

Journal für

Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen

Kongressbericht: Modelling versus Remodelling der therapeutischen Ansätze – Klinische Relevanz in der Osteoporosetherapie

Leitner H

Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen
2016; 23 (2), 64-65

Homepage:

www.kup.at/mineralstoffwechsel

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031108M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Kongressbericht

Modelling versus Remodelling der therapeutischen Ansätze – Klinische Relevanz in der Osteoporosetherapie

H. Leitner

Teriparatid (Forsteo®) ist die derzeit einzige zugelassene anabol wirkende Substanz zur Behandlung der Osteoporose. Es ist in der Lage, alten Knochen durch neuen zu ersetzen, Microcracks zu reparieren, die Kortikalisdicke zu erhöhen und die Mikroarchitektur des Knochens zu verbessern [1–3].

Für die Therapie der Osteoporose stehen grundsätzlich zwei Optionen – antiresorptive und anabole Therapien – zur Verfügung. Während eine Reihe von Möglichkeiten wie Hormonersatztherapie, SERMs (Selektive Östrogenrezeptormodulatoren), Bisphosphonate oder Denosumab antiresorptiv wirken, ist Teriparatid (TPTD) die einzige osteoanabol wirkende Substanz. Wesentlich für den osteoanabolen Effekt von TPTD ist dessen Pharmakokinetik. Wird TPTD einmal täglich subkutan appliziert, so kommt es kurzfristig zu einem Anstieg der Serumkonzentration gefolgt von einem raschen Abfall innerhalb weniger Minuten. Dobnig und Turner konnten bereits 1997 im Tiermodell zeigen, dass die kurzfristige Gabe von TPTD die Aktivität der Osteoblasten stimuliert, während bei kontinuierlicher Infusion die Osteoklastenaktivität steigt [4].

● Anaboler Effekt

In letzter Zeit wurde vermutet, dass auch der RANK-Ligand-Inhibitor Denosumab einen osteoanabolen Effekt hat. In der AVA-Studie, in der die Wirkung von Denosumab und TPTD auf das endogene PTH sowie die Knochenformation an 69 postmenopausalen Frauen untersucht wurde, zeigte sich erwartungsgemäß, dass das endogene PTH unter Denosumab anstieg und unter TPTD supprimiert wurde [5]. In der Denosumab-Gruppe kam es allerdings

zu einer Hemmung der Knochenumbau-marker P1NP und CTX, während diese unter TPTD anstiegen. Diese Effekte ließen sich auch an histomorphometrischen Knochenparametern nachweisen. „Sowohl am trabekulären Knochen als auch endokortikal sehen wir unter TPTD einen klaren Anstieg der MS/BS (*„mineralizing surface over bone surface“*), einem sehr robusten histomorphometrischen Marker, um anabole und antiresorptive Wirkmechanismen zu vergleichen“, erklärt **Univ.-Doz. Dr. Astrid Fahrleitner-Pammer**, Klin. Abt. f. Endokrinologie u. Stoffwechsel, Med. Uni Graz. Unter Denosumab waren keine signifikanten Änderungen der MS/BS zu beobachten. Zusammengefasst zeigt die AVA-Studie, dass TPTD die „mineral apposition rate“ (MAR) im trabekulären, intrakortikalen, periostalen und endostalen Knochen steigert und somit osteoanabol wirkt. Denosumab hingegen senkt die MAR und es kommt zu einer Reduktion der Osteoklasten mit einer raschen Reduktion des Remodellings und Verlängerung der Mineralisationszeit, was bedeutet, dass kein osteoanaboler Effekt vorliegt.

● Remodelling im Gleichgewicht

„In der Behandlung der Osteoporose geht es primär darum, die Fraktur zu verhindern“, sagt **OA Priv.-Doz. Dr. Christian Muschitz**, II. Med. Abt., KH der Barmherzigen Schwestern, Wien. Laut einem Positionspapier der US-amerikanischen Endocrine Society treten die meisten Hüftfrakturen allerdings bei Patienten auf, die gemäß der aktuell gültigen De-

finition keine Osteoporose haben. Die meisten osteoporotischen Frakturen sind laut diesem Statement bei Patienten mit osteopenischen T-Scores zu beobachten [6]. Die Experten empfehlen daher, die Kriterien für die Einleitung einer Osteoporosetherapie zu erweitern, um mehr Frakturen zu verhindern.

Beim Knochen handelt es sich um ein endokrines Organ. In der Kindheit und Jugend sorgt das Modelling dafür, dass durch Ab- bzw. Anbau an verschiedenen Stellen der Knochen wächst. Im Erwachsenenalter findet aufgrund des Knochenabbaus durch Osteoklasten und Anbaus durch Osteoblasten, die sich im günstigsten Fall die Waage halten, ein Remodelling statt. „Ist dieses Äquilibrium gestört, kommt es zu vermehrtem Abbau durch höhere osteoklastäre Aktivität, wir verlieren Knochen substanz und damit verschlechtern sich die biomechanischen Eigenschaften des Knochengewebes“, erklärt Muschitz.

● Modelling und Remodelling

Ist der Spiegel von PTH kontinuierlich erhöht, so hat es im Knochen eine katabole Wirkung, während die intermittierende Gabe einen osteoanabolen Effekt hat. Die intermittierende PTH-Therapie mit TPTD führt zu einem sehr raschen Anstieg des Knochenstoffwechsels. Dabei kommt es zu einer frühen osteoblastären Stimulation ohne Knochenresorption („modelling phase“) gefolgt von einer „remodelling phase“. Da die Knochenformation die Knochenresorption überwiegt, kommt es insgesamt zu einer positiven Knochenbilanz [7]. Ein rezent publizierter direkter Vergleich zwischen TPTD und Zoledronsäure verdeutlicht die unterschiedlichen zugrundeliegenden Wirkmechanismen der beiden Therapien (anabol und antire-

Quelle: Modelling versus Remodelling der therapeutischen Ansätze – Klinische Relevanz in der Osteoporosetherapie. Lilly-Satellitensymposium im Rahmen des 24. Osteoporoseforums, 21. 4. 2016, St. Wolfgang

sorptiv) und zeigt zum ersten Mal, dass TPTD der antiresorptiven Therapie mit Zoledronsäure hinsichtlich der Knochenformation in allen getesteten Knochenkompartimenten deutlich überlegen ist. Dieser Unterschied bleibt zumindest über 2 Jahre bestehen [1].

● TPTD und DEXA-Messung

Klinische Studien wie der Fracture Prevention Trial (FPT) [8] oder die EUROFORS-Studie [9] haben gezeigt, dass TPTD bei nicht vorbehandelten Patienten die Knochendichte steigert. Waren die Patienten mit einer antiresorptiven Therapie vorbehandelt, kam es allerdings vorübergehend zu einem Verlust an Knochendichte, der sich erst nach 12–18 Monaten in eine Zunahme umwandelte [9, 10]. Durch die antiresorptive Therapie kommt es im Knochen zu einer Reduktion des „remodelling space“ und der Resorption, wodurch der Knochen länger Zeit für die sekundäre Mineralisation hat. *„Im Gegensatz dazu wird bei der TPTD-Therapie der ‚remodelling space‘ erweitert: Der alte Knochen wird entfernt, durch jungen ersetzt und der Mineralisationsgehalt nimmt ab, was sich in einer transienten Abnahme der Knochendichte widerspiegelt“*, erklärt Fahrleitner-Pammer. Dies ist auch der Grund, warum die Effekte während einer TPTD-Therapie durch eine Knochendichtemessung nicht gut abgebildet werden können. In einer an den Unikliniken Graz und Prag durchgeführten Studie konnte jedoch auch gezeigt werden, dass die Zunahme der Knochenformation nach zwei Jahren TPTD-Therapie sowohl bei Therapie-naïven als auch bei mit Alendronat vorbehandelten Patientinnen vergleichbar ist [11].

● Microcracks

Mit zunehmendem Alter des Knochens kommt es zu Microcracks, die direkt mit der Apoptose von Osteozyten und reduzierter mechanischer Belastbarkeit und einer Häufung von Frakturen assoziiert sind. Tiermodelle haben gezeigt, dass die Unterdrückung des Knochenumbaus durch Bisphosphonate zu einer

Akkumulation dieser Microcracks führt. TPTD ist in der Lage, diese Mikroschäden hinsichtlich deren Dichte, Oberfläche und Länge zu reduzieren [2].

● Kortikale Porosität

Die Graz-Prag-Studie hat, wie andere Untersuchung auch, gezeigt, dass es unter TPTD zu einer Zunahme der kortikalen Dicke kommt. Gleichzeitig steigt jedoch auch die kortikale Porosität. Unter TPTD wird die Resorption des endostalen und intrakortikalen alten, mineralisierten Knochens erhöht und die Formation von neuem Knochen gesteigert [11]. Trotz vorübergehender Abnahme der Knochendichte resultiert dieser Mechanismus in einer Zunahme der Knochenfestigkeit [12, 13].

● Patientenprofil für eine anabole Therapie

Seit seiner Zulassung wurden weltweit zirka 1,5 Millionen Patienten mit TPTD behandelt. Zugelassen ist das Präparat zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, zur Behandlung der Osteoporose bei Männern mit hohem Frakturrisiko sowie zur Behandlung der mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoidtherapie assoziierten Osteoporose bei Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko [14].

Die Dauer der anabolen Therapie mit TPTD ist auf 24 Monate beschränkt. Muschitz weist darauf hin, dass nach Abschluss der anabolen Therapie der Effekt von TPTD mittels einer antiresorptiven Therapie erhalten werden muss. Anhand der Kasuistik einer Patientin mit neu aufgetretenen Frakturen unter antiresorptiver Therapie zeigt Muschitz, dass die sequenzielle Behandlung mit TPTD über 24 Monate gefolgt von Denosumab nach insgesamt 36 Monaten zu einer deutlichen Verbesserung der trabekulären und kortikalen Knochenstruktur führt.

In das Patientenprofil für eine osteoanabole Therapie passen einerseits Patienten mit einer neuen osteoporotischen

Fraktur unter antiresorptiver Therapie. Andererseits besteht bei Patienten mit systemischer, anhaltender Kortisontherapie ein Bedarf an anaboler Therapie, um das Frakturrisiko zu senken, auch wenn sie noch nicht mit einer antiresorptiven Therapie vorbehandelt sind.

Literatur:

1. Dempster DW, Zhou H, Recker RR, et al. A longitudinal study of skeletal histomorphometry at 6 and 24 months across four bone envelopes in postmenopausal women with osteoporosis receiving teriparatide or zoledronic acid in the SHOTZ-trial. *J Bone Miner Res* 2016 [Epub ahead of print].
2. Dobnig H, Stepan JJ, Burr DB, et al. Teriparatide reduces bone microdamage accumulation in postmenopausal women previously treated with alendronate. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1998–2006.
3. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1–34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1932–41.
4. Dobnig H, Turner R. The effects of programmed administration of human parathyroid hormone fragment (1–34) on bone histomorphometry and serum chemistry in rats. *Endocrinology* 1997; 138: 4607–12.
5. Dempster DW, Zhou H, Recker RR, et al. Differential effects of teriparatide and denosumab on intact PTH and bone formation indices: AVA Osteoporosis Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 1353–63.
6. Seaborg E. Breaking Bad: The Move to Reclassify Osteoporosis. *Endocrine News*, Dec 2015. <http://endocrinenews.endocrine.org/breaking-bad/>
7. Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 22: 41–50.
8. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434–41.
9. Minne H, Audran M, Simões ME, et al.; EUROFORS Study Group. Bone density after teriparatide in patients with or without prior antiresorptive treatment: one-year results from the EUROFORS study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3117–28.
10. Cosman F, Wermers RA, Recknor C, et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3772–80.
11. Stepan JJ, Burr DB, Li J, et al. Histomorphometric changes by teriparatide in alendronate-pretreated women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21: 2027–36.
12. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, et al. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1–34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 539–43.
13. Borggrefe J, Graeff C, Nickelsen TN, et al. Quantitative computed tomographic assessment of the effects of 24 months of teriparatide treatment on 3D femoral neck bone distribution, geometry, and bone strength: results from the EUROFORS study. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 472–81.
14. Fachinformation Forsteo®, Stand Jänner 2016.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner
E-Mail: hl@teamword.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)