

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Kongreßbericht: 34th European  
Symposium on Calcified Tissues, 5.  
bis 9. Mai 2007 in Kopenhagen**

Keil TU

*Journal für Mineralstoffwechsel &  
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2007; 14 (3), 120-123

**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

# 34<sup>TH</sup> EUROPEAN SYMPOSIUM ON CALCIFIED TISSUES, 5. BIS 9. MAI 2007 IN KOPENHAGEN

## Rolle der Qualität des neugebildeten Knochens in der Therapie von Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose

Das diesjährige 34. wissenschaftliche Symposium der European Calcified Tissues Society (ECTS) vom 5. bis 9. Mai in Kopenhagen widmete sich intensiv der hohen gesundheitlichen und ökonomischen Bürde der Osteoporose. Zur Erhaltung und Wiederherstellung von gesunden und belastbaren Knochen spielt die Betrachtung der Knochenqualität eine zunehmende Rolle. Es zeigt sich, daß in der Osteoporosetherapie auch die Beachtung einer guten Knochenqualität zur Reduktion des Frakturrisikos einen größeren Stellenwert verdient.

Wie wichtig die Beachtung der Qualität des Knochens ist, offenbart sich bereits in der Definition der Erkrankung durch die WHO: „Die Osteoporose ist eine systemische Knochenkrankung von Frauen und Männern, die charakterisiert ist durch eine verminderte Knochenmasse, eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes und ein vergrößertes Frakturrisiko.“ **Prof. D. Felsenberg**, Berlin, wies als Chairman des ECTS-Kurses „Knochenqualität – aus der Forschung in die Klinik“ darauf

hin, daß der WHO-Definition in bezug auf die Qualität des Knochens bisher noch zu wenig Beachtung geschenkt werde.

## Ziele der Osteoporosetherapie

Zur Definition der Knochenqualität tragen nach **Prof. G. Russell** von der Universität Oxford (UK) die Intaktheit des Knochenstoffwechsels und somit vor allem die Ausgewogenheit des Knochenumbaus, die Mikroarchitektur, die Mineralisation, die Unversehrtheit und die Art der Mineralzusammensetzung in der Matrix des Knochens bei. Daher ist es wichtig, bei der Beurteilung der Eignung von Medikamenten für eine Langzeittherapie darauf zu achten, daß beispielsweise der Knochenumbau nicht unnötig forciert oder die Balance katabolischer und anabolischer Prozesse unnötig gestört wird. Hier seien aus osteologischer Sicht die Langzeitwirkungen zum Beispiel von Bisphosphonaten oder des Parathormons und seiner Abkömmlinge noch ungeklärt. In einigen Studien, die Prof. Russell in diesem Zusammenhang erläuterte, wird der negative Einfluß auf die Balance des Knochenumbaus speziell unter Bisphosphonaten deutlich, wie z. B. in der

klinischen Studie von Rosen et al.: Hier fand sich unter der Therapie mit Alendronat und Risedronat ein ggf. relevanter Abfall der Marker für die Knochenresorption sowohl im Urin als auch im Serum (Abb. 1).

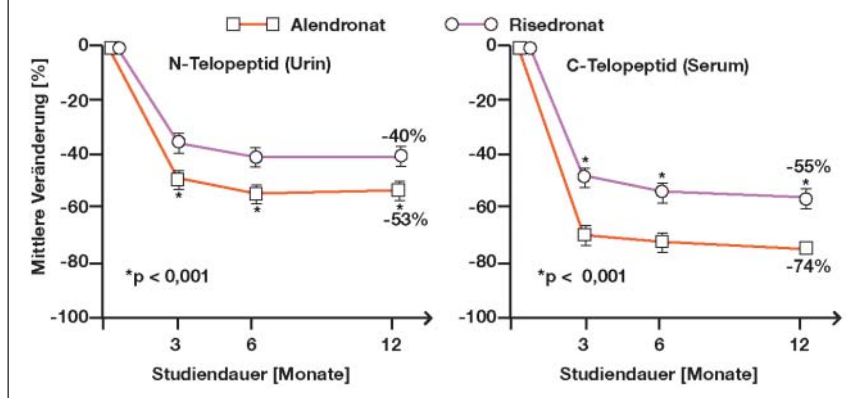
Auf diese Bedenken ging auch **Prof. S. Papapoulos** aus Leiden (NL) ausdrücklich ein. Unter dem Begriff „Oversuppression“ werden in diesem Zusammenhang eine ganze Reihe von experimentellen und klinischen Beobachtungen über eine teilweise eindrucksvolle Veränderung der Knochenstruktur auf der Mikroebene unter dem Einfluß von Bisphosphonaten zusammengetragen, deren endgültige klinische Relevanz aber noch unklar ist.

## Anregungen für eine Differentialtherapie

Wie Prof. Russell anregte, sollten solche Beobachtungen jedoch auch heute schon in die klinische Praxis einfließen, wenn sich im individuellen Fall eine therapeutische Alternative anbietet. In diesem Zusammenhang werde immer wieder auf die selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) der zweiten Generation hingewiesen. Unter ihnen ist Raloxifen bereits für die Therapie von Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose zugelassen. Wie sich in vielen Studien zeigte, beruht die Wirksamkeit der SERM in dieser Indikation gerade auf der Regeneration des physiologischen Knochenstoffwechsels.

Nach Prof. Russell gibt es noch einen großen Substanzforschungsbedarf auf dem Gebiet der Osteoporose. Im Ergebnis sollte den behandelnden Ärzten eine ganze Palette weiterer Medikamente zur Verfügung stehen, die physiologisch wirken und den Knochenstoffwechsel nicht unnötig durch Zufuhr körperfremder Substanzen belasten. Das gilt auch für männliche Osteoporosepatienten, was gerne übersehen wird. Das Fernziel ist eine nachhaltige Normalisierung der körpereigenen Regulationsprozesse und damit der Knochengesundheit.

Abbildung 1: Suppression der Knochenresorptionsmarker N- und C-Telopeptid (NT<sub>x</sub>, CT<sub>x</sub>) bei Osteoporosepatientinnen unter der Therapie mit 70 mg Alendronat bzw. 35 mg Risedronat pro Woche über 12 Monate (Adapted from [1] with permission of the American Society of Bone and Mineral Research)



Anpassung des Knochens an die maximale Muskelkraft

Der Knochen ist, wie **H. Schießl**, Pforzheim, in seinem ECTS-Referat „Die funktionale Muskel-Knochen-Einheit: Grundlagen der Mechanik und Mechanismen der Knochenadaptation“ betonte, ein plastisches, in hohem Maße anpassungsfähiges Organ, das zusammen mit dem Muskelapparat als funktionale Einheit zu sehen ist und – so gut es das umgebende Milieu erlaubt – für die nötige Festigkeit und Elastizität des Skeletts sorgt.

Die größten Kräfte im Körper entstehen durch den Muskelapparat und führen zur Verformung des Knochens. Die Verformung wird durch die Oozyten gemessen, und entsprechend wird die Knochenmasse an- oder abgebaut. Damit ist der Organismus unter physiologischen Bedingungen in der Lage, einen optimal angepaßten Knochen- und Muskelapparat aufzubauen und zu erhalten. Wie das Zusammenspiel der Muskel-Knochen-Einheit funktioniert, wird nach dem Mechanostat-Modell beschrieben.

Dabei nutzt der Organismus eine Rückkoppelung auf die aktuelle Belastungssituation zum Beispiel durch ein Training oder im negativen Fall durch Bettruhe: Zu geringe Maximalkräfte im täglichen Leben führen zum Verlust von Knochenmasse, hohe Kraftspitzen führen zum Knochenerhalt bzw. -aufbau (Abb. 2).

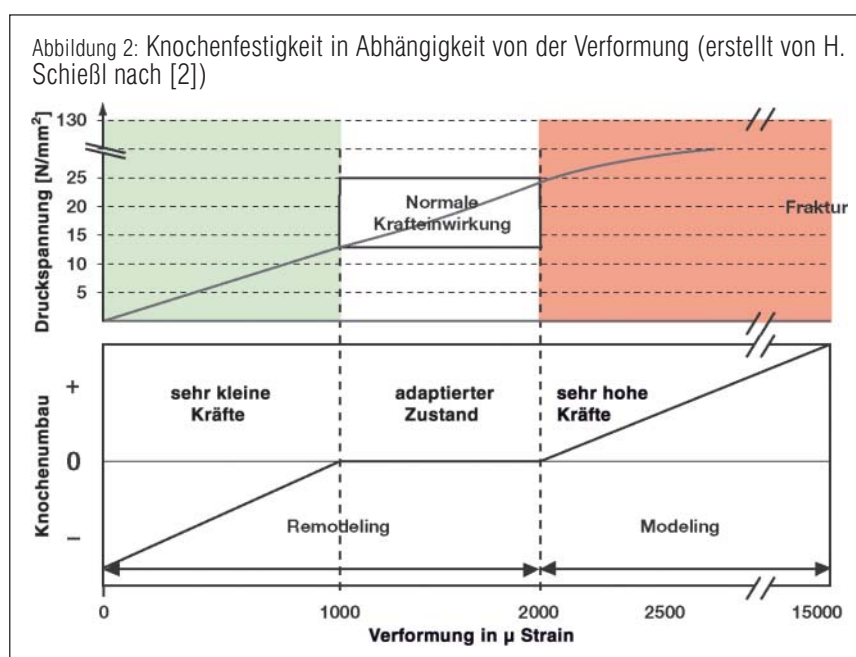
Im Mittelpunkt der Regulationsvorgänge stehen die Osteozyten, wie **Prof. Lynda Bonewald** von der Universität Missouri, Kansas City (USA), in ihrem Vortrag veranschaulichte. Diese sind die eigentlichen „Dirigenten“ des Knochenstoffwechsels. Sie können mechanische Belastungsreize in biochemische Signale umsetzen, die dann direkt auf die Umbauprozesse des Knochens einwirken. Dazu sind sie über ein Netzwerk von lakunokanalikulären Verbindungen miteinander verbunden, das Belastungsreize als Veränderung der Strömungsrichtung registriert. Hier scheint der Zilienapparat auf der Oberfläche der Osteozyten das Empfängerorgan für derartige Belastungsveränderungen zu sein. Das Knochengewebe ist also kein passives Erfolgsorgan im Orga-

nismus, sondern sekretorisch hochaktiv. Danach ist „das Osteozyten-Netzwerk als endokrines Organ zu verstehen, das die Phosphat-Homöostase im Knochen reguliert.“ Aus dieser Perspektive sollten auch die Folgen einer längerfristigen, iatrogenen Überladung dieses Systems durch Substanzen wie Bisphosphonate neu diskutiert werden.

**Prof. J. Reeve** von der Universität Cambridge (UK) unterstrich die Rolle der Östrogenrezeptoren auf den Osteozyten. Ihre Funktion und die ausreichende Verfügbarkeit von Sexualhormonen als Agonisten an diesen Rezeptoren sind Bedingung für einen normal mineralisierten und belastbaren Knochen. Der Abfall der Sexualhormonspiegel jenseits der Menopause führt folgerichtig zur Abnahme der Knochenmineralisierung und damit zunehmend zur Porosität der Knochen, vor allem im trabekulären Bereich. Um diesen Funktionsverlust auszugleichen, setzt man heute SERM wie Raloxifen ein, deren Vorteile gerade in ihrer auf das Knochengewebe fokussierten Wirkung liegen.

Behandlungsalternativen zu den Bisphosphonaten?

Will man die bisher dargestellten funktionalen und strukturellen Elemente auf der zellulären Mikroebene der Knochenphysiologie mit der klinischen Situation in der Osteoporosetherapie und Frakturprävention zusammenbringen, ist es wichtig, sich die gesamte Situation, die etwa zu einer Sturzfraktur führt, zu vergegenwärtigen. Dazu bot Schießl eine interessante Synopse an. Er zeigte, wie die Funktion des für den ausgewogenen Knochenumbau verantwortlichen Rückkopplungskreises (Mechanostat) auf den Ebenen der Muskelkraft, der Belastung und der Knochenzellfunktion von drei äußeren Bedingungen abhängt: von einem ausreichenden Hormonstatus, der richtigen Ernährung sowie den geeigneten Medikamenten. Die Frakturanfälligkeit eines



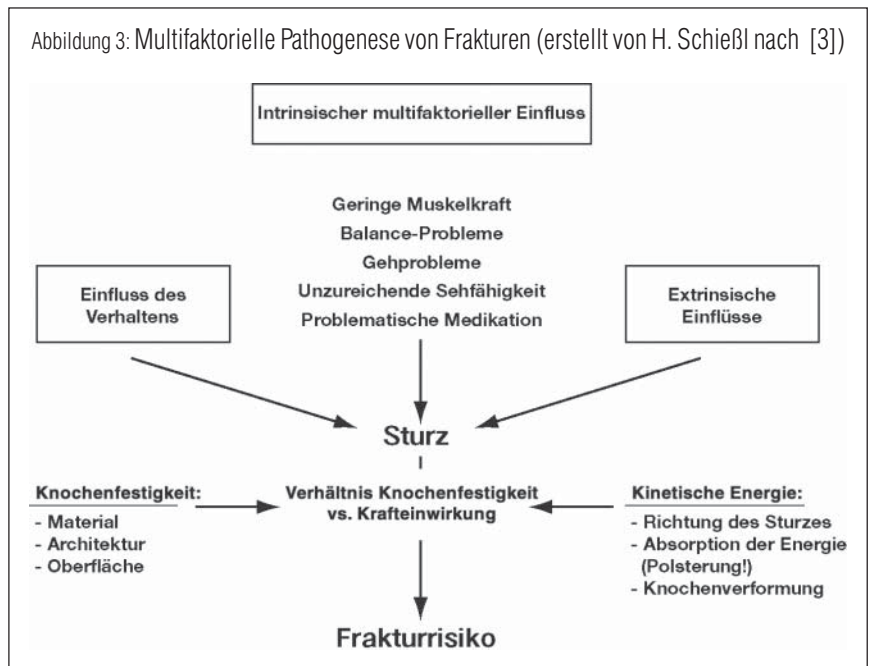


Patienten ist also nicht nur durch die Knochenstruktur bedingt, wie Abbildung 3 darstellt.

Auf der medikamentösen Ebene bestimmen derzeit die in unterschiedlicher Darreichungsform und in unterschiedlichen Therapieschemata verfügbaren Bisphosphonate die Behandlung von Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose zu mehr als 80%, wie Prof. Felsenberg anmerkte. Die hohe Präsenz dieser Substanzen sollte jedoch nicht verhindern, daß die behandelnden Ärzte für ihre Patienten nach Alternativen suchen. Patienten mit Osteoporose sind ein sehr differenziertes Klientel, das auch ein entsprechendes medikamentöses Angebot braucht. Dabei sind einerseits Anwendungsbeschränkungen und die Verträglichkeit zu berücksichtigen, andererseits spielt auch die Compliance eine wesentliche Rolle. Hier ist ein einfaches Einnahmeschema von nicht zu unterschätzender Wichtigkeit.

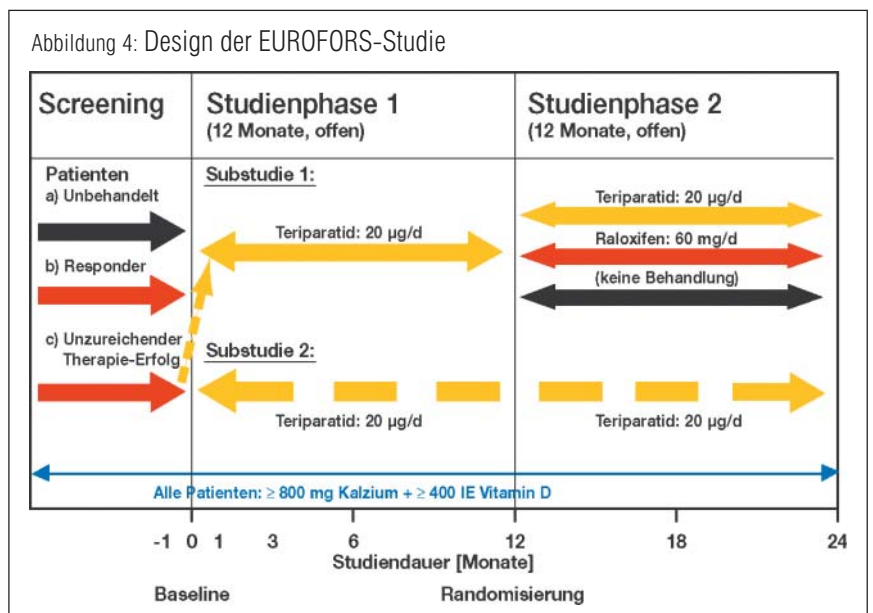
An diesem Punkt setzte die in Kopenhagen lebhaft diskutierte EUROFORS-Studie an. Ziel dieser Studie an 868 postmenopausalen Osteoporosepatientinnen war es zu untersuchen, ob Teriparatid, ein Derivat des Parathormons, angesichts seines vorwiegend anabolen Wirkmechanismus auch für Patientinnen in Frage kommt, die zum Beispiel mit Bisphosphonaten nur unzureichend behandelt werden konnten. Die Studie wurde von **Prof. E. V. McCloskey** und **R. Eastell** aus Sheffield (UK) vorgestellt. Abbildung 4 zeigt das Design der Studie.

Die überwiegend bereits mit antiresorptiv wirkenden Medikamenten (Bisphosphonate oder Raloxifen) vorbehandelten Patientinnen wurden über ein Jahr mit dem Parathormon-Derivat Teriparatid therapiert. Danach konnte entweder mit Teriparatid weiterbehandelt, auf Raloxifen umgestellt oder – quasi als Placebogruppe – nur noch mit Kalzium und Vitamin D supplementiert werden. Diese Supplementierung lief in der Studie in



allen Gruppen als Basistherapie mit. Prof. Eastell verwies auch auf weitere interessante Ergebnisse der EUROFORS-Studie, die jene Patientinnen betreffen, die im zweiten Studienjahr auf eine Raloxifen-Therapie rando-

misiert worden waren. Bei diesen Patientinnen war angesichts der zuvor über ein Jahr erfolgten anabolen Therapie vorhergesagt worden, daß ihre Knochenmineralisation eher – parallel zu Placebo – abfallen würde.



Dies traf für den Bereich der Wirbelkörper jedoch nicht zu.

Eine vermehrte Knochenmineralisation fand sich unter Raloxifen sogar im Hüftkopfbereich. Hier betrug der BMD-Zuwachs im zweiten Studienjahr unter Raloxifen 2,4 %. Unter Teriparatid kam es zu einer Zunahme von 2,5 %, während die Werte unter „Placebo“ um 0,5 % abfielen.

Bislang fällt es, wie Prof. Eastell einräumte, noch schwer, diese Ergebnisse zu interpretieren. Festzuhalten ist jedoch, daß Teriparatid eine sehr po-

tente Alternative zu Bisphosphonaten darstellt, die auch bei Bisphosphonatversagern die Knochenmineralisierung noch wirkungsvoll forcieren kann. Offensichtlich ist aber auch Raloxifen, wahrscheinlich wegen seines komplett differenten Wirkmechanismus, eine interessante und bislang unterschätzte Alternative in der Therapie von Osteoporosepatientinnen nach der Menopause.

#### Quellen:

1. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg

in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 141–51.

2. Frost HM. The mechanostat: a proposed pathogenetic mechanics of osteoporoses and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone Miner* 1987; 2: 73–85.

3. Runge M, Schacht E. Multifactorial pathogenesis of falls as a basis for multifactorial interventions. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005; 5: 127–34.

#### Korrespondenzadresse:

*Dr. rer. nat. Till U. Keil  
Medizin & Markt GmbH  
D-80539 München, Schackstraße 1  
E-Mail: dr.keil@medizin-und-markt.de*

# 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](#)