

EDITORIAL

Liebe Kolleginnen und Kollegen
Liebe Mitglieder der SVGO

Anfangs August 2010 ist Denosumab, ein völlig neues Prinzip zur Behandlung der Osteoporose beim Menschen von der Swissmedic zugelassen worden. Die von der Swissmedic festgelegten Indikationen sind folgende:

- Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zur Verhinderung vertebraler und nichtvertebraler Frakturen.
- Begleitbehandlung bei Frauen mit Brustkrebs unter adjuvanter Behandlung mit Aromatasehemmern, wenn ein erhöhtes Frakturrisiko vorliegt.
- Begleitbehandlung bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie, wenn ein erhöhtes Frakturrisiko vorliegt.

In der Pathophysiologie der Osteoporose spielen bei der Zelldifferenzierung und dem Zellwachstum verschiedene Regulatoren eine Rolle. Der RANK-Ligand (Receptor Activator of Nuclear factor kappa-B-Ligand), kurz RANKL, hat eine wichtige Funktion in der Kommunikation zwischen Osteoblasten und Osteoklasten. Er wird von Osteoblasten gebildet und ist der Hauptübermittler der bei der Entstehung, der Funktion und dem Überleben der Osteoklasten notwendigen Signale. RANKL bindet an den auf Osteoklasten und ihren Vorläufern exprimierten Rezeptor RANK, der seinerseits einen Transkriptionsfaktor aktiviert. Osteoprotegerin (OPG) ist ein löslicher Rezeptor, wird ebenfalls von Osteoblasten gebildet und dient als Abfangrezeptor für RANKL. OPG verhindert durch die Fixierung an RANKL dessen Bindung an den RANK-Rezeptor auf der Oberfläche der Osteoklasten, und „neutralisiert“ dadurch den Effekt von RANKL. Bei der Entwicklung von Denosumab wurde von der Hypothese ausgegangen, dass die hemmende Funktion von OPG auch von spezifischen Antikörpern übernommen werden kann. Die Entwicklung des humanen RANKL-Antikörpers Denosumab ist das Ergebnis dieses Forschungsprogramms. Denosumab hemmt spezifisch die Wirkung von RANKL auf den Knochenabbau durch Osteoklasten. Denosumab verhindert somit den Knochenabbau, steigert die Knochendichte und verbessert damit die Frakturresistenz des Knochens und dessen biomechanische Belastbarkeit. Kurt Lippuner fasst in seinem in dieser Newsletter publizierten Beitrag die für den Kliniker relevanten Funktionsprinzipien und die klinischen Daten von Denosumab zusammen.

Monoklonaler Antikörper in der Osteoporose-Behandlung: Funktionsprinzip und klinische Daten von Denosumab

Osteoporose und das RANK / RANKL / OPG-Konzept

Bei der Entstehung der Osteoporose nehmen verschiedene Regulatoren des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung eine wesentliche Rolle ein (1). Der RANK-Ligand (Receptor Activator of Nuclear factor kappa-B-Ligand, RANKL) ist Hauptvermittler für die Entstehung, Funktion und das Überleben von Osteoklasten (Abb 1). Die Reifung von Prä-Osteo-

oder Inaktivierung des Gens und daraus resultierendem OPG-Mangel) zeigten eine schwere Osteopenie und erlitten Frakturen (2). Im Gegensatz dazu entwickelten Mäuse mit genetisch fehlendem RANK und RANKL eine sehr hohe Knochendichte. Ähnliches war bei Mäusen zu beobachten, bei welchen aufgrund eines zusätzlich eingefügten OPG-Gens ein Überschuss an OPG auftrat (3, 4). Diese Studien an Mäu-

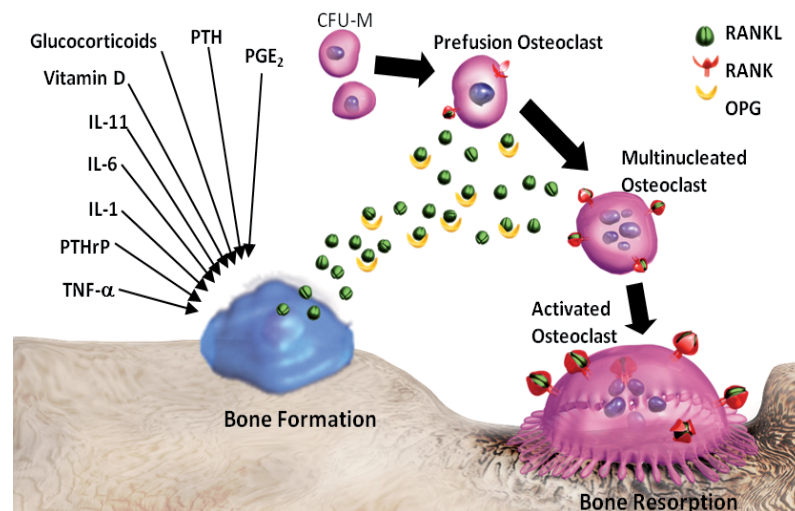


Abb 1: Das RANK / RANKL / OPG Konzept

klasten im Stadium vor der Fusion zu mehrkernigen Osteoklasten und schliesslich zu aktivierten Osteoklasten wird eingeleitet, wenn sich der RANKL an RANK, den membrangebundenen Rezeptor, der auf Osteoklastenpräkursoren und reifen Osteoklasten vorkommt, bindet. Zudem wird die Apoptose von Osteoklasten gehemmt. Osteoprotegerin (OPG) wird ebenso wie der RANKL von Osteoblasten gebildet. OPG agiert als löslicher Rezeptor, der den RANKL abfängt und damit dessen Wirkungen neutralisiert, wodurch die Rekrutierung und Aktivierung von Osteoklasten gehemmt und deren Überleben verkürzt wird. OPG steuert dadurch sowohl die Intensität als auch die Dauer der RANKL-induzierten Osteoklastenfunktion.

Die Entdeckung von OPG und RANKL

Die entscheidende Rolle des RANK/RANKL/OPG-Pfades in der skeletalen Entwicklung und Gesundheit wurde in einer Reihe von Studien an transgenen Tieren deutlich. OPG-Knockout-Mäuse (mit Zerstörung

sen zeigten, dass das Verhältnis von OPG zu RANK entscheidend für die Osteoklasten-Aktivität ist. Abbildung 2 zeigt die Rolle von OPG bei der Regulation des Mineralgehalts des Knochens.

Bei der OPG-Knockout-Maus entwickelt sich durch die erhöhte Osteoklastenaktivität eine Osteoporose (2). Diese Mäuse zeigen bereits in einem frühen Lebensstadium Spontanfrakturen. Demgegenüber zeigen Mäuse mit transgener OPG-Überexpression aufgrund einer gestörten Osteoklastenbildung und -Reifung eine erhöhte Knochendichte (3). Die Knochen dieser Mäuse haben eine normale Form, aber einen drastisch erhöhten Mineralgehalt.

Verschiedene Modulatoren des Knochenmetabolismus wirken über eine Veränderung im Gleichgewicht zwischen OPG und RANK-Ligand. Das RANK/RANKL/OPG-System ist

Inhalt

- Editorial	Seite 1-2
- Denosumab	Seite 1-4
- Events	Seite 4

aktuell

SVGO
ASCO



Denosumab (Fortstz.)

Die SVGO legt Wert darauf, die wesentlichen Informationen zu diesem neuen Therapieprinzip so rasch als möglich allen an Osteoporose interessierten Hausärzten und Spezialisten weiterzugeben, wie dies den Zielen der SVGO/ASCO entspricht. Dem finalen Ziel, der Bekämpfung der Osteoporose und der Verminderung der Inzidenz der Osteoporose-bedingten Frakturen, dienen auch die auf unserer Homepage frei abrufbaren neuen Empfehlungen 2010 zu „Prävention, Diagnostik und Behandlung der Osteoporose“ sowie das auf unserer Homepage verfügbare Risiko-Evaluations-Tool FRAX®-CH, das auf epidemiologischen und demographischen Zahlen aus der Schweiz beruht. Besuchen Sie unsere auf Deutsch, Französisch und Englisch abrufbare Homepage! Alle dort aufgeführten Informationsmaterialien können von allen Ärzten und Ärztinnen kostenlos heruntergeladen werden (www.svg.ch).

Mit herzlichen Grüßen
Martin Birkhäuser
Präsident SVGO/ASCO

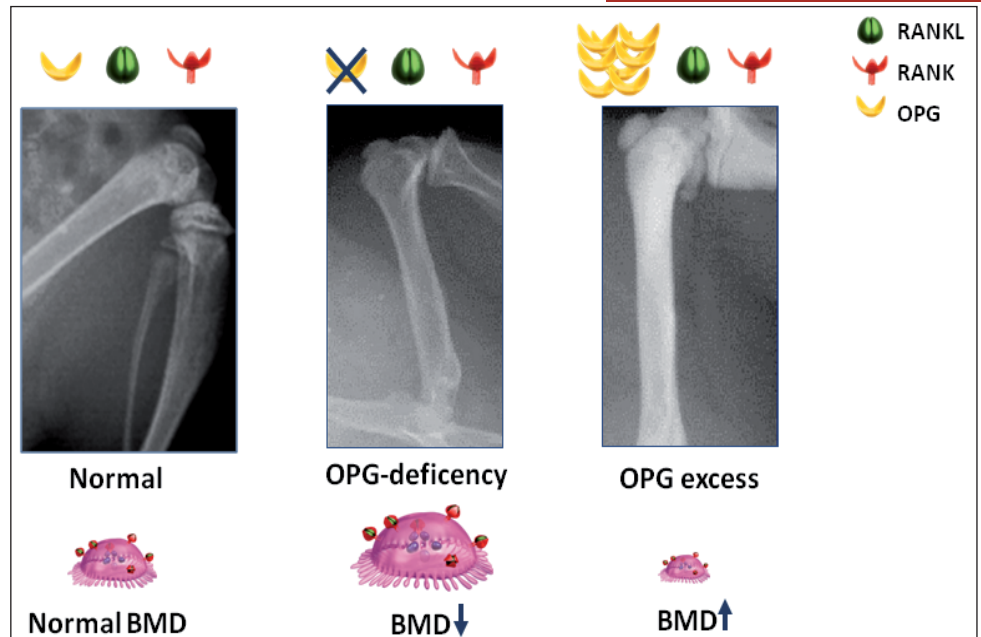


Abb. 2: Die Rolle von OPG in der Regulation der Knochenmineraldichte (Radiographien der Maus-Femora, mit freundlicher Genehmigung von AMGEN)

Metabolische Knochenkrankheiten	
Postmenopausale Osteoporose	<ul style="list-style-type: none"> ↑ RANKL Expression durch Stromazellen und Lymphozyten bei Östrogendefizit ↑ Ansprechen der Osteoklasten auf RANK ↑ OPG Sekretion von Osteoblasten durch Östrogenrezeptor-Agonisten
Glucocorticosteroid-induzierte Osteoporose	<ul style="list-style-type: none"> Aufregulation der RANKL-Expression und Hemmung der OPG Sekretion durch Osteoblasten in vitro ↓ OPG Serumspiegel in vivo
Hyperparathyreoidismus	<ul style="list-style-type: none"> Aufregulation der RANKL-Expression und Hemmung der OPG Sekretion durch Osteoblasten in vitro
Sporadischer M. Paget	<ul style="list-style-type: none"> ↑ RANKL Expression durch Stromazellen ↑ Ansprechen der Osteoklasten auf RANK
Maligne Erkrankungen	
Multipl. Myelom	<ul style="list-style-type: none"> ↑ RANKL/ OPG -Ratio in der Knochen-Mikro-Umgebung Expression von RANKL durch Myelomzellen Sequestration und lysosomale Degradation von OPG durch Myelomzellen
Osteolytische Knochenmetastasen	<ul style="list-style-type: none"> Expression von RANKL durch Tumorzellen Tumorzell-induzierte ↑ RANKL/ OPG -Ratio in der Knochen-Mikro-Umgebung
Humorale Hyperkalzämie bei Malignom	<ul style="list-style-type: none"> PTH-related peptide medierte ↑ RANKL/ OPG -Ratio in der Knochen-Mikro-Umgebung Sekretion von löslichem RANKL durch Tumorzellen

bei zahlreichen Knochenkrankheiten involviert (Tabelle).

Klinische Erfolge mit der Hemmung von RANKL

Für den klinischen Einsatz wurde ein vollständig humaner monoklonaler IgG2-anti-RANKL-Antikörper entwickelt. Dieser Antikörper, Denosumab, bindet spezifisch mit sehr hoher Affinität an den RANKL und hemmt dessen Interaktion mit dem RANK. Anders als OPG bindet Denosumab jedoch nicht an andere Vertreter der Tumornekrosefaktor (TNF) - Familie und ermöglicht dadurch die hochspezifische Hemmung der RANKL-Aktivität. Ausserdem schliesst die Anwendung eines Antikörpers anstelle von OPG zur RANKL-Hemmung die Gefahr einer

Immunsensibilisierung gegen OPG aus. Und schliesslich erlaubt die Pharmakokinetik von Denosumab dessen Verabreichung in grösseren zeitlichen Abständen.

Der erfolgreichen und sicheren Prüfung an knochengesunden, postmenopausalen Frauen in der Phase-I schloss sich zur Dosis-Findung eine multizentrische Phase-II-Studie an 412 postmenopausalen Frauen mit niedriger Knochenmineraldichte an: Denosumab wurde in verschiedener Dosierung in Intervallen von 3 oder 6 Monaten subkutan verabreicht. Zum Vergleich wurden eine Gruppe mit Placebo und eine weitere mit open-label Alendronat 70 mg, 1x wöchentlich, behandelt (5): Die 6-monatliche 60-mg Dosis von Denosumab zeigte die maximale Wirkung be-

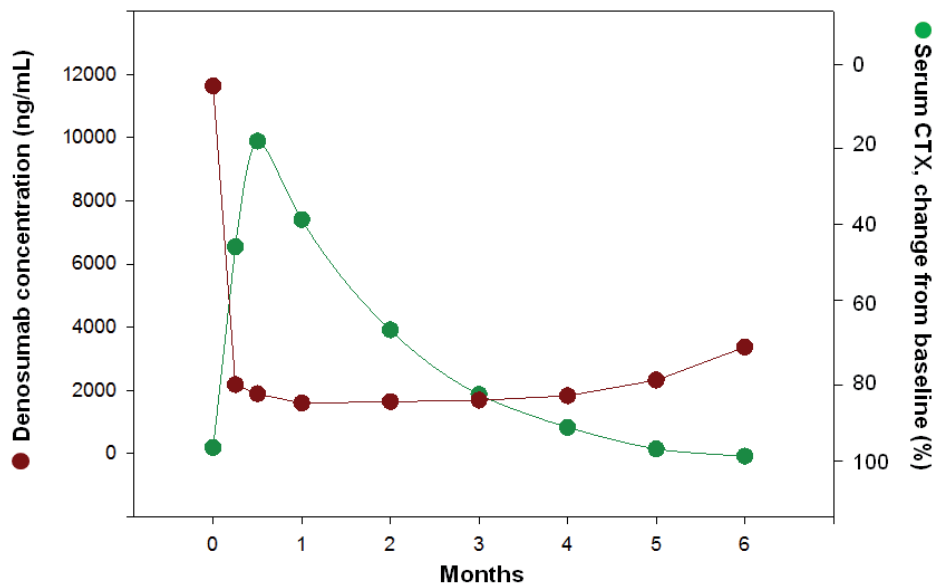


Abb 3: Serumspiegel von Denosumab nach subkutaner Injektion und die Serumkonzentration des Knochenabbaumarkers CTX (C-terminales Telopeptid)

zöglich Knochendichte der Hüfte und des distalen 1/3 des Radius und höhere Dosen brachten keinen zusätzlichen Gewinn. Obschon die Studie nicht dafür gepowert war, Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen aufzuzeigen, schien der Anstieg der Knochendichte unter 60mg Denosumab 6-monatlich an diesen Messorten grösser zu sein als unter Alendronat 70mg, 1x pro Woche p.o.

Abbildung 3 zeigt den rasch ansteigenden Serumspiegel von Denosumab nach subkutaner Injektion, der innert 6 Monaten gegen Null strebt und die gegenläufige Serumkonzentration des rasch und reversibel gesenkten Knochenabbaumarkers CTX (C-terminales Telopeptid) in Funktion der Zeit einander gegenübergestellt. Die Hemmung der Knochenresorption unter 60mg Denosumab hielt über sechs Monate an,

sodass in den Phase III Studien diese Dosierung ausgewählt wurde.

Die Frakturendpunktstudie (Phase-III) FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every six Month) war eine placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie, die 7868 Frauen im Alter von 60 bis 90 Jahren einschloss (6). 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) beziehungsweise 23.4% (Placebo) der Studienteilnehmer eine prävalente vertebrale Fraktur und der durchschnittliche T-Score an der Hüfte lag mit -1.9 SD in beiden Gruppen im osteoporosen Bereich. Im Vergleich zu Frakturstudien mit anderen Substanzen, z.B. HORIZON (Zoledronat) oder FIT1 (Alendronat) lag bei

den Patientinnen im FREEDOM Trial also ein weniger ausgeprägtes Basis-Frakturrisiko vor, wie auch die Frakturinzidenzraten in den entsprechenden Placebogruppen über drei Jahre belegen. Letztere betrug für Wirbelfrakturen 7.2% (FREEDOM) vs. 10.9% (HORIZON) vs. 15.0% (FIT1).

Nach drei Jahren senkte Denosumab im Vergleich zu Placebo das Risiko für neue Wirbelfrakturen um 68%, für nicht-vertebrale Frakturen um 20% und für Hüftfrakturen um 40%. Die relativen Risikosenkungen waren jeweils statistisch signifikant (Abb. 4). 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 (6). Die Knochendichte stieg über den gesamten Studienzeitraum von drei Jahren an Lendenwirbelsäule und Hüfte im Vergleich zur Placebogruppe kontinuierlich auf 9.2% beziehungsweise 6.0% an (6). Die subkutanen Injektionen von Denosumab waren gut verträglich, sodass keine signifikanten Unterschiede bei den präspezifizierten unerwünschten Ereignissen festgestellt wurden. Seltene unerwünschte Ereignisse, die unter Denosumab signifikant häufiger auftraten als unter Placebo, 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 $< 0.1\%$, $p = 0.002$).

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 (7). Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Knochendichte an verschiedenen Skelettlokalisationen nach 12 Monaten. Ausserdem wurden das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Denosumab im Vergleich zu Alendronat untersucht. Denosumab bewirkte eine statistisch signifikant stärkere Zunahme der Knochendichte ($p < 0.0001$) an allen gemessenen Skelettlokalisationen. Das Nebenwirkungsprofil von Denosumab war mit demjenigen von Alendronat vergleichbar (7).

Neben der Wirksamkeit bei der postmenopausalen Osteoporose konnte mit Denosumab zudem eine Frakturinzidenzsenkung bei Männern unter Hormondeprivations-therapie bei Prostata-Karzinom (8) sowie eine Knochendichtezunahme bei Frauen mit Mammakarzinom unter Aromatasehemmern (9) nachgewiesen werden.

Denosumab (Prolia®) erhielt kürzlich die Europäische Zulassung der EMEA für die Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko sowie bei Knochenverlust und erhöhtem Frakturrisiko bei Männern im

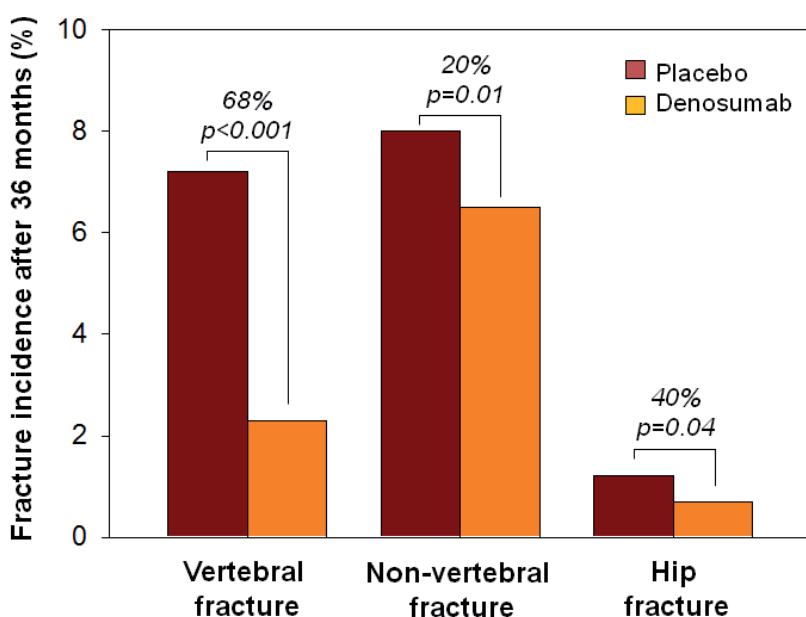


Abb 4: Effekt des Denosumab auf die Frakturrisikosenkung für vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen

Rahmen einer Hormonablationstherapie bei Prostata-Karzinom.

Kurt Lippuner, Bern

Literatur

- 1) Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003, 423(6937):337-42.
- 2) Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998, 12(9):1260-8.
- 3) Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, et al. Osteoprotegerin: a no-

vel secreted protein involved in the regulation of bone density.

Cell 1997, 89(2):309-19.

4) Tsuda E, Goto M, Mochizuki S, Yano K, Kobayashi F, Morinaga T, et al.

Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1997, 234(1):137-42.

5) McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al. AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006, 354(8):821-31.

6) Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in

postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009, 361(8):756-65.

7) 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(1):153-61.

8) Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009, 361(8):745-55.

9) Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008, 26(30):4875-82.

EVENTS

SVGO - IOF OSTEOPOROSE DIAGNOSTIK UND DENSITOMETRIE ZERTIFIZIERUNGSKURS (www.SVGO.ch)

Freitag/Samstagmorgen 5. und 6. Oktober 2010

Congress Hotel Olten

Zentrum im Winkel - Bahnhofstrasse 5

4601 Olten

ASBMR 2010

15.-19. Oktober 2010; Toronto (www.asbmr.org)

ACR 2010

6.-11. November 2010, Atlanta (www.rheumatology.org)

SGED/SSED Jahresversammlung 2010

18.11.-19.11.2010 Inselspital Bern
(www.sgedssed.ch)

Post-ASBMR Symposium

Update in metabolischen Knochenkrankungen
25. November 2010, Zürich (www.svggo.ch)

IMPRESSUM

Herausgeber: SVGO - ASCO

Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose
Association Suisse contre l'Ostéoporose
www.svggo.ch

Redaktion

PD Dr. Christian Meier, Basel
christian.meier@unibas.ch

Übersetzung

Dag Ivar Olsen (info@olsen-traductions.ch)
Nicole Stoll (nicole.stoll@sunrise.ch)

Druck

WBZ (Wohn- und Bürozentrum für Körperbehinderte)
4153 Reinach/BL

© Nachdruck nur mit Nennung der Quelle

Vorstand SVGO

Prof. Dr.med. Martin Birkhäuser, Bern (Präsident)
PD Dr. med. Patrick Ammann, Genf
Prof. Dr.med. Serge Ferrari, Genf
Prof. Dr.med. Hansjörg Häuselmann, Zürich
Prof. Dr. med. Marius E. Kraenzlin, Basel
PD Dr. med. Marc-Antoine Krieg, Lausanne
Prof. Dr.med. Kurt Lippuner, Bern
PD Dr.med. Christian Meier, Basel
Prof. Dr.med. Robert Theiler, Zürich
Prof. Dr.med. René Rizzoli, Genf
PD Dr. med. Daniel Uebelhart, Zürich
Dr. med. Claus Wimpfheimer, Luzern