

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Aktuelles: Osteoporose:**

**Phasengerechte Therapie & Neues aus  
der Zellbiologie**

Birkhäuser M, De Geyter Ch

Finkenstedt G, Hofbauer L, Meier C

Scharla S, Stute P, Ziller V

Hadji P

*Journal für Mineralstoffwechsel &  
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2012; 19 (1), 42-46

**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](http://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

# Osteoporose: Phasengerechte Therapie & Neues aus der Zellbiologie

M. Birkhäuser<sup>1</sup>, C. De Geyter<sup>2</sup>, G. Finkenstedt<sup>3</sup>, L. Hofbauer<sup>4</sup>, C. Meier<sup>5</sup>, S. Scharla<sup>6</sup>, P. Stute<sup>7</sup>, V. Ziller<sup>8</sup>, P. Hadji<sup>9</sup>

## ■ Einleitung

Die Behandlung der Osteoporose fußt zu einem großen Prozentsatz auf dem ständig anwachsenden pharmakologischen Armamentarium mit zum Teil neuen Wirkmechanismen. Im Sinne einer möglichst optimalen Nutzen-Risiko-Ratio soll eine Verordnung individualisiert erfolgen, wobei sequenzielle Strategien Vorteile bieten könnten. Östrogene haben im Knochenstoffwechsel eine Schlüsselfunktion inne. Von praktischem Interesse sind daher auch die zellbiologischen Grundlagen der Wirkung von selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERMs) auf den Knochen, da alle Komponenten des RANK-RANKL-OPG-Systems auf hormonabhängigen Genen basieren; eine Beeinflussung der einzelnen Faktoren durch Östrogene und Raloxifen konnte experimentell nachgewiesen werden.

## ■ Lebensabschnitt-adäquates Management

Vor dem Hintergrund wechselnder Bedürfnisse in verschiedenen Lebensphasen sollte die Prävention und Therapie der Osteoporose auf die Erwartungen der Frau und ihre Risikofaktoren abgestimmt sein. Angesichts der mittlerweile sehr hohen durchschnittlichen Lebenserwartung, welche Behandlungszeiträume von 25–30 Jahren ab der Erstdiagnose mit sich bringt, erscheinen sequenzielle Verordnungen unterschiedlicher Substanzen sinnvoll. Insbesondere für die fertile Lebensphase, für die Peri- und frühe Postmenopause sowie für die Langzeitanwendung fehlen bei vielen Präparaten placebokontrollierte Langzeitdaten. Im Hinblick auf bestimmte Substanzen liegen aus Fallberichten bzw. dem Post Marketing Surveillance teilweise sogar Hinweise auf mögliche negative Auswirkungen unter lang dauernder Anwendung vor. Das Konzept der Sequenztherapie besitzt daher hohen praktischen Stellenwert. Im Folgenden werden für die Wahl der Behandlung ausschlaggebende Faktoren in den einzelnen Lebensabschnitten besprochen.

### Fertile Phase

In dieser Phase steht das Thema der Osteoporose aus Patientensicht meist noch im Hintergrund. Ausbildung, soziale Integration, Partnerschaft und Familie, befriedigendes Sexualleben

(wenn erwünscht mit sicherer Kontrazeption) sowie Kinderwunsch besitzen Priorität. Höhere Aufmerksamkeit verdient in der klinischen Routine der Einfluss der hormonellen Kontrazeption auf die Knochengesundheit. Frauen < 25 Jahren laufen bei Zyklusanomalien mit verminderter endogener Östrogensekretion und somit bei einem hinsichtlich der optimalen zu erreichenden Peak-Bone-Mass relativen Östrogenmangel Gefahr, bis zum Ende ihrer Adoleszenz nur eine ungenügende Knochendichte aufzubauen (Abb. 1). Dies muss bei der Wahl des Kontrazeptivums berücksichtigt werden, da niedrig dosierte Pillen keinen sicheren Schutz gewährleisten [1–4]. Risikofaktoren bilden in diesem Kontext insbesondere Zyklusstörungen hypothalamischer Ursache (Stress, Female Athlete's Triad, Essstörungen etc.). Auch nach dem Aufbau einer regulären Knochenmasse führt eine Amenorrhoe zu einem Knochenabbau mit später erhöhtem Frakturrisiko (Abb. 1).

Bei Pillenformulierungen mit einer Ethinylestradioldosis von  $\geq 30 \mu\text{g}$  geht man derzeit von positiven Effekten auf die Knochengesundheit aus, im Hinblick auf Dosen  $< 30 \mu\text{g}$  ist das Erreichen einer optimalen Peak-Bone-Mass nicht gewährleistet [2, 3]. Auch unter Einnahme einer Gestagen-only-Kontrazeption muss mit einem gering erhöhten Frakturrisiko gerechnet werden [4]. Insgesamt kann die Pille als sicher gelten, wenn das Thromboembolierisiko bei der Indikationsstellung korrekt berücksichtigt wird; die Gesamtmortalität wird durch die Einnahme tendenziell reduziert [5].

### Menopausale Übergangszeit

Mit der Menopause nimmt die Östrogenproduktion stark ab, während die Androgenproduktion (v. a. DHEAS) bereits ab dem 3. Lebensjahrzehnt sinkt. In der menopausalen Übergangszeit ist jedoch kein Abfall der biologischen Androgenaktivität zu beobachten. Die Testosteron-Gesamtkonzentrationen und der freie Androgen-Index (FAI) bleiben stabil [6, 7]. Hingegen löst eine Hysterektomie entgegen der landläufigen Meinung auch dann einen markanten Sexualsteroidhormonmangel aus, wenn ovarienerhaltend operiert wurde (Tab. 1) [8].

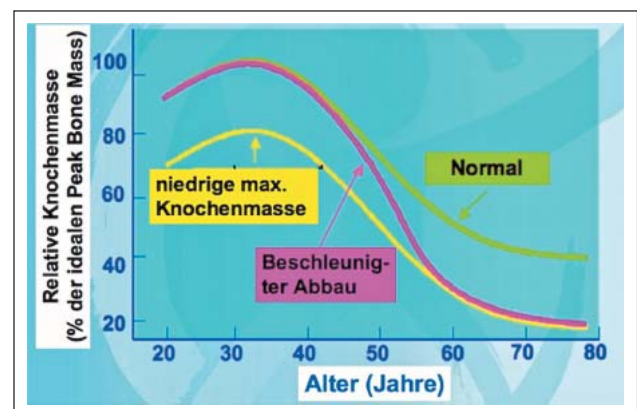


Abbildung 1: Peak-Bone-Mass und Knochenverlust. Quelle: M. Birkhäuser.

Aus der <sup>1</sup>Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO/ASCO), Basel; Prof. em. Universitäts-Frauenklinik Inselspital, Bern, der <sup>2</sup>Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik Basel, dem <sup>3</sup>Laborbereich für Endokrinologie und Osteologie, Universitätsklinik für Innere Medizin Innsbruck, der <sup>4</sup>Medizinischen Klinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, der <sup>5</sup>Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Universitätsspital Basel, der <sup>6</sup>Praxis für Innere Medizin und Endokrinologie, Bad Reichenhall, der <sup>7</sup>Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital, Universitätsspital Bern, der <sup>8</sup>Abteilung für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie, Reproduktion und Osteologie, Philipps-Universität Marburg

**Tabelle 1:** Gesamttestosteron und bioverfügbares Testosteron bei 50–89-jährigen Frauen in Abhängigkeit vom Operationsstatus. Erstellt nach Daten aus [8].

	Uterus und Ovarien erhalten (intakt) (n = 438)	Nach Hysterektomie mit intakten Ovarien (n = 123)	Nach Hysterektomie mit bilateraler Oophorektomie (n = 123)
Testosteron (nmol/l)	0,56 ± 0,26	0,40 ± 0,20 <sup>a</sup>	0,29 ± 0,14 <sup>a,b</sup>
Bioverfügbares Testosteron (nmol/l)	0,14 ± 0,07	0,10 ± 0,05 <sup>a</sup>	0,08 ± 0,04 <sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>: p < 0,001 vs. intakt; <sup>b</sup>: p < 0,001 vs. Hysterektomie mit intakten Ovarien; <sup>c</sup>: p < 0,01 vs. Hysterektomie mit intakten Ovarien.

Klinisch manifestieren sich erste vasomotorische Beschwerden häufig bereits vor der tatsächlichen Menopause. Die Patientinnen berichten weiters über Beeinträchtigungen durch Stimmungsschwankungen, urogenitale Atrophie (trockene Vagina, Dyspareunie, Dysurie, „sterile“ Zystitis, Inkontinenz) und Sexualstörungen. Auf psychologischer Ebene prägen Ängste wie jene vor Attraktivitätsverlust, Karriereknick, definitiver Kinderlosigkeit und Krankheiten diese Phase. Das Bewusstsein für das Osteoporoserisiko nimmt in unserer Bevölkerung langsam zu, während vaskuläre Erkrankungen immer noch bei Weitem unterschätzt werden.

**Hormonsubstitution:** Bei Vorhandensein von Zyklusstörungen bietet sich zunächst eine alleinige Gestagentherapie an. Gestagene allein garantieren allerdings keinen Schutz vor Osteopenie oder Osteoporose. Nach dem Eintreten der Menopause stellt die Hormonersatztherapie (HRT) bei klimakterischen Beschwerden die Behandlungsoption der Wahl dar, umso mehr, als sie gleichzeitig osteoprotektiv wirkt. Eine absolute Indikation für eine HRT (die HRT ist hier ein „Must“) liegt bei vorzeitiger Menopause vor, da diese Patientinnen regelmäßig einen signifikanten Knochenverlust und ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko entwickeln [9], dem mit einer HRT entgegengewirkt werden kann. Eine individualisierte Östrogengabe (wenn nötig mit einer zusätzlichen Androgenzugabe bei Libidoabfall) ist zudem bei herabgesetzter Lebensqualität als Folge eines Östrogenmangels indiziert, bringt aber bei anderen Ursachen auch nach der Menopause nur wenig Nutzen. Trotz des unbestrittenen Benefits der Hormonsubstitution begegnen ihr die Patientinnen aus Angst vor Nebenwirkungen oft nur mit Vorbehalt.

### Frühe Postmenopause

Definitionsgemäß handelt es sich bei der frühen Postmenopause um die ersten 5 Jahre nach der letzten Regelblutung (typische Altersgruppe 51–56 Jahre). Ängste und Symptome unterscheiden sich nicht wesentlich von jenen in der Übergangsphase. Die Wünsche der Frau beziehen sich auf eine positive Partnerschaft und weiteres berufliches Aufsteigen bzw. Sicherheit im Beruf. Gute allgemeine Gesundheit sowie Erhaltung der körperlichen und geistigen Funktionen nehmen einen hohen Stellenwert ein, viele Frauen üben sich in gesunder Lebensführung.

Dies kommt dem Umstand entgegen, dass in dieser Phase vor allem der Präventionsaspekt in Bezug auf die Knochengesundheit Bedeutung besitzt. Bei der frühen postmenopausalen Patientin wird nur selten eine Osteoporose festgestellt, häufiger eine Osteopenie. Allerdings gelten Radiusfrakturen gerade in der Altersgruppe von 50–60 Jahren als osteoporotische Primärfrakturen.

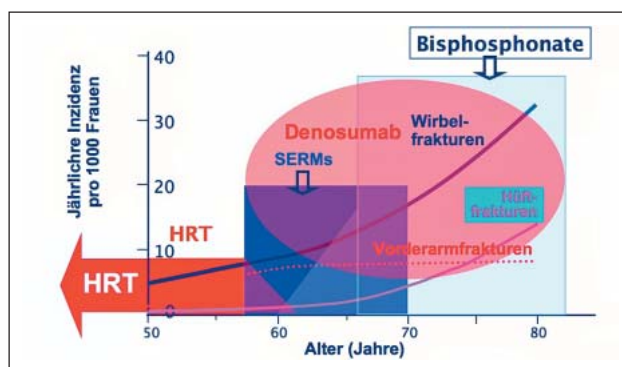
Eine frühzeitige korrekte Prävention der Osteoporose ist entscheidend. Die allgemeinen Empfehlungen beinhalten:

- Ausreichende Kalziumzufuhr (1000 mg/Tag) kombiniert mit einer
- Ausreichenden Vitamin-D-Versorgung (800–2000 IE/Tag; Supplementation bei Mangelernährung bzw. verminderter Sonnenexposition)
- Ausgeglichene Ernährung mit ausreichender Eiweißzufuhr ( $\geq 1$  g/kg Körpergewicht)
- Regelmäßige körperliche Aktivität
- Sturzprophylaxe
- Vermeidung von Risikofaktoren (Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum)
- Vermeidung der Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel (Glukokortikoide, Antiepileptika, suppressive Schilddrüsenhormontherapie u. a.)

Östrogene gelten bei bestehendem Osteoporoserisiko im Alter < 60 Jahre als wirksame Therapie. Im Gegensatz zu den meisten anderen Behandlungsformen ist die signifikante Senkung der vertebralen und nicht-vertebralen Frakturinzidenz (inklusive Schenkelhals) auch bei einer Populationen ohne erhöhtes basales Frakturrisiko gesichert, wie dies in der WHI gezeigt wurde [10, 11]. In der Peri- und der frühen Postmenopause besteht daher die Therapie der Wahl bei erhöhtem Frakturrisiko in einer HRT bzw. Östrogensatztherapie (ERT) (Abb. 2) [12]. Sichere Evidenz für die Wirksamkeit der möglichen nicht-hormonalen Alternativen in der Peri- und der frühen Postmenopause liegt aktuell leider nicht vor.

Das geringe allgemeine Risiko durch eine Hormonsubstitution steht gerade in dieser Phase außer Frage: Bei < 60-jährigen Frauen bzw. bis zu 10 Jahre nach der Menopause steigt die Gesamtmortalität durch eine Behandlung nicht nur nicht an, sie sinkt in dieser Altersgruppe sogar ab. Eine Metaanalyse von 23 Studien an 39.049 Teilnehmerinnen ergab bei < 60-Jährigen eine Reduktion der Gesamtmortalität mit einer Odds Ratio (OR) von 0,68, während im Kollektiv > 60 Jahre eine Risikoerhöhung auffiel (OR 1,03) [13]. Somit resultiert ein „Window of Opportunity“, in dem der Nutzen der Therapie bei fehlenden Kontraindikationen potenzielle Nachteile eindeutig überwiegt.

Eine SERM-Gabe eignet sich für die Altersgruppe von ca. 55–70 Jahren. Bei verringertem T-Score (–1,0 SD) und/oder Vor-

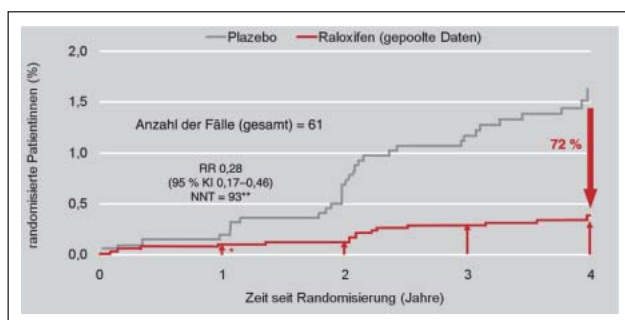


**Abbildung 2:** Präventive und therapeutische Optionen im Rahmen des Osteoporose-Managements. Quelle: M. Birkhäuser.

liegen einer Fraktur besitzen die SERMs Raloxifen und Bazedoxifen in der Schweiz die Zulassung für die Therapie und Prävention der postmenopausalen Osteoporose, wobei in der Praxis nicht nur der T-Score für die Therapie ausschlaggebend ist, sondern auch das erhöhte Frakturrisiko. Die SERMs fügen sich gut in das Konzept der sequenziellen Behandlung ein. Diese Substanzklasse ist auch als Folgetherapie der HRT effektiv und gut verträglich [14, 15]. Ermutigende Daten existieren ebenso zur Verordnung im Anschluss an ein Bisphosphonat [16]. Nach einer mehrjährigen Raloxifen-Therapie (Daten bis 8 Jahre verfügbar) kann abgesetzt und auf eine andere Substanzklasse gewechselt werden, bei guter Verträglichkeit und anhaltendem Frakturrisiko kommt aber auch eine Weiterbehandlung infrage, wenn kein individuell erhöhtes Risiko für Thromboembolien vorliegt. Der SERM akkumuliert im Gegensatz zu den Bisphosphonaten nicht und führt zu keinen nachhaltigen Veränderungen der Knochenstruktur.

In der postmenopausalen Phase, in der eine potenzielle Reduktion des Mammakarzinomrisikos (erster Inzidenzspitze) vor allem bei Risikopatientinnen ins Gewicht fällt und andere Substanzen für später aufgespart werden sollen, stellt Raloxifen eine bevorzugte Option dar. Bei den Teilnehmerinnen der MORE-Studie bewirkte die Substanz nach 4-jähriger Behandlungsdauer eine Reduktion der Inzidenz ER-positiver invasiver Mammakarzinome um 72 % (Abb. 3) [17] und nimmt somit eine Sonderstellung ein. Kein Nicht-SERM-Präparat in der Prävention und Therapie der Osteoporose weist diesen Vorteil auf, der noch dazu mit einem für die Frauen in dieser Lebensphase stark angstbehafteten Indikationsbereich zusammenfällt.

Der Benefit der Reduktion ER-positiver invasiver Mammakarzinome durch Raloxifen ist unter den Patientinnen allgemein zu wenig bekannt. Darüber hinaus wird das Nutzen-Risiko-Profil von Raloxifen häufig mit jenem natürlicher Östrogene verwechselt. Das Aufklärungsgespräch über diese Therapiemöglichkeit sollte auch auf das Fehlen eines spürbaren Effekts beim Absetzen (im Gegensatz etwa zum brusken Absetzen einer HRT) Bezug nehmen, damit unnötige Behandlungsabbrüche aufgrund des subjektiven Eindrucks einer fehlenden Wirksamkeit verhindert werden. Für Raloxifen sprechen auch die hohe Verträglichkeit (trotz oraler Einnahme sind gastrointestinale Nebenwirkungen sehr selten, keine Hinweise auf Kieferosteonekrose) und die auf die Dauer der Therapie beschränkte Effektivität. Eine gute Steuerbarkeit wird heute in der Osteoporosetherapie oft angestrebt; andererseits kann aus Gründen



**Abbildung 3:** 72%ige Reduktion des Risikos für invasive Mammakarzinome durch Raloxifen in der MORE-Studie im Verlauf von 4 Jahren. Adaptiert nach [17]. \*Pfeil bedeutet jährliches Mammogramm (optional bei Jahr 1) \*\*NNT: number needed to treat

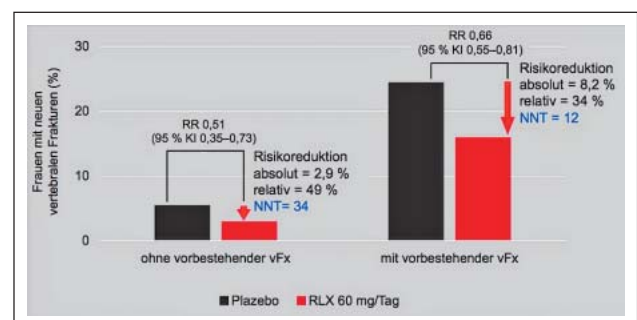
der Compliance auch die lang anhaltende Wirkung eines Präparats erwünscht sein.

Nicht-hormonale Optionen: Der Altersrahmen für den idealen Einsatz von Denosumab erstreckt sich ungefähr auf den Zeitraum von 60–80 Jahren (Daten über 8 Jahre Behandlungsdauer verfügbar), allerdings handelt es sich um eine relativ neue Therapiemöglichkeit, sodass für bestimmte Patientengruppen noch nicht alle erwünschten Studiendaten vorliegen. Die Anwendung der Bisphosphonate sollte wenn möglich für einen späteren Zeitpunkt (ab dem Alter von 65 Jahren) und für Frauen mit Kontraindikationen gegen HRT bzw. SERMs aufgespart werden. Eine PTH-Therapie stellt schon allein aus Kostengründen keine Erstlinienoption dar und bleibt für schwere Fälle reserviert (z. B. Osteoporose nach Steroidtherapie). PTH ist als anaboles Prinzip nicht für jeden Fall geeignet und darf zudem nur einmal über eine begrenzte Zeitdauer von ca. 2 Jahren verwendet werden.

### Späte Postmenopause

Wenn der Eintritt der Menopause länger als 5 Jahre zurückliegt, spricht man von der späten Postmenopause. Das oben erwähnte Prinzip des „Window of Opportunity“ für den Beginn einer HRT endet 10 Jahre nach Eintritt der Menopause. In dieser Phase gehen die subjektiven klimakterischen Symptome zurück, weshalb sie im Therapiekonzept keine Priorität mehr einnehmen. Trockenheit der Scheide führt häufiger zu Problemen (Sexualität, Harnwegsbeschwerden), auch wenn diese sich oft bereits in der Perimenopause manifestiert. Gleichzeitig treten Beschwerden wegen Östrogenmangel-bedingter Atrophie (Haut, Schleimhäute, urogenitales System) sowie Veränderungen aufgrund von metabolischen Folgen des Östrogenmangels (Osteoporose, erhöhte Insulinresistenz, beschleunigte Progression der vaskulären Atheromatose) in den Vordergrund. Knochendichtemessungen erbringen häufig verringerte Werte. Über 80-jährige Patientinnen weisen ein hohes Risiko für vertebrale Frakturen und Schenkelhalsfrakturen auf. Altersabhängig steigt das Risiko für osteoporoseassoziierte Frakturen mit entsprechenden Folgen für Mobilität, Unabhängigkeit und Lebensqualität auf der individuellen Ebene und mit den Konsequenzen einer rasch zunehmenden sozioökonomischen Belastung auf der gesundheitspolitischen Ebene.

Insgesamt wird ein Anstieg allgemeiner körperlicher Krankheiten beobachtet, die dominierende Todesursache sind vaskuläre Erkrankungen. Mammakarzinome nehmen altersbedingt zu.



**Abbildung 4:** Relative Reduktion des Frakturrisikos unter Raloxifen über 4 Jahre bei Frauen mit und ohne stattgehabte vertebrale Frakturen in der MORE-Studie. Erstellt nach Daten aus [18].

Das Wissen um diese Veränderungen beeinflusst die Ängste und Wünsche der älteren Patientinnen. Die Ängste kreisen um das Altern an sich, Abhängigkeit, Alleinsein und Krankheiten. Die Frauen möchten unter Erhalt ihrer geistigen Funktionen mobil und aktiv bleiben. Nicht wenige wünschen sich weiterhin sexuelle Aktivität. Der Wunsch, zu Hause bleiben zu können, ohne anderen zur Last zu fallen, tritt mit zunehmendem Alter in den Vordergrund. Die gezielte Senkung des Frakturrisikos im hohen Alter kann dazu beitragen, dies zu ermöglichen. Aus therapeutischer Sicht ist in dieser Phase daher die frühe und konsequente Prävention von (weiteren) vertebralen Frakturen essenziell. In der MORE-Studie konnte gegenüber Placebo eine relative Reduktion des Frakturrisikos unter Raloxifen nach stattgehabten vertebralen Frakturen (34 %) sowie auch ohne vorausgegangene vertebrale Frakturen (49 %) verzeichnet werden (Abb. 4) [18]. Reduktionen neuer Ereignisse bewirkte die Therapie sowohl bei Osteopenie (definiert als Gesamt-T-Score im Hüftbereich zwischen  $-1$  und  $-2,5$  SD) als auch bei Osteoporose (Gesamt-T-Score im Hüftbereich  $\leq -2,5$  SD) [19]. Einer konsequenten Prophylaxe kommt nicht nur wegen der Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität ein hoher Stellenwert zu; die signifikante Assoziation zwischen schweren Frakturen und schlechter Lebensqualität wird häufig unterschätzt [20].

Bisphosphonate und Denosumab gewinnen mit zunehmendem Alter als Behandlungsoptionen an Bedeutung, da einerseits die HRT in der Regel nicht mehr zum Einsatz kommt und andererseits für die Neueinstellung mit einem SERM über die RUTH- und MORE-Studie hinaus nicht viele Daten existieren. Prinzipiell ist vom Neubeginn eines peroralen östrogenähnlichen Prinzips nach dem Alter von 65–70 Jahren abzuraten. Eine Fortführung ist hingegen möglich, doch muss darüber im Rahmen einer gesamthaften Nutzen-Risiko-Evaluation entschieden werden.

### ■ Cross-Talks zwischen RANKL-OPG-System und SERMs/Östrogenen/Phytoöstrogenen

Das Verständnis der Knochenbiologie bildet die Basis für das Wissen um die Wirkweise der antiosteoporotischen Pharmakotherapie. Forschungen auf diesem Gebiet demonstrieren wichtige Verbindungen zwischen Östrogenen, SERMs und Phytoöstrogenen und dem RANK-Ligand-OPG-System, das eine zentrale Rolle im Knochenmetabolismus spielt. Osteoblasten aktivieren Prä-Osteoklasten via RANK-Ligand (RANKL), welcher durch Osteoprotegerin (OPG) antagonisiert wird. Darüber hinaus werden RANKL-Effekte auch beim Mammakarzinom postuliert: Der Progesteroneffekt auf die Tumorgenese in der Brust dürfte unter anderem auch über dieses System mediiert sein.

Grundsätzlich gehen sämtliche Komponenten des RANK-RANKL-OPG-Systems von östrogenabhängigen Genen aus, weshalb sich die Annahme aufdrängt, dass Östrogene oder SERMs über eine Modulation dieses Systems antiresorptiv wirken. Tatsächlich belegen Studien eine Assoziation zwischen Hormonregulation und Knochenstoffwechsel. Eghbali-Fatourehchi et al. konnten einen eindeutigen Anstieg der RANKL-Expression bei akutem Östrogenmangel (frühe Menopause) an stromalen Knochenmarkzellen und Immunzellen nachweisen [21]. Wenn eine HRT zur Anwendung kam, sanken die RANKL-

Spiegel auf das prämenopausale Niveau. Daten zu einem entsprechenden Zusammenhang zwischen SERMs und dem RANK-RANKL-OPG-System sind noch ausstehend, wären aber von großem Interesse.

Eine weitere Untersuchung demonstrierte etwa doppelt so hohe OPG-Spiegel bei Probandinnen unter Einnahme der Pille im Vergleich zu Frauen, die keine orale Kontrazeption anwendeten [22]. RANKL wurde gleichzeitig nicht beeinflusst. Sowohl Genistein als auch Raloxifen können äquimolar die OPG-Produktion steigern [23, 24]. Allerdings werden SERMs nicht nur über OPG wirksam, sondern entfalten auch immunmodulatorische Effekte (z. B. dosisabhängige Hemmung der IL-6-Produktion) [24]. Noch unerforscht ist der Einfluss von SERMs auf Osteozyten, die bekanntermaßen von den Sexualhormonen für das Mechanosensing sensibilisiert werden.

### ■ Osteoklasten: Änderung des therapeutischen Targets

Die neuen Behandlungsansätze zielen nicht mehr auf die Hemmung der Bildung bzw. Zerstörung des Osteoklasten ab, sondern auf die Verminderung seiner Aktivität. Aufgrund der Interaktionen zwischen dieser Zellart und den Osteoblasten sinkt auch die Produktion der Knochenformationsmarker, wenn die Vitalität des Osteoklasten und somit seine Bedeutung als Signalgeber für den Osteoblasten beeinträchtigt ist. Man geht davon aus, dass die unter den hochpotenten Bisphosphonaten beobachteten Phänomene wie Kieferosteonekrose, die nach einigen Berichten auch unter Denosumab angetroffen wird, und subtrochantäre Frakturen die klinische Manifestation dieses Effekts sein könnten.

Dagegen hemmen Antiresorptiva wie der Cathepsin-K-Inhibitor Odanacatib, die über „Uncoupling“ wirksam werden, nur die Aktivität der Osteoklasten. Ob unter einer Odanacatib-Therapie tatsächlich weniger Nebeneffekte am Kiefer und subtrochantär auftreten, müssen klinische Studien erst noch zeigen. Bezüglich des Abfalls der Resorptionsmarker sind neue Antiresorptiva zwar nicht sehr potent, durch das konstant hohe Niveau der Formationsmarker bleibt das anabole Fenster allerdings länger offen.

SERMs beeinflussen die Osteoklasten-Entwicklung, die Osteoklasten-Apoptose dagegen wenig oder gar nicht. Bestimmung der OPG-Serumspiegel sowie histomorphometrische Messungen unter SERM-Therapie wären in Studien günstig, um die Wirkweise dieser Substanzen im Rahmen des aktuellen zellbiologischen Systems zu etablieren.

### ■ Zusammenfassung

Im Rahmen des Osteoporose-Managements ist eine Abstimmung der präventiven bzw. therapeutischen Maßnahmen auf die im jeweiligen Lebensabschnitt vorherrschenden Bedürfnisse und Risikofaktoren der Patientin sinnvoll. Auf der Ebene der Pharmakotherapie empfiehlt sich ein sequenzielles Vorgehen, da die einzelnen Wirkprinzipien für unterschiedliche Altersgruppen und klinische Konstellationen geeignet sind; dies

ist auch unter dem Gesichtspunkt des Aufsparens bestimmter Optionen für einen späteren Zeitpunkt relevant. Infrage kommen Hormonersatztherapie, SERMs, Bisphosphonate, Denosumab und Teriparatid bzw. PTH, wobei der SERM Raloxifen aufgrund seines zusätzlichen Benefits im Bereich der Mammarkarzinomprävention eine Sonderstellung einnimmt. Für diese Substanz sprechen auch die hohe Verträglichkeit und die auf die Dauer der Therapie beschränkte Wirksamkeit. Die zusätzlichen präventiven Vorteile von Raloxifen durch die Reduktion des Risikos für ER-positive invasive Mammarkarzinome dürften Ärzten und Patientinnen jedoch im Allgemeinen zu wenig bekannt sein.

Untersuchungen demonstrieren Verbindungen des RANK-RANKL-OPG-Systems mit der Wirkung von Östrogenen, Phytoöstrogenen und SERMs. Die OPG-Produktion wird durch alle 3 Substanzklassen beeinflusst, die RANKL-Expression variiert in Abhängigkeit vom Östrogenspiegel. Ein neues Therapieparadigma ergibt sich aus der Reduktion der Osteoklastenaktivität anstelle der Hemmung der Bildung oder Zerstörung des Osteoklasten selbst. Verbesserungen der Sicherheit durch ein solches Behandlungsprinzip sind denkbar. Weitere Forschungen dürfen mit Spannung erwartet werden.

#### Literatur:

- Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, et al. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD006033.
- Polatti F, Perotti F, Filippa N, et al. Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. *Contraception* 1995; 51: 221–4.
- Scholes D, Ichikawa L, LaCroix AZ, et al. Oral contraceptive use and bone density in adolescent and young adult women. *Contraception* 2010; 81: 35–40.
- Meier C, Brauchli YB, Jick SS, et al. Use of depot medroxyprogesterone acetate and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4909–16.
- Hannafoord PC, Iversen L, Macfarlane TV, et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010; 340: c927.
- Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, et al. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause* 2009; 15: 605–14.
- Burger HG, Dudley EC, Cui J, et al. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2832–8.
- Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritzer Silverstein D, et al. Hysterectomy, oophorectomy and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 65: 645–51.
- Ohta H, Sugimoto I, Masuda A, et al. Decreased bone mineral density associated with early menopause progresses for at least ten years: cross-sectional comparisons between early and normal menopausal women. *Bone* 1996; 18: 227–31.
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729–38.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–12.
- Wasnich RD. Epidemiology of osteoporosis. In: Favus M (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Lippincott/Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999; 257–9.
- Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363–6.
- Davis SR, O'Neill SM, Eden J, et al. Transition from estrogen therapy to raloxifene in postmenopausal women: effects on treatment satisfaction and the endometrium—a pilot study. *Menopause* 2004; 11: 167–75.
- Gordon S, Walsh BW, Ciaccia AV, et al. Transition from estrogen-progestin to raloxifene in postmenopausal women: effect on vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 267–73.
- Michalská D, Stepan JJ, Basson BR, et al. The effect of raloxifene after discontinuation of long-term alendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 870–7.
- Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treatment* 2001; 65: 125–34.
- Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609–17.
- Kanis JA, Johnell O, Black DM, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone* 2003; 33: 293–300.
- Crans CG, Silverman SL, Genant HK, et al. Association of severe vertebral fractures with reduced quality of life: reduction in the incidence of severe vertebral fractures by teriparatide. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 4028–34.
- Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanval A, et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 2003; 111: 1221–30.
- Hofbauer LC, Schoppert M, Schüller P, et al. Effects of oral contraceptives on circulating osteoprotegerin and soluble RANK ligand serum levels in healthy young women. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 214–9.
- Viereck V, Gründker C, Blaschke S, et al. Phytoestrogen genistein stimulates the production of osteoprotegerin by human trabecular osteoblasts. *J Cell Biochem* 2002; 84: 725–35.
- Viereck V, Gründker C, Blaschke S, et al. Raloxifene concurrently stimulates osteoprotegerin and inhibits interleukin-6 production by human trabecular osteoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4206–13.

#### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser

CH-4052 Basel

Gartenstrasse 67

E-Mail: martin.birkhaeuser@balcab.ch

# 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](#)