

# Denosumab, erster humaner monoklonaler Antikörper zur Behandlung der Osteoporose

Serge Ferrari

## Wirkungsweise

Neue Erkenntnisse in der Knochenbiologie haben zur Entdeckung einer Gruppe von Molekülen geführt, die eine Schlüsselrolle bei der Knochenresorption spielen: Der RANK-Ligand bindet an den RANK-Rezeptor, was die Bildung, Aktivierung und Erhaltung von Osteoklasten fördert [1]. Die Wirkung von RANK-Ligand wird natürlicherweise durch Osteoprotegerin (OPG) gehemmt, das sich an RANKL bindet und so dessen Verfügbarkeit vermindert, wodurch es zu einer Verringerung der Knochenresorption kommt. Bei Denosumab handelt es sich um einen zur Hemmung des RANK-Liganden entwickelten humanen monoklonalen Antikörper mit OPG-ähnlicher Wirkungsweise [2]. Es besitzt eine sehr hohe Affinität und Spezifität zum RANK-Liganden und ist demzufolge ausgezeichnet verträglich. Insbesondere fehlen entzündliche Reaktionen auf die Injektion. Dank seiner langen, dosisabhängigen biologischen Halbwertszeit genügt eine subkutane Injektion von 60 mg in halbjährlichen Abständen [3]. Die Ausscheidung ist unabhängig von der Nierenfunktion, was die Anwendung bei alten Patienten und/oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erleichtert [4]. Nach der Gabe von Denosumab 60 mg s.c. nehmen Knochenumbaumarker wie sCTX innerhalb weniger Tage um über 80% ab; der Knochenumbau nimmt erst nach 5 bis 6 Monaten wieder leicht zu [3, 5], dann sollte die nächste Dosis verabfolgt werden.

## Wirkung auf die Knochenmineraldichte

Klinische Studien bei postmenopausalen Frauen mit verminderter Knochenmineraldichte (BMD) haben gezeigt, dass eine Gabe von 60 mg Denosumab s.c. alle 6 Monate für mehrere Jahre zu einer anhaltenden Verminderung der Knochenresorption (CTX) und einer erhöhten BMD lumbal, am Schenkelhals und am distalen Radius führt. Die BMD-Zunahme an all diesen Lokalisationen übertraf sogar diejenige unter Alendronat [5, 6], auch bei Frauen, die zuvor bereits im Mittel während 35 Monaten mit Alendronat behandelt worden waren [7]. Nach 6 Jahren ununterbrochener Behandlung mit Denosumab betrug der Gewinn an BMD im Lumbalbereich 13,3% und an der Hüfte 6,1% [8]. Allerdings ist nach Absetzen von Denosumab eine vorübergehende starke Zunahme des Knochenumbaus (sCTX) und eine rasche Abnahme der BMD zu beobachten (On-off-Phänomen) [9, 10]. Das ist bei Absetzen von Bisphosphonaten nicht festzustellen, ein Zeichen für die unterschiedlichen Wirkungsmechanismen der Medikamente. Bemerkenswert ist überdies,

dass bei erneuter Behandlung mit Denosumab nach einem einjährigen Therapieunterbruch die BMD so rasch und so stark zunahm wie bei der Initialtherapie [8].

## Verminderung des Frakturrisikos, Sicherheit

Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie (FREEDOM) umfasste fast 8000 Frauen in der Menopause (Durchschnittsalter 72 Jahre) mit einer verringerten Knochenmineraldichte (BMD entsprechend einem T-Score  $< -2,5$  und  $> -4$ ), darunter 24% mit einer Wirbelfraktur bei Studieneintritt. Die Resultate zeigten vom ersten Behandlungsjahr an eine Abnahme der Wirbelfrakturen um 61%, innerhalb von 3 Jahren um 68%, bei den Hüftfrakturen einen signifikanten Rückgang um 40% und bei den nicht-vertebralen Frakturen um 20% [11]. Diese Resultate sind vergleichbar mit bestimmten Bisphosphonaten, darunter Alendronat und Zoledronsäure. Die frakturverhütende Wirkung von Denosumab wurde auch bei Patientinnen mit noch höherem Risiko untersucht [12, 13]. So verminderte sich die Inzidenz von neuen Wirbelfrakturen bei Patientinnen mit einem T-Score am Femur unter  $-2,5$  in der behandelten Gruppe um 69% [13]. Von noch grösserem Interesse bei diesen Hochrisikopatientinnen für periphere Frakturen war die Reduktion der nicht-vertebralen Frakturen um 35% [13], der Handgelenksfrakturen um 40% [14] und der Hüftfrakturen um 47% [12]. Auch eine Abnahme der Schenkelhalsbrüche um 62% bei über 75-jährigen Frauen konnte festgestellt werden.

Es ist vorgesehen, die FREEDOM-Studie bis 10 Jahre (ohne Placebogruppe) weiterzuführen, und wir verfügen bereits über Resultate nach 5 Jahren ununterbrochener Einnahme von Denosumab bei mehr als 2000 Frauen [15]. Bei diesen Patientinnen ist die Inzidenz von vertebralem und nicht-vertebralem Frakturen tief geblieben, vergleichbar mit den Resultaten der ersten drei Jahre der FREEDOM-Studie. Das zeigt zunächst, dass die Hemmung des Knochenumbaus über 5 Jahre keine negativen Auswirkungen auf die Knochen hatte. Im Gegenteil, bei dieser kontinuierlich behandelten Gruppe betrug die Inzidenz nicht-vertebraler Frakturen in den Jahren 4 und 5 lediglich 1,3% pro Jahr, d.h. noch weniger als in den ersten drei Jahren. Die Resultate weisen darauf hin, dass es unter dieser Behandlung zu einer zunehmenden und nachhaltigen Verbesserung der mechanischen Belastungsfähigkeit des Skeletts kommt.

Die Inzidenz von Nebenwirkungen insgesamt sowie schwerer Nebenwirkungen (die eine Hospitalisation erforderten), insbesondere auch von Infektionen und Krebs-

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

erkrankungen, unterschieden sich in der FREEDOM-Studie zwischen der behandelten und der Placebogruppe nicht [11]. In der ursprünglichen Studie waren allerdings die relativ seltenen Fälle von schwerem Ekzem und Erysipel unter Denosumab häufiger [11,16], nicht aber während der Weiterführung [15]. Eine Kieferknochennekrose wurde in der FREEDOM-Studie nicht beobachtet, jedoch ereigneten sich in den Studienjahren 4 und 5 zwei solche Fälle bei Patientinnen, die ursprünglich mit Placebo behandelt worden waren. Es wurden auch keine Probleme bei der Heilung von Frakturen oder atypischen Frakturen beobachtet. Alle Probandinnen erhielten Kalzium (mind. 1 g/d) und Vitamin D (mind. 400 IU/d), und die Häufigkeit von klinisch relevanter Hypokalzämie blieb bescheiden (in der Denosumab-Gruppe kein Fall während der ersten drei Jahre, 6 Fälle während erweiterten Studien).

## Indikationen

Denosumab ist somit zur Erstlinienbehandlung der postmenopausalen Osteoporose indiziert. Es stellt eine wirksame und sichere Alternative zu den Bisphosphonaten in der Prävention von Frakturen an brüchigen Knochen mit rasch reversibler Wirkung dar. Die Behandlung ist auch bei Männern mit nicht metastasierendem Prostatakarzinom unter Anti-Androgen-Behandlung (GnRH-Agonisten) indiziert. Eine randomisierte kontrollierte Studie bei fast 1500 Männern mit dieser Erkrankung zeigte denn auch, dass Denosumab die Inzidenz von Wirbelfrakturen um 62% und von multiplen Frakturen aller Lokalisationen um 72% senkt [17]. In der Schweiz gilt auch die Prävention des Knochenschwunds bei Frauen unter Therapie mit Aromatasehemmern bei Brustkrebs als Indikation [18]. Die jährlichen Kosten einer Denosumab-Behandlung sind vergleichbar mit denjenigen einer Therapie mit intravenösen Bisphosphonaten (zirka 600 CHF/Jahr), bemerkenswert für einen monoklonalen Antikörper. Es sei nochmals darauf hingewiesen, dass wegen des prompten Wiederauftretens des Knochenbaus nach Absetzen der Therapie unbedingt auf eine regelmässige Weiterführung der s.c. Injektionen alle 6 Monate geachtet werden muss.

### Korrespondenz:

Prof. Serge Ferrari  
Service des Maladies Osseuses  
Département des Spécialités de Médecine et Département  
académique de Médecine Interne, Réhabilitation et Gériatrie  
Faculté de Médecine et Hôpitaux Universitaires de Genève  
24, rue Micheli-du-Crest  
CH-1211 Genève 14  
[Serge.Ferrari\[at\]unige.ch](mailto:Serge.Ferrari[at]unige.ch)

### Literatur

- 1 Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev.* 2008;29:155–92.
- 2 Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone.* 2011;48(4):677–92.
- 3 Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1059–66.
- 4 Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res.* 2011;26:1829–35.
- 5 McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006;354:821–31.
- 6 Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, 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.
- 7 Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lilestol M, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2009;25:72–81.
- 8 Miller PD, Wagman RB, Peacock M, Lewiecki EM, Bolognese MA, et al. 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.
- 9 Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, et al. 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;43:222–29.
- 10 Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:972–980.
- 11 Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756–65.
- 12 Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1727–36.
- 13 McClung M, Boonen S, Torring O, Roux C, Rizzoli R, et al. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2012;in press.
- 14 Simon J, Recknor C, Moffet A, Adachi J, Franek E, et al. Effects of denosumab on radius BMD, strength, and wrist fractures: results from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) Study. *J Bone Min Res.* 2011(Suppl 1): Abstract 1062, ASBMR Annual Meeting.
- 15 Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi M, Brown J, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res.* 2011 Nov 23. doi: 10.1002/jbmr.1479. [Epub ahead of print]
- 16 Watts NB, Roux C, Modlin JF, Brown JP, Daniels A, et al. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? *Osteoporos Int.* 2012;23(1):327–37.
- 17 Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Feldman R, Tammela TL, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:745–55.
- 18 Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:4875–82.