

Osteoporose: Therapie-Update 2013, Teil 2. Medikamente heute und morgen

Christian Meier, Marius E. Kraenzlin

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Universitätsspital Basel

Quintessenz

- Eine medikamentöse Therapie ist indiziert bei bereits erlittener Fraktur (vor allem Wirbelkörper- oder Hüftfraktur) oder erhöhtem absolutem Frakturrisiko.
- Östrogene haben ihren Einsatz primär bei der früh-postmenopausalen Patientin, vor allem bei klimakterischen Beschwerden; SERM eignen sich in der späteren Postmenopause zur Prävention vertebraler Frakturen.
- Die Dauer einer Behandlung mit antiresorptiv wirkenden Präparaten hängt ab vom Patienten bzw. seinem individuellen Frakturrisiko und vom eingesetzten Präparat.
- Bisphosphonate werden aufgrund ihrer residuellen Wirkung zeitlich begrenzt eingesetzt.
- Im Gegensatz zu Bisphosphonaten wirken alle anderen Medikamente (Östrogene, SERM, Denosumab) und die in Entwicklung stehenden Präparate (Odanacatib, Anti-Sclerostin-Ak) nur während der Behandlungsdauer. Aufgrund der Reversibilität ist für einen günstigen skelettalen Effekt eine kontinuierliche Therapie notwendig.

Die Osteoporose-Therapie ist heute individualisiert, sowohl in der Entscheidung zur pharmakologischen Intervention als auch in der Wahl des pharmakologischen Prinzips. So steht uns heute neben antiresorptiv wirkenden Präparaten (Östrogen, Raloxifen, Bazedoxifen, peroral oder intravenös applizierte Bisphosphonate, Denosumab) das knochenanabol wirkende Teriparatid (rhPTH1–34) zur Verfügung. Im Folgenden soll auf neuere Erkenntnisse heute verfügbarer und in Entwicklung stehender Therapieoptionen eingegangen werden.

Hormonersatzbehandlung

In der frühen Postmenopause ist in der Primär- und Sekundärprävention eine Hormonersatztherapie (HRT) insbesondere bei gleichzeitig bestehenden klimakterischen Beschwerden zu erwägen. Im Gegensatz zu den meisten anderen Behandlungsformen ist die signifikante Senkung der vertebralen und nichtvertebralen Frakturinzidenz (inklusive Schenkelhals) durch Östrogene auch bei einer Populationen ohne erhöhtes basales Frakturrisiko gesichert (Primärprävention) [1, 2]. Das geringe allgemeine Risiko infolge der Hormonsubstitution steht gerade in dieser Phase ausser Frage: Bei unter 60-jährigen Frauen bzw. bis zu zehn Jahre nach der Menopause steigt die Gesamtmortalität durch eine Behandlung

nicht nur nicht an, sie sinkt in dieser Altersgruppe sogar ab. Eine Metaanalyse von 23 Studien an 39 049 Teilnehmerinnen ergab bei unter 60-Jährigen eine Reduktion der Gesamtmortalität mit einer Odds Ratio (OR) von 0,68, während im Kollektiv über 60 Jahre eine Risikoerhöhung auffiel (OR 1,03) [3]. Somit resultiert ein «Window of Opportunity», in dem der Nutzen der Therapie bei fehlenden Kontraindikationen eindeutig überwiegt [4].

Raloxifen und Bazedoxifen

Selektive Östrogen-Rezeptormodulatoren (SERM) wie Raloxifen und Bazedoxifen sind nichtsteroidale Substanzen, die an die Östrogenrezeptoren binden. SERM haben an den Östrogenrezeptoren eine organ- und gewebespezifische agonistische oder antagonistische Wirkung. Raloxifen und Bazedoxifen vermindern bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko die Inzidenz von vertebralen Frakturen je nach Untergruppe um 30–50%, wobei Raloxifen das Frakturrisiko sowohl bei Osteopenie als auch bei Osteoporose senkt [5–9]. Für Raloxifen und Bazedoxifen fehlen prospektive Daten zur Senkung des nichtvertebralen Frakturrisikos. Ein wichtiger klinischer Vorteil von Raloxifen ist die gleichzeitige Senkung des Risikos für ER-positive invasive Mammakarzinome [6, 7, 10].

Da SERM vasomotorische Symptome verstärken können, sind sie für den Einsatz in der frühen Postmenopause meist nicht geeignet. SERM eignen sich jedoch zur Fortsetzung der Frakturprävention nach einer initialen HRT, insbesondere zur Prävention von vertebralen Frakturen. SERM sind sicher, wenn (wie bei der oralen HET) das leicht erhöhte Risiko für venöse Thromboembolien beachtet wird [11].

Eine SERM-Gabe eignet sich für postmenopausale Frauen zwischen ca. 55 und 70 Jahren. Bei verringertem T-Score (<–1,0 SD) und/oder Vorliegen einer Fraktur sind Raloxifen und Bazedoxifen in der Schweiz für die Therapie und Prävention der postmenopausalen Osteoporose zugelassen. Durch den Vorteil der Reduktion von ER-positiven invasiven Mammakarzinomen ist Raloxifen vor allem geeignet für Frauen mit erhöhtem familiärem Mammakarzinomrisiko, die gleichzeitig einer Osteoporoseprävention bedürfen.

Bisphosphonate

Seit der Markteinführung von Alendronat vor knapp 20 Jahren wurden Bisphosphonate als Therapie erster



Christian Meier

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.


Tabelle 1

Wirksamkeit verschiedener für die postmenopausale Osteoporose eingesetzte Wirkstoffe bzgl. Frakturrisikoreduktion und Mortalitätsenkung. Evidenzangaben gemäss SIGN-Kriterien.

	Wirbelkörperfrakturen	Nichtvertebrale Frakturen	Schenkelhalsfrakturen	Mortalität
Östrogen	A	A	A	–
Raloxifen	A	–	–	C
Basedoxifen	A	B	–	–
Alendronat	A	A	A	B
Risedronat	A	A	A	B
Ibandronat	A	B	–	–
Zoledronat	A	A	A	B
Denosumab	A	A	A	B
PTH (1–34)	A	B	–	–

Wahl bei Osteoporose verschiedener Ursachen (postmenopausale Osteoporose und Osteoporose beim Mann sowie bei Glucokortikoid-induzierter Osteoporose) und anderen Erkrankungen wie M. Paget, maligner Hyperkalzämie und skelettalen Metastasen eingesetzt. Bisphosphonate sind synthetische Pyrophosphatanaloga, deren Hauptwirkung auf einer Hemmung der osteoklastenvermittelten Knochenresorption beruht. Die heute eingesetzten Amino-Bisphosphonate sind charakterisiert durch eine hohe Affinität zum Knochen, eine lange terminale osäre Halbwertszeit (HWZ) und eine zum Teil langanhaltende residuelle Wirkung nach Absetzen [12].


Die antiresorptive Wirkung setzt rasch nach Beginn einer Bisphosphonattherapie ein und wird durch eine Senkung biochemischer Marker der Knochenresorption innerhalb von 3–6 Monaten dokumentiert. Diese initiale Hemmung der Knochenresorption erlaubt ein rasches Auffüllen des «remodeling space», was sich in einer signifikanten Zunahme des Knochenmineralgehalts in den ersten 2–3 Behandlungsjahren widerspiegelt. Die anschliessende Zunahme der Knochenmasse beträgt nur noch ca. 0,8% pro Jahr und wird vorwiegend durch eine intensiverte sekundäre Knochenmineralisation verursacht.

Alendronat, Risedronat und Zoledronat haben sich zur Prävention vertebraler und nichtvertebraler Frakturen inklusive der Senkung des Schenkelhalsfrakturrisikos als wirksam erwiesen (Tab. 1 ). Die Evidenz für Ibandronat für einen Schutz vor nichtvertebralen Frakturen ist auf Untergruppen der untersuchten Populationen begrenzt [13].

Denosumab

Knochenformation und -resorption sind durch verschiedene systemische und lokale Faktoren gekoppelt. Das RANK/RANKL/OPG-System spielt dabei eine zentrale Rolle und ist für die Osteoklastendifferenzierung und -funktion essentiell. RANK und Osteoprotegerin (OPG) sind Mitglieder der Tumornekrosefaktor-(TNF-) Rezeptor-Familie. OPG ist ein löslicher Rezeptor, der in der Lage ist, RANKL abzufangen und damit die Stimu-

lation von Osteoklasten zu vermindern. Sowohl OPG als auch RANKL werden von Osteoblasten synthetisiert und sezerniert. RANKL existiert als zellgebundene und humorale Variante. Die Balance zwischen RANKL und OPG ist ausschlaggebend für die Knochenbilanz. Pathologisches Überwiegen des Abbaus führt zur Osteoporose, überwiegender Anbau führt zur Osteopetrose [14].

Die Identifizierung von RANKL und OPG als wichtige Regulatoren hat zur Entwicklung von RANKL-Inhibitoren zur Behandlung von Patienten mit Osteoporose geführt. Denosumab, ein humaner monoklonaler Antikörper gegen RANKL, wurde als subkutane Applikation entwickelt (Abb. 1 ). Für die Therapie der postmenopausalen Osteoporose hat sich eine Dosierung von 60 mg in einem Applikationsintervall von 6 Monaten als optimal erwiesen [15, 16]. Die FREEDOM-Studie, eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose (mittleres Alter 72 Jahre, intermediäres Frakturrisiko) dokumentierte nach dreijähriger Behandlung verglichen zu Plazebo eine signifikante Reduktion des Risikos für vertebrale und nichtvertebrale Frakturen sowie von Schenkelhalsfrakturen.

Ein starker antiresorptiver Effekt von Denosumab zeigte sich auch in der STAND-Studie, bei der mit Alendronat vorbehandelte postmenopausale Frauen auf Denosumab umgestellt wurden [17]. Nach zwölfmonatiger Behandlung zeigte sich ein signifikant stärkerer Anstieg der Knochendichte an LWS, Schenkelhals und Radius als bei Frauen, die mit Alendronat weiterbehandelt wurden. Diese Studie zeigt, dass Denosumab eine wirksame antiresorptiv wirkende Alternative zu Bisphosphonaten darstellt, sowohl in der Erstbehandlung als auch in der Folgebehandlung nach vorangegangener Bisphosphonattherapie. Dabei ist aber festzuhalten, dass der Vergleich auf der Untersuchung von Surrogat-Markern beruht. Vergleichsstudien zur Beurteilung der Wirksamkeit bezüglich der Reduktion des Frakturrisikos durch Bisphosphonate fehlen.

Interessant sind neuere präklinische [18, 19] und klinische [17, 20–22] Studien, die darauf hinweisen, dass Denosumab insbesondere am kortikalen Knochen eine stärkere antiresorptive Wirkung als Alendronat ausübt. Gerade in einer älteren Population, in der wir durch eine Zunahme der kortikalen Porosität einen Knochenmassenverlust vorwiegend am kortikalen Knochen beobachten (z.B. am proximalen Femur) [23], könnte der Einsatz von Denosumab von Vorteil sein. Inwieweit sich dieser Unterschied zwischen Denosumab und Alendronat auf andere Bisphosphonate (z.B. Risedronat, Zoledronat) übertragen lässt bzw. inwieweit sich dieser günstige Effekt auf Knochensurrogatmarker auch auf das Frakturrisiko, insbesondere am Schenkelhals, niederschlägt, ist unklar. Nur «Head-to-head»-Vergleichsstudien zwischen Denosumab und verschiedenen Bisphosphonaten mit primärem Endpunkt des nichtvertebralen Frakturrisikos werden diesen Behandlungsvorteil bestätigen können.

Die Kenntnis des Wirkmechanismus und der Wirkdauer von Denosumab im Gegensatz zu Bisphosphonaten ist von klinischer Relevanz. Bisphosphonate lagern sich auf der mineralisierten Knochenoberfläche ab und werden durch reife Osteoklasten aufgenommen. Sie inhibieren

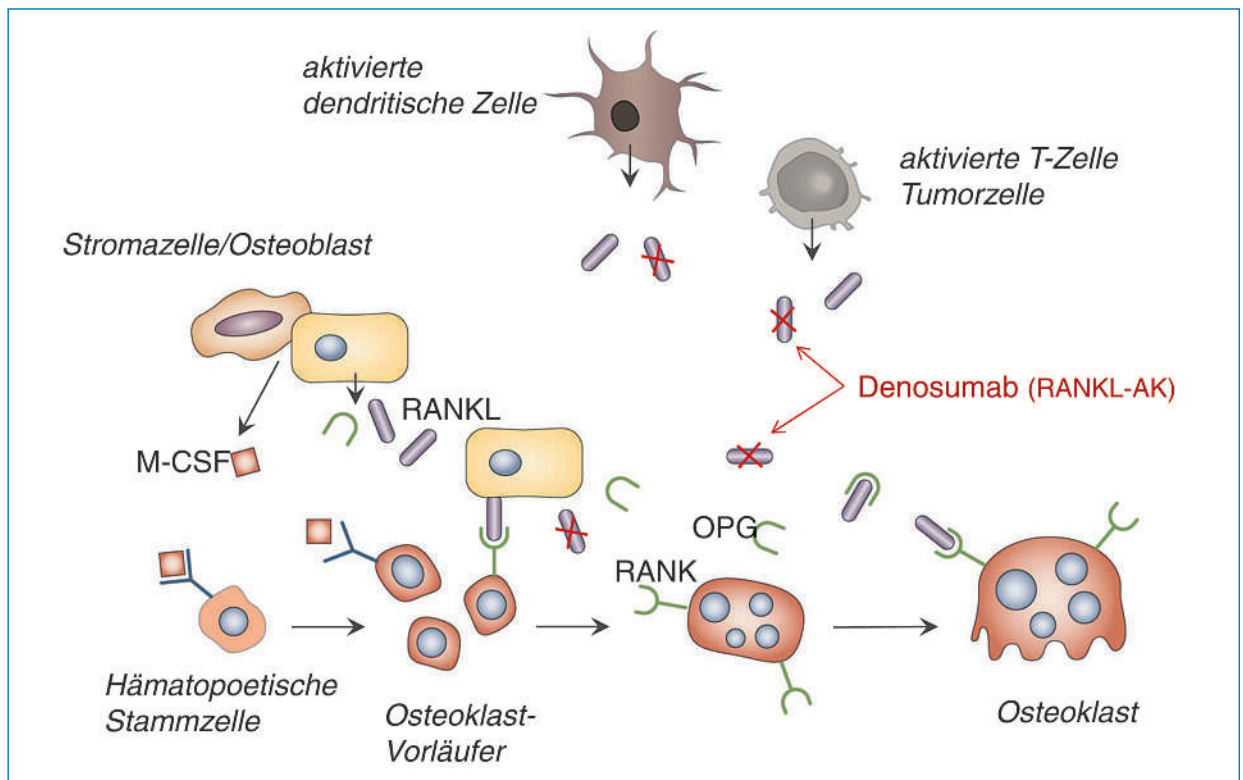


Abbildung 1

RANKL-OPG-System und Wirkung von Denosumab.

Osteoblasten und Stromazellen exprimieren den Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (M-CSF), ein Zytokin, das sich an seinen Rezeptor (c-Fms) an den Osteoklastenvorstufen bindet. M-CSF induziert die frühesten Differenzierungsprozesse, die zu Osteoklastenvorstufen führen, agiert auch in Zusammenarbeit mit dem RANKL und fördert die weitere Entwicklung und Aktivität der Osteoklasten. Gleichzeitig können die Osteoblasten auch Osteoprotegerin (OPG) synthetisieren, das als Scheinrezeptor für RANKL wirkt, mit der RANK/RANKL-Bindung konkurriert und so die Osteoklastenaktivität hemmt. Denosumab als monoklonaler Antikörper bindet spezifisch RANKL und unterbricht nicht nur die Osteoklastendifferenzierung, sondern hemmt auch die knochenabbauende Funktion reifer Osteoklasten.

die Knochenresorption entweder durch einen direkten toxischen Effekt am Osteoklasten oder durch die Beeinflussung des Mevalonatstoffwechsels. Durch ihre lange Verweildauer auf der Knochenoberfläche (insbesondere Alendronat und Zoledronat) zeichnen sich Bisphosphonate durch eine lange Wirkdauer auch nach dem Absetzen aus. Im Gegensatz dazu wirkt Denosumab als zirkulierender Antikörper auf den RANK-Liganden sowohl an der Zelloberfläche von Osteoklastenvorstufen als auch von reifen Osteoklasten und beeinflusst somit durch Hemmung der Proliferation, Differenzierung und Funktion der Osteoklasten die gesamte Osteoklastenzelllinie (Abb. 1) [24]. Die Elimination von Denosumab erfolgt linear über das retikulohistiozytäre System unabhängig von der Nierenausscheidung und kann daher unabhängig von der Nierenfunktion eingesetzt werden [25]. Nach subkutaner Verabreichung beträgt die durchschnittliche HWZ 26 Tage, wobei bei fast der Hälfte der Patienten messbare Konzentrationen sechs Monate nach Verabreichung nachgewiesen werden konnten [15]. Der rasche Wirkungseintritt von Denosumab widerspiegelt sich in der Senkung des Knochenresorptionsmarkers CTX um 86% nach einem Monat, wobei die Resorptionsaktivität nach Abklingen der Wirkung nach 5–6 Monaten wieder anzusteigen beginnt [15, 26]. Wegen der zeitlich limitierten Wirkung von Denosumab nach dem Absetzen ist ein transitorischer Rebound des Kno-

chenumbaus und eine rasche Abnahme der Knochendichte zu beobachten [27, 28]. Dieses Phänomen wird nach Absetzen von Bisphosphonaten nicht beobachtet und zeigt den unterschiedlichen Wirkmechanismus. Daten zur Beurteilung, wie lange die fraktursenkende Wirkung von Denosumab nach dem Absetzen anhält, sind limitiert. Eine kürzlich publizierte Studie zeigte, dass im Zeitverlauf bis 31 Monate nach der letzten Denosumab-Applikation das Frakturrisiko verglichen zum Verlauf bei plazebobehandelten Patientinnen nicht erhöht war [29].

Somit ist in Analogie zu anderen Wirksubstanzen wie Östrogenen oder SERM, aber im Gegensatz zu Bisphosphonaten, für eine anhaltende Wirkung eine kontinuierliche Langzeitbehandlung mit Denosumab notwendig. Bei postmenopausalen Frauen mit verminderter Knochendichte haben klinische Studien gezeigt, dass die sechsmonatliche Gabe von Denosumab eine über mehrere Jahre anhaltende Hemmung der Knochenresorption und eine Zunahme der Knochendichte bewirkt [30]. Nach fünf Jahren kontinuierlicher Therapie mit Denosumab betrug die Zunahme der Knochendichte 13,7% an der Lendenwirbelsäule und 7% an der Hüfte, das Frakturrisiko blieb für die Dauer der Behandlung signifikant erniedrigt [31].

Die Inzidenz unerwünschter Nebenwirkungen, insbesondere von Infektionen und Malignomen, waren in der

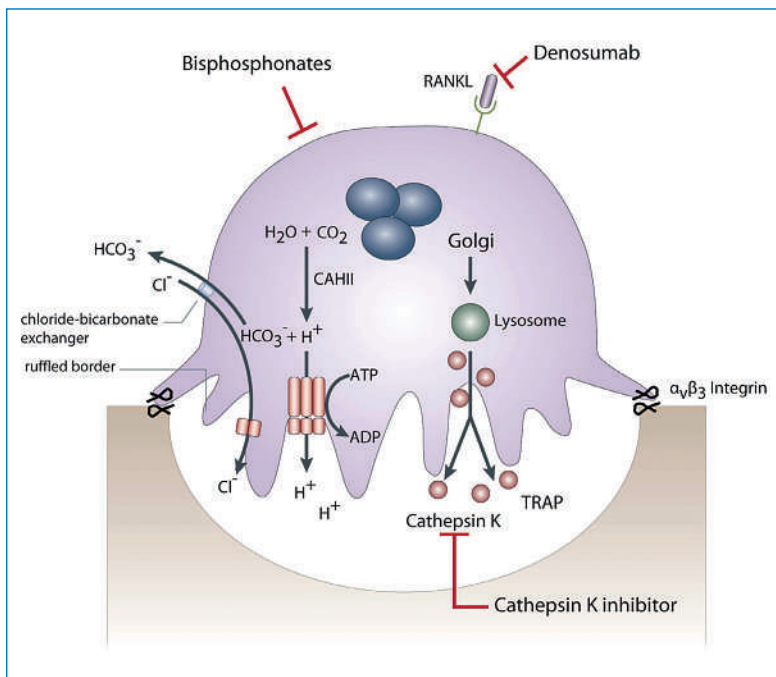


Abbildung 2

Knochenabbau durch Osteoklasten.

Osteoklasten haften am Knochen durch $\alpha_v\beta_3$ -Integrine.

Zur Ansäuerung wird durch die Carboanhydrase II (CAHII) H^+ und HCO_3^- gebildet.

HCO_3^- wird gegen Cl^- ausgetauscht. H^+ wird durch die H^+ -ATPase und Cl^- durch einen

Cl^- -Kanal in den Resorptionsbereich sezerniert. HCl löst die Mineralmatrix auf. Phos-

phatasen und vor allem Cathepsin K bauen die Matrixproteine ab. Cathepsin-K-Inhibitoren (z.B. Odanacatib, ONO-5334) oder $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten hemmen den Knochenabbau.

Behandlungs- und in der Placebogruppe der FREEDOM-Studie nicht unterschiedlich [16]. Dennoch wurden Fälle von Ekzemen und Weichteilinfekten bzw. Erysipelen häufiger unter Denosumab als unter Placebo beobachtet [16, 32]. Während der Langzeit-Extensionsstudien wurde keine Kumulierung von Infektionsproblemen beobachtet, auch nicht von Zellulitiden, deren Inzidenz mit derjenigen der ersten Studienjahre vergleichbar blieb [30, 31].

Denosumab ist in der Schweiz eingeführt, die Indikation umfasst nicht nur die postmenopausale Osteoporose. Wegen des günstigen frakturvermindernden Effekts bei Männern unter ablativer Hormontherapie kann Denosumab auch bei Männern mit behandeltem Prostatakarzinom eingesetzt werden. Denosumab ist auch zugelassen bei Frauen mit Mammakarzinom unter adjuvanter Behandlung mit Aromatasehemmern, wenn ein erhöhtes Frakturrisiko vorliegt.

Neue Entwicklungen in der Osteoporosetherapie

Die präklinische Entwicklung in den letzten Jahren zeigt, dass in Zukunft weitere therapeutische Ansätze zur Behandlung der Osteoporose zur Verfügung stehen können. Neue Einblicke in die Pathophysiologie des Knochens mit Erkenntnissen zu den Funktionen verschiedener Knochenzellen, der Zell-Zell-Kommunikation und der intrazellulären Signalübermittlung ergeben neue Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer Präparate.

Cathepsin-K-Inhibitoren

Die Osteoklasten-vermittelte Knochenresorption umfasst die Demineralisierung des anorganischen Knochenminerals, gefolgt vom Abbau der organischen Knochenmatrix. Diese Prozesse finden mittels zweier separater Mechanismen statt: der Säuresekretion in die Resorptionslücken auf der Knochenoberfläche, gefolgt vom Abbau organischer Matrix durch Proteasen, insbesondere dem Cathepsin K (Abb. 2). Die klinische Relevanz von Cathepsin K wurde mit der Beschreibung der Pyknodysostose bestätigt, einer autosomal rezessiv vererbten Krankheit, die durch Osteopetrose gekennzeichnet ist. Dabei liegen der Pyknodysostose Mutationen im Cathepsin-K-Gen zugrunde [33]. Dieser klinische Phänotyp wurde bei Cathepsin-K-null-Mäusen, die eine dysfunktionale Matrixverdauung aufweisen, bestätigt [34, 35].

Cathepsine sind lysosomale Proteasen, die der Familie der papainähnlichen Cysteinproteasen angehören. Elf verschiedene Typen wurden beschrieben, wobei Cathepsin K hinsichtlich des Knochenumbaus der wichtigste ist [36]. Im Gegensatz zu Balicatib und Relacatib, deren Medikamentenentwicklung wegen kutaner Nebenwirkungen (bedingt durch eine zu geringe Spezifität) eingestellt wurde, wurden die spezifischeren Cathepsin-K-Inhibitoren Odanacatib und ONO-5334 weiterentwickelt und bereits in ersten klinischen Studien untersucht.

Odanacatib ist ein reversibler Inhibitor von Cathepsin K. Interessanterweise führt der Einsatz von Odanacatib zu keiner Abnahme der Osteoklastenzahl; vielmehr zeigte sich in histologischen Untersuchungen eine Zunahme der Osteoklasten. Im Vergleich zu Bisphosphonaten und Denosumab zeigten sich zudem eine weniger stark ausgeprägte Hemmung der Knochenresorptionsmarker und eine nur minimale Hemmung der Knochenformation [37]. Da Cathepsin K ein lysosomales Schlüsselenzym der reifen aktivierten Osteoklasten ist, supprimiert seine Hemmung die Osteoklastenfunktion, erhält aber die Viabilität der Osteoklasten. Diese Wirkungen könnten eine Osteoklasten-zu-Osteoblasten-Signalisierung ermöglichen, welche die Knochenbildung aufrechterhält und gleichzeitig die Knochenresorption supprimiert. Diese Entkoppelungseffekte von Odanacatib stehen im Gegensatz zu anderen antiresorptiven Wirkstoffen, welche die Osteoklastenapoptose verstärken [38]. Odanacatib ist gegenwärtig der am weitesten entwickelte Cathepsin-K-Inhibitor. Verschiedene Wochendosen (3 bis 50 mg oral) wurden in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie von 12 Monaten Dauer mit einer antizipierten Extensionsperiode um 24 Monate verabreicht [39]. Die Ergebnisse zeigten eine dosisabhängige Zunahme der Knochenmineraldichte. Die grösste Zunahme wurde mit der höchsten Dosis erreicht: Die wöchentliche Verabreichung von 50 mg Odanacatib erhöhte nach 24 Monaten die Knochenmasse an der Lendenwirbelsäule um 5,7%, in der gesamten Hüfte um 4,1%, im Oberschenkelhals um 4,7% und im distalen Drittel des Radius um 2,9%.

Die Nebenwirkungen waren in den Odanacatib- und Placebogruppen ähnlich, ohne signifikante Unterschiede. Insbesondere gab es während der 24-monatigen Studiendauer bei den Odanacatib-Gruppen im Vergleich zu Pla-

zebo keine dosisabhängige Zunahme von Nebenwirkungen auf die Haut und keine Zunahme von Infektionen der oberen Atemwege.

Die Ergebnisse einer Verlängerung der genannten Dosisfindungsstudie um ein Jahr wurden kürzlich veröffentlicht [40]. Die fortgesetzte Behandlung mit Odanacatib über drei Jahre bewirkte von Studienbeginn an bzw. ab dem zweiten Studienjahr eine signifikante Zunahme der Knochendichte an der Wirbelsäule (7,9 bzw. 2,3%) und der gesamten Hüfte (5,8 bzw. 2,4%).

Da Odanacatib sich im Knochen nicht einlagert, erstaunt es nicht, dass ein Grossteil der Knochenmineraldichte, die in den ersten beiden Jahren gewonnen wurde, nach dem Absetzen im Folgejahr wieder verloren ging. Diese Daten ähneln den Ergebnissen bei der HET [41] und Denosumab [27], stehen aber im Gegensatz zu der nach dem Absetzen von Bisphosphonaten beobachteten residuellen Langzeitwirkung. Dieses schnelle Nachlassen der Wirkung entspricht auch der Tatsache, dass die Hemmung von Cathepsin K durch Odanacatib effektiv reversibel ist. Eine Phase-III-Frakturpräventionsstudie an

postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, die mit einer Wochendosis von 50 mg Odanacatib behandelt werden, wird gegenwärtig durchgeführt.

Antikörper gegen Sclerostin und DKK-1

Wnt-Proteine gehören zu einer Familie von extrazellulären Glykoproteinen, die wichtige Funktionen in der Regulation der Zellproliferation und -differenzierung steuern [42, 43].

Der kanonische Wnt/ β -Catenin-Signalweg (Abb. 3) wurde in den letzten Jahren auch als Schlüsselregulator für die Knochenhomöostase erkannt. Der kanonische Wnt/ β -Catenin-Signalweg hat drei Hauptauswirkungen auf die Osteoblasten: die Determinierung der Entwicklung von Osteoblasten aus deren Vorstufen, die Stimulierung der Osteoblastenproliferation und eine Verlängerung des Überlebens der Osteoblasten und Osteozyten. Die Wnt-Proteine aktivieren die Signal-Transduktion durch Bindung an den LRP5-Rezeptor und an den Frizzled-Rezeptor (FZD). Dadurch kommt es zu einer Stabilisierung des zytoplasmatischen β -Catenins, das in den

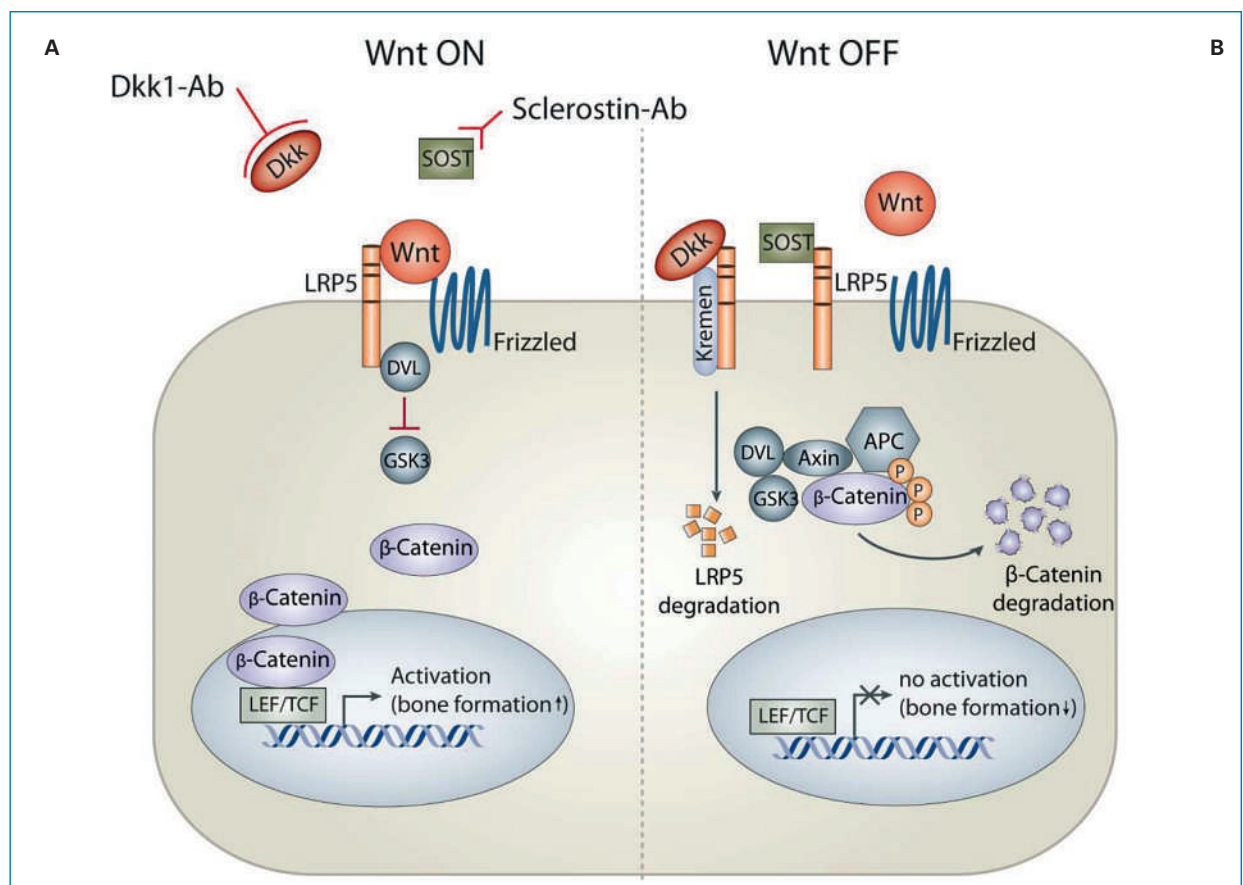


Abbildung 3

Schematische Darstellung des kanonischen Wnt-Signalwegs.

- A** Wnt ON: Der Wnt-Ligand bindet an den Frizzled-Rezeptor und seinen Co-Rezeptor, das Low-density-Lipoprotein receptor-related Protein (LRP5/6). Dishevelled (DVL), ein zytoplasmatisches Phosphoprotein, wird aktiviert, was die Phosphorylierung von β -Catenin durch die Glycogen-Synthase-Kinase-3 β (GSK3 β) bewirkt. Es kommt zu einer Anreicherung von β -Catenin im Zytoplasma, das β -Catenin transloziert in den Nucleus und bindet sich mit dem Transkriptionsfaktor T-Cell-factor (TCF)/lymphoid enhancer-binding factor (LEF-1). Damit wird die Genexpression gesteigert bzw. die Osteoblasten-Aktivität stimuliert.
- B** Wnt OFF: Bei fehlender Bindung des Wnt-Liganden an den Frizzled-Rezeptor und den LRP5/6-Co-Rezeptor kommt es zur Bildung eines Multiproteinkomplexes (der APC, Axin, GSK3 β und CK1 enthält), und dieser fördert die Phosphorylierung und Degradation von β -Catenin. Beim Fehlen der β -Catenin-Translokation bleibt die Genexpression niedrig, der Knochenanbau wird nicht stimuliert. Negative Regulatoren wie Dickkopf (DKK-1) und Sclerostin (SOST) verhindern die Interaktion zwischen dem Wnt-Liganden und seinen Rezeptoren. Dieser inhibitorische Effekt von DKK-1 oder Sclerostin wird durch spezifische Antikörper (DKK-1-Ab, Sclerostin-Ab) blockiert.

Nucleus transloziert wird und unterschiedliche Transkriptionsfaktoren aktiviert, darunter T-Cell-Faktor (TCF) und Lymphoid Enhancer Factor (LEF). Dies wiederum führt zu einer Verstärkung der Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen zu Osteoblasten, Aktivierung der Osteoblastenaktivität und eine Reduktion der Apoptoserate von Osteoblasten und Osteozyten, was schliesslich eine signifikante Zunahme des Knochenanbaus und der Knochenmasse bewirkt.

Der kanonische Wnt-Signalweg kann durch Interferenz mit dem Rezeptor-Komplex LRP5/FZD inhibiert werden. Die Faktoren DKK-1 und Sclerostin hemmen kompetitiv die Bindung von Wnt an LRP5/FZD und kontrollieren damit die Differenzierung und Aktivität der Osteoblasten. In den letzten Jahren hat sich daraus die Möglichkeit neuer Therapieoptionen in der Osteoporosebehandlung ergeben (Antikörper gegen Sclerostin bzw. gegen DKK-1). Sclerostin wird von den Osteozyten sezerniert und ist einer der Schlüsselregulatoren der Knochenformation. Durch Hemmung des Sclerostins mittels eines Antikörpers konnte gezeigt werden, dass die Osteoblasten und damit die Knochenformation deutlich gesteigert werden können und damit in Zukunft ein neues osteoanaboles Therapieprinzip zur Verfügung steht.

Zurzeit ist das rekombinante humane Parathormon (rhPTH) die einzige Möglichkeit, bei schwerer Osteoporose die Knochenneubildung zu stimulieren [44]. Das rhPTH führt aber nicht nur zu einer Steigerung der Osteoblasten-, sondern mit der Zeit auch zu einer Steigerung der Osteoklastenaktivität mit dem Resultat eines gesteigerten Knochenumbaus (Remodeling), was dessen positive Wirkung begrenzt [45, 46]. Ein anaboles Therapieprinzip, das lediglich den Knochenanbau, aber nicht den -abbau stimuliert und nicht zu einem gesteigerten Knochenumbau führt, ist wünschenswert. Die Hemmung des Wnt-Antagonisten Sclerostin durch einen Antikörper ist diesbezüglich ein vielversprechendes osteoanaboles Therapieprinzip der Zukunft.

Sclerostin ist einer der wenigen Modulatoren, der selektiv für den Knochen ist und praktisch nur von Osteozyten

gebildet wird [42, 47]. Die Charakterisierung von Sclerostin erfolgte bei zwei seltenen sklerosierenden Knochenkrankungen, Sclerosteose und Van-Buchem-Disease [48]. Bei beiden Erkrankungen besteht ein Sclerostinmangel, der zu Hyperostose und progressiver generalisierter Osteosklerose führt. Erste Studien mit Männern und postmenopausalen Frauen zeigten, dass eine einzige Injektion eines Sclerostin-Antikörpers einen dosisabhängigen Anstieg von Knochenanbaumarkern, einen Abfall des Resorptionsmarkers Serum-C-Telopeptid sowie eine Zunahme der Knochenmineraldichte bewirkt [49]. In einer Dosis-Findungsstudie bei postmenopausalen Frauen konnte ein deutlicher Anstieg der Knochenmineralgehaltswerte im Bereich der Wirbelsäule und des proximalen Femurs über zwölf Monate nachgewiesen werden. Die Daten lassen insgesamt darauf schliessen, dass die Behandlung mit dem Sclerostin-Antikörper durch ein ausgedehntes anaboles Fenster charakterisiert ist. Klinische Phase-III-Studien werden zurzeit durchgeführt.

Ein weiterer Kandidat zur Behandlung metabolischer Knochenkrankungen ist die Hemmung von Dickkopf (DKK-1). DKK-1 wird stark, aber nicht selektiv im Knochen exprimiert [42, 47]. Bei postmenopausalen Frauen wurden höhere Serumspiegel von DKK-1 als bei Kontrollen nachgewiesen. In Tiermodellen führte eine Reduktion von DKK-1 zu einer Vermehrung von trabekulärem und kortikalem Knochen [50]. Studien bei Menschen werden zurzeit durchgeführt.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Christian Meier
Klinik für Endokrinologie
Diabetologie und Metabolismus
Universitätsspital Basel
Missionsstrasse 24
CH-4055 Basel
[christian.meier\[at\]unibas.ch](mailto:christian.meier[at]unibas.ch)

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch