

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Kongressbericht: Osteoporose – Es
geht noch besser**

Leitner H

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2013; 20 (2), 75-76

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. G Z 0 2 Z 0 3 1 1 0 8 M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Kongressbericht: Osteoporose – Es geht noch besser

Klinische Studien zeigen, dass Zoledronat hinsichtlich der Reduktion des Frakturrisikos zu den potentesten anti-osteoporotischen Substanzen zählt. Im Rahmen des 21. Osteoporoseforums 2013 in St. Wolfgang diskutierten Experten über den Stellenwert der Zoledronsäure sowie mögliche Therapieansätze der Zukunft.

Für die Therapie der Osteoporose steht heute eine Vielzahl an Medikamenten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. „Betrachtet man die Studiendaten zu potenten Osteoporose-Therapeutika, so entsteht der Eindruck, wir haben eine Schwelle der Wirksamkeit erreicht“, sagt **Prim. Univ.-Prof. Dr. Ludwig Erlacher**, 2. Med. Abt. im SMZ Süd, Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien. Vergleicht man etwa die Frakturdaten zum monoklonalen Antikörper Denosumab mit jenen des Bisphosphonats Zoledronsäure, so zeigt sich, dass unter beiden Substanzen Reduktionen der vertebraalen Frakturraten zwischen 68 und 70 % und der Hüftfrakturaten zwischen 40 und 41 % erzielt werden können [1, 2]. „Wir sind damit sehr gut, aber geht es noch besser“, stellt Erlacher angesichts dieser Zahlen die Frage nach Optimierungsmöglichkeiten in der Osteoporose-Behandlung.



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Ludwig Erlacher

■ Reduktion der Mortalität

„Die HORIZON-Studie [2] hat uns beeindruckend gezeigt, wozu ein Therapeutikum wie Zoledronat 5 mg einmal jährlich hinsichtlich der Reduktion des Frakturrisikos in der Lage ist“, so **Univ.-Prof. Dr. Hans-Peter Dimai**, Univ.-Klinik f. Innere Medizin, Graz. Hinsichtlich der relativen Reduktion des Frakturrisikos ist Zoledronat vergleichbar mit anderen Osteoporose-Medikamenten, wobei jede Substanz allerdings auch Alleinstellungsmerkmale aufweist. So ist Zoledronat bislang die einzige Substanz, die in einer adäquat designten Studie, dem HORIZON-RFT („Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid 5 mg Once Yearly – Recurrent Fracture Trial“), hinsichtlich ihres Effektes bei Personen untersucht wurde, die bereits eine Hüftfraktur erlitten hatten [3]. „Dass sich das Frakturrisiko bei diesen Patienten mit enorm hohem Risiko signifikant senken lässt, ist von hoher klinischer Relevanz, da gerade jene Patienten, die bereits eine Hüftfraktur erlitten haben, ein vielfach erhöhtes Risiko für jegliche weitere Form einer osteoporotischen Fraktur haben“, betont Dimai. Darüber hinaus konnte im HORIZON-RFT der Nachweis erbracht werden, dass in diesem Patientenkollektiv durch Zoledronat 5 mg einmal jährlich die Mortalität über einen Zeitraum von 3 Jahren im Vergleich zu Placebo um 28 % signifikant gesenkt werden kann ($p = 0,01$).



Univ.-Prof.
Dr. Hans-Peter Dimai

■ Osteoporose des Mannes

Osteoporose wird häufig als Erkrankung der postmenopausalen Frau angesehen. So liegt das Risiko, eine osteoporosebedingte Fraktur zu erleiden, bei Frauen über dem 50. Lebensjahr bei 46,4 %. Männer dieser Altersgruppe weisen ein Lebenszeit-Frakturrisiko von nicht zu vernachlässigenden 22,4 % auf (schwedische Daten) [4], wobei diese Frakturen mit einer deutlich höheren Mortalität assoziiert sind als beim weiblichen Geschlecht [5].

Studien mit adäquatem Design und ausreichender Teilnehmerzahl betreffs der Wirksamkeit von Osteoporose-Therapien beim Mann sind rar. Eine Ausnahme stellt hier eine 2012 publizierte Studie dar, in der an 1199 Männer untersucht worden war, ob Zoledronat 5 mg das Frakturrisiko beim männlichen Geschlecht signifikant reduzieren kann [6]. Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 50 und 85 Jahren, ein T-Score $\leq -1,5$ sowie das Vorliegen von 1–3 milden bis moderaten Wirbelkörper-Frakturen beziehungsweise ein T-Score $\leq -2,5$, wenn keine Frakturen bestanden. Milde vertebraale Fraktur bedeutet definitionsgemäß eine Höhenabnahme des Wirbelkörpers zwischen 20 und 25 %, eine moderate Wirbelkörperfraktur liegt bei einem Höhenverlust von 25–40 % vor [7].

Die Auswertung der Daten hat ergeben, dass, ähnlich wie bei weiblichen Osteoporosepatienten, Zoledronat 5 mg einmal jährlich sowohl Frakturaten als auch Surrogatparameter positiv beeinflusst. So erreichte etwa der Resorptionsmarker β -CTX 3 Monate nach Zoledronatgabe mit einem Minus von 69,8 % vom Ausgangswert seinen tiefsten Wert, stieg dann bis zur zweiten Applikation auf –47,9 % vom Ausgangswert an, um weitere 3 Monate nach Verabreichung wieder an seinem Tiefstpunkt anzukommen. Ein ähnliches Bild zeigt der Formationsmarker Serum-PINP. „Erwartungsgemäß steigt innerhalb von 2 Jahren auch die Knochenmineraldichte“, berichtet Dimai. Die Ergebnisse hinsichtlich der Surrogatparameter spiegeln sich auch in den Frakturdaten wider. Auch bei einem männlichen Kollektiv war Zoledronat 5 mg in der Lage, das relative Risiko für vertebraale Frakturen über 24 Monate im Vergleich zu Placebo um 67 % zu senken ($p = 0,002$).

■ Wirksam über 6 Jahre

„Für den klinischen Alltag ist es wichtig, etwas über die Langzeitanwendbarkeit eines Produktes zu wissen“, fordert Dimai. Für Zoledronat liegen seit vergangenem Jahr die Daten einer Extensionsstudie der HORIZON-Studie vor [8]. Dabei wurden Patienten aus dem Verum-Arm der HORIZON-Studie randomisiert und erhielten für weitere 3 Jahre entweder Placebo oder Zoledronat 5 mg. Es konnte gezeigt werden, dass die Knochenmineraldichte (KMD) bei jenen Patienten, die über den gesamten Zeitraum mit Zoledronat behandelt worden waren, auch in den Jahren 4–6 noch weiter anstieg. Bei jenen Patienten, die in der Extensionsphase nur noch Placebo erhalten hat-

ten, nahm die KMD bereits im ersten Jahr nach der Umstellung geringfügig ab, wobei sie sich auf einem Niveau einpendelte, das weit über dem Ausgangswert lag.

Besonders erfreut zeigt sich Dimai, dass die Reduktion des vertebralen Frakturrisikos durch Zoledronsäure auch über den langen Zeitraum von 6 Jahren aufrecht erhalten blieb. Bezüglich der KMD war die Reaktion nicht ganz so deutlich. Ab etwa dem 4. Jahr der Therapie blieb die KMD am Schenkelhals unverändert. „Das Frakturrisiko für nichtvertebrale Frakturen bleibt jedoch auch in den Jahren 4–6 im Wesentlichen unverändert“, berichtet Dimai.

Von besonderem Interesse ist laut Dimai eine Publikation, in der die gepoolten Daten von Studienteilnehmern der Zulassungsstudie (HORIZON-PTF) und der HORIZON-RFT analysiert worden waren, die nur eine einzige Infusion von Zoledronat 5 mg erhalten hatten [9]. Dabei zeigte sich auch nach 3 Jahren ein signifikant höherer KMD-Wert als in der Placebogruppe. Dimai: „Bemerkenswert ist, dass eine einzige Infusion mit Zoledronat zu einer hochsignifikanten Abnahme der Frakturzinzidenz für alle klinischen Frakturen nach einem, zwei und auch noch nach drei Jahren führt.“

Der Vergleich verfügbarer Substanzen zur Behandlung der Osteoporose zeigt, dass sich Zoledronat mit Denosumab, Ibandronat und Teriparatid in einer Spitzengruppe findet, die das Risiko für vertebrale Frakturen in einem Ausmaß von 62–70 % reduziert [10]. „Es hat den Anschein, als hätten wir damit einen Plafond erreicht. Mehr und besser geht nicht“, so Dimai. Allerdings ist eine Reihe neuer Substanzen wie etwa ein Antikörper gegen Sclerostin oder einer gegen Dickkopf-1 (Dkk-1) in Entwicklung, die möglicherweise noch bessere Therapieoptionen als die bisher verfügbaren darstellen werden.

■ Komplexe Regulation

Knochen ist ein lebendes Gewebe, das sich in einem ständigen Umbauprozess befindet. Dieser spielt sich im Rahmen der „basic multicellular unit“ ab, in der Osteoblasten für den Knochenauf- und Osteoklasten für den Knochenabbau verantwortlich sind, wobei komplexe Regulationsvorgänge für die nötige Balance sorgen. „Die Kommunikation zwischen Osteoblasten und Osteoklasten erfolgt dabei über die Freisetzung von TGF- β 1 aus der Knochenmatrix, und andererseits gibt es eine direkte Zell-Zell-Interaktion über Rezeptor und Ligand“, erklärt Prof. Reinhard Gruber, Leiter des Labors für Orale Zellbiologie, Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern (CH). Darüber hinaus spielen parakrine Faktoren sowie Veränderungen der Oberfläche eine Rolle.



Prof. Reinhard Gruber

„Zoledronat ist derzeit das potenteste Bisphosphonat bezogen auf deren Bindung an Hydroxylapatit und deren Hemmung der Farnesyl-Pyrophosphat-Synthetase“, so Gruber. Im Knochenumbau kommt es durch Zoledronat zu einer Verlangsamung, wobei die in den Umbauzonen verbleibenden Osteoblasten weiter aktiv sind – trotz der starken Hemmung der Aktivität und Lebensdauer der Osteoklasten. Darüber hinaus sind Bisphosphonate in der Lage, die Lebensdauer von Osteozyten zu verlängern [11–13].

Neue – noch experimentelle – Therapieansätze in der Osteologie befassen sich etwa mit der Blockade von Cathepsin K, wodurch die Resorptionsfähigkeit des Osteoklasten reduziert wird, oder mit der Hemmung von Sclerostin, das von den Osteozyten produziert wird, wodurch die Knochenneubildung gefördert wird [14].

Quelle: Novartis Satellitensymposium im Rahmen der 21. Osteoporosetagung, 26. April 2013, St. Wolfgang

Autor: Mag. Harald Leitner

Literatur:

- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al.; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–65.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al.; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–22.
- Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al.; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357: 1799–809.
- Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16 (Suppl 2): S3–S7.
- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353: 878–82.
- Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1714–23.
- Initiative Arznei & Vernunft. Osteoporose. 3. Aufl. Mai 2010.
- Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012; 27: 243–54.
- Reid IR, Black DM, Eastell R, et al.; HORIZON Pivotal Fracture Trial and HORIZON Recurrent Fracture Trial Steering Committees. Reduction in the risk of clinical fractures after a single dose of zoledronic acid 5 milligrams. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 557–63.
- Reginster JY. Antifracture efficacy of currently available therapies for postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 2011; 71: 65–78.
- Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006; 38: 617–27.
- Bellido T, Plotkin LL. Novel actions of bisphosphonates in bone: preservation of osteoblast and osteocyte viability. *Bone* 2001; 49: 50–5.
- Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296: 235–42.
- Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011; 377: 1276–87.

Weitere Informationen:

Novartis Pharma GmbH
A-1020 Wien, Stella-Klein-Loew-Weg 17
Internet: www.novartis.com

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](#)