

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Kongreßbericht: The American
Society for Bone and Mineral
Research, 29th Annual Meeting -
16.-19 September 2007, Honolulu
(Hawaii/USA)**

Keil TU

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen
2007; 14 (4), 202-205*

Homepage:

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

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the  **DOAJ**
DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

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. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

T. U. Keil

THE AMERICAN SOCIETY FOR BONE AND MINERAL RESEARCH, 29TH ANNUAL MEETING, 16. BIS 19. SEPTEMBER 2007 IN HONOLULU (HAWAII/USA)

Neue Erkenntnisse zur Sicherung eines nachhaltigen Erfolgs in der Osteoporosetherapie durch gute Knochenqualität

In der Therapie der postmenopausalen Osteoporose richtet sich das Augenmerk der Fachleute mehr und mehr auf die Beachtung einer guten Knochenqualität, um den Erfolg der Behandlung über die zu erwartende restliche Lebenszeit der Patientinnen zu sichern. Die erforderliche Langzeittherapie zielt dabei auf die Wiederherstellung eines gesunden und belastbaren Knochens ab. Dieses Ziel ist jedoch offensichtlich allein durch den Einsatz von stark antiresorptiv wirkenden Medikamenten nicht erreichbar, wie sich auf der 29. Jahrestagung der American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) vom 16. bis 19. September 2007 in Honolulu (Hawaii/USA) zeigte. Therapiealternativen wie zum Beispiel SERMs oder neuentwickelte Wirkprinzipien wie Strontiumsalze oder PTH-Derivate geraten daher immer mehr in den Fokus.

Oversuppression – Faktum oder Fiktion?

Die seit Jahren im Hintergrund der immer stärker antiresorptiv wirkenden Therapie der Osteoporose geführte Diskussion, ob es nicht nach hohen Dosen und/oder längerem Einsatz solcher Medikamente zu einer exzessiven, also schädlichen Unterdrückung des Knochenumbaus komme, wurde in einer „Fact-or-Fiction-Diskussion“ vor dem Plenum des Kongresses weitergeführt. **Prof. E. Seeman** aus Heidelberg (AUS) führte eine Vielzahl von Hinweisen auf die Existenz einer Oversuppression unter stark antiresorptiv wirkenden Medikamenten an. Sämtliche dieser Hinweise stützten die Erkenntnis, daß ein während langjähriger Unterdrückung des Knochenstoffwechsels gebildeter Knochen im Sinne einer übermäßigen Mineralisierung starr und damit fraktur anfällig werden kann. Dies untermauerte er beispielsweise mit den in diesem

Jahr von Allen und Burr vorgelegten Daten. Danach verringerte sich unter Alendronat die für eine Knochenfraktur benötigte Kraft im Vergleich zu Risedronat um 14 %, im Vergleich zu den Kontrollen sogar um 22 %. Danach lasse sich – jedenfalls ab bestimmten BMD-Werten – der Zusammenhang herstellen: „Je mehr Mineralisation, desto größer die Brüchigkeit eines Knochens.“ In der Klinik drückt sich dieses Paradoxon, wie Prof. Seeman erklärte, in einem bei den Patienten verbreiteten Frakturtyp aus, der folgende Elemente hat: Alter der Patientin beim Frakturereignis (< 70 Jahre), Spontanfraktur („in der U-Bahn“) oder nach minimalen Traumata, schlechte Heilung des Knochens, Langzeittherapie mit Alendronat in der Anamnese sowie Lokalisation der Fraktur unterhalb des Trochanter.

Prof. Seeman hob ausdrücklich hervor, daß eine solche erhöhte Brüchigkeit des Knochens nach langjähriger Therapie mit selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs, z. B. Raloxifen) nicht zu sehen ist. Sein Fazit über den bisherigen Einsatz von stark antiresorptiv wirkenden Medikamenten lautete: „Wrong dose, wrong duration, wrong patient = oversuppression. Increased fragility and fractures.“

Dem konnte **Prof. S. Papapoulos** aus Leiden (NL) mit der Aussage entgegenhalten, daß die sehr große Anzahl an Studiendaten den Erfolg stark antiresorptiv wirkender Medikamente wie der Bisphosphonate unterstütze. Diese Erkenntnis sei auch nicht dadurch zu erschüttern, daß man einige Sonderfälle finde, welche die Argumente zur Oversuppression untermauern. Auch stimme es nicht, daß ein mit stark antiresorptiv wirkenden Medikamenten ausbehandelter Knochen „mausetot“ sei. Eine Therapie mit Anabolika, die auf eine langjährige Gabe beispielsweise von Bisphosphonaten folgt, zeige nämlich immer noch eine gewisse Wirkung. Deshalb sei es unklar, an welchem Punkt die

Grenze zwischen gewünschter Suppression des Remodellings im Knochen und einer wie immer gearteten Oversuppression denn nun zu ziehen sei. Mit anderen Worten, so Prof. Papapoulos: Die Oversuppression kann als Fiktion betrachtet werden.

Verminderte Knochenqualität trotz neu aufgebaute Kollagenstrukturen

Die Festigkeit eines Knochens ist mehr als seine Mineraldichte (BMD). Dies machte **Prof. P. D. Delmas** von der Universität Lyon an den bekannten unabhängigen Risikofaktoren für Frakturen deutlich, unter denen die mittels DXA bestimmte BMD nur einer von acht Faktoren ist (Abb. 1).

Gerne werde übersehen, daß auch Kollagen ganz entscheidend zur Frakturresistenz eines Knochens beiträgt, wie **Prof. D. Vashishth** vom Rensselaer Polytechnic Institute in Troy (NY/USA) betonte. Hier wiederum findet sich als Marker für die Brüchigkeit eines Knochens durch Versagen der Kollagenmatrix eine Anhäufung von sog. AGEs (Advanced Glycation Endproducts), wie sie für das Kollagen älterer Menschen typisch ist. Die AGEs sind, das ließ sich unlängst zeigen, vom BMD-Wert unabhängige Prädiktoren des Frakturrisikos.

Ungünstigerweise nimmt nach den Worten von Prof. Vashishth gerade unter der Therapie mit stark antiresorptiv wirkenden Medikamenten diese eigentlich für das gealterte Kollagen typische Struktur zu, wie erst vor wenigen Monaten auch Tang, Allen, Burr und Vashishth in einer Studie nachweisen konnten [1]. Es ist also aus der Sicht der Kollagenforschung Realität und keine Fiktion, daß es durch den Langzeiteinsatz von derartigen Medikamenten zu einer „Oversuppression“ des Knochenstoffwechsels kommt, so Prof. Vashishth. Eine solche übermäßige Unterdrückung des Knochenstoffwechsels vermindert die Knochenqualität und erhöht damit die Frakturgefährdung der Patienten. Es komme dann zwar

zu einer forcierten Mineralisation, wie es auch die DXA-Messung zeige, die Qualität des auf diese Weise entstehenden Kollagens entspreche jedoch dem gealterten Kollagen betagter Menschen. Das führe zu einem Qualitätsverlust des neu aufgebauten Knochens.

Nicht alle antiresorptiv wirkenden Osteoporosemedikamente führen zu einer so forcierten Mineraleinlagerung in den Knochen. Prof. Delmas nannte aus eigenen Arbeiten folgende Daten für den Zuwachs des Mineralgehalts unter der Therapie: Alendronat 7 % bis 10 %, Risedronat 3 % bis 5 %, Raloxifen 2 %.

Kiefernekrosen nun auch unter oralen Medikamenten

In einer gemeinsamen Sitzung der europäischen und amerikanischen osteologischen Gesellschaften, der European Calcified Tissues Society (ECTS) und der American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR) wurden Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrosen des Kiefers (ONJ) behandelt. Wie **Prof. S. Khosla** von der Mayo-Klinik in Rochester (MN/USA) betonte, handelt es sich dabei um ein irritierendes Krankheitsbild, das bislang ausschließlich bei Patienten unter der Therapie mit stark antiresorptiv wirkenden Medikamenten auftritt. Typischerweise ist die nekrotische

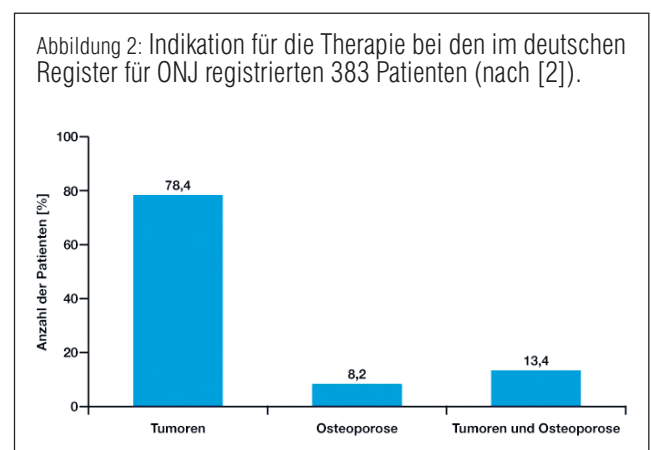
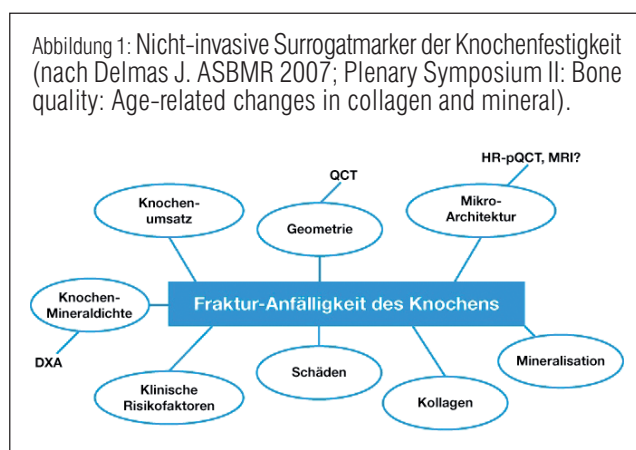
Degeneration des knöchernen Kiefers zeitlich assoziiert mit Traumata des Kiefers, kieferchirurgischen Eingriffen oder auch simplen Zahnextraktionen. Die Pathogenese dieses Typs der Kiefernekrose ist noch nicht lückenlos aufgeklärt. Typischerweise ist der maxillofaziale Knochen betroffen. Derartige Läsionen lassen sich relativ schlecht beeinflussen. Daher nutzt man auch die Therapieresistenz über einen Zeitraum von mindestens acht Wochen als ein wichtiges zusätzliches diagnostisches Kriterium für die ONJ.

Die weitaus meisten Fälle von ONJ werden bei Patienten gefunden, die zur Therapie von Tumorerkrankungen antiresorptiv wirksame Medikamente parenteral in hoher Dosis erhalten haben. Bei ihnen wird, wie **Prof. R. E. Coleman**, Sheffield (UK) anhand publizierter Daten zusammenstellte, mit einer Inzidenz dieser Komplikation von 3,5 % gerechnet. Dabei streuen die ermittelten Häufigkeiten zwischen 0,8 % und 12,6 % der Patienten, je nach eingesetzter Methodik der Erhebung.

Prof. Khosla trug die in den USA dokumentierten 64 Fälle von ONJ in der nicht-onkologischen Therapie vor. Hier dominierten die Osteoporosepatienten (n = 57). Die restlichen sieben Patienten wurden wegen Morbus Paget behandelt. Wie Khosla erläuterte, deuteten die ersten ONJ-Fälle

darauf hin, daß hohe parenterale Dosierungen erforderlich sind, um diese Komplikation hervorzurufen. Neuerdings wurden entgegen der zunächst verbreiteten Meinung solche Läsionen auch unter oraler Therapie dokumentiert. Unter den 7 Paget-Patienten waren drei ausschließlich mit oralem Alendronat behandelt worden. Dies traf auch für die überwiegende Mehrzahl der Osteoporosepatienten zu. Lediglich zwei hatten Risedronat erhalten, ein Patient Alendronat und Risedronat, und zwei weitere waren auf die intravenösen Formen von Pamidronat und/oder Zoledronat eingestellt gewesen. Risikofaktoren für das Auftreten von Kiefernekrosen unter einer solchen Therapie scheinen neben invasiven zahnärztlichen Maßnahmen sowohl die Dauer der Medikation wie auch die Dosis zu sein. Der genaue Zusammenhang sei aber bislang nicht geklärt.

Auch **Prof. D. Felsenberg** aus Berlin (D), der die im deutschen Register gesammelten Fälle in einem Poster vorstellte, sieht diesen Zusammenhang zwischen Noxen im Kiefer und Dauer sowie Dosis der Medikation. Er äußerte sich daher strikt gegen eine Ausdehnung der Therapie mit starken Antiresorptiva wie Alendronat auf mehr als drei Jahre. Unter den in Berlin dokumentierten 383 Fällen befanden sich nur 8,2 % Patienten, die ausschließlich wegen Osteoporose



behandelt wurden (Abb. 2). Die durchschnittliche Therapiedauer, die dem Auftreten der Läsionen vorausging, betrug unter Zoledronat $23,8 \pm 17,6$ Monate, während bis zur Ausbildung einer ONJ unter Pamidronat im Durchschnitt $36,4 \pm 20,0$ Monate vergangen waren [2].

Die Empfehlung der gemeinsamen ECTS/ASBMR-ONJ-Task-Force zur Prävention der Kiefernekrose bezieht sich auf Patienten, die seit mehr als drei Jahren eine Bisphosphonat-Therapie erhalten haben und eine invasive zahnärztliche Versorgung benötigen. Bei ihnen sollten möglichst nicht-chirurgische Methoden angewandt werden. Grundsätzlich sollten Zahnextraktionen möglichst vor dem Beginn der Behandlung mit Bisphosphonaten abgeschlossen sein. Vor und nach invasiven Maßnahmen am Kiefer sollte die Bisphosphonat-Therapie einige Monate lang unterbrochen werden.

Es sollte jedoch auch betont werden, daß nicht nur Medikamente, die im Zusammenhang mit Kiefernekrosen diskutiert werden, stets einer Nutzen-Risiko-Abwägung zu unterziehen sind. So ist der Nutzen von SERMs und Strontiumsalzen gegen das Risiko von venösen thromboembolischen Komplikationen abzuwägen. Auch das Risiko einer geringfügigen Erhöhung des Risikos fataler Schlaganfälle unter SERMs sollte im Auge behalten und in die differentialtherapeutischen Überlegungen mit einbezogen werden. Auch wurde in der HORIZON-PFT-Studie gezeigt, daß Patientinnen, die wegen einer postmenopausalen Osteoporose über drei Jahre jährliche Kurzinfusionen mit 5 mg Zoledronsäure erhalten hatten, unter einem um den Faktor 2,35 erhöhten Risiko litten, an Vorhofflimmern zu erkranken [3].

Neue Ansätze der medikamentösen Therapie

Nach einem scheinbaren Stillstand in der Entwicklung neuer Osteoporosemedikamente in den vergangenen

Jahren ist offensichtlich wieder Bewegung in die klinische Forschung gekommen. Folgende Studienergebnisse wurden besonders aufmerksam diskutiert:

Erfolge mit 5 mg Zoledronsäure einmal pro Jahr

Aktuell wurde eine Infusionstherapie mit Zoledronsäure (einmal jährlich 5 mg i. v.) eingeführt, die sich nach den Ergebnissen der HORIZON-RFT-Studie zur Prävention weiterer Hüftfrakturen bei Osteoporosepatienten im Alter von ≥ 50 Jahren bewährt hat. Durch die Therapie, die über drei Jahre durchgeführt wurde, ließ sich nicht nur die Gefahr weiterer Hüftfrakturen deutlich vermindern, sondern auch die Mortalität der Patienten verringern, da Hüftfrakturen bei älteren Patienten mit einem hohen Risiko quoad vitam belastet sind. Wie **K. Lyles**, Durham (NC, USA) berichtete, kam es in der Verumgruppe zu 9,58 % Todesfällen (101/1054), in der Placebogruppe zu 13,34 % Todesfällen (141/1057). Das entspricht einer Risikoreduktion von 28 % [4].

Prävention des invasiven Mammakarzinoms mit Raloxifen

Der seit langem in der Osteoporosetherapie bei postmenopausalen Frauen bewährte selektive Östrogen-Rezeptor-Modulator (SERM) Raloxifen (Evista®) wurde von der FDA in den Vereinigten Staaten aufgrund vorwiegend unabhängig finanzierter Studien zur Risikoreduktion eines invasiven Mammakarzinoms bei postmenopausalen Osteoporosepatientinnen und bei postmenopausalen Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für invasiven Brustkrebs zugelassen. Die Zulassung ist in Europa noch nicht beantragt [5].

Bazedoxifen verringert auch nicht-vertebrale Frakturen bei Risikopatientinnen

Das Forschungspräparat Bazedoxifen (BZA), ein neuer SERM, wurde in

einer Phase-III-Studie über drei Jahre in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose untersucht. 7492 Patientinnen mit T-Scores $\leq -2,5$ erhielten entweder BZA in oralen Tagesdosen von 20 oder 40 mg bzw. 60 mg/d Raloxifen (RLX) als Vergleichssubstanz oder Placebo. Für das Auftreten von vertebralem Frakturen ergab sich in den drei Verumgruppen eine Risikoreduktion von 42 %, 37 % bzw. 42 %. Eine Subgruppenanalyse an 1782 Hochrisikopatientinnen (T-Score $\leq -3,0$) dieser Studie ergab für beide BZA-Dosierungen auch für nicht-vertebrale Frakturen eine moderate Risikoreduktion von 46 % im Vergleich zu Placebo [6].

Wirkung des RANKL-Inhibitors Denosumab auf den Knochenumsatz

Denosumab ist ein monoklonaler Antikörper, der durch Hemmung der RANKL-medierte Osteoklastenaktivierung den Knochenumsatz zu hemmen vermag. In einer Phase-II-Studie über 24 Monate wurde bereits der erwartete Zuwachs der Knochenmineraldichte bei den behandelten Patientinnen dokumentiert. In einer zweiten, ebenfalls über 24 Monate durchgeführten Verlängerungsphase der Studie wurde ermittelt, ob sich unter Denosumab noch weitere Zuwächse, gemessen an den BMD-Werten, ergeben. In dieser Studie wurden 229 postmenopausale Frauen über vier Jahre gegen Placebo getestet. Es ergab sich unter dem Verum im Bereich der lumbalen Wirbelkörper ein Zuwachs der BMD von 10,6 % (unter Placebo eine Abnahme von 2,7 %). Die BMD-Werte im Hüftkopfbereich verbesserten sich unter Verum nochmals um 5,8 % im Vergleich zu Placebo $-2,9$ % [7].

1-Jahres-Daten mit einem Cathepsin-K-Inhibitor, Studien mit GLP-2 und Ostabolin-C

Die Hemmung von Cathepsin-K bewirkt eine Verminderung des Kollagenabbaus durch die Osteoklasten. Mit der Forschungssubstanz Odana-

catib, die selektiv Cathepsin-K zu hemmen vermag, ist es möglich, die Knochenmineraldichte sowohl im Lumbal- wie auch im Femoralbereich im Vergleich zu Placebo zu erhöhen. In einer 12-Monats-Dosisfindungsstudie an 399 postmenopausalen Frauen fanden sich dosisabhängig Zuwächse in den BMD-Werten. Die höchste Dosis von wöchentlich einmal 50 mg Odanacatib resultierte in einem 3,4%igem Zuwachs der BMD-Werte im Bereich der lumbalen Wirbelkörper und einem 2,5%igem Zuwachs im Bereich des Femurkopfes. Die Verträglichkeit des neuen Präparates war gut, die Nebenwirkungen waren dosisunabhängig [8].

Erste Daten von klinischen Studien mit weiteren Forschungssubstanzen wie dem Glucagon-like Peptid-2 (GLP-2) und dem zyklischen Analogon des Parathormons, Ostabolin-C, zeigten an postmenopausalen Osteoporosepatientinnen ebenfalls deutliche

Einflüsse auf den Knochenumsatz und Zuwächse bei den BMD-Werten [9, 10].

Quelle: ASBMR, 29th Annual Meeting „Exploring New Horizons“, 16–19. September 2007, Honolulu, Hawaii, USA

Literatur:

1. Tang SY et al. Vortrag vor der Orthopaedic Research Society 2007.
2. Jung TI et al. Osteonecrosis of jaw under bisphosphonate therapy: patient profile and risk assessment. ASBMR 2007, Abstract S298.
3. Cummings SR et al. Risk factors for serious adverse events (SAEs) of atrial fibrillation in the HORIZON-PFT trial of zoledronic acid. ASBMR 2007, Abstract 1056.
4. Lyles K et al. Efficacy and safety of zoledronic acid 5 mg in preventing fractures in men and women with prevalent hip fracture: The HORIZON-recurrent fracture trial. ASBMR 2007, Abstract 1055.
5. Presseinformation von Eli Lilly and Company, Indianapolis (IN, USA) vom 14. Sept. 2007.
6. Silverman SL et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results

from a 3-year, randomized, placebo- and active-controlled clinical trial. ASBMR 2007, Abstract 1206.

7. Miller P. Effect of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers: 48-month results. ASBMR 2007, Abstract 1205.

8. Bone HG. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of a cathepsin-K inhibitor in the treatment of postmenopausal women with low BMD: one year results. ASBMR 2007, Abstract 1128.

9. Henriksen D et al. GLP-2 significantly increases hip BMD in postmenopausal women: a 120-day study. ASBMR 2007, Abstract 1127; S37.

10. Hodsman A et al. Ostabolin-CTM increases lumbar spine and hip BMD after 1 year of therapy: results of a phase II clinical trial. ASBMR 2007, Abstract 1130; S38.

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](#)