben nämlich ihren eigenen metabolischen Weg, der nicht über die Niere geht. Folglich gibt es keinen Grund, Denosumab selbst bei terminaler Niereninsuffizienz nicht zu verordnen. Patienten mit rheumatoider Arthritis und terminaler Niereninsuffizienz werden auch mit anderen Antikörper behandelt. Ich halte Denosumab für ein gut verträgliches Medikament, dessen Marktchancen ganz erheblich vom Preis abhängen werden. Mit einem Preis ähnlich dem der Bisphosphonate ziehe ich persönlich eine Denosumab-Behandlung vor.

Prolia® (Denosumab): Mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellter humaner monoklonaler IgG2-Antikörper. I: Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zur Verhinderung vertebraler und nichtvertebraler Frakturen. Begleitbehandlung bei Frauen mit Brustkrebs unter adjuvanter Behandlung mit Aromatasehemmern und bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie, wenn ein erhöhtes Frakturrisiko vorliegt. **DA:** 60 mg einmal alle 6 Monate als einzelne subkutane Injektion. Patienten müssen eine ausreichende Kalzium- und Vitamin D-Supplementation erhalten. **KI:** Hypokalzämie. Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **W/VM:** Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) und bei dialysepflichtigen Patienten sollte wegen des erhöhten Hypokalzämie-Risikos der Kalziumspiegel überwacht werden. Gelegentlich wurde über Hautinfektionen (hauptsächlich bakterielle Entzündungen des Unterhautgewebes) berichtet. Selten wurde über Osteonekrose im Kieferbereich berichtet, mehrheitlich bei Patienten mit Krebs. Deshalb ist während der Behandlung mit Prolia auf eine gute Mundhygiene zu achten. Patienten mit seltener hereditärer Fructoseintoleranz sollten Prolia nicht anwenden. **IA:** keine bekannt. **UW:** Häufig: Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, Ischias, Katarakt (bei Patienten mit Prostatakrebs unter Hormonablation), Hautausschlag, Gliederschmerzen, Verstopfung. **P:** Einzelpackungen à 1 Fertigspritze mit 60 mg Denosumab in 1 ml Lösung. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz[®] unter www.kompendium.ch. Stand der Information: Februar 2010. **Verkaufskategorie:** B. © Eingetragenes Warenzeichen. Amgen (Schweiz) AG, Zug. Version #260710

IMPRESSUM

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 4002 Basel
Information: Amgen Switzerland SA
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
Redaktion: Valérie Herzog, Dr. Renate Weber, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages