

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Für Sie gelesen

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2003; 10 (3), 41-44

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

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



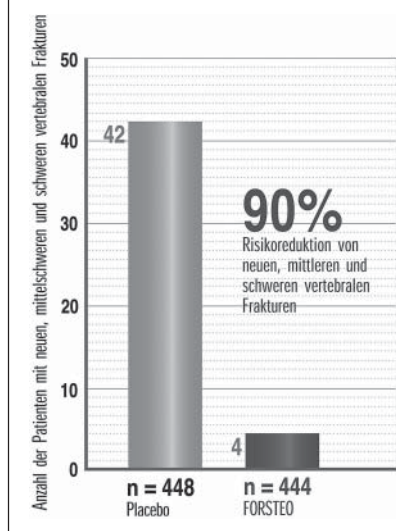
EFFECT OF PARATHYROID HORMONE (1–34) ON FRACTURES AND BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS

Neer RM et al. N Engl J Med 2001; 344: 1434–41.

Einleitung: Die Knochenbildung und -resorption wird durch Parathormon (PTH) stimuliert und kann – abhängig von der Verabreichungsform – die Knochenmasse beeinflussen. Eine kontinuierliche Infusion von PTH führt zu einem gleichmäßig erhöhten Serum-PTH-Spiegel und somit zu einer höheren Knochenresorption, wohingegen die täglichen subkutanen Injektionen nur zu vorübergehend erhöhten Serum-PTH-Spiegeln und zu einer Stimulation der Osteoblasten und vermehrtem Knochenaufbau führen. In Tierversuchen ergab die Verabreichung von PTH eine verbesserte Knochenmasse und -festigkeit, woraus sich die Hypothese ableiten läßt, daß die intermittierende Gabe von PTH beim Menschen einen Schutz vor Frakturen bieten könnte. Diese Hypothese wurde in einer Studie an postmenopausalen Frauen mit bereits vorhandenen Wirbelbrüchen bestätigt.

Methodik und Ergebnisse: 1637 postmenopausale Frauen mit bereits vorhandenen Wirbelbrüchen wurden randomisiert in 3 Gruppen aufgeteilt: Placebo (n = 544), 20 µg PTH (n = 541) und 40 µg PTH (n = 552). PTH wurde täglich von den Frauen selbst subkutan injiziert. Zu Studienbeginn und -ende wurden Wirbelsäulen-röntgenaufnahmen angefertigt und die Knochendichte mittels DEXA bestimmt. Die Studie dauerte im Mittel 21 Monate. Neue Wirbelfrakturen traten bei 14 % der Placebogruppe und bei 5 % und 4 % der 20 µg- bzw. 40 µg-PTH-Gruppe auf. Die relative Risikoreduktion, verglichen mit

Abbildung: Risikoreduktion durch die Gabe von PTH von mittelschweren und schweren vertebraalen Frakturen



Placebo, betrug 65 bzw. 69 % in der 20 µg- bzw. 40 µg-PTH-Gruppe (95 % KI 0,22–0,55 und 0,19–0,50). Neue nicht-vertebrale Frakturen traten bei 6 % der Placebogruppe und bei 3 % in beiden PTH-Gruppen auf (RR 0,47 bzw. 0,46, 95 % KI 0,25–0,88 und 0,25–0,86). Im Vergleich zu Placebo verbesserte die Gabe von 20 µg bzw. 40 µg PTH die Knochendichte an der LWS um 9 bzw. 13 Prozent und am Oberschenkelhals um 3 bzw. 6 Prozent. Beide Dosen erhöhten die Gesamtkörper-Knochendichte um 2–4 Prozent mehr als Placebo. PTH wies nur geringe Nebenwirkungen auf (Nausea und Kopfschmerzen).

Schlußfolgerung: Die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose mit PTH senkt das Risiko von vertebraalen und nicht-vertebraalen Frakturen, erhöht die vertebraale, femorale und Gesamtkörper-Knochendichte und wird gut vertragen. Die 40 µg-Dosis erhöhte zwar die Knochendichte mehr als die 20 µg-Dosis, hatte aber einen ähnlichen Effekt auf das Frakturrisiko und war eher mit Nebenwirkungen assoziiert.

KOMMENTAR DES EXPERTEN

Obige Studie wurde zwar bereits vor mehr als 2 Jahren publiziert, erst jetzt erlangt sie jedoch mit der EU-Zulassung dieses Medikamentes für Patienten und Ärzte ihre für uns größere „lokale“ Bedeutung. Parathormon stellt die erste knochenanabole Substanz am Markt dar, deren Wirkungs-

mechanismus sich von den bisherigen antiresorptiven Medikamenten (Bisphosphonate, Raloxifen, Calcitonin, Kalzium und Vitamin D) gänzlich unterscheidet.

Die Gegenüberstellung der oben angeführten Frakturaten unter Teriparatid im Vergleich z.B. mit Bisphosphonaten läßt sich mangels Vergleichsstudien objektiv nur schwer quantifizieren. Alendronat konnte nach 2 Jahren eine vertebraale Frakturrate in der Höhe von etwa 62 % (FIT 1), Risedronat von etwa 50 % (VERT-Studies) erzielen (Teriparatid im Vergleich: 65 %). Bei den „nicht-vertebraalen“ Frakturen schlagen Metaanalysen beider Substanzen über einen 3jährigen Behandlungszeitraum (2-Jahresdaten stehen nicht zur Verfügung) Reduktionen in der Größenordnung von 27 % (Risedronat) und 49 % (Alendronat) vor, wobei sich hier die statistischen Vertrauensintervalle der Analysen jedoch überschneiden, die Studienvergleiche aus zahlreichen Gründen nicht perfekt sind und mit beiden Bisphosphonaten auch große Einzelstudien nicht immer signifikante und damit konsistente Ergebnisse erzielen konnten. Kompliziert wird die Sachlage noch dadurch, daß die Wirksamkeit der Bisphosphonate betreffend Wirbelkörperfrakturen im ersten Jahr am größten ist, in den Folgejahren jedoch abzunehmen scheint und die Entwicklung der nicht-vertebraalen Frakturen einer zeitlich abhängigen, mehr linearen Gesetzmäßigkeit unterliegt. Ein Vergleich der 3-Jahres-Bisphosphonaten mit den Daten der 18monatigen Teriparatidstudie bevorteilt so die Bisphosphonate und ist ebenfalls mit zu berücksichtigen.

Darüber hinaus lassen die mit den Jahren immer höheren Präsentationsstandards der Studienergebnisse keinen leichten Vergleich aus den Ergebnissen in der Literatur zu. So erscheint zwar beispielsweise die detailliertere Angabe der Reduktion von Wirbelkörperfrakturen („Gesamtzahl“ vs. „mäßig- und hochgradige Frakturen“) sehr korrekt, die genauen Vergleichs-

zahlen seitens der Bisphosphonate stehen dafür jedoch nicht zur Verfügung. Die gleiche Argumentation läßt sich für die „nicht-vertebralen“ Frakturen anführen, die für Teriparatid zusätzlich in die sogenannten „fragility fractures“ (solche mit minimalem Trauma) unterteilt werden. Hierbei handelte es sich um Frakturen, die vom Untersucher während der Studie (unter Doppelblind-Bedingungen) aufgrund der Sturzumstände und Schilderung durch den Patienten gesondert einer dieser beiden Kategorien zugeordnet wurde. So erklärt es sich auch, daß das Frakturrisiko je nach Auswertungsstrategie einmal bei –35 % (für alle nicht-vertebralen Frakturen), und dann bei –53 % (nur für „fragility fractures“) liegt. Diese Auswertungen sind einerseits vorbildlich (hoffentlich auch für weitere Osteoporosestudien) und vielsagend, sie verstellen aber auch den objektiven Blick auf den Vergleich mehrerer Substanzen.

Die deutliche Senkung von neuen, mäßig-schweren und schweren vertebraalen Frakturen von 90 % sowie die klare (durch den zweiten Therapiearm bestätigte) Reduktion der nicht-vertebralen Frakturen geben gemeinsam mit dem Aspekt der kurzen Anwendungszeit und der zwingenden Logik des Vorteils neu gebildeter Knochensubstanz ein eindeutig positives Portfolio für das knochenanabole Konzept von Teriparatid ab. Derzeit gibt es kaum Zweifel daran, daß es sinnvoll erscheint, zuerst neue Knochenmasse zu bilden, um dann in einer zweiten Phase Antiresorptiva zur Anwendung zu bringen. Nur eine knochenanabole Substanz kann der Natur der Osteoporose, nämlich dem zunehmenden quantitativen und damit qualitativen Verfall der Knochenarchitektur, entgegensteuern. Ob eine gleichzeitige Anwendung von Teriparatid und antiresorptiven Substanzen oder eine intermittierende, vielleicht sogar niedriger dosierte Therapie noch optimaler bzw. gleich wirksam ist, werden wohl zukünftige Studien zeigen.

Der knochenaufbauende Effekt unter Parathormon ist äußerst komplex, da die Wirkungen am trabekulären, endokortikalen und periostalen Knochen zeitlich und in ihrem Ausmaß unterschiedlich stark an verschiedenen Skelettregionen auftreten. Letztendlich sind es aber die deutliche Knochenmassenzunahme im Bereich der Wirbelkörper-Spongiosa und der Kortikalisdicke, verbunden mit einer kleinen Vergrößerung des Knochenquerschnittes, die die deutliche Absenkung des Frakturrisikos, insbesondere auch das der nicht-vertebralen Frakturen, bewirken. Die Arbeitsgruppe um Prof. Klaushofer vom Ludwig Boltzmann-Institut in Wien konnte kürzlich zudem überzeugend zeigen, daß auch der feingewebliche Aufbau des neu gebildeten Knochens einem normalen Knochengewebe entspricht.

Durch Ausbildung neuer Brückenbildungen erhöht sich der Vernetzungsgrad der Knochentrabekel, deren „stäbchenartige“ Struktur zunehmend in eine „plättchenartige“ transformiert wird. Da neu aufgebaute Knochenmasse Zeit benötigt, um vollständig zu mineralisieren und sich dieser Effekt auch nach Beendigung einer Parathormontherapie fortsetzt, hat diese Substanz auch einen nachhaltigen Effekt betreffend Knochenmasse und Frakturabsenkung, wie weitere Folgeuntersuchungen des Patientenkollektivs der Zulassungsstudie zeigen konnten. Einer Therapiedauer von 18 Monaten wird in der Regel eine antiresorptive Behandlung mit einem Bisphosphonat bzw. mit Raloxifen nachfolgen, da der unter Parathormon gebildete Knochen über die Folgejahre „konserviert“ werden soll. Immerhin beträgt die Knochendichtezunahme an der Lendenwirbelsäule nach 18 Monaten Teriparatid etwa 10 % und das entspricht einer Verbesserung des „T-Wertes“ um etwa eine Standardabweichung.

Unsere Arbeitsgruppe in Graz hat im Rahmen dieser Zulassungsstudie 18 Patientinnen mit fortgeschrittener

Osteoporose behandelt, 12 davon bekamen die „aktive“ Studiensubstanz, also Parathormon. Die Applikation selbst mittels Pen war nach einer kleinen Anlaufphase mit einem Placebo-Pen in keinem der Fälle ein Problem, da ja auch eine fixe Dosierung verabreicht wird. Dennoch setzt die korrekte Anwendung und die erforderliche Lagerung (gekühlt) von Teriparatid gewisse kognitive Leistungen und ein Grundmaß an Geschicklichkeit und Sorgfältigkeit voraus, das aber bei dem Patientenindikationsprofil in der Mehrzahl vorhanden sein wird. Seitens des Sicherheitsaspektes und der Verträglichkeit der 20 µg Dosierung sind keine ernstesten Bedenken aufzuführen, wenn man beachtet, daß Osteoporosen aus dem sekundären Formenkreis, Osteomalazien, Hyperkalzämien und bestehende Malignome ausgeschlossen werden.

Teriparatid wird vorerst dort Anwendung finden, wo eine Osteoporose weit fortgeschritten ist, also Frakturen bereits vorhanden sind, Knochen trotz antiresorptiver Therapie brechen oder besondere klinische Rahmenbedingungen den Einsatz gerechtfertigt erscheinen lassen. Es ist in Anbetracht des Aufwandes und Preises der Therapie wohl wünschenswert, Teriparatid (Forsteo®) primär dort anzuwenden, wo weitere Frakturereignisse einen einschneidenden Verlust der Mobilität und Lebensqualität des Patienten darstellen würden. Es gibt – wie bei vielen Erkrankungen – auch auf dem Gebiet der Osteoporose Patientenschicksale, die besonders schwer wiegen und ein qualvolles Leben für den Patienten bedeuten. Mit der nun zur Verfügung stehenden Möglichkeit der Anwendung einer erstmals knochenanabol wirksamen Substanz sind wir der idealen Osteoporosetherapie sicher wieder einen großen Schritt näher gekommen.

Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig,
Medizinische Universitätsklinik Graz

EFFECTS OF ORAL MAGNESIUM THERAPY ON EXERCISE TOLERANCE, EXERCISE-INDUCED CHEST PAIN AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Shechter M et al. Am J Cardiol 2003; 91: 517–21.

Einleitung: Es konnte gezeigt werden, daß die orale Supplementierung von Magnesium (Mg) die Endothelfunktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) verbessert. Die Auswirkungen auf klinische Endpunkte wie belastungsinduzierte Thoraxschmerzen, Belastungstoleranz und Lebensqualität wurden bisher noch nicht untersucht. Die vorliegende Studie vergleicht die Auswirkungen einer oralen Magnesium-Gabe auf diese Parameter bei Patienten mit KHK.

Methodik und Resultate: In dieser multizentrischen, multinationalen (USA, Österreich, Israel), prospektiven, randomisierten und placebo-kontrollierten Studie nahmen 187 Patienten mit KHK (151 Männer, 36 Frauen, Alter (MW $\pm$ SD) 63 $\pm$ 10

Jahre, Bereich 42–83) teil. Sie wurden randomisiert in eine Placebogruppe (n = 93) und eine Magnesium-Gruppe (2 Sachets Magnosolv®/Tag: 15 mmol Magnesium oral 2 x tägl.) (n = 94) über 6 Monate aufgeteilt. Untersucht wurde mittels eines symptomlimitierten Belastungstest (Bruce-Protokoll) und eines Lebensqualitäts-Fragebogens. In einer Untergruppe von 106 Patienten wurden zusätzlich die intrazellulären Mg-Spiegel gemessen. Sie stiegen unter einer Mg-Substitution über 6 Monate, verglichen mit Placebo, deutlich an (35,5 $\pm$ 3,7 vs. 32,6 $\pm$ 2,9 mÄqu/L, p = 0,0151). Die Belastungsdauer war in der Magnosolv®-Gruppe nach 6 Monaten signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (8,7 $\pm$ 2,1 min vs. 7,8 $\pm$ 2,9 min, p = 0,0075). Belastungsinduzierte Thoraxschmerzen traten unter Mg-Behandlung deutlich seltener auf (8 vs. 21 %, p = 0,0237). Auch die Lebensqualitätsparameter konnten durch eine Mg-Substitution deutlich verbessert werden.

Schlußfolgerung: Diese Ergebnisse deuten auf eine signifikante Verbesserung der Belastungstoleranz und Lebensqualität nach 6-monatiger Mg-Supplementierung bei Patienten mit KHK hin und zeigen somit ein mögliches Potential von Mg zur Verbesserung des Outcomes bei Patienten mit KHK auf.

KOMMENTAR DES EXPERTEN

Eine Zunahme der ergometrischen Belastungstoleranz um 14 % (von 7,8 auf 8,7 min) mag trotz statistischer Signifikanz als wenig erscheinen, ist es aber nicht, wenn man bedenkt, daß Magnesium diesen Effekt „on top“ auf eine bereits optimierte antianginöse Therapie hatte; auch andere Medikamente, etwa Kalziumantagonisten „on top“ auf Betablocker erzielten in Studien Verbesserungen der Belastungstoleranz von ähnlichem Ausmaß. Dazu kommt, daß mit Magnesium anginöse Schmerzen seltener auftraten und die Patienten ihre Lebensqualität als deutlich gebessert empfanden. Das Entscheidende der Studie war wahrscheinlich die mit täglich 2 Päckchen Magnosolv® relativ hohe Magnesiumdosis, die sich auch in der signifikant erhöhten intrazellulären Mg-Konzentration widerspiegeln. Damit erweist sich hoch dosiertes Magnesium als wertvolle Ergänzung der Behandlung einer Koronarinsuffizienz.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Jörg Slany,
2. Medizinische Abteilung,
KA Rudolfstiftung Wien

EFFICACY OF FOSAMAX® VS. EVISTA® COMPARISON TRIAL (EFFECT-INTERNATIONAL): RESULTS AT 6 AND 12 MONTHS

Sambrook P et al. 30th European Symposium on Calcified Tissue Rome 2003; P208.

Einleitung: Sowohl Alendronat als auch Raloxifen sind weitverbreitet in der Behandlung von Frauen mit postmenopausaler Osteoporose. Von beiden Präparaten liegen klinische Studien hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit vor. Diese 12monatige, doppelblinde, doppel-Dummy Studie wurde nun durchgeführt, um die beiden Präparate direkt zu vergleichen.

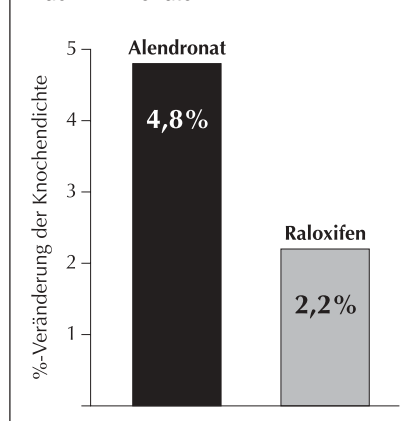
Methodik und Ergebnisse: 487 Patientinnen (mittleres Alter 62 Jahre) aus 16 Ländern wurden in diese Studie eingeschlossen und randomisiert in 2 Gruppen aufgeteilt: Alendronat 70 mg einmal wöchentlich + Placebo einmal täglich (n = 246) oder 60 mg Raloxifen einmal täglich + Placebo einmal wöchentlich (n = 241). Zusätzlich wurde Kalzium und Vitamin D entsprechend den lokalen Standards verabreicht. Der primäre Endpunkt umfaßte die prozentuelle Veränderung der LWS-Knochendichte vom Ausgangswert bis zum Studienende nach 12 Monaten. Sekundäre

Endpunkte waren prozentuelle Veränderungen der Knochendichte der Gesamt-Hüfte und des Trochanters (nach 12 Monaten) sowie der Gesamt-Knochendichte nach 6 Monaten; der Prozentsatz an Patientinnen, die ihre WS-Knochendichte beibehielten oder verbesserten; prozentuelle Veränderungen der Knochenmarker (NTx, BSAP) sowie die Verträglichkeit (inkl. oberer Gastrointestinaltrakt und vasomotorische Symptome). Unter Alendronat kam es zu einer 2–3fachen Zunahme der Knochendichte an Hüfte und Wirbelsäule nach 12 Monaten, verglichen mit Raloxifen (Abb. 1): WS 4,8 vs. 2,2 %; Gesamt-Hüfte 2,3 vs. 0,8 %; Trochanter 2,9 vs. 1,0 %; Oberschenkelhals 2,2 vs. 1,0 %. Mehr Patientinnen der Alendronat-Gruppe erhielten oder wiesen

eine verbesserte Knochendichte auf, verglichen mit Raloxifen. Alendronat verbesserte die Knochendichte signifikanter als Raloxifen nach 6 Monaten und senkte die Knochenresorption (NTx) nach 6 und 12 Monaten signifikant. Die Verträglichkeit beider Präparate war ähnlich gut (Alendronat-Gruppe: 63 unerwünschte Ereignisse, Raloxifen-Gruppe: 65 unerwünschte Ereignisse). Es traten jedoch in der Alendronat-Gruppe signifikant weniger präparatebezogene Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt und vasomotorische Symptome auf als in der Raloxifen-Gruppe (GI-Trakt: Alendronat 9, Raloxifen 16, p = 0,029; vasomotor. Symptome: Alendronat 2, Raloxifen 8, p = 0,007).

Schlußfolgerung: In dieser Vergleichsstudie von Alendronat 70 mg einmal wöchentlich und Raloxifen 60 mg täglich zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose konnte unter Alendronat eine stärkere Erhöhung der Knochendichte und eine größere Reduktion der Knochenresorption sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten Therapie erreicht werden. Die Verträglichkeit war ähnlich, jedoch berichteten mehr Patientinnen aus der Raloxifen-Gruppe über vasomotorische Symptome. Die Ergebnisse dieser Studie sind wichtig hinsichtlich der Bewertung verschiedener Therapieoptionen zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose und sind in Übereinstimmung mit einer ähnlichen, in den USA durchgeführten Studie [Kagan et al., Am Coll Obstet Gyn 2003].

Abbildung 1: Prozentuelle Veränderungen der Knochendichte an der LWS nach 12 Monaten



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](#)