Kathepsin-K-Inhibitor: Neuer Therapieansatz gegen Osteoporose

Pharmakologisches Ziel im Osteoklasten

— Wenn die Osteoklasten Knochenmasse auflösen, sind Kathepsine beteiligt, eine Enzymfamilie mit elf verschiedenen Verwandten, deren Mitglied namens „K“ knochenspezifisch ist. Fehlt es, kommt es zur Pycnodysostosis, eine durch den französischen „Moulin-rouge-Maler“ Henri Toulouse-Lautrec bekannt gewordene, autosomal-rezessive Erbkrankheit: Kleinwuchs und Frakturanfälligkeit wegen gestörtem Knochenwachstum sowie Osteosklerose. Lautrec wurde nur 1,52 Meter groß und 37 Jahre alt.

Modifizierter Signalaustausch zwischen Klast und Blast?

Ganz anders sind die somatischen Folgen, wenn Kathepsin K pharmakologisch inhibiert wird. Dann scheint die Knochenneubildung sogar stimuliert zu werden. Nach Prof. Michael Amling, Hamburg, wird dabei der Signalaustausch zwischen Osteoklasten und Osteoblasten beeinflusst.

Wirksam und langzeitverträglich

Odanacatib ist ein selektiver Kathepsin-K-Inhibitor, der zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose entwickelt wurde. In einer Phase-IIb-Studie

© Arteria photography

Was stoppt den Zerfall?

zur Wirksamkeit und Langzeitverträglichkeit der neuen Substanz wurden 141 postmenopausale Frauen mit niedriger Knochendichte zunächst für zwei Jahre und anschließend für weitere zwei Jahre mit einmal wöchentlich 50 mg Odanacatib oder Placebo behandelt. Primärer Wirksamkeitsparameter war die Knochendichte der Lendenwirbel.

Frauen (n=13), die über vier Jahre Odanacatib erhalten hatten, wiesen zwischen dem dritten und vierten Behandlungsjahr einen Zuwachs der Knochendichte um 2,8% an der Lendenwirbelsäule und 2,7% an der Hüfte auf. Gegenüber dem Ausgangswert nahm die Knochendichte innerhalb von vier Jahren um 10,7% an der Lendenwirbelsäule und 8,3% an der Hüfte zu. Die Spiegel des Serummarkers der Knochenresorption blieben niedrig (– 41% gegenüber dem Ausgangswert), die Spiegel des Knochenaufbaumarkers BSAP blieben beim Vergleich des dritten und vierten Behandlungsjahres weitgehend unverändert (– 2%).

Bei den 38 Frauen, die zunächst für zwei Jahre Odanacatib erhalten hatten und in der Verlängerung auf Placebo umgestellt worden waren, kehrten sich die Effekte auf die Knochenmarker und die Knochendichte um; die Werte erreichten fast wieder das Ausgangsniveau. Die Therapie wurde insgesamt gut vertragen.

Als unerwünschte Ereignisse wurden am häufigsten Nasopharyngitis (13% unter Odanacatib, 17% unter Placebo) und Extremitätenschmerzen (10,0% unter Odanacatib, 2,4% unter Placebo) berichtet.

Inzwischen ist bereits eine Phase-III-Studie gestartet worden, in der die Wirkung von Odanacatib auf die Risikoreduktion von vertebrealen, Hüft- und peripheren Frakturen an insgesamt 16 300 Patienten untersucht wird. Die Ergebnisse werden 2012 erwartet.

DR. MED. JOCHEN AUMILLER ■

■ Quelle: Osteologie-Kongress, März 2011 in Fürth, Symposium: Osteoporose und Schmerz: Therapieoptionen jetzt und in der Zukunft; Sponsor MSD Sharp & Dohme

Hoffnung bei seltener Knochenerkrankung

Hypophosphatasie: Enzymtherapie wird erprobt

Unter den muskuloskelettalen Erkrankungen zählt die Hypophosphatasie (HPP) im Gegensatz zur Osteoporose zu den eher seltenen Erkrankungen. Sie ist charakterisiert durch eine Störung der Knochenmineralisation mit Knochendeformitäten, Frakturen oder auch chronischer nicht bakterieller Osteomyelitis. Schwer betroffene Säuglinge können nach der Geburt daran versterben. Zugrunde liegt eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung.

Bislang kannte man für die HPP keine effektive kausale Therapie. Das scheint sich nun zu ändern. Eine Enzymersatztherapie mit gentechnisch hergestellter, gewebeunspezifischer Alkalischer Phosphatase wurde an Säuglingen und Erwachsenen erfolgreich erprobt. Im Lauf dieses Jahres wird sie im Rahmen einer ersten Studie auch in Deutschland verfügbar.

Der Bundesselbsthilfeverband HPP Deutschland e.V. hat auf dem Osteologen-Kongress dieser neuen Option einen Forschungspreis verliehen.

J.A. ■