

Journal für

Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen

**Osteoporosetherapie und
Knochenmineralisation // Therapy of
Osteoporosis and Bone
Mineralization**

Roschger P, Misof BM, Klaushofer K
*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*
2016; 23 (3), 94-99

Homepage:

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

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031108M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

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



Osteoporosetherapie und Knochenmineralisation

P. Roschger, B. M. Misof, K. Klaushofer

Kurzfassung: Der ständige An- und Abbau von Knochenmatrix durch Knochenzellen (die Umbaurate) und der zeitliche Verlauf der Mineralisation im neu gebildeten Gewebe (Mineralisationskinetik) bewirken eine gewisse Heterogenität der Mineralisierung im Knochenmaterial. Eine Möglichkeit, dieses Mineralisationsmuster zu quantifizieren, ist die Bestimmung der Knochenmineralisationsdichteverteilung (BMDD), die den Grad und die Verteilung der vorkommenden Kalziumkonzentrationen angibt. Anhand von Untersuchungen von Beckenkammbiopsien konnte gezeigt werden, dass es bei antiresorptiver Behandlung gemeinsam mit der Reduktion der Umbaurate zu einem Anstieg im Grad und zu einer Reduktion der Heterogenität der Mineralisierung kommt (Verschiebung zu höheren Kalziumkonzentrationen und Verschmälerung der BMDD). Umgekehrt wird bei anaboler Therapie die BMDD zu niedrigeren Kalziumkonzentrationen hin verschoben und verbreitert. Die Bestimmung der BMDD in Beckenkammbiopsien ist nicht nur wichtig im Hinblick auf das Monitoring und die Sicherheit der

Therapie, sondern trägt zum Verständnis der Wirkmechanismen der unterschiedlichen Therapien bei. Vor allem ist die Information über Änderungen im Grad der Mineralisierung wichtig für die Interpretation von Änderungen der mit DEXA gemessenen Knochendichte.

Schlüsselwörter: Knochenmineralisationsdichteverteilung (BMDD), antiresorptive Therapie, Bisphosphonate, anabole Therapie, Therapie mit Parathormon

Abstract: Therapy of Osteoporosis and Bone Mineralization. The ongoing resorption and subsequent formation of bone based on the activity of the bone cells (the bone turnover) and the time course of mineral accumulation in the newly formed matrix (the mineralization kinetics) are causing a specific heterogeneity of bone matrix mineralization. The assessment of the bone mineralization density distribution (BMDD), which is revealing the degree and the distribution of the calcium concentrations, is one technique to quantify this mineralization pattern. Based

on the analysis of transiliac bone biopsy samples, it was shown that the reduction of bone turnover after antiresorptive therapy was associated with an increase in the degree (shift of the BMDD peak to higher calcium concentrations) and a reduction in the heterogeneity of mineralization (narrowing of the BMDD peak) in the bone matrix. Vice versa, after anabolic therapy the BMDD peak was shifted to lower calcium concentrations and got broader. The measurement of the BMDD in transiliac biopsy samples is not only important for the monitoring and safety aspects of therapies but it is essentially contributing to the understanding of the mechanisms of action of different therapies. In particular, changes in BMDD are an important information for the interpretation of changes in bone mineral density (by DEXA) during therapies. **J Miner Stoffwech Muskuloskelet Erkrank 2016; 23 (3): 94–9.**

Key words: bone mineralization density distribution (BMDD), antiresorptive therapy, bisphosphonate, anabolic therapy, parathyroid hormone treatment

● Einleitung

Typische Merkmale für das Auftreten von osteoporotischen Frakturen sind der Verlust von Knochenmasse, Änderungen in der Knochen-Mikroarchitektur (z. B. Verschlechterung des Vernetzungsgrades der Trabekel und Zunahme der Porosität im kortikalen/kompakten Knochen) sowie die Verminderung der Knochenmaterialqualität [1]. Zu letzterer zählt der Grad der Knochenmatrixmineralisation, der ein wichtiger Faktor für die mechanischen Eigenschaften des Knochenmaterials ist: Je höher der Mineralisationsgrad, desto steifer und härter ist das Knochenmaterial und *vice versa* [2, 3]. Um das Knochenmaterial selbst untersuchen zu können, ist eine Knochenbiopsie erforderlich. Die Beckenkammbiopsie-Probe, wie sie standardmäßig für die pathohistologische Untersuchung des Knochengewebes entnommen wird, ist dafür bestens geeignet. In diesem Übersichtsartikel beschreiben wir daher vor allem Ergebnisse aus klinischen Studien, bei denen anhand von Knochenbiopsien die Wirksamkeit und die Sicherheit von Os-

teoporose-Medikamenten überprüft wurden. Die Veränderungen im Mineralisationsgrad bzw. -muster der Knochenmatrix wurden dabei zusätzlich zur histologischen und histomorphometrischen Untersuchung gemessen.

● Mineralisationsmuster der Knochenmatrix

Durch die Aktivität der Knochenzellen ist der Knochen einem ständigen Umbau unterworfen. Knochenmaterial (Mineral und Kollagen) wird von Osteoklasten abgebaut (resorbiert) und neues Knochenmaterial anschließend von Osteoblasten angebaut. Man spricht von Remodelling, wenn die Abbaustelle (Resorptionslakuone) einfach durch neues Material wieder aufgefüllt wird. Im Gegensatz dazu heißt es Modelling, wenn Abbauort und Anbauort verschieden sind. Durch An- und Abbau kann der Knochen seine Struktur ändern und sich den mechanischen Erfordernissen anpassen. Hier sei erwähnt, dass bei der Osteoporose in jedem Remodelling-Zyklus (Abbau und Anbau) die Bilanz zwischen abgebauter und angebaute Knochenmenge negativ ist [4, 5]. Dadurch nimmt das Knochenvolumen im Patienten ständig ab. Generell bauen die Osteoblasten koordiniert im Verband Knochenmatrix-Pakete an. Nach ungefähr 15 Tagen Reifungszeit startet die Mineralisierung dieser Matrix [6]. In der primären Mineralisierungsphase steigt der Mineralgehalt rasch innerhalb von etwa 5 Tagen auf 70 % der voll mineralisierten Knochenmatrix an [7]. An-

Eingelangt am 29. Jänner 2016; angenommen am 9. Februar 2016; Pre-Publishing Online am 3. März 2016

Aus dem Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie im Hanusch-Krankenhaus der WGKK und Unfallkrankenhaus Meidling der AUVA, 1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien

Korrespondenzadresse: Assoc. Prof. Paul Roschger, PhD, Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie im Hanusch-Krankenhaus der WGKK und Unfallkrankenhaus Meidling der AUVA, 1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, A-1140 Wien, Heinrich-Collin-Straße 30; E-Mail: paul.roschger@osteologie.at

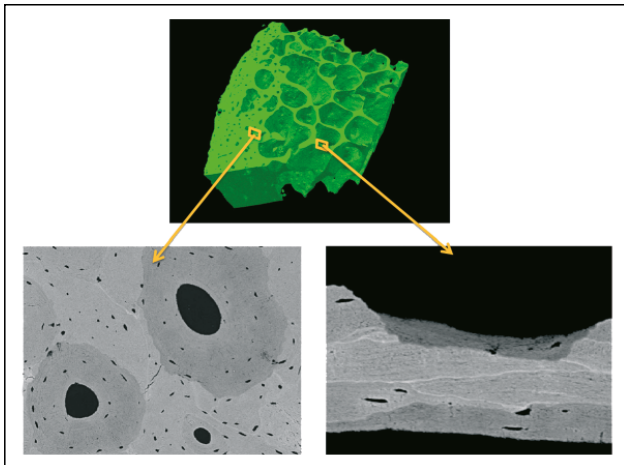


Abbildung 1: Rückstreuerelektronen-Abbildungen aus dem Bereich des Kortex (kortikaler/kompakter Knochen) und der Spongiosa (trabekulärer Knochen). Unterschiedliche Pixel-Grauwerte spiegeln einen unterschiedlichen Mineralgehalt wider (helle Grauwerte eine höhere Mineralisation, dunkle eine niedrigere Mineralisation). Die Abbildung zeigt die Heterogenität der Mineralisierung des Knochenmaterials: Knochenpakete mit unterschiedlicher Kalziumkonzentration sind zu erkennen.

schließlich nimmt der Mineralgehalt der Matrix nur langsam zu (sekundäre Mineralisation) und es dauert Monate bis Jahre, bis der Plateauwert (100 %) erreicht wird [8, 9]. Diese sog. Mineralisationskinetik bewirkt wesentlich, dass das Knochenmaterial kein homogenes Material ist, sondern sich aus unterschiedlich mineralisierten Knochenpaketen (dem jeweiligen Gewebealter entsprechend) zusammensetzt (Abb. 1).

Messung des Mineralisationsmusters

Zur Messung der Knochenmineralisation kamen bisher im Wesentlichen 4 verschiedene Methoden zum Einsatz: Mikroradiographie [10, 11], Mikrocomputertomographie am Synchrotron (SR- μ CT) [12, 13] (diese beiden Methoden beruhen auf der Absorption von Röntgenstrahlen durch das Knochenmineral); Vibrations- (Raman- und Fourier-Transform-Infrarot-) Spektroskopie (basierend auf Messungen der spektralen Intensitäten von Vibrationsbanden des Phosphatmoleküls und der Amid-Bindungen in Proteinen) [14]; quantitative Rückstreuerelektronen-Abbildung (qBEI = „quantitative backscatter electron imaging“ [15–19]) (beruhend darauf, dass die Intensität der rückgestreuten Elektronen im Rasterelektronenmikroskop von der Atomzahl/Ordnungszahl (Z) des Probenmaterials direkt proportional abhängt).

Da der überwiegende Anteil der Knochenmineralisation-Untersuchungen an Proben von Osteoporose-Patienten mittels der qBEI-Methode durchgeführt wurde, wird diese Methode hier kurz beschrieben. Der Pixel-Grauwert im qBEI-Bild spiegelt den lokalen Anteil an Kalzium im Material wider (je heller der Pixel-Grauwert, desto höher die Kalziumkonzentration; Abb. 2). Von den qBEI-Abbildungen der gesamten Knochenprobe (Längsschnitt durch den Biopsiezylinder) wird die Häufigkeitsverteilung der Pixel mit einem bestimmten Grauwert (Kalziumkonzentration in Gewichtsprozent) ermittelt. Diese Häufigkeitsverteilungskurve der Kalziumkonzentration des Knochenmaterials wurde von uns als „bone mineraliza-

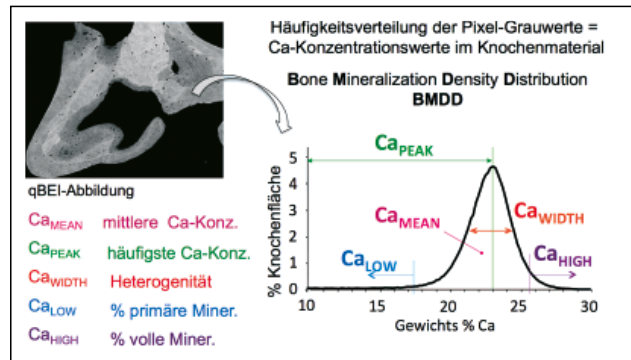


Abbildung 2: Methode der Bildauswertung bei quantitativer Rückstreuerelektronen-Analyse (qBEI). Aus der Häufigkeitsverteilung der Kalziumkonzentrationen (BMDD) werden die BMDD-Parameter Ca_{MEAN} , Ca_{PEAK} , Ca_{WIDTH} , Ca_{LOW} und Ca_{HIGH} berechnet. Diese ermöglichen den statistischen Vergleich verschiedener BMDD-Kurven.

tion density distribution“ (BMDD) bezeichnet. Um BMDD-Kurven statistisch vergleichen zu können, wurden 5 charakteristische BMDD-Parameter daraus ermittelt (Abb. 2)

Interpretation des Mineralisationsmusters

Das Mineralisationsmuster des Knochenmaterials, wie es durch die BMDD-Kurve charakterisiert wird, entsteht im Wesentlichen durch 2 Prozesse, wie es durch Computer-Modelling [20] demonstriert werden konnte (Abb. 3):

(a) Durch die Mineralisationskinetik der Knochenmatrix (Osteoid) selbst (gemeint ist darunter der zeitliche Verlauf des Mineralgehalts in einem Knochenmatrix-Volumenelement). Je schneller und höher die Matrix mineralisiert, desto stärker verschiebt sich die BMDD-Kurve (Ca_{PEAK}) zu höheren Mineralisationswerten hin und *vice versa*.

(b) Durch den Knochenumbau (Knochenumbaurate, „bone turnover rate“) wird das mittlere Gewebealter bestimmt. Je höher die Knochenumbaurate ist, desto mehr junge, niedrig mi-

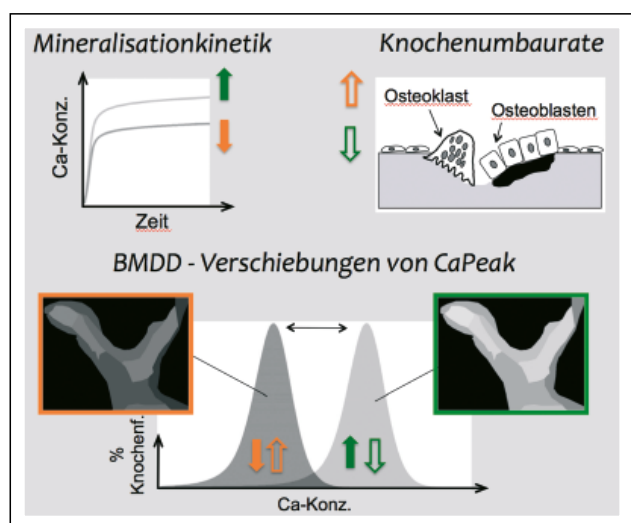


Abbildung 3: Verschiebung des Mineralisationsmusters (BMDD) zu niedrigeren oder höheren Matrixmineralisationswerten: Die Mineralisationskinetik und die Knochenumbaurate bestimmen die Lage des Modalwerts Ca_{PEAK} (am häufigsten vorkommende Ca-Konzentration). Ein langsamerer Anstieg zu einem niedrigeren Ca-Plateauwert und/oder eine erhöhte Knochenumbaurate führen zu einem niedrigeren Ca_{PEAK} -Wert und *vice versa*.

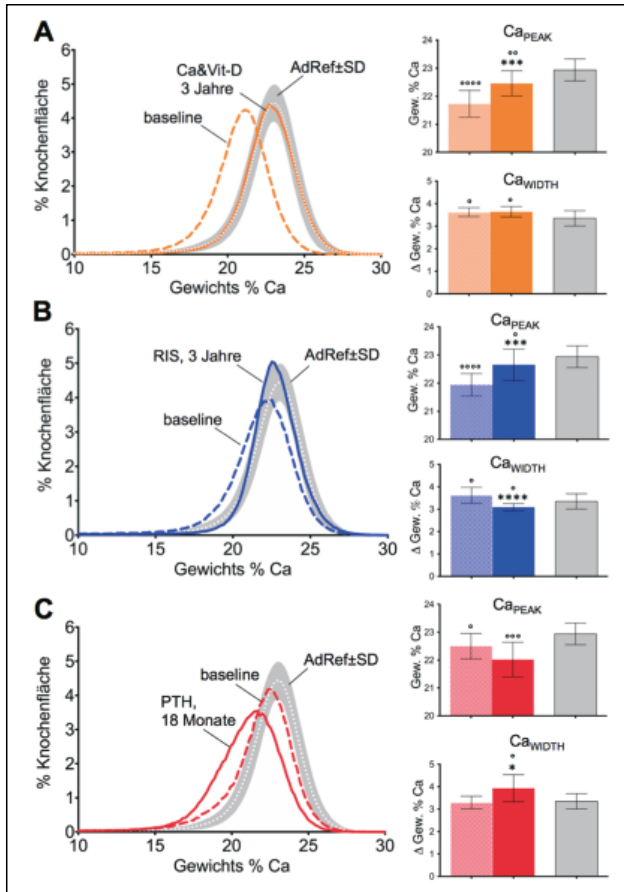


Abbildung 4: Typische Veränderungen der BMDD von Osteoporose-Patienten bei verschiedenen Therapieformen. Einzelne Beispiele von BMDD-Kurven (Zweifach-Biopsie vor und nach der Behandlung) und die entsprechenden statistischen Ergebnisse der Patientengruppen werden gezeigt. **(A)** Kalzium und Vitamin D (Ca&Vit-D): Die Behandlung bewirkt eine Erhöhung von Ca_{Peak} (Verschiebung der Mineralisation in den Normbereich [AdRef]), führt aber zu keiner Veränderung in Ca_{Width} . **(B)** Alendronat in Kombination mit Ca&Vit-D: Die Behandlung bewirkt eine Erhöhung von Ca_{Peak} (Verschiebung der Mineralisation in den Normbereich) und eine deutliche Reduzierung von Ca_{Width} (Verschmälerung der BMDD-Kurve). **(C)** PTH 1-34 (Teriparatid): Die PTH-Behandlung wurde an männlichen Patienten mit idiopathischer Osteoporose mit niedriger Knochenumbaurate durchgeführt. Die Reduzierung von Ca_{Peak} (Verschiebung der Mineralisation zu niedrigeren Werten) und die gleichzeitige Erhöhung von Ca_{Width} (Verbreiterung der BMDD-Kurve) sind zu sehen. Balken-Diagramm: Mittelwerte \pm SD, * $p < 0,5$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ versus Baseline; * $p < 0,5$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ versus Referenzdaten.

neralisierte Knochenpakete sind vorhanden, und die Peak-Position (Ca_{Peak}) der BMDD-Kurve verschiebt sich nach links zu niedrigeren Mineralisationswerten. Umgekehrt, je niedriger die Knochenumbaurate ist, desto länger haben die Knochenpakete Zeit für die sekundäre Mineralisation und die BMDD-Kurve verschiebt sich zu höheren Mineralisationswerten [18].

Weiters konnte das Modelling am Computer auch zeigen, dass sich die Peak-Breite der BMDD-Kurven (Ca_{Width} , ein Indikator wie homogen oder heterogen die Knochenmatrix mineralisiert ist) ändert, wenn es zu einer Änderung der Knochenumbaurate kommt [21]. Hier handelt es sich um ein dynamisches Verhalten der BMDD. Immer dann, wenn die Knochenumbaurate höher wird, kommt es zu größeren Ca_{Width} -Werten,

und wenn sie niedriger wird, kommt es zu kleineren Ca_{Width} -Werten.

● Änderungen des Mineralisationsmuster bei Osteoporosetherapien

Bei der Untersuchung von trabekulärem Knochen knochen-gesunder Erwachsener (Nekropsien) hat sich gezeigt, dass die BMDD-Kurven nur relativ wenig variieren, obwohl sich der Altersbereich von 25–95 Jahre erstreckte, Männer und Frauen unterschiedlicher Ethnizität im Kollektiv enthalten waren und auch verschiedene Skelettorte (Beckenkamm, Wirbelkörper, Schenkelhals, -kopf und Kniescheibe) untersucht wurden [22]. Die BMDD-Mittelwertkurve \pm Standardabweichung (Abb. 4a) aus diesem Kollektiv konnte daher als normative Referenzkurve von gesunden Erwachsenen für die qBEI/BMDD-Untersuchungen eingeführt werden [22].

In den meisten Fällen von Osteoporose zeigt das Mineralisationsmuster eine deutlich niedrigere Knochenmatrixmineralisation (Verschiebung der BMDD/ Ca_{Peak} nach links) und auch eine erhöhte Heterogenität in der Matrixmineralisation (breiteres Ca_{Width}) gegenüber der Referenz-BMDD [23] (Abb. 4a, b). Dies ist ein Zeichen dafür, dass es sich um eine Osteoporose mit erhöhter Knochenumbaurate handelt.

Kalzium- und Vitamin-D-Supplemente

Kalzium- und Vitamin-D-Supplemente gelten als Basis in der Osteoporosebehandlung und werden in der Regel zusammen mit dem eigentlichen Osteoporosemedikament verabreicht. Die meisten klinischen Studien beziehen sich daher auf eine Placebogruppe, die ebenfalls schon mit Kalzium und Vitamin D behandelt wurde. Das heißt, in diesen Studien kann der Effekt auf die BMDD von Kalzium und Vitamin D und dem eigentlichen Medikament nicht getrennt beobachtet werden. In der Dreifach-Biopsie-Studie mit 0, 3 und 5 Jahren Risendronat-Behandlung (VERT-NA Study) gab es jedoch auch eine Baseline-Gruppe ohne vorherige Kalzium- und Vitamin-D-Behandlung. Interessanterweise hat in dieser Gruppe allein die Behandlung mit Kalzium und Vitamin D die BMDD zu höheren Mineralisationswerten in Richtung zu Normalwerten verschoben, die Heterogenität der Mineralisierung blieb dabei unverändert (Abb. 4) [24]. Dieser Effekt war umso stärker, je größer die Abweichung der BMDD vom Normalen vor der Behandlung war [25].

Antiresorptive/antikatabole Therapien

Die Gabe von antiresorptiven Medikamenten ist die am häufigsten angewandte Therapie bei Osteoporose. Die Knochenresorption wird bei diesem therapeutischen Ansatz deutlich vermindert und dadurch der fortschreitende Knochenverlust gebremst bzw. gestoppt [26]. Da aber im Remodelling-Zyklus die Tätigkeit der Osteoklasten mit derjenigen der Osteoblasten, den knochenaufbauenden Zellen, positiv gekoppelt ist, bewirkt die Behandlung auch eine Reduktion von Knochenneubildung bzw. der Knochenumbaurate („bone turnover rate“). Damit kommt es neben der rein antiresorptiven auch zu einer antikatabolen Wirkung bei diesem Therapieansatz, wie in der Wirkung auf die BMDD zu beobachten ist.

Zu den antiresorptiven Therapien gehört auch die Behandlung mit Hormonersatz wie mit Östrogenen oder Raloxifen (einem selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulator), die die Abnahme von Östrogen im Serumspiegel nach der Menopause, einer Ursache für die erhöhte Knochenumbaurate, kompensieren sollen. Weitaus häufiger eingesetzt in der antiresorptiven Therapie werden aber die Bisphosphonate (BP) wie Alendronat, Risedronat, Ibandronat und Zoledronat. Therapeutische Dosen von BP reduzieren rasch (innerhalb von Wochen) die Knochenresorption und den Knochenanbau im Patienten, wie es durch Serummarker angezeigt wird. Charakteristisch für die BP ist es weiter, dass sie sich auch in die Knochenmatrix einlagern, besonders dort, wo der Knochen neu angebaut wird. Wenn dieses Knochenmaterial später resorbiert wird, werden die BP wieder freigesetzt (es kommt zu einem „Recycling“). Dies erklärt, warum nach Langzeittherapien (3–5 Jahre) mit nachfolgender Pause von BP-Behandlung die antiresorptive Wirkung (niedrige Knochenumbaurate-Werte) über Jahre noch vorhanden bleibt [27].

Strontiumranelat ist ein Osteoporose-Medikament, dem gleichzeitig eine sowohl antiresorptive als auch anabole Wirkung nachgesagt wird. Neuere Untersuchungen konnten vor allem die antiresorptive Wirkung nachweisen [28]. Unter der therapeutischen Dosierung von Strontiumranelat kommt es zum Einbau von 5 % Strontium anstelle von Kalzium-Atomen in das Knochenmineral. Dies geschieht vorwiegend im Knochen, der während der Therapie neu gebildet wird [29, 30]. Strontium hat ungefähr das doppelte Atomgewicht wie Kalzium (87,62 versus 40,08) und absorbiert daher Röntgenstrahlen stärker als Kalzium. Das hat zur Folge, dass die Knochendichtewerte in der DEXA-Messung alleine schon durch einen normalen Knochenanbau ansteigen, ohne dass sich dabei das Knochenvolumen unter Therapie erhöhen muss [31].

Eine neue Generation von antiresorptiven Therapien auf Basis von Antikörpern ist bereits in Anwendung bzw. in der klinischen Erprobungsphase. Dazu zählt der Antikörper gegen RANK-Ligand, der verhindert, dass der RANK-Ligand an den RANK-Rezeptor der Osteoklasten binden kann, wodurch es zu einer Blockierung der Osteoklastenaktivität und -entwicklung kommt (z. B. Denosumab) [26]. Alternative ist ein Antikörper gegen das Enzym Kathepsin K (Odanacatib), das die Aktivität dieses Enzyms hemmt und verhindert, dass der Osteoklast das Kollagen der Knochenmatrix resorbieren kann [32]. Zur Wirkung dieser Therapie auf die BMDD gibt es vorerst nur Tierstudien [33].

Knochenmineralisationsmuster in Patienten mit antiresorptiver Behandlung zeigen alle typische Veränderungen, die durch die Reduktion der Knochenumbaurate zustande kommen (Abb. 4b): (a) eine signifikante Verschmälerung der BMDD-Kurve (Reduktion von Ca_{width}), die anzeigt, dass die Heterogenität in der Mineralisation verringert wird; (b) eine Peak-Verschiebung zu höheren Mineralisationswerten (Ca_{peak} nach rechts; Abb. 4b). Da, wie erwähnt, die unbehandelte Osteoporose meist mit einer niedrigen Matrixmineralisation assoziiert ist, bewirkt diese Veränderung durch die Behandlung in der Regel eine Verschiebung in Richtung Normalisierung der Matrixmineralisation [12, 23, 24]. Je höher die Abweichung vom Normalwert vor der Behandlung war, desto stärker ist der Be-

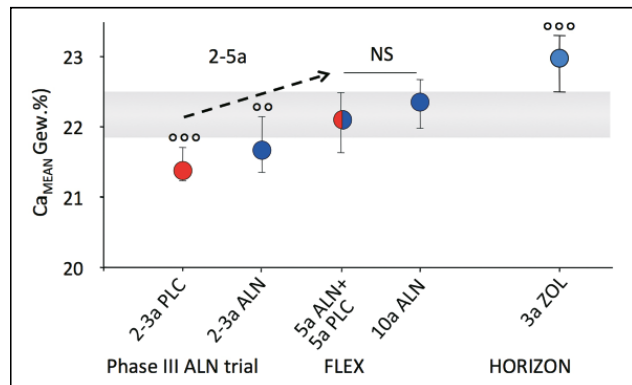


Abbildung 5: Veränderung des mittleren Mineralgehalts (Ca_{Mean}) mit fortschreitender Dauer der Behandlung im Fall von Alendronat von 2–10 Jahren (Daten aus unterschiedlichen Studien). PLC: Placebo; ALN: Alendronat; ZOL: Zoledronat; graues Band: Referenzbereich (Mittelwert \pm SD). Nach anfänglichem Anstieg von Ca_{Mean} gibt es nach 5 Jahren Alendronat-Behandlung keinen weiteren Anstieg mehr. Es kommt dabei auch zu keiner Hypermineralisation. Im Vergleich dazu liegen die Ca_{Mean} -Werte nach 3 Jahren Zoledronat höher als normal.

handlungseffekt [25, 35]. Es kommt im Allgemeinen (auch nach Langzeit-Behandlung) zu keiner Hypermineralisierung [27] (Abb. 5). Eine Ausnahme bildet Zoledronat; hier wurde nach 3 Jahren Behandlungsdauer eine Matrixmineralisation gemessen, die über dem Normbereich lag (Abb. 5) [36]. Dazu gibt es Hinweise, dass Zoledronat möglicherweise nicht nur auf die Knochenumbaurate, sondern auch auf die Matrix bzw. die Mineralisationskinetik einwirkt [37]. Wie sich die BMDD in einem längeren Behandlungszeitraum (über 3 Jahre hinausgehend) weiter entwickelt, wurde noch nicht gemessen.

Anabole Therapien

Bei anabolen Therapien kommt es zu einer stark positiven Bilanz zwischen Knochenanbau und -abbau am Remodelling-Ort bzw. zu vermehrtem Knochenanbau direkt auf den Trabekeloberflächen ohne vorhergehende Resorption, was zu einer Erhöhung des Knochenvolumens führt.

Eine der ersten anabolen Therapien war jene mit Natrium-Fluorid (NaF). Obwohl es bei dieser Behandlung zu einem starken Anstieg der mit DEXA gemessenen Knochenmasse z. B. in der Lendenwirbelsäule kam, konnte keine Reduktion der Wirbelkörperfrakturen festgestellt werden [38, 39]. Untersuchungen von Knochenbiopsien zeigten, dass es zu gravierenden Veränderungen in der Materialqualität des vermehrt neu gebildeten Knochens kam [40]. Die Knochenmatrix wies Merkmale einer Fluorose auf. Sie zeigte viele Mineralisationsdefekte und eine hohe Heterogenität in der Matrixmineralisation. Sehr hoch mineralisierte Bereiche wechselten sich mit nieder mineralisierten Bereichen ab. Insgesamt zeigte das Mineralisationsmuster eine Hypermineralisierung an. Untersuchungen der Nano-Struktur des Knochenmaterials ergaben, dass Fluor in das Knochenmineral eingebaut wurde und es zur Bildung von abnorm großen Kristallen kam [41]. Diese Ergebnisse aus den Materialuntersuchungen führten dazu, dass diese Therapieform überdacht wurde und derzeit nicht mehr angewendet wird.

Zurzeit gibt es nur eine zugelassene anabole Behandlungsform, die intermittierende (täglich, subkutan verabreichte)

Behandlung mit Parathormon in der Form von 1-84 oder 1-34 (Teriparatid). Diese Behandlung ist auf 24 Monate beschränkt. Die Knochendichte (BMD, mit DEXA gemessen) zeigt rasch signifikante Anstiege innerhalb von wenigen Monaten. Histomorphometrisch in Biopsien nachgewiesen, kommt es zur Erhöhung der Knochenneubildungsparameter [42, 43]. Das Mineralisationsmuster zeigt typischerweise eine Verbreiterung des BMDD-Peaks und teilweise auch eine Verschiebung zu einer niedrigeren Matrixmineralisation (Abb. 4) [7, 44, 45]. Der Grund dafür ist der Anstieg am Prozentsatz niedrig mineralisierter Areale aufgrund des vermehrt neu gebildeten Knochens, der anfangs noch niedrig mineralisiert ist.

Eine vielversprechende neue Form der anabolen Therapie mit Antikörpern gegen Sclerostin ist momentan in der klinischen Testphase [34]. Sclerostin wird vorwiegend von den Osteozyten gebildet und ist ein negativer Regulator der Knochenneubildung über den Wnt-Signalweg. Durch die Bildung eines Antikörper-Sclerostin-Komplexes verliert das Sclerostin seine inhibierende Wirkung und es kommt infolgedessen zu einer vermehrten Entwicklung von Osteoblasten. Im Mausmodell zeigte sich, dass adulte Wildtyp-Mäuse unter 4 Wochen Sclerostin-Antikörper-Behandlung ein deutlich höheres Knochenvolumen mit einer ähnlichen Matrixmineralisation wie die unbehandelten Wildtyp-Kontrollen besitzen [46].

Schlussfolgerungen

Änderungen im Mineralisationsmuster der Knochenmatrix bei Osteoporosetherapien sind eng mit den Änderungen der Knochenumbaurate verbunden. Ausgehend von einer Osteoporose mit hohem Knochenumbau und einer verminderten Matrixmineralisation, führen antiresorptive Therapien zu höheren und weniger heterogenen Mineralisationswerten, die sich (je nach Medikament und Behandlungsdauer) der normalen BMDD-Kurve annähern. Im Gegensatz dazu führen anabole Therapien zu einer transienten Verminderung der Matrixmineralisation bei gleichzeitiger Erhöhung der Heterogenität im Mineralgehalt.

Die sensitive Messung der Knochenmineralisation kann daher wichtige Informationen einerseits zur Diagnose und andererseits zur Überprüfung der Wirksamkeit bzw. Sicherheit eines Medikaments liefern. Darüber hinaus erlaubt erst die Messung der Matrixmineralisation die richtige Interpretation von Änderungen in der mit DEXA gemessenen Knochendichte während der Behandlung. Jede Änderung der Knochendichte ist nämlich die Summe der Änderungen des Knochenvolumens und/oder der Matrixmineralisation [25]. So ist es erst zu verstehen, dass es unter antiresorptiver und unter anaboler Therapie zu ähnlichen Anstiegen der Knochendichte kommt. Bei ersterer trägt vor allem die Erhöhung der Matrixmineralisation bei, bei letzterer die Zunahme am Knochenvolumen.

Welchen Beitrag die Veränderungen im Mineralisationsmuster der Knochenmatrix direkt zur Wirksamkeit der Therapie gegen das Auftreten von osteoporotischen Frakturen haben, ist noch nicht geklärt und bleibt weiterhin Thema von Forschung und Diskussion.

Relevanz für die Praxis

Mit Änderungen der Knochenumbaurate unter Therapie verändert sich auch das Mineralisationsmuster des Knochens. Die Messung von Änderungen in der Knochenmineralisationsdichteverteilung in Beckenkammibiopsien aus klinischen Studien ist essenziell für das Monitoring und die Sicherheit von Therapien und trägt zum Verständnis der Wirkmechanismen der unterschiedlichen Therapien bei. Da Änderungen im Grad der Mineralisierung wesentlich zu Änderungen in der mit DEXA gemessenen Knochendichte beitragen, ist die Bestimmung der Knochenmatrixmineralisation eine wichtige Information für die Interpretation von Änderungen der Knochendichte.

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor weist auf folgende Bezeichnung hin: Alle Autoren haben persönlich keinen Interessenkonflikt. Das Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie hat im Rahmen von Forschungs Kooperationen Drittmittel von den Firmen MSD und Eli Lilly bekommen.

Literatur:

- Seeman E. Bone quality: the material and structural basis of bone strength. *J Bone Miner Res* 2008; 26: 1–8.
- Fratzl P, Gupta HS, Paschalis EP, et al. Structure and mechanical quality of the collagen-mineral nano-composite in bone. *J Mater Chem* 2004; 14: 2115–23.
- Currey JD. The mechanical consequences of variation in the mineral content of bone. *J Biomech* 1969; 2: 1–11.
- Brockstedt H, Kassem M, Eriksen EF, et al. Age- and sex-related changes in iliac cortical bone mass and remodeling. *Bone* 1993; 14: 681–91.
- Eriksen EF, Hodgson SF, Eastell R, et al. Cancellous bone remodeling in type I (postmenopausal) osteoporosis: quantitative assessment of rates of formation, resorption, and bone loss at tissue and cellular levels. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 311–9.
- Eriksen EF, Gundersen HJ, Melsen F, et al. Reconstruction of the formative site in iliac trabecular bone in 20 normal individuals employing a kinetic model for matrix and mineral apposition. *Metab Bone Dis Relat Res* 1984; 5: 243–52.
- Misof BM, Roschger P, Cosman R, et al. Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density distribution in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: a paired study before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1150–6.
- Akkus O, Polyakova-Akkus A, Adar F, et al. Aging of microstructural compartments in human compact bone. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1012–9.
- Fuchs RK, Allen MR, Ruppel ME, et al. In situ examination of the time-course for secondary mineralization of Haversian bone using synchrotron Fourier transform infrared microspectroscopy. *Matrix Biol* 2008; 27: 34–41.
- Boivin G, Meunier PJ. The degree of mineralization of bone tissue measured by computerized quantitative contact microradiography. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 503–11.
- Montagner F, Kaftandjian V, Farlay D, et al. Validation of a novel microradiography device for characterization of bone mineralization. *J Xray Sci Technol* 2015; 23: 201–11.
- Borah B, Dufresne TE, Ritman EL, et al. Long-term risedronate treatment normalizes mineralization and continues to preserve trabecular architecture: Sequential triple biopsy studies with micro-computed tomography. *Bone* 2006; 39: 345–52.
- Nuzzo S, Lafage-Proust MH, Martin-Badosa E, et al. Synchrotron radiation microtomography allows the analysis of three-dimensional microarchitecture and degree of mineralization of human iliac crest biopsies: Effects of etidronate treatment. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1372–82.
- Gamsjaeger S, Mendelsohn R, Boskey AL, et al. Vibrational spectroscopic imaging for the evaluation of matrix and mineral chemistry. *Curr Osteoporos Rep* 2014; 12: 454–64.
- Bloebaum RD, Skedros JG, Vajda EG, et al. Determining mineral content variations in bone using backscattered electron imaging. *Bone* 1997; 20: 485–90.
- Roschger P, Fratzl P, Eschberger J, et al. Validation of quantitative backscattered electron imaging for the measurement of mineral density distribution in human bone biopsies. *Bone* 1998; 23: 319–26.
- Boyd A, Jones SJ, Aerssens J, et al. Mineral density quantitation of the human cortical iliac crest by backscattered electron image analysis: Variations with age, sex and degree of osteoarthritis. *Bone* 1995; 16: 619–27.
- Roschger P, Paschalis EP, Fratzl P, et al. Bone mineralization density distribution in health and disease. *Bone* 2008; 42: 456–66.
- Busse B, Jobke B, Hahn M, et al. Effects of strontium ranelate administration on bisphosphonate-altered hydroxyapatite: Matrix incorporation of strontium is accompanied by changes in mineralization and microstructure. *Acta Biomater* 2010; 6: 4513–21.
- Ruffoni D, Fratzl P, Roschger P, et al. The bone mineralization density distribution as a fingerprint of the mineralization process. *Bone* 2007; 40: 1308–19.
- Ruffoni D, Fratzl P, Roschger P, et al. Effect of temporal changes in bone turnover on the bone mineralization density distribution: a computer simulation study. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1905–14.
- Roschger P, Gupta HS, Berzlanovich A, et al. Constant mineralization density distri-

- bution in cancellous human bone. *Bone* 2003; 32: 316–23.
23. Roschger P, Misof B, Paschalis E, et al. Changes in the degree of mineralization with osteoporosis and its treatment. *Curr Osteoporos Rep* 2014; 12: 338–50.
24. Zoehrer R, Roschger P, Paschalis EP, et al. Effects of 3- and 5-year treatment with risedronate on bone mineralization density distribution in triple biopsies of the iliac crest in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1106–12.
25. Fratzl P, Roschger P, Fratzl-Zelman N, et al. Evidence that treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis affects bone mineralization and bone volume. *Calcif Tissue Int* 2007; 81: 73–80.
26. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011; 48: 677–92.
27. Roschger P, Lombardi A, Misof BM, et al. Mineralization density distribution of postmenopausal osteoporotic bone is restored to normal after long-term alendronate treatment: qBEI and sSAXS data from the fracture intervention trial long-term extension (FLEX). *J Bone Miner Res* 2010; 25: 48–55.
28. Chavassieux P, Meunier PJ, Roux JP, et al. Bone histomorphometry of transiliac paired bone biopsies after 6 or 12 months of treatment with oral strontium ranelate in 387 osteoporotic women. Randomized comparison to alendronate. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 618–28.
29. Roschger P, Manjubala I, Zoeger N, et al. Bone material quality in transiliac bone biopsies of postmenopausal osteoporotic women after 3 years of strontium ranelate treatment. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 891–900.
30. Li C, Paris O, Siegel S, et al. Strontium is incorporated into mineral crystals only in newly formed bone during strontium ranelate treatment. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 968–75.
31. Blake GM, Fogelman I. Theoretical model for the interpretation of BMD scans in patients stopping strontium ranelate treatment. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1417–24.
32. Duong LT, Leung AT, Langdahl B. Cathepsin K inhibition: a new mechanism for the treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2016; 98: 381–97.
33. Fratzl-Zelman N, Roschger P, Fisher JE, et al. Effects of Odanacatib on bone mineralization density distribution in thoracic spine and femora of ovariectomized adult rhesus monkeys: a quantitative backscattered electron imaging study. *Calcif Tissue Int* 2013; 92: 261–9.
34. Recker RR, Benson CT, Matsumoto T, et al. A randomized, double-blind phase 2 clinical trial of blosozumab, a sclerostin antibody, in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 216–24.
35. Misof BM, Patsch JM, Roschger P, et al. Intravenous treatment with ibandronate normalizes bone matrix mineralization and reduces cortical porosity after two years in male osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 440–9.
36. Misof BM, Roschger P, Gabriel D, et al. Annual intravenous zoledronic acid for three years increased cancellous bone matrix mineralization beyond normal values in the HORIZON biopsy cohort. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 442–8.
37. Gamsjaeger S, Buchinger B, Zwettler E, et al. Bone material properties in actively bone-forming trabeculae in postmenopausal women with osteoporosis after three years of treatment with once-yearly zoledronic acid. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 12–8.
38. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *New Engl J Med* 1990; 322: 802–9.
39. Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, et al. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVOStudy. *Osteoporos Int* 1998; 8: 4–12.
40. Boivin G, Duriez J, Chapuy MC, et al. Relationship between bone fluoride content and histological evidence of calcification defects in osteoporotic women treated long term with sodium fluoride. *Osteoporos Int* 1993; 3: 204–8.
41. Fratzl P, Schreiber S, Roschger P, et al. Effects of sodium fluoride and alendronate on the bone mineral in minipigs: a small-angle X-ray scattering and backscattered electron imaging study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 248–53.
42. Eriksen EF, Keaveny TM, Gallagher ER, et al. Literature review: The effects of teriparatide therapy at the hip in patients with osteoporosis. *Bone* 2014; 67: 246–56.
43. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1932–41.
44. Paschalis EP, Glass EV, Donley DW, et al. Bone mineral and collagen quality in iliac crest biopsies of patients given teriparatide: New results from the fracture prevention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4644–9.
45. Misof BM, Paschalis EP, Blouin S, et al. Effects of 1 year of daily teriparatide treatment on iliac bone mineralization density distribution (BMD) in postmenopausal osteoporotic women previously treated with alendronate or risedronate. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2297–303.
46. Roschger A, Roschger P, Keplingter P, et al. Effect of sclerostin antibody treatment in a mouse model of severe osteogenesis imperfecta. *Bone* 2014; 66: 182–8.

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](#)