

Innovationen in der Therapie der Osteoporose

E. Tsourdi
L. C. Hofbauer

Endokrinologie, Osteologie

Schlüsselwörter

- ▶ Osteoporose
- ▶ Denosumab
- ▶ Kathepsin K
- ▶ Saracatinib
- ▶ Sklerostin

Keywords

- ▶ osteoporosis
- ▶ denosumab
- ▶ cathepsin K
- ▶ saracatinib
- ▶ sclerostin

Institut

Bereich Endokrinologie/
Diabetes/Metabolische
Knochenkrankungen,
Medizinische Klinik III,
Universitätsklinikum der
Technischen Universität
Dresden

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0031-1297266
Dtsch Med Wochenschr 2011;
136: 2458–2460 · © Georg
Thieme Verlag KG Stuttgart ·
New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. med.

Lorenz C. Hofbauer

Bereich Endokrinologie/Diabetes/
Knochenkrankungen
Medizinische Klinik und
Poliklinik III
Technische Universität Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Tel. 0351/458-3173
Fax 0351/458-4309
eMail Lorenz.Hofbauer@
uniklinikum-dresden.de

Was ist neu?

- ▶ **RANKL-Blockade durch Denosumab:**
Der halbjährlich applizierte monoklonale Antikörper Denosumab neutralisiert RANK-Ligand, ein Schlüsselzytokin für Osteoklasten. Denosumab ist seit 2010 zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose sowie der männlichen Osteoporose unter Androgenablation zugelassen. Seit 2011 besteht auch eine Zulassung zur Prävention skelettaler Komplikationen bei Knochenmetastasen infolge solider Tumoren.
- ▶ **Der Kathepsin-K-Inhibitor Odanacatib:**
Odanacatib blockiert selektiv das Enzym Kathepsin K, eine essenzielle Knochen-degradierende Protease des Osteoklasten. Nach einer erfolgreichen Phase-2-Studie läuft derzeit eine Phase-3-Studie zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose (NCT00529373).
- ▶ **Sklerostin-Blockade als osteoanabole Therapie:**
Sklerostin wird von Osteozyten produziert und hemmt die osteoblastäre Knochenformation. Zurzeit befindet sich ein monoklonaler Sklerostin-Antikörper AMG 785 in einer Phase-2-Studie zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose (NCT 00896532).

Einleitung

Die Therapieadhärenz bei Osteoporose ist unbefriedigend, da mehr als 50% aller Patienten die derzeit am häufigsten verordneten oralen Bisphosphonate bereits innerhalb des ersten Jahres wieder absetzen. Als Gründe dafür werden ein aufwendiger Einnahmemodus sowie gastrointestinale Nebenwirkungen angegeben. Bei reduzierter Compliance bzw. Persistenz wird in der Realität eine signifikant niedrigere Frakturrisikosenkung als in den jeweiligen Zulassungsstudien erreicht. Innovative Therapeutika, die aufgrund des Applikationsmodus eine verbesserte Compliance garantieren, sind daher erforderlich, um die Morbidität und Kosten der Osteoporosetherapie nachhaltig zu senken.

Translation der Knochenzellbiologie

Das RANKL/RANK/OPG-Zytokinsystem gilt als zentrales System der Knochenresorption [9]. Es besteht aus dem Tumornekrosefaktor-Liganden „receptor activator of nuclear factor- κ B“ (RANKL), seinem Rezeptor „receptor activator of nuclear factor- κ B“ (RANK) und dem löslichen Rezeptorantagonisten Osteoprotegerin (OPG). RANKL

wird im Knochen von Osteoblasten und Lymphozyten gebildet und bei Östrogenmangel, rheumatoider Arthritis oder Knochenmetastasen überexprimiert. Es fördert die Knochenresorption durch Steigerung der Anzahl, Aktivität und Lebensdauer funktionsfähiger Osteoklasten. Dieser Prozess wird durch OPG gehemmt und feinreguliert. Die Funktionsfähigkeit reifer Osteoklasten hängt von Enzymen wie der Protease Kathepsin K ab, die Kollagen degradiert und somit die eigentliche Knochenresorption bewirkt [15]. Weitere regulatorische Moleküle des Osteoklasten umfassen die Tyrosinkinase Src sowie $\alpha_v\beta_3$ -Integrin (▶ Abb. 1).

Die Differenzierung und Aktivierung von Osteoblasten wird durch drei kommunizierende Signalwege gesteuert. Die intermittierende Gabe von Parathormon (PTH) bewirkt einen osteoanabolen Effekt auf den Knochen, im Gegensatz zu einer dauerhaften PTH-Erhöhung wie beim primären Hyperparathyreoidismus, einer Knochen-katabolen Situation. Die Sekretion von Parathormon (PTH) in der Nebenschilddrüse wird durch den Calcium-Sensing-Rezeptor (CaSR) kontrolliert: Agonisten des CaSR (Calcimimetika) stimulieren den Signalweg und senken die PTH-Produktion, CaSR-Antagonisten (Calcilytika) induzieren die endogene PTH-Ausschüttung [10]. Der Wnt-Signalweg ist für die Osteoblastenfunktion von zentraler Bedeutung. Er besteht aus verschiedenen Liganden (Wnt1 bis 9), Rezeptoren (frizzled) und Korezeptoren (LRP5 und 6) sowie löslichen Inhibitoren wie Dickkopf-1 (DKK-1) und Sklerostin [11]. Die Hemmung der endogenen Inhibitoren Sklerostin und DKK-1 bewirkt eine massive Zunahme der osteoblastären Knochenformation. Die Charakterisierung der Signalwege der Knochenzellbiologie hat ganz wesentlich zur Entwicklung innovativer und wirksamer Osteoporosetherapeutika beigetragen.

RANKL-Blockade durch Denosumab

Eine gestörte Balance des RANKL/RANK/OPG-Systems ist von zentraler pathogenetischer Bedeutung bei der postmenopausalen und Glukokortikoid-induzierten Osteoporose, der rheumatoiden Arthritis und osteolytischen Knochenmetastasen. Bei diesen Erkrankungen führt eine übermäßige Osteoklastenaktivität zu einem Verlust von Knochenmasse. In präklinischen Studien zeigte sich, dass ein erhöhter RANKL/OPG-Quotient mit einem Knochenverlust bei diesen metabolischen, immunologischen und malignen Kno-

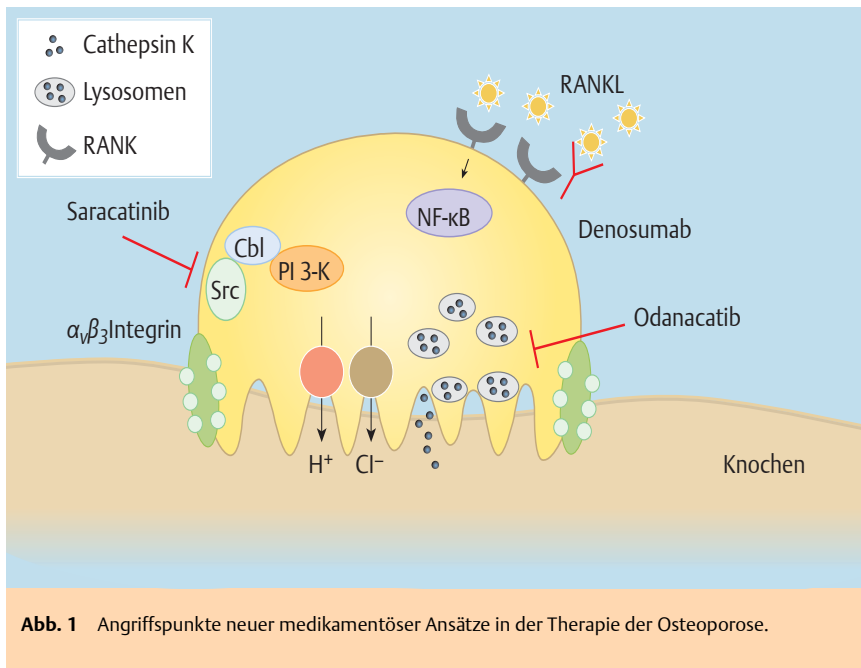


Abb. 1 Angriffspunkte neuer medikamentöser Ansätze in der Therapie der Osteoporose.

chenerkrankungen korreliert, so dass sich RANKL als plausibles Therapieziel eignet. Daher wurde Denosumab, ein selektiver, voll-humaner Antikörper gegen RANKL, entwickelt, der im Gegensatz zum initial eingesetzten OPG-Fc-Fusionsprotein spezifisch gegen RANKL wirkt und nicht mit der Entstehung neutralisierender Antikörper assoziiert ist [2].

Für die Therapie der postmenopausalen Osteoporose hat sich eine Dosierung von 60 mg Denosumab in einem Applikationsintervall von 6 Monaten als optimal herausgestellt [2, 13]. In einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie wurde Denosumab im direkten Vergleich zu Alendronat untersucht: Dabei zeigte sich eine signifikant stärkere Zunahme der Knochendichte an allen untersuchten Knochenarealen (Wirbelsäule, Hüfte und Radius) gegenüber Alendronat [4]. Die Zulassungsstudie für Denosumab war eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Phase-3-Studie (FREEDOM), welche eine Reduktion an Wirbelkörperfrakturen um 68%, Hüftfrakturen um 40% und nicht-vertebralen Frakturen um 20% zeigte. Es wurde kein erhöhtes Risiko für Tumoren, Infektionen, kardiovaskuläre Erkrankungen oder Hypokalzämie dokumentiert. Unerwünschte Ereignisse, die unter Denosumab signifikant häufiger als bei Placebo auftraten waren Ekzeme (3% vs. 1,7%), Flatulenzen (2,2 vs. 1,4%) und Hautinfektionen (0,3 vs. < 0,1%) [5].

Klinische Relevanz

Der monoklonale Antikörper Denosumab bindet RANKL und verhindert die Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten. Denosumab ermöglicht eine sichere, effektive und verträgliche Therapie der postmenopausalen Osteoporose, der männlichen Osteoporose nach Androgenablation und der Prävention skelettaler Komplikationen solider Tumoren.

Der Kathepsin-K-Inhibitor Odanacatib

Die essenzielle Rolle der Protease Kathepsin K für die Osteoklastenfunktion führte zur Entwicklung spezifischer Inhibitoren. Kathepsin K wird im Gegensatz zu anderen ubiquitär exprimierten Kathepsinen B, L und S spezifisch in Osteoklasten gebildet. Ein Mangel an funktionsfähiger Kathepsin K führt zum klinischen Bild der Pyknodysostose, einer seltenen Knochenkrankung, welche durch dichten, jedoch fragilen Knochen, Minderwuchs sowie lytische Läsionen der distalen Phalangen charakterisiert ist. Die klinische Präsentation dieser Erkrankung ist eindrucksvoll in Selbstportraits des Malers und Grafikers Henri de Toulouse-Lautrec dargestellt.

Der am weitesten entwickelte Vertreter der Kathepsin-K-Inhibitoren ist Odanacatib. Studien mit weniger spezifischen Ka-

thepsin-K-Inhibitoren wurden wegen kutanen Nebenwirkungen wie Sklerodermie-förmigen Hautveränderungen abgebrochen. Eine Phase-2-Studie mit Odanacatib zeigte eine signifikante Steigerung der Knochendichte an der Wirbelsäule und der Hüfte bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose. Gleichzeitig war eine Senkung der Knochenresorptionsmarker ohne signifikante Suppression der Knochenformation zu sehen [3]. Zurzeit läuft eine klinische Phase-3-Studie bei 16000 postmenopausalen Frauen mit dem primären Endpunkt der vertebrealen Frakturvermeidung (NCT00529373).

Klinische Relevanz

Der Kathepsin-K-Inhibitor Odanacatib hemmt die Knochenresorption durch Osteoklasten, ohne gleichzeitig die osteoblastäre Knochenformation zu unterdrücken. Die Substanz befindet sich in der klinischen Prüfung bei postmenopausaler Osteoporose, Morbus Paget und Knochenmetastasen bei Mammakarzinom.

Weitere Antiresorptiva in der Entwicklung

Saracatinib blockiert die Tyrosinkinase Src, welche eine wichtige Rolle in der Signaltransduktion des Osteoklasten spielt. In einer Phase-1-Studie konnte eine signifikante Reduktion von Knochenresorptionsmarkern bei gleichbleibenden Knochenformationsmarkern gezeigt werden [7]. Laufende Phase-2-Studien untersuchen Saracatinib in der Therapie des Osteosarkoms (NCT00752206) und der Behandlung von Knochenmetastasen (NCT00558272).

Integrine, vor allem $\alpha_v\beta_3$ -Integrin, sind für die Adhäsion und Funktionsfähigkeit von Osteoklasten nötig. Integrin-Antikörper wurden bei Autoimmunerkrankungen und Osteoporose geprüft. Allerdings befinden sich nach einer negativen Phase 1/2-Studie derzeit keine derartigen Substanzen in der Studienphase bei Osteoporose.

Sklerostin-Blockade als osteoanabole Therapie

Inaktivierende Mutationen des Sklerostin-Gens spielen eine kausale Rolle bei zwei Erkrankungen, die durch eine erhöhte Knochenmasse charakterisiert

sind, die Sklerosteose und der Morbus van Buchem [1]. Diese Entdeckung hat zur Entwicklung von Sklerostin-Antikörpern geführt. In einem Tiermodell der postmenopausalen Osteoporose waren Sklerostin-Antikörper mit einer massiven Erhöhung der Knochendichte in verschiedenen Regionen verbunden [12]. In einer klinischen Phase-1-Studie wurde eine einmalige subkutane Gabe von Sklerostin-Antikörpern gut toleriert und führte zu einer Steigerung der Knochenformationsmarker [14]. Zurzeit läuft eine klinische Phase-2-Studie, die den Effekt von Sklerostin-Antikörpern bei der Steigerung der Knochendichte im Vergleich zu Alendronat und Teriparatid untersucht (NCT00896532).

Weitere Osteo-Anabolika in der Entwicklung

Dickkopf-1-Antikörper (DKK1): Die Hemmung von Dickkopf-1 als osteoanaboles Therapieziel befindet sich noch in der präklinischen Prüfung. In einem Tiermodell der rheumatoiden Arthritis [6] und des multiplen Myeloms [8] war die Anwendung von Dickkopf-1-Antikörpern mit einer Hemmung des Knochenverlusts bzw. einer Förderung der Knochenformation verbunden. Zum jetzigen Zeitpunkt läuft eine klinische Studie, die die Effekte der Hemmung von Dickkopf-1 bei Patienten mit therapierefraktärem Plasmozytom untersucht (NCT00741377), wobei es noch keine Ergebnisse zu der Anwendung in der Therapie der Osteoporose gibt.

Kalzilytika: Kalzilytika wirken als Antagonisten am Calcium-Sensing-Rezeptor (CaSR) und imitieren eine Hypokalzämie. Sie bewirken eine kurzzeitige intermittierende PTH-Sekretion. Von besonderer Bedeutung ist die Pharmakokinetik, wobei idealerweise kurze PTH-Peaks in Kombination mit einer raschen Normalisierung auftreten. Aktuell laufen zwei klinische Phase-2-Studien (NCT 00960934 und NCT 00996801) mit dem Kalzilytikum MK-5442 und dem primären Endpunkt einer Steigerung der vertebrale Knochendichte.

Klinische Relevanz

Antagonisten der Inhibitoren der Knochenregeneration sind potente osteoanabole Optionen. Sklerostin-Antikörper befinden sich aktuell in der klinischen Prüfung.

Autorenerklärung: ET gibt keinen Interessenskonflikt an. LCH führt klinische Studien mit Amgen und Novartis durch und erhielt Honorare für Vorträge oder Beratungstätigkeit von Amgen, MSD, Novartis, Nycomed, Pfizer und Servier.

Literatur

- 1 *Balemans W, Ebeling M, Patel N et al.* Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet* 2001; 10: 537–543
- 2 *Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, Holmes GB, Dunstan CR, DePaoli AM.* A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 2275–2282
- 3 *Bone HG, McClung MR, Roux C, Recker RR, Eisman JA, Verbruggen N, Husted CM, DaSilva C, Santora AC, Ince BA.* Odenacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 937–947
- 4 *Brown JP, Prince RL, Deal C et al.* 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; 24: 153–161
- 5 *Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al.* FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–765
- 6 *Diarra D, Stolina M, Polzer K et al.* Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007; 13: 156–163
- 7 *Hannon RA, Clack G, Rimmer M, Swaisland A, Lockton JA, Finkelman RD, Eastell R.* Effects of the Src kinase inhibitor saracatinib (AZD0530) on bone turnover in healthy men: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-ascending-dose phase I trial. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 463–471
- 8 *Heath DJ, Chantry AD, Buckle CH, Coulton L, Shaughnessy JD Jr, Evans HR, Snowden JA, Stover DR, Vanderkerken K, Croucher PJ.* Inhibiting Dickkopf-1 (Dkk1) removes suppression of bone formation and prevents the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 425–436
- 9 *Hofbauer LC, Heufelder AE.* Clinical review 114: hot topic. The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2355–2363
- 10 *Kimura S, Nakagawa T, Matsuo Y, Ishida Y, Okamoto Y, Hayashi M.* JTT-305, an orally active calcium-sensing receptor antagonist, stimulates transient parathyroid hormone release and bone formation in ovariectomized rats. *Eur J Pharmacol* 2011; Jul 28. [Epub ahead of print].
- 11 *Kramer I, Halleux C, Keller H, Pegurri M, Gooi JH, Weber PB, Feng JQ, Bonewald LF, Kneissel M.* Osteocyte Wnt/beta-catenin signaling is required for normal bone homeostasis. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 3071–3085
- 12 *Li X, Ominsky MS, Warrington KS et al.* Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 578–588
- 13 *McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB et al., AMG 162 Bone Loss Study Group.* Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354: 821–831
- 14 *Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E.* Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 19–26
- 15 *Saftig P, Hunziker E, Everts V, Jones S, Boyde A, Wehmeyer O, Suter A, von Figura K.* Functions of cathepsin K in bone resorption. Lessons from cathepsin K deficient mice. *Adv Exp Med Biol* 2000; 477: 293–303



Dr. med. Elena Tsourdi
Bereich Endokrinologie/Diabetes/
Metabolische Knochen-
erkrankungen, Medizinische
Klinik III, Universitätsklinikum
der Technischen Universität
Dresden



Prof. Dr. med. L. C. Hofbauer
Bereich Endokrinologie/Diabetes/
Metabolische Knochen-
erkrankungen, Medizinische
Klinik III, Universitätsklinikum
der Technischen Universität
Dresden