

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Anabole Wirkungen auf den Knochen  
durch pulsatile exogenes  
Parathormon - ein wiederentdecktes  
Therapieprinzip**

Bernecker PM

*Journal für Mineralstoffwechsel &  
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2002; 9 (2), 22-24

**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

# ANABOLE WIRKUNGEN AUF DEN KNOCHEN DURCH PULSATILES EXOGENES PARATHORMON – EIN WIEDERENTDECKTES THERAPIEPRINZIP

## Summary

*Pulsatile administration of exogenous parathyroid hormone leads to enormous gains in bone mineral density and is one of the most potent anabolic agents in bone. More than 75 years ago, studies in animals showed dramatic increases in bone formation using this therapy. In the late eighties, the first clinical studies using a recombinant active fragment of human parathyroid*

*hormone (PTH 1-34) have been performed and positive results obtained. During the last years, big therapeutic studies aiming at treatment of postmenopausal osteoporosis have been carried out and produced most promising results. The results of these studies and an evaluation of the probable clinical usefulness of the compound is presented in this review.*

## WIRKUNGEN VON ENDOGENEM PARATHORMON

Parathormon (PTH) wird in den Zellen der Nebenschilddrüse produziert und in enger Abhängigkeit vom Serumspiegel des ionisierten Kalziums in die Zirkulation abgegeben. Ein Abfall des Serum-Kalziums führt zu einem augenblicklichen Ansteigen der PTH-Ausschüttung aus der Nebenschilddrüse, ohne daß „second messenger“-Mechanismen zum Tragen kommen; viel mehr wird die Kalziumkonzentration durch einen auf der Oberfläche der Nebenschilddrüsenzellen befindlichen Kalzium-empfindlichen Rezeptor direkt durch die Zelle erfaßt.

PTH wirkt auf verschiedene Weise; Ziel der Wirkung ist in jedem Fall eine Anhebung des Serum-Kalzium-Spiegels. Aus der Extrazellulärflüssigkeit (ECF) des Knochens, die durch das Havers'sche Kanalsystem zirkuliert, kann recht rasch Kalzium mobilisiert werden. In der Knochen-ECF sind ca. 1–3 Gramm Kalzium in lockerer Ionenbindung gespeichert; diese können unter dem Einfluß von Parathormon sehr rasch in das Blutkompartiment übergeführt werden. Am Knochen stimuliert Parathormon die Knochenresorption, auch hier mit dem physiologischen Ziel, Kalzium freizusetzen. Da der Knochenstoffwechsel jedoch in definierten „Knochenumbaeinheiten“ (bone remodelling units = BMU) erfolgt, in

denen Knochenresorption und Knochenformation eng gekoppelt sind und sequentiell ablaufen, wurde die Steuerung dieser Umbauvorgänge durch PTH schon vor längerer Zeit untersucht. Die Überraschung war groß, als man feststellen mußte, daß die den Knochen abbauenden Osteoklasten keinerlei Rezeptoren für PTH, sondern nur für dessen physiologischen Gegenspieler, das Calcitonin, besitzen. PTH-Rezeptoren wurden dagegen in großer Dichte auf Osteoblasten, also Knochen-aufbauenden Zellen, gefunden. Es wird daher angenommen, daß der initiale Reiz für die Knochenresorption auf die Osteoklasten indirekt übermittelt wird, und zwar über bisher unbekannte second-messaging-Mechanismen; Prostaglandine der E- und F-Serien als auch Interleukin-1 wurden hier als solche second-messenger beschrieben. Auch an der Niere wirkt PTH; über eine Aktivierung der Adenylatcyclase wird vermehrt Cyclo-AMP gebildet und in weiterer Folge über mehrere Mechanismen die 1,α-Hydroxylierung von 25-OH-Vitamin D zur aktiven Form gesteigert; daraus resultiert eine vermehrte Kalzium-Resorption aus dem Darm und eine – wenn auch nur geringgradige – Erhöhung der Kalzium-Rückresorption in der Niere.

## EXOGENES PARATHORMON

Kurz nachdem im Jahr 1929 die Effekte von PTH auf den Blut-Kalzium-

Spiegel beschrieben wurden und die Funktion der Nebenschilddrüsen klar wurde [1], hatte F. Albright eine experimentelle Arbeit veröffentlicht, in der eine Erhöhung des Knochenmineralgehaltes in Ratten beschrieben wurde, die in pulsatiler Form – einmal täglich – s.c.-Injektionen mit Nebenschilddrüsenextrakt (damals hergestellt von Eli Lilly Comp.) erhielten [2]. Diese – damals sehr unerwarteten – Ergebnisse standen in drastischem Widerspruch zur eben erst gewonnenen Erkenntnis, PTH sei ein knochenresorbierendes Agens; wurde doch die massive Knochenzerstörung durch die „Osteitis fibrosa cystica“ bei lang andauernden Erhöhungen des endogenen PTH-Spiegels im Falle des primären Hyperparathyreoidismus pathophysiologisch erklärt und auch im Rahmen erster Nebenschilddrüsenoperationen erfolgreich behandelt. Die anabolen Eigenschaften von PTH wurden daher trotz der ausgezeichneten Dokumentation durch Albright und Mitarbeiter lange Zeit – eigentlich über Jahrzehnte – ignoriert.

Erst Ende der 80er-Jahre wurde von einer deutschen Gruppe unter der Leitung von Hesch die Idee wieder aufgegriffen, die beschriebenen anabolen Eigenschaften von PTH in der Behandlung der Osteoporose zu nutzen, da seit dieser Zeit ein rekombinant hergestelltes aktives PTH-Fragment (PTH 1-34) kommerziell erhältlich war. Die Studien von Hesch und Mitarbeitern sahen ebenfalls eine pulsatile Verabreichung des PTH-Fragments vor, darüber hinaus wurden aber auch antiresorptive Substanzen wie Calcitonin (sequentiell nach PTH-Gabe) oder das Bisphosphonat Etidronat in kontinuierlicher Form zusätzlich verabreicht [3, 4].

Die in den letzten Jahren bei Osteoporosepatienten erhobenen Daten mit pulsatiler rPTH (1-34) Stimulation zeigen uns die Möglichkeit auf, mit dieser Therapieform ein potentes und die Knochenformation steigerndes Agens zur Behandlung von Osteoporose zur Verfügung zu haben; die Zulassung der Verbindung für diese

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika der Studienpatientinnen (modifiziert nach [11])

	Placebo n = 448	rhPTH 20 n = 444	rhPTH 40 n = 434
Alter (Jahre)	69 ± 7	69 ± 7	70 ± 7
Jahre postmenopausal zuvor OP Therapie (%)	21 ± 8 15	21 ± 9 16	21 ± 8 13
LWS BMD (mg/cm <sup>2</sup> )	820 ± 170	820 ± 170	820 ± 170
LWS T-score	-2,6	-2,6	-2,6
Anzahl vertebraler Frakturen	2,3 ± 1,8	2,3 ± 1,8	2,3 ± 1,8

Therapie ist in Kürze durch die regulativen Behörden zu erwarten.

## WIRKMECHANISMUS

Kontinuierlich erhöhte PTH-Spiegel führen – wie schon erwähnt – zu einer Demineralisierung des Skelettsystems mit dem Auftreten von Frakturen.

Die anabole Wirkung von pulsatilem PTH wird hauptsächlich auf zellulärer Ebene vermittelt; die primäre Target-Zelle für die Wirkung ist der Osteoblast bzw. die osteoblastären Progenitor-Zellen. Unter der Therapie mit PTH wird die Zahl der aktiven Osteoblasten auf der Knochenoberfläche deutlich erhöht, dies durch eine Verstärkung der Differenzierung von osteoblastären Vorstufen, aber auch durch den Effekt der „Redifferenzierung“ von ruhenden „lining-cells“ zu wiederum aktiven Osteoblasten [5, 6]. Einzelne Berichte legen auch die Vermutung nahe, daß PTH-Therapie die *de novo*-Knochenformation auf an und für sich ruhenden Knochenoberflächen initiieren kann [7].

Histomorphometrische Beobachtungen zeigten wider Erwarten keine Verdünnung der Corticalis in langen Röhrenknochen, stattdessen wurde – in Kombination mit Östrogen – ein enormer Anstieg in Größe und Dicke teilweise neu formierter Trabekel gesehen [8, 9]. In einer Kombinationsstudie bei Frauen [10] wurde PTH pulsatil mit Calcitonin gemeinsam verabreicht, dies führte auch histomorphometrisch zu einer signifikanten Zunahme der corticalen Dicke. In diesen Studien wurde aber auch festgestellt, daß die trabekuläre Konnektivität ebenfalls deutlich zunahm, so daß aufgrund der histologischen Untersuchungen offensichtlich nicht nur eine Zunahme der Knochendichte, sondern auch eine Verbesserung der Mikroarchitektur des Knochens und damit eine Verbesserung der biomechanischen Eigenschaften angenommen werden kann.

Die Dosisfindungsstudien zeigten bei Verwendung von rPTH (1-34) den optimalen Dosisbereich zwischen 20 und 40 µg täglich s.c. Kalzium- und Vitamin D-Substitution wird nicht als Kontraindikation gesehen. Hyperkalzämische Episoden traten in den Studien nur vorübergehend auf und stellten keine massiven Probleme dar. Häufige Nebenwirkungen der PTH-Gabe sind Benommenheit und Beinkrämpfe. In einer langdauernden Toxikologiestudie an Ratten wurde allerdings eine höhere Inzidenz von Osteosarkomen unter PTH-Therapie beschrieben; allerdings waren die verwendeten Dosen deutlich höher als in den klinischen Studien. Zu diesem Punkt sind auch von der Zulassungsbehörde weitere Studien und Daten verlangt worden, um diesen besorgniserregenden Punkt definitiv zu klären; im Laufe des heurigen Jahres sollten diese Daten vorliegen.

## THERAPEUTISCHE EFFIZIENZ

In der großen Therapiestudie von Neer und Mitarbeiter [11] wurden über 1600 postmenopausale Frauen mit zumindest einer vertebralen osteoporotischen Fraktur eingeschlossen; Frauen mit anamnestischer Urolithiasis während der letzten 5 Jahre wurden von der Studie exkludiert (Details zu den Patienten siehe Tabelle 1).

Alle Frauen erhielten 1 g elementares Kalzium und 400–800 I.E. Vitamin D<sub>3</sub> täglich als Begleitmedikation. rPTH (1-34) wurde durch tägliche s.c.-Injektionen in einer Dosis von entweder 20 µg oder 40 µg selbst mittels eines Pen verabreicht. Die Serum- und Harnkonzentrationen von Kalzium wurden ständig geprüft und im Falle des Auftretens von Hyperkalzämie oder Hyperkalzurie die Dosen der Kalziumsupplementation entsprechend reduziert. Die durchschnittliche Studiendauer betrug 21 Monate.

Die Knochendichte in der LWS stieg im Beobachtungszeitraum um 9–13 % an, die Knochendichte am Schenkel-

hals im gleichen Zeitraum um 3–6 %. Während die höhere 40 µg-Dosis einen corticalen Knochenverlust am mittleren Radius in der Höhe von ca. 2 % bewirkte, konnte bei der 20 µg-Dosis keine Beeinflussung der Corticalis gefunden werden.

Die Reduktion des Frakturrisikos war hochsignifikant: die vertebrale Frakturrate konnte um etwa 70 % reduziert werden, die Frakturrate für andere, nicht-vertebrale Frakturen sank um etwa 50 % (Abb. 1,2). Wie schon erwähnt, waren Übelkeit, Benommenheit und Beinkrämpfe die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen.

Eine andere Studie [12] untersuchte die Effekte einer pulsatilen rPTH (1-34) Therapie in Kombination mit einer bereits bestehenden (mindestens 2 Jahre) HRT bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose. Die gewählte Dosis betrug 25 µg täglich durch 3 Jahre, ebenfalls mit Kalzium- und Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementation. Nach 3 Jahren wurde PTH abgesetzt, die HRT aber für ein weiteres Beobachtungsjahr beibehalten. PTH in Kombination mit HRT vermochte die Knochendichte in der LWS im Beobachtungszeitraum um 13 %, die im Schenkelhals um 4,5 % zu steigern. Die in dieser Studie ebenfalls erhobenen Knochenstoffwechsellmarker zeigten einen Anstieg bis 6 Monate, sanken dann langsam wieder ab, bis sie 30 Monate nach dem Start der PTH-Therapie wieder die Ausgangswerte erreichten.

Die Frakturinzidenz in der Kombinationsgruppe zeigte eine Reduktion um 75–100 % gegenüber der Vergleichsgruppe unter HRT. Darüber hinaus konnte in der offenen Nachbeobachtung gezeigt werden, daß die HRT imstande war, die in den 3 vorangegangenen Jahren erzielten Knochendichtezuwächse auch nach Absetzen von PTH zu halten, allerdings nicht weiter zu steigern.

Eindrucksvolle Resultate zeigte eine weitere Studie, die an postmenopausalen Frauen mit Cortison-induzierter Osteoporose durchgeführt wurde



[13]. Hier erhielten ebenfalls alle Teilnehmer eine Hormonersatztherapie und PTH 25 µg täglich, ähnlich des Protokolls der oben erwähnten Studie von Cosman und Mitarbeitern. Der Endpunkt war hier nur die Änderung der Knochenmineraldichte; Frakturen wurden leider nicht bewertet. Allerdings ist der Anstieg der Knochenmineraldichte verblüffend: so stieg in der Kombinationsgruppe die Knochendichte an der LWS um mehr als 35 % in einem Jahr (!) an, im Vergleich dazu konnte die HRT-Gruppe nur einen Zuwachs von 4 % erreichen.

## SCHLUSSFOLGERUNG

Die bislang vorliegenden Daten sind extrem vielversprechend. rPTH (1-34) könnte zukünftig eine interessante Bereicherung des therapeutischen Spektrums bei der Behandlung der Osteoporose darstellen. Das vorstellbare Anwendungsgebiet wird bei Hochrisikopatienten mit extrem niedriger Knochendichte liegen, hier wird auch die Möglichkeit einer sequentiellen Therapie – etwa mit PTH und einem Antiresorber wie einem Bisphosphonat – zu prüfen sein. Ziel wäre es, den Hochrisikopatienten rasch mit hohen Knochendichtezuwächsen aus dem potentiellen Fraktur-

bereich zu bringen, und danach den Gewinn an Knochendichte durch andere Substanzen – wie etwa Bisphosphonate – zu sichern. Ebenfalls vorstellbar sind Kombinationstherapien, wie sie ja schon von Hesch und Mitarbeitern in Basisuntersuchungen dokumentiert wurden (siehe oben). Die unterschiedlichen Angriffspunkte auf anabole und katabole Knochenumbauvorgänge könnten eine solche Therapieoption ebenfalls interessant erscheinen lassen; hier sind sicherlich noch weitere Studien nötig, um die therapeutische Effizienz solcher Modelle auch an großen Patientenkollektiven zu überprüfen.

## Literatur:

1. Collip S et al. J Biol Chem 1925; 63: 395–438.
2. Bauer W, Albright F et al. J Exp Med 1929; 49: 145–62.
3. Hesch RD et al. Increase of vertebral density by combination therapy with pulsatile 1-38hPTH and sequential addition of calcitonin nasal spray in osteoporotic patients. Calcif Tissue Int 1989; 44: 176–80.
4. Hesch RD et al. Results of a stimulatory therapy of low bone metabolism in osteoporosis with (1-38)hPTH and diphosphonate EHDP. Protocol of study I, osteoporosis trial Hannover. Klin Wochenschr 1988; 66: 976–84.
5. Schmidt IU et al. Intermittent parathyroid hormone treatment increases osteoblast number, steady state messenger ribonucleic acid levels for osteocalcin, and bone formation in tibial metaphysis of hypophysectomized female rats. Endocrinology 1995; 136: 5127–34.
6. Dobnig H et al. Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells. Endocrinology 1995; 136: 3632–8.

7. Hodsman AB et al. Early histomorphometric changes in response to parathyroid hormone therapy in osteoporosis: evidence for de novo bone formation on quiescent cancellous surfaces. Bone 1993; 14: 523–7.
8. Bradbeer JN et al. Treatment of osteoporosis with parathyroid peptide (hPTH 1-34) and oestrogen: increase in volumetric density of iliac cancellous bone may depend on reduced trabecular spacing as well as increased thickness of packets of newly formed bone. Clin Endocrinol (Oxf) 1992; 37: 282–9.
9. Dempster DW et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. J Bone Miner Res 2001; 16: 1846–53.
10. Hodsman AB et al. A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 620–8.
11. Neer RM 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.
12. Cosman F et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. J Bone Miner Res 2001; 16: 925–31.
13. Lane NE et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. J Clin Invest 1998; 102: 1627–33.

## Korrespondenzadresse:

Prim. Dr. med. Peter Bernecker  
Geriatrizentrum Baumgarten,  
1. Interne Abteilung  
A-1140 Wien, Hütteldorfer Straße 188  
e-mail:  
peter.bernecker@pbg.magwien.gv.at

Abbildung 1: Senkung des Frakturrisikos für neu aufgetretene Wirbelfrakturen unter pulsatiler rPTH (1-34) Therapie nach durchschnittlich 21 Monaten (modifiziert nach [11])

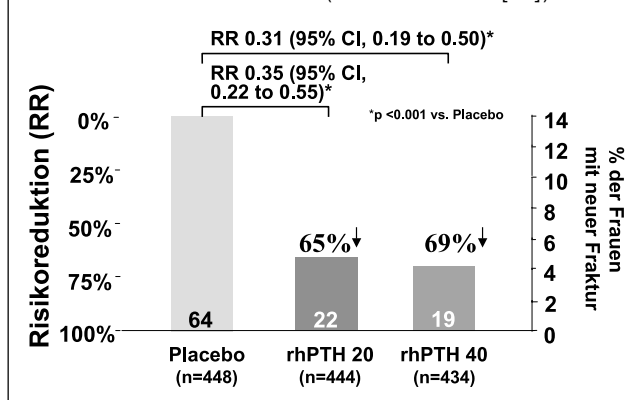
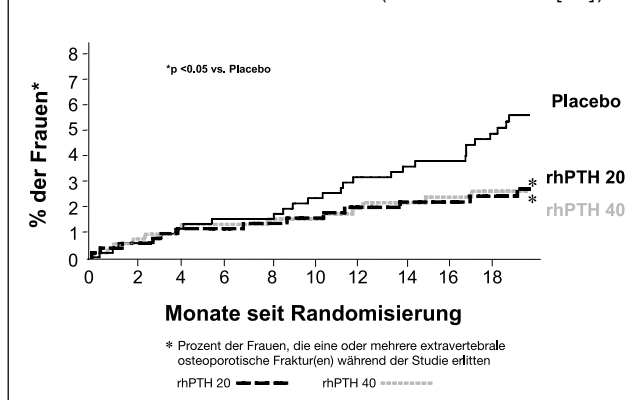


Abbildung 2: Senkung des Risikos für nicht-vertebrale Frakturen (kumulative Inzidenz) unter pulsatiler rPTH (1-34) Therapie nach durchschnittlich 21 Monaten (modifiziert nach [11])



# 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](#)