

Knochenverluste durch Prostatakarzinom

Neue Angriffspunkte durch Hemmung des RANK-Liganden

Die Knochenqualität von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom wird sowohl durch Androgenentzugstherapien (ADT) als auch durch Knochenmetastasen direkt und indirekt vermindert. Die Entdeckung des RANK/RANK-Liganden-Signalwegs in den vergangenen Jahren hat das Verständnis bestimmter Knochenkrankheiten stark erweitert. Durch eine gezielte Hemmung dieses Liganden könnten sich ganz neue therapeutische Möglichkeiten eröffnen, meinen Experten auf einem Symposium der Firma Amgen.

Bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom wird die Knochenqualität nicht nur durch die Androgenentzugstherapie (ADT), sondern auch durch Knochenmetastasen reduziert. Die Folge sind Frakturen und eine deutliche Absenkung der Lebenserwartung und Lebensqualität.

Einblicke in die Zellkommunikation

Beim gesunden Knochenmetabolismus wird in einem dynamischen Prozess Material kontinuierlich abgetragen und wieder aufgebaut. Das bedeutet, knochenresorbierende Zellen (Osteoklasten) und knochenbildende Zellen (Osteoblasten) stehen im Gleichgewicht. Erst durch diesen fortlaufenden Prozess können die ausserordentlichen mechanischen Eigenschaften des Knochens erhalten bleiben. Werden die Osteoklasten aus irgendeinem Grund überaktiviert, ist diese Balance gestört, und es kommt zur Knochenresorption. Man vermutete schon lange, dass in irgendeiner Form eine Interaktion zwischen Osteoklasten und Osteoblasten existiert. In welcher Form eine solche Kommunikation jedoch funktionierte, war bis vor Kurzem unklar. Mit der Entdeckung der RANK/RANK-Liganden konnten in den vergangenen Jahren die essenziellen Mediatoren dieses Signalwegs (und damit des Knochenstoffwechsels) entschlüsselt werden. Eine Schlüsselrolle spielt dabei der RANK-Ligand (receptor activator of nuclear factor κ -B-ligand), ein mit dem TNF verwandtes Zytokin.

RANK-Ligand als zentraler Faktor

Der RANK-Ligand wird unter dem Einfluss unterschiedlicher Mediatoren wie Parathyroidhormonen, Prostaglandin, IL-1, IL-6, IL-11, Glukokortikoiden, Vitamin D oder TNF- α vornehmlich auf den Osteoblasten exprimiert. Dieser lösliche Ligand bindet nun an der Oberfläche von Präosteoklasten an RANK (receptor activator of nuclear factor), was wiederum für die Reifung und Aktivierung von

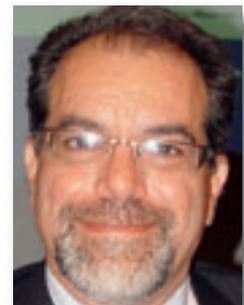
Osteoklasten notwendig ist. Das heisst, erst durch diese Bindung werden aus Vorläuferosteoklasten adulte knochenresorbierende Osteoklasten. «Innerhalb weniger Jahre haben diese Entdeckungen zu einem wirklich faszinierenden Bild der Interaktion zwischen Osteoklasten und Osteoblasten geführt und unser Verständnis bestimmter Knochenkrankheiten stark erweitert», erklärte Prof. Stenzl von der Urologischen Klinik der Universität Tübingen. Ist es nun möglich, die Überaktivierung von Osteoklasten zu stoppen? Tatsächlich hat man mit Osteoprotegerin (OPG) ein lösliches Protein im Körper entdeckt, das die Fähigkeit besitzt, an RANK-Liganden zu binden und dadurch deren Aktivität zu neutralisieren. Die Folge: Die Knochenresorption wird gestoppt. Dass OPG und RANK tatsächlich die Schlüsselregulatoren bei der Balance des Knochenmetabolismus sind, konnte übrigens an Mäusen gezeigt werden, denen durch einen Gendefekt Osteoprotegerin verloren gegangen war (sogenannte OPG-Knockout-Mäuse). Bei ihnen wurden folglich weniger Knochenmasse und mehr Knochenfrakturen nachgewiesen.

Teufelskreis durch Tumorzellen

Das gestörte System aus OPG und RANK spielt bei unterschiedlichen mit Knochenverlusten assoziierten Erkrankungen eine entscheidende Rolle. Dazu gehören



Arnulf Stenzl



Fred Saad



Matthew Smith

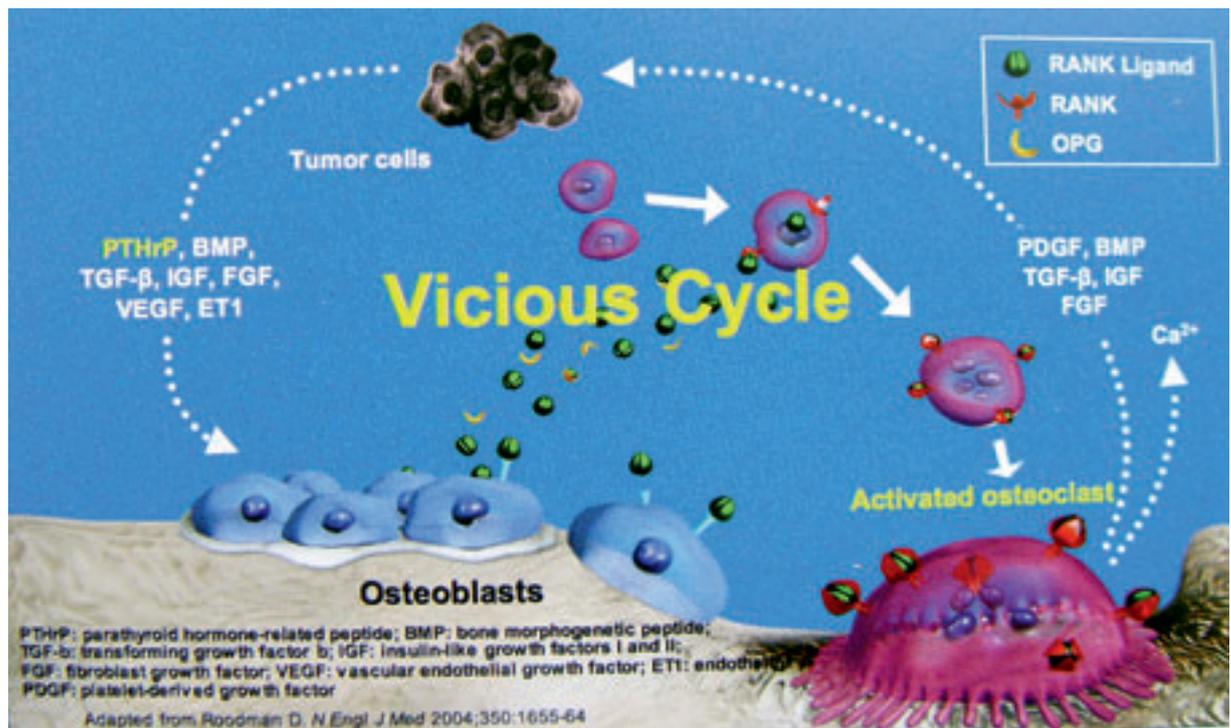


Abbildung: **Ein Teufelskreis:** Bei Knochenmetastasen wird durch Tumorzellen (oben) ein Teufelskreis angetrieben, der damit beginnt, dass unterschiedliche Botenstoffe abgegeben werden (z.B. PTHrP, IGF, VEGF) (links). Dies führt wiederum zur Expressierung und Ausschüttung von RANK-Liganden an den Osteoblasten (unten). RANK-Liganden sind löslich und setzen sich an die Oberfläche von Präosteoklasten, wo sie an RANK (receptor activator of nuclear factor) binden. Dies treibt nun die Reifung und (Über-)Aktivierung von Osteoklasten an (Mitte). Osteoklasten sind verantwortlich für die Knochenresorption (rechts unten). Durch die Knochenrückbildung wird die Knochenmatrix dazu angeregt, Wachstumsfaktoren abzugeben, was wiederum das Tumorwachstum antreibt – der Circulus vitiosus ist geschlossen (adaptiert von Stenzl nach Roodman, NEJM 2004).

Androgenentzugstherapien (ADT) bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom, aber auch Knochenmetastasen, postmenopausale Osteoporose oder rheumatische Arthritis. Bei Knochenmetastasen wird durch Tumorzellen ein Teufelskreis angetrieben, der damit beginnt, dass unterschiedliche Botenstoffe abgegeben werden (z.B. an PTHrP = parathyroid hormone related peptide, IGF = insulin like growth factor, VEGF, BMP) die wiederum die Expressierung und Ausschüttung von RANK-Liganden triggern (Abbildung). Dies führt zur Überstimulation und Überaktivierung von Osteoklasten und zu Knochenresorption. Durch diese Knochenrückbildung wird die Knochenmatrix dazu veranlasst, Wachstumsfaktoren abzugeben. Dies treibt wiederum das Tumorwachstum an – und der Teufelskreis ist geschlossen. Auch bei Prostatakarzinomen werden überaktivierte RANK-Liganden und Osteoklasten, aber auch überstimulierte Osteoblasten beobachtet. Die Folge: Es kommt zu Knochenverlust, zu Knochenmetastasen und Knochenwucherungen.

Die erst vor wenigen Jahren entdeckte zentrale Rolle der RANK-Liganden eröffnet nun neue therapeutische Ansätze. Wenn man in der Lage wäre, RANK-Liganden zu hemmen, könnte der Teufelskreis durchbrochen und der Knochenabbau gestoppt werden, so der Tübinger Urologe. Denosumab, ein humaner monoklonaler Antikörper,

der sich derzeit in Phase-III-Studien befindet, weise solche hemmenden Eigenschaften auf. Er imitiere im Knochenstoffwechsel OPG und sei sehr spezifisch und mit hoher Affinität gegen die RANK-Liganden gerichtet. «Damit haben wir nicht nur ein gutes Werkzeug, um die Aktivität der Metastasen und die Knochenresorption zu vermindern, sondern können auch die Stimulation des Tumorzellwachstums bremsen.»

uNTX-Werte durch Antikörperbehandlung normalisiert

Durch die Abnahme der Knochenfestigkeit leiden nahezu alle Patienten mit metastatischem Prostatakarzinom unter folgenschweren Knochenkomplikationen beziehungsweise skelettbezogenen Ereignissen (SRE). Dazu zählen Knochenschmerzen, Knochenbrüche, Knochenkompressionen sowie operative und radiotherapeutische Massnahmen an der Wirbelsäule. Das Peptid uNTX (urinary N-Telopeptide) ist ein guter Marker für das Ausmass der Knochenresorption und korreliert mit dem Risiko für das Auftreten von skelettbezogenen Ereignissen und stärkerer Krankheitsprogression. Bei Krebspatienten geben erhöhte uNTX-Werte Hinweise auf mögliche Knochenmetastasen. Umgekehrt scheint eine Normalisierung der uNTX-Werte mit einem Überlebensvorteil verbunden zu sein, erklärte

Professor Fred Saad von der University of Montreal. In einer randomisierten, offenen Phase-II-Studie mit 111 Patienten, die unter Knochenmetastasen litten, induziert durch Prostatakarzinome (bei knapp der Hälfte aller Teilnehmer), Brustkrebs, multiples Myelom oder andere Neoplasien, wollte man diese verifizieren. Die Patienten der Studie wiesen trotz intensiver intravenöser Bisphosphonattherapie ein erhöhtes uNTX (> 50 nM/mM Kreatinin) auf. Sie erhielten entweder weiterhin Bisphosphonat (BP) alle vier Wochen ($n = 37$) oder wurden auf 180 mg Denosumab (alle 4 Wochen oder alle 12 Wochen) umgestellt ($n = 74$). Den primären Endpunkt – eine Normalisierung des uNTX auf < 50 nM/mM Kreatinin – erreichten signifikant mehr Patienten unter Denosumab (180 mg) als unter Bisphosphonat, nämlich 78 Prozent (alle 4 Wochen) und 64 Prozent (alle 12 Wochen) im Vergleich zu 29 Prozent (Bisphosphonat alle 4 Wochen). Die Unterschiede der uNTX-Werte zeichneten sich bereits nach wenigen Tagen ab. Gleichzeitig, so Saad, wurden unter dem Einfluss von Denosumab (DS) weitere Knochenabbauparameter, wie etwa eine Verminderung der Serum-C-Telopeptide (sCTX) und des Osteocalcins, günstig beeinflusst. Als unerwünschte Nebenwirkungen traten Knochenschmerzen (BP 34%, DS 29%), Nausea (BP 20%, DS 23%), Anämie (BP 23%, DS 23%), periphere Ödeme (BP 3%, DS 15%) oder Konstipation (BP 17%, DS 22%) auf. Insgesamt, so Saad, war der Antikörper in der Lage, bei den meisten Patienten mit Knochenmetastasen die erhöhten uNTX wieder zu

normalisieren. Gegenwärtig wird in einem Phase-III-Studienprogramm evaluiert, ob die Verminderung der uNTX-Werte durch die RANK-Liganden-Hemmung tatsächlich auch bei der Prävention und Behandlung von Knochenmetastasen bei Patienten mit Prostatakarzinom von Vorteil ist.

Erhöhtes Frakturrisiko

In welchem Umfang GnRH-Agonisten Einfluss auf die Knochenmineraldichte haben, machte auch Dr. Matthew R. Smith von der Harvard Medical School in Boston deutlich. Nach einer mehrjährigen Therapie mit GnRH-Agonisten steigt das Risiko einer Wirbelsäulenfraktur um 45 Prozent, das einer Hüftfraktur um 30 Prozent im Vergleich zu unbehandelten Patienten. Das Frakturrisiko (alle Frakturen) nach einer Androgenentzugstherapie (ADT) steigt innerhalb von vier Jahren von 12,6 auf 19,4 Prozent. Laut neueren Studien, so Smith, erhöhe eine gegen den RANK-Liganden gerichtete Antikörpertherapie die Knochenmineraldichte und senke damit die Inzidenz neuer Vertebralfrakturen.

Klaus Duffner

Amgen-Symposium

Cancer induced bone disease: current insights and future perspectives for urologists