

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Etablierte Therapieoptionen bei
postmenopausaler Osteoporose**

Dimai H-P

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2004; 11 (2), 11-16

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



Etablierte Therapieoptionen bei postmenopausaler Osteoporose

H. P. Dimai

Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, deren schwerwiegendste Komplikation im Auftreten von Frakturen nach inadäquatem Trauma liegt. Typische Prädispositionsstellen osteoporotischer Frakturen sind die Wirbelkörper, der distale Unterarm, sowie die Hüfte. Am stärksten betroffen ist hierbei die Bevölkerungsgruppe weißer postmenopausaler Frauen. Das Risiko einer fünfzigjährigen Frau, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, liegt bei rund vierzig Prozent. In den westlichen Ländern liegt die Inzidenz osteoporotischer Frakturen höher als die Inzidenz von Herzinfarkt, Schlaganfall und Mammakarzinom zusammen. Dementsprechend umfangreich ist mittlerweile auch das Angebot an pharmakologisch wirksamen Substanzen, welche zur Therapie der Osteoporose zur Verfügung stehen. Die Wirksamkeit dieser Pharmaka wird an deren Fähigkeit zur Frakturrisiko-Reduktion gemessen. Eine Reduktion des Hüftfrakturrisikos konnte für Alendronat und Risedronat, sowie bei Vitamin D-defizienten postmenopausalen Frauen für eine Kombination aus 1.200 mg Kalzium mit 800 I.U. Vitamin D gezeigt werden. Eine Reduktion des vertebralen Frakturrisikos ist unter Alendronat, Risedronat, Raloxifen und Teriparatid sowie mit großer Wahrscheinlichkeit auch unter Etidronat sowie Lachs-Calcitonin-Nasalspray zu erwarten. Im Hinblick auf eine Antifraktur-Wirksamkeit einer Hormonersatztherapie stehen derzeit keine ausreichend aussagekräftigen Studienergebnisse zur Verfügung. Die zusätzliche Verabreichung von Kalzium und Vitamin D wird allgemein als eine sinnvolle Therapie-Ergänzung insbesondere bei entsprechenden Mangelzuständen angesehen.

Osteoporosis is a systemic skeletal disease. Its significance lies in the occurrence of fragility fractures. Typically, osteoporotic fractures occur at the vertebrae, the distal forearm, and the hip. The life-time risk of a fifty year old white woman to develop an osteoporotic fracture is almost forty percent. In countries of the western world, the incidence of osteoporotic fractures exceeds the combined incidence of stroke, myocardial infarction and breast cancer. However, many fracture preventive drugs are available now. Currently, there is good evidence that alendronate, risedronate, and – in women who are vitamin D deficient – a combination of 1.200 mg of calcium with 800 I.U. of vitamin D can substantially reduce the risk of hip fractures. The risk of vertebral fractures can be reduced by alendronate, risedronate, raloxifene, teriparatide, and most likely also by calcitonin nasal-spray and etidronate. Currently, there are no convincing data available on hormone replacement therapy showing anti-fracture potency. It is widely accepted that calcium and vitamin D, particularly in women who are deficient in calcium or vitamin D, constitute an important therapeutic supplementation. J Miner Stoffwechs 2004; 11 (2): 11–16.

Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, welche über eine Abnahme der Knochenmineraldichte sowie ungünstige Veränderungen in der Mikroarchitektur des Knochens zu einem erhöhten Frakturrisiko führt. In den zivilisierten Ländern der westlichen Welt ist jede dritte Frau und jeder achte Mann jenseits des fünfzigsten Lebensjahres von Osteoporose betroffen. Das Lebenszeitrisiko einer gesunden fünfzigjährigen Frau, eine osteoporosebedingte Hüft-, Unterarm- oder Wirbelkörperfraktur zu erleiden, beträgt rund vierzig Prozent. Die Mortalität ist sowohl nach einer Hüftfraktur, als auch nach einer vertebralen Fraktur innerhalb des ersten Jahres deutlich erhöht. Gegenwärtig erleiden in den noch 15 Mitgliedsstaaten der Europäischen Union etwa 640.000 Menschen jährlich eine Hüftfraktur und die entsprechenden Behandlungskosten innerhalb des ersten Jahres nach dieser Fraktur werden auf etwa 15 Milliarden Euro geschätzt. Die gute Nachricht jedoch ist, daß mittlerweile effektive Therapieformen zur Prävention und Behandlung der Osteoporose zur Verfügung stehen.

Therapieziele

Reduktion des Frakturrisikos

Frakturen nach einem inadäquaten Trauma stellen die schwerwiegendste Komplikation der Osteoporose dar. Darüber hinaus ist jede osteoporotische Fraktur mit einer Zunahme des Risikos für weitere Frakturen assoziiert. So steigt bei prävalenter vertebraler Fraktur das Risiko einer weiteren vertebralen Fraktur auf das Fünf- bis Siebenfache, bei prävalenter Hüftfraktur das Risiko einer weiteren Hüftfraktur auf das Doppelte an [1]. Oberstes Ziel jeder therapeu-

peutischen Intervention ist daher die Vermeidung erstmaliger (Primär-Prävention) sowie weiterer osteoporotischer Frakturen (Sekundär-Prävention).

Knochenmineraldichte und biochemische Marker des Knochenstoffwechsels

Da unter Verwendung des Therapie-Kriteriums „Fraktur“ die Beurteilung des Therapiezieles im Einzelfall nur dichotom (i. e. keine Fraktur = Therapieerfolg, eingetretene Fraktur = Therapieversager) erfolgen kann, bedient man sich auch sogenannter Surrogat-Marker, welche gestatten, den Erfolg einer therapeutischen Intervention zu einem bestimmten Zeitpunkt zu quantifizieren. Größere epidemiologische Untersuchungen haben allerdings gezeigt, daß eine Reduktion des Frakturrisikos lediglich zu einem geringen Anteil auf eine Zunahme der Knochenmineraldichte zurückgeführt werden kann und daß dieser Anteil auch noch abhängig von der angewandten pharmazeutischen Substanz stark variiert. Analog dazu sind auch Veränderungen einzelner biochemischer Marker im Serum oder Harn nur unzureichend geeignet, um daraus zuverlässige Schlüsse auf das eigentliche Therapieziel, nämlich die Reduktion des Frakturrisikos, zu ziehen [2].

Therapieoptionen im einzelnen

Kalzium

Die empfohlene optimale Menge an täglich zuzuführendem Kalzium liegt für postmenopausale Frauen ohne Hormonersatztherapie gegenwärtig bei ca. 1.500 mg. Bei dieser Empfehlung wird bereits davon ausgegangen, daß ohnehin nur etwa 20–30 % der zugeführten Menge auch tatsächlich über den Darm aufgenommen werden. Die zugeführte Menge sollte aber in jedem Fall den täglichen Kalzium-Verlust zur Gänze ausgleichen, um eine negative Kalzium-Bilanz zu vermeiden. Die mittels Supplementen verabreichte Dosis sollte sich an der durchschnittlich mit der Nahrung zugeführten Kalzium-Menge orientieren, um Überdosierungen zu vermeiden.

Aus der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universitätsklinik Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Hans-Peter Dimai, Medizinische Universitätsklinik Graz, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz, e-mail: hans.dimai@meduni-graz.at

Wirksamkeit

- **Frakturrisiko:** Die alleinige Gabe von Kalzium scheint bei postmenopausalen Frauen mit Kalzium-Mangelzuständen eine Reduktion des vertebralen Frakturrisikos zu bewirken [3]. Es gibt allerdings gegenwärtig keine aussagekräftigen Untersuchungen, aus welchen ein sicherer Effekt auf das Risiko nicht-vertebraler Frakturen abgeleitet werden könnte.
- **Knochenmineraldichte:** Eine Verlangsamung des postmenopausal beschleunigten Verlustes an Knochenmineraldichte kann durch Gabe adäquater Dosen von Kalzium gebremst werden. Das Ausmaß des zu erwartenden Therapieerfolges hängt hierbei nicht nur von der Dosis selbst, sondern auch vom Ausmaß des Kalzium-Mangelzustandes sowie der jeweiligen Skelettregion ab. Der größte Effekt ist innerhalb des ersten Jahres nach Therapiebeginn zu erwarten [4].

Vitamin D

Mit zunehmendem Lebensalter sinken die Serum-Konzentrationen an Vitamin D, womit nachteilige Auswirkungen auf den Knochenmetabolismus verbunden sind. Unterschiedliche Schweregrade einer Vitamin D-Hypovitaminose, deren Schwellwerte derzeit international nicht einheitlich beurteilt werden, stellen letztlich die Indikation zur Supplementation dar. Für therapeutische bzw. präventive Zwecke stehen in Österreich zur Zeit neben Vitamin D₃ (Cholecalciferol) auch 1 α (OH) Vitamin-D₃ (Alfacalcidol), 25 (OH) Vitamin D₂ (Ergocalciferol), sowie 1,25 (OH)₂-Vitamin D₃ (Calcitriol) zur Verfügung. Die Wirksamkeit von Vitamin D wird einerseits durch direkte Effekte auf den Knochenstoffwechsel, andererseits aber auch durch neuromuskuläre Effekte erklärt.

Vitamin D₃ (Cholecalciferol, „natürliches Vitamin D“)

Wirksamkeit

- **Frakturrisiko:** Es gibt keine relevanten Daten betreffend die Effekte einer alleinigen Substitution von Vitamin D₃ auf das vertebrale oder nicht-vertebrale Frakturrisiko [5].
- **Knochenmineraldichte:** Es gibt Hinweise, daß die Gabe von 400 I.U. Vitamin D₃ täglich eine Zunahme der vertebralen Knochenmineraldichte, sowie etwas geringer ausgeprägt der Knochenmineraldichte des Schenkelhalses bewirken kann.

1 α -Hydroxycholecalciferol (Alfacalcidol)

Wirksamkeit:

- **Frakturrisiko:** Unter entsprechender Kalziumzufuhr ist bei einer Dosierung von 0,75 μ g täglich eine tendentielle Abnahme des vertebralen Frakturrisikos beschrieben worden [6]. Eine Antifraktur-Wirksamkeit ohne Kalzium-Supplementation konnte jedoch bislang nicht gezeigt werden.
- **Knochenmineraldichte:** Eine Zunahme der Knochenmineraldichte ist auch hier nur unter begleitender Kalzium-Supplementation beschrieben.

25(OH) Vitamin D₂ (Ergocalciferol)

Wirksamkeit

- **Frakturrisiko:** In einer eingeschränkt aussagekräftigen Untersuchung konnte durch eine einmal jährliche i.m.-Applikation von 150.000–300.000 I.U. Ergocalciferol bei älteren postmenopausalen Frauen mit Vitamin D-Mangelzustand eine Reduktion des nicht-vertebralen Frakturrisikos erzielt werden.

- **Knochenmineraldichte:** Derzeit stehen keine relevanten Untersuchungen zur Beurteilung des Effektes auf die Knochenmineraldichte zur Verfügung.

Calcitriol

Wirksamkeit:

- **Frakturrisiko:** In einer eingeschränkt aussagekräftigen Untersuchung konnte gezeigt werden, daß die alleinige Gabe von 0,25 μ g Calcitriol zweimal täglich im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit Kalzium eine Reduktion des vertebralen Frakturrisikos bewirken kann [7].
- **Knochenmineraldichte:** In ebenfalls eingeschränkt aussagekräftigen Untersuchungen konnte eine Zunahme der Knochenmineraldichte unter gleichzeitigem Ausgleich eines Kalzium-Mangelzustandes beobachtet werden.

Kalzium-Vitamin D-Kombination

Wirksamkeit

- **Frakturrisiko:** Die kombinierte Gabe von 1.200 mg Kalzium mit 800 I.E. Vitamin D₃ täglich kann das Risiko von Schenkelhalsfrakturen und anderen nicht-vertebralen Frakturen bei postmenopausalen Frauen im höheren Lebensalter und Vitamin-D-Mangelstatus reduzieren [8]. In weniger aussagekräftigen Untersuchungen konnte auch unter jeweils niedriger gewählten Dosierungen ein Effekt auf das nicht-vertebrale Frakturrisiko gezeigt werden.
- **Knochenmineraldichte:** Die tägliche perorale Gabe von 500 mg Kalzium und 700 I.U. Vitamin D p.o. scheint den postmenopausal beschleunigten Knochenabbau bei Kalzium- und Vitamin-D-Mangelzuständen zu bremsen.

Bisphosphonate

Bisphosphonate sind Analoga von Pyrophosphaten, welche erstmals Anfang der sechziger Jahre beschrieben wurden. Ihre Wirkung beruht auf einer Hemmung der Knochenresorption, welche sowohl direkt über einen Effekt am Osteoklasten, als auch indirekt über primäre Wirkung am Osteoblasten erzielt wird. Gegenwärtig stehen in Österreich 4 peroral und 3 parenteral verabreichbare Bisphosphonate (i.e. Ibandronat, Pamidronat, Zoledronat) zur Verfügung. Zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose sind allerdings nur die drei peroral verfügbaren Formen Alendronat, Etidronat und Risedronat registriert.

Etidronat

Historisch betrachtet ist Etidronat das älteste zur Therapie der Osteoporose registrierte Bisphosphonat. Im Vergleich zu den Bisphosphonaten jüngerer Datums weist Etidronat aber eine eher geringe Potenz auf, was auch an der Notwendigkeit einer relativ hohen Dosierung ersichtlich wird. Darüber hinaus sind bei kontinuierlicher Langzeitanwendung osteomalazische Knochenveränderungen beschrieben.

Wirksamkeit

- **Frakturrisiko:** Einzelne Studien mit zum Teil deutlich eingeschränkter Aussagekraft lassen einen positiven Effekt auf das vertebrale Frakturrisiko erkennen und kürzlich durchgeführte Meta-Analysen scheinen diesen Effekt auch zu bestätigen [9]. Eine Wirkung auf nicht-vertebrale Frakturen ist bislang allerdings nicht nachgewiesen worden.

- **Knochenmineraldichte:** Die genannten Einzelstudien bzw. Meta-Analysen lassen einen positiven Effekt auf die Knochenmineraldichte des Schenkelhalses sowie der Lendenwirbelsäule erkennen.

Alendronat

Alendronat zählt zur Gruppe der sogenannten Amino-Bisphosphonate, welche Generierung, Funktion und Apoptose von Osteoklasten über den Mevalonsäure-Stoffwechsel beeinflussen. Neben der klassischen 10 mg einmal täglich-Dosierung steht seit einiger Zeit auch eine 70 mg einmal wöchentlich-Dosierung zur Verfügung.

Wirksamkeit 10 mg einmal täglich

- **Frakturrisiko:** Bei postmenopausalen Frauen mit verminderter Knochenmineraldichte konnte mit hoher Konsistenz eine Reduktion des vertebralen, des nicht-vertebralen sowie – isoliert betrachtet – des Hüftfrakturrisikos gezeigt werden [10]. Von der Reduktion des Frakturrisikos profitieren sowohl Frauen mit prävalenter, als auch solche ohne prävalente Fraktur.
- **Knochenmineraldichte:** Eine Zunahme der Knochenmineraldichte ist unter dieser Dosierung ebenfalls mit hoher Konsistenz an allen Skelettregionen gezeigt worden. Der Effekt scheint sich zwar nach den ersten Therapiejahren zu verringern, ist aber letztlich noch nach 7 bzw. 10 Jahren fortlaufender Therapie nachweisbar [11].

Wirksamkeit 70 mg einmal wöchentlich

- **Frakturrisiko:** Es gibt keine relevanten Daten betreffend das Frakturrisiko unter dieser Dosierung. Es konnte gezeigt werden, daß nach 2-jähriger Anwendung von 70 mg Alendronat einmal wöchentlich hinsichtlich des Auftretens neuer Frakturen kein signifikanter Unterschied zur einmal täglichen Dosierung zu erwarten ist [12].
- **Knochenmineraldichte:** Es konnte in einer adäquat designten Untersuchung gezeigt werden, daß eine Dosierung mit 70 mg einmal wöchentlich im Hinblick auf die Knochenmineraldichte sowie einzelne biochemische Marker (Harn-N-Telopeptid, Serum-knochenspezifische alkalische Phosphatase) einer Dosierung von 10 mg einmal täglich äquivalent ist.

Risedronat

Risedronat zählt gemeinsam mit Alendronat zur Gruppe der Amino-Bisphosphonate. Die Mechanismen der Knochenresorptionshemmung unter Risedronat weisen daher Ähnlichkeiten mit den unter Alendronat beschriebenen auf.

Wirksamkeit 5 mg einmal täglich

- **Frakturrisiko:** Sowohl das vertebrale als auch das nicht-vertebrale Frakturrisiko ist bei postmenopausalen Frauen mit prävalenter vertebraler Fraktur unter der genannten Dosierung deutlich rückläufig. Eine gepoolte post-hoc-Analyse läßt auch eine Reduktion des vertebralen Frakturrisikos bei Frauen ohne prävalente vertebrale Fraktur erkennen [13]. Eine Senkung des Hüftfrakturrisikos konnte unter bestimmten Voraussetzungen bei Frauen mit prävalenter vertebraler Fraktur zwischen dem 70. bis 79. Lebensjahr gezeigt werden [14].
- **Knochenmineraldichte:** Bei postmenopausalen Frauen mit verminderter Knochenmineraldichte ist eine signifikante Zunahme der Knochenmineraldichte sowohl an der Lendenwirbelsäule, als auch am Schenkelhals zu erwarten.

Wirksamkeit 35 mg einmal wöchentlich

- **Frakturrisiko:** Es stehen keine Daten aus randomisierten kontrollierten Untersuchungen zur Anti-Fraktur-Wirksamkeit dieser Dosierung zur Verfügung. Allerdings konnte unter Zuhilfenahme einer Vergleichspopulation aus einer der vorangegangenen prospektiven Studien (historisches Referenzkollektiv) gezeigt werden, daß vertebrale Frakturen unter der einmal wöchentlichen Dosierung im Vergleich zum genannten Referenzkollektiv seltener auftreten [15].
- **Knochenmineraldichte:** In einer adäquat designten Studie konnte gezeigt werden, daß 35 mg einmal wöchentlich im Hinblick auf die Zunahme der Knochenmineraldichte, sowie die Effekte auf biochemische Marker des Knochenumsatzes vergleichbar sind mit einer 5 mg einmal täglich-Dosierung.

1-34 Parathormon (Teriparatid)

Das rekombinante humane 1-34 Parathormon-Fragment Teriparatid entspricht zur Gänze der Aminosäure-Sequenz der 34 N-terminalen Aminosäuren des natürlichen humanen Parathormons. Die einmal tägliche s.c.-Applikation von 20 µg bewirkt über einen ausgeprägt knochenanabolen Mechanismus eine erhebliche Zunahme des trabekulären sowie kortikalen Knochenvolumens.

Wirksamkeit:

- **Frakturrisiko:** In einer adäquat designten Studie konnte eine deutliche Reduktion des vertebralen, sowie nicht-vertebralen Frakturrisikos bei Frauen mit prävalenter vertebraler Fraktur gezeigt werden [16]. Eine Beurteilung betreffend den isolierten Effekt auf das Risiko einer Schenkelhalsfraktur kann jedoch aufgrund der zu geringen Anzahl an inkludierten Studienpatienten derzeit nicht erfolgen.
- **Knochenmineraldichte:** Diese nahm in derselben klinischen Untersuchung in einem hohen Ausmaß an der Lendenwirbelsäule und etwas geringer auch am Schenkelhals zu.

Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs)

Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren wirken je nach Organ bzw. Gewebe Östrogen-agonistisch oder Östrogen-antagonistisch. Zu den bekanntesten Vertretern dieser Substanzklasse zählen Clomiphen, welches zur Auslösung der Ovulation eingesetzt wird, sowie Tamoxifen, welches zur Therapie des Mammakarzinoms verwendet wird. Unter den SERMs mit betont Östrogen-agonistischem Effekt am Knochen hat bislang allerdings lediglich *Raloxifen* „Markt-reife“ erlangt. Raloxifen wirkt am Knochen sowie auf den Lipidmetabolismus Östrogen-agonistisch, am Endometrium sowie dem Brustdrüsengewebe aber Östrogen-antagonistisch.

Wirksamkeit

- **Frakturrisiko:** Raloxifen 60 mg einmal täglich p.o. senkt das Risiko vertebraler Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit oder ohne prävalente vertebrale Fraktur [17]. Eine Reduktion des Risikos nicht-vertebraler Frakturen konnte bislang nur in jener Subpopulation der MORE-Studie gezeigt werden, welche die schwerste Form prävalenter vertebraler Frakturen aufwies (i.e. Höhenabnahme an den relevanten Wirbelkörpermeßpunkten um über 40 %) [18].
- **Knochenmineraldichte:** Diese nimmt unter Raloxifen generell nur geringfügig zu und erklärt daher auch nur einen sehr geringen Teil des Ausmaßes der Frakturrisiko-Senkung.

Östrogensatztherapie (ERT) und Hormonersatztherapie (HRT)

Ein wesentlicher pathophysiologischer Mechanismus in der Entwicklung der postmenopausalen Osteoporose ist das Absinken der Serum-Östrogen-Konzentrationen mit Beginn der Menopause. Dies führt zu einer Zunahme des Knochenumsatzes mit einem relativen Überwiegen des Knochenabbaues gegenüber dem Knochenanbau. Die Folge ist ein überproportional rascher und ausgeprägter Knochenmasseverlust mit einer entsprechenden Zunahme des Frakturrisikos. Aus der Tatsache, daß der Hormonmangel auslösender Faktor dieser nachteiligen Knochenstoffwechselvorgänge ist, leitete sich die Annahme ab, daß ein Hormonersatz zur Normalisierung dieser Vorgänge und einer Senkung des Frakturrisikos führen müsse. Tatsächlich wurden die Östrogensatztherapie bzw. die Hormonersatztherapie (= Östrogen und Gestagen) ohne entsprechend fundierte Datenlage lange Zeit als Mittel der Wahl zur Prävention und Therapie der Osteoporose akzeptiert. Obwohl die kürzlich publizierten Ergebnisse einer vorzeitig abgebrochenen Untersuchung an über 16.000 postmenopausalen Frauen (Women's Health Initiative Study) auf einen deutlich positiven Effekt im Hinblick auf das vertebrale und nicht-vertebrale Frakturrisiko hinweisen, stellt sich angesichts des gleichzeitig dokumentierten ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer HRT die Frage, inwieweit sich diese Therapieform künftighin in therapeutische Überlegungen integrieren lassen wird.

Wirksamkeit

- Frakturrisiko: Entsprechende Meta-Analysen prospektiver randomisierter Studien (unterschiedlicher Dosierungsschemata) lassen auf einen positiven Effekt im Hinblick auf eine Frakturrisiko-Reduktion schließen [19]. Derzeit gibt es jedoch selbst unter Berücksichtigung der Ergebnisse mit Ausnahme jenes der WHI-Studie

keine ausreichende Evidenz, daß eine HRT (oder ERT) zu einer Senkung des nicht-vertebralen Frakturrisikos führt.

- Knochenmineraldichte: Meta-Analysen lassen hier ebenfalls auf einen positiven Effekt schließen. Dieser ist allerdings entsprechend dosisabhängig, wobei eine Kombination aus 2 mg 17β-Östradiol mit 1 mg Nor-ethisteronacetat besonders effektiv zu sein scheint.

Calcitonin

Calcitonin wird beim Menschen in den C-Zellen der Thyreoidea und in nicht nennenswerten Konzentrationen auch in anderen Organen wie etwa Leber oder Lunge gebildet. Als Kalzium-regulierendes Hormon entfaltet es seine Wirkung am Knochen durch eine Hemmung der Osteoklasten und eine gleichzeitige Stimulation der Osteoblasten. Gegenwärtig stehen in Österreich ein intranasal zu applizierender Lachscalcitonin-Spray (Salm-Calcitonin), subkutan zu applizierende Lachscalcitonine (Salm-Calcitonin), sowie ein subkutan zu applizierendes synthetisches Aal-Calcitonin-Derivat (ASU1,7-Aal-Calcitonin) zur Verfügung.

Lachscalcitonin-Nasalspray

Wirksamkeit

- Frakturrisiko: In einer randomisierten kontrollierten Untersuchung mit jedoch eingeschränkter Aussagekraft (u. a. 59 % Diskontinuität) konnte bei Frauen mit prävalenter vertebraler Fraktur unter einer Dosierung von 200 I.U. täglich eine Senkung des vertebralen Frakturrisikos, nicht jedoch eine Senkung des Schenkelhals-Frakturrisikos gezeigt werden [20].
- Knochenmineraldichte: In der obengenannten sowie einer weiteren prospektiven Untersuchung zeigte sich jeweils eine geringe Zunahme der Knochenmineral-

Tabelle: In Österreich zur Prävention bzw. Therapie der postmenopausalen Osteoporose registrierte Pharmaka

Wirksubstanz	Handelsname	Dosierungsempfehlung
Bisphosphonate		
Alendronat 10 mg	Fosamax®	1 Tbl. täglich à 10 mg
Alendronat 70 mg	Fosamax® einmal wöchentlich	1 Tbl. wöchentlich à 70 mg
Etidronat	Didronel®	zyklisch, 1 Tbl. à 400 mg täglich über 14 d, danach 11 Wochen Kalzium etc.
Risedronat 5 mg	Actonel®	1 Tbl. täglich à 5 mg
Risedronat 35 mg	Actonel® einmal wöchentlich	1 Tbl. wöchentlich à 35 mg
Parathormon		
Teriparatid	Forsteo®	20 µg einmal tgl. s.c.
SERM		
Raloxifen	Evista®	1 Tbl. täglich à 60 mg
ERT / HRT		
z. B. 17β-Östradiol	z. B. Estraderm® TTS 100 µg/24h	z. B. transdermal 0,1mg 17β-Östradiol tgl. über 21 Tage
+ z. B. Medroxyprogesteronacetat (MPA)	z. B. Prodafem® 10 mg Tbl.	+ z. B. 10 mg MPA während Tag 11–21
Calcitonine		
Lachscalcitonin nasal	Calcitonin „Novartis“® 100 I.E. Nasalspray	2 Hübe tgl. à 100 I.E.
Lachscalcitonin s.c./i.m.	Calcitonin „Novartis“® (50 I.E. bzw. 100 I.E. Ampullen sowie 100 I.E. Spritzampullen)	100 I.E. s.c. oder i.m. tgl.
Lachscalcitonin s.c./i.m.	Ucecal® (50 I.E. bzw. 100 I.E. Ampullen)	100 I.E. s.c. oder i.m. tgl.
Fluoride		
MFP	Fluocalcic-BT®	2 x 1 BT tgl. à 100 mg MFP + 500 mg Kalzium
NF	Ossiplex ret.-Dragees®	2 x 1 Dragee tgl. à 25 mg
Anabole Steroide		
Nandrolondecanoat	Deca-Durabolin® (25 mg bzw. 50 mg Ampullen, sowie 25 mg bzw. 50 mg Spritzampullen)	50 mg i.m. alle 3 Wochen
Steroidderivate		
Tibolon	Liviel®	Nur zur Prävention! 1 Tablette tgl. à 2,5 mg

dichte an der Lendenwirbelsäule bei fehlender Zunahme am Schenkelhals. Ähnlich wie unter Raloxifen erklärt auch hier die geringe Zunahme der Knochenmineraldichte nur unzureichend die Anti-Fraktur-Potenz dieses Pharmakons. Eine Reduktion des postmenopausal beschleunigten Knochenmasseverlustes wurde auch unter einer niedrigeren Dosierung als 200 I.E. täglich beschrieben.

Lachscalcaltonin subkutan/intramuskulär

Wirksamkeit

- Frakturrisiko: In einer Untersuchung mit geringer Aussagekraft zeigte sich unter Langzeittherapie mit einer zyklischen Gabe von 100 I.U. Calcitonin über 10 aufeinanderfolgende Tage pro Monat eine Reduktion der vertebrealen Frakturrate.
- Knochenmineraldichte: Untersuchungen mit ebenfalls eingeschränkter Aussagekraft weisen auf einen möglichen positiven Effekt betreffend die lumbale und periphere Knochenmineraldichte hin.

Aal-Calcitonin-Derivat (Elcatonin; ASU 1,7 Aalcalcitonin)

Wirksamkeit

- Frakturrisiko: Derzeit stehen keine relevanten Daten betreffend die subkutane bzw. intramuskuläre Applikationsform zur Verfügung.
- Knochenmineraldichte: Es gibt keine relevanten Daten betreffend die subkutane bzw. intramuskuläre Applikationsform. In Studien mit stark eingeschränkter Aussagekraft konnte unter der intranasalen Applikationsform der postmenopausal beschleunigte Knochenmasseverlust verzögert werden.

Kombinationstherapien

Bislang konnten nur in einigen wenigen prospektiven, randomisierten Studien die Effekte einer kombinierten Anwendung antiresorptiv wirkender Substanzen untersucht werden. Wenngleich sich ein postulierter additiver Effekt in diesen Untersuchungen zu bestätigen scheint, so ist doch kritisch anzumerken, daß eine zu starke Hemmung der Knochenresorption und somit auch des Knochenumsatzes („frozen bone“) nachteilige Auswirkungen auf den Knochenmetabolismus und das Frakturverhalten haben könnte [21]. Ein positiver Einfluß auf das Frakturrisiko konnte bislang auch unter keiner der geprüften Kombinations-Therapie gezeigt werden. Die kombinierte Anwendung einer antiresorptiven (Alendronat) mit einer anabolen Substanz (Teriparatid) ergab keinen Vorteil gegenüber der Anwendung der Einzelsubstanzen.

Verfügbare Therapieoptionen mit eingeschränkter Relevanz

Fluoride

Fluoride entfalten ihre Wirkung am Knochen über eine Stimulation der Osteoblasten-Differenzierung und -Proliferation. In dosisabhängiger Art und Weise reagiert jedoch insbesondere der trabekuläre Knochen nicht nur mit einer Zunahme der KMD, sondern auch in Form radiologisch und histologisch verifizierbarer dysmorpher Veränderungen der Mikroarchitektur und Ultrastruktur der Matrix. Ob diese scheinbar widersprüchlichen Effekte letztlich eine Frage der Dosierung, der verwendeten Fluoridverbindung,

der Galenik oder der Kombination einzelner dieser Faktoren sind, konnte bislang nicht sicher geklärt werden.

Wirksamkeit

- **Frakturrisiko:** Es stehen weder für Na-Fluorid noch für Na-Monofluorophosphat ausreichend aussagekräftige Studien zur Verfügung. Darüber hinaus finden sich in den wenigen publizierten Untersuchungen teilweise widersprüchliche Ergebnisse. Eine abschließende Beurteilung erscheint daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht sinnvoll [22].
- **Knochenmineraldichte:** Sowohl für Na-Fluorid als auch Na-Monofluorophosphat sind deutliche Zunahmen der Knochenmineraldichte, insbesondere an der Wirbelsäule beschrieben. Es sei allerdings nochmals auf die möglichen nachteiligen ultrastrukturellen Veränderungen des Knochens unter dieser Therapieform hingewiesen.

Tibolon

Tibolon ist ein synthetisches Steroid, welches östrogene, progestagene und in geringerem Ausmaße auch androgene Wirkungen aufweist.

Wirksamkeit

- **Frakturrisiko:** Es stehen keine aussagekräftigen Untersuchungen betreffend den Effekt von Tibolon auf das vertebrale oder nicht-vertebrale Frakturrisiko zur Verfügung.
- **Knochenmineraldichte:** Untersuchungen mit eingeschränkter Aussagekraft weisen auf einen möglichen positiven Effekt von Tibolon auf die Knochenmineraldichte des Achsenskeletts, des Unterarmes sowie des Schenkelhalses hin.

Nandrolon-Decanoat

Ziel der Entwicklung anaboler Steroide war die Nutzarmachung anaboler Effekte von Androgenen unter Umgehung androgener Nebeneffekte.

Wirksamkeit

- **Frakturrisiko:** In einer eingeschränkt aussagekräftigen Untersuchung konnte eine Reduktion des vertebralen Frakturrisikos gezeigt werden [23].
- **Knochenmineraldichte:** Eine Dosierung von 50 mg intramuskulär alle drei bis vier Wochen bewirkte in mehreren, allerdings eingeschränkt aussagekräftigen Studien eine Zunahme der Knochenmineraldichte.

Zusammenfassung

Gegenwärtig steht in Österreich eine große Palette unterschiedlicher Substanzen zur Verfügung, welche effektiv zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose eingesetzt werden können. Eine Reduktion des Hüftfrakturrisikos ist unter Alendronat, Risedronat, sowie – bei Vitamin D-defizienten Frauen – unter einer Kombination aus 1.200 mg Kalzium mit 800 IE Vitamin-D3 zu erwarten. Das vertebrale Frakturrisiko kann unter Alendronat, Risedronat, Raloxifen, Teriparatid und mit großer Wahrscheinlichkeit auch Etidronat und Calcitonin gesenkt werden. Im Hinblick auf eine Antifraktur-Wirksamkeit einer Hormonersatztherapie stehen derzeit keine ausreichend aussagekräftigen Studienergebnisse zur Verfügung. Die zusätzliche Verabreichung von Kalzium und Vitamin D ist allgemein als eine sinnvolle Therapie-Ergänzung insbesondere bei entsprechenden Mangelzuständen anzusehen.

Literatur:

1. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbot TA III, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 721–39.
2. Looker AC, Bauer DC, Chesnut III CH, Gundberg CM, Hochberg MC, Klee G, Kleerekoper M, Watts NB, Bell NH. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. *Osteoporos Int* 2000; 11: 467–80.
3. Recker RR, Henders S, Davis KM, Heaney RP, Stegman MR. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1961–6.
4. Mackerras D, Lumley T. First- and second-year effects in trials of calcium supplementation on the loss of bone density in postmenopausal women. *Bone* 1997; 21: 527–33.
5. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 400–6.
6. Shikari M, Kushida K, Yamazaki K, Nagai T, Inoue T, Orimo H. Effects of 2 years' treatment with 1-alpha-hydroxyvitamin D3 on bone mineral density and incidence of fracture: a placebo-controlled, double-blind prospective study. *Endocr J* 1996; 43: 211–20.
7. Tilyard MW, Spears GF, Thomson J, Dovey S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* 1992; 326: 406–8.
8. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schliching M, Arnaud S, Garnier P, Meunier PJ. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalays II Study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 257–64.
9. Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, Welch V, Griffith L, Adachi JD, Shea B, Tugwell P, Wells G. A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Research Advisory Group. Osteoporos Int* 2001; 12: 140–51.
10. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC Jr, Adami S, Harris ST, Santora AC 2nd, Hirsch LJ, Oppenheimer L, Thompson D (Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups). Prevention of non-vertebral fractures by alendronate: a meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 1159–64.
11. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189–99.
12. The Alendronate Once-Weekly Study Group. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1988–96.
13. Heany RP, Zizic TM, Fogelman I, Olsszyski WP, Geusens P, Kasibhata C, Alsayed N, Isaia G, Davie MW, Chesnut III CH. Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2002; 13: 501–5.
14. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY (Hip Intervention Program Study Group). Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333–40.
15. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, Li Z, Balske A, Lindsay R. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calc Tissue Int* 2002; 71: 103–11.
16. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. 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.
17. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud K, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637–45.
18. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, Adachi JD. Severity of prevalent fractures and the risk of subsequent vertebral and non-vertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33: 522–32.
19. Torgerson DJ, Bell-Syer EM. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. *JAMA* 2001; 285: 2891–7.
20. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D (PROOF Study Group). A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. *Am J Med* 2000; 109: 267–76.
21. Burr DB, Forwood MR, Fyhrrie DP, Martin RB, Schaffler MB, Turner CH. Bone microdamage and skeletal fragility in osteoporotic and stress fractures. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 6–15.
22. Hagenauer D, Welch V, Shea B, Tugwell P, Adachi JD, Wells G. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2000; 11: 727–38.
23. Geusens P, Dequeker J. Long-term effect of nandrolone decanoate, 1 alpha-hydroxyvitamin D3 or intermittent calcium infusion therapy on bone mineral content, bone remodeling and fracture rate in symptomatic osteoporosis: a double-blind controlled study. *Bone Miner* 1986; 1: 347–57.

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](#)