

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Osteoporosetherapie und  
Frakturheilung**

Gruber R

*Journal für Mineralstoffwechsel &  
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2010; 17 (1), 6-10

**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. G 2022031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**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 Frakturheilung

R. Gruber

**Kurzfassung:** Ziel der Übersichtsarbeit ist es, die möglichen Auswirkungen der pharmakologischen Osteoporosetherapie auf die Frakturheilung zu beschreiben. Die Motivation, dieses Thema aufzugreifen, begründet sich (1) darin, dass Osteoporose als Risikofaktor für eine verzögerte Knochenregeneration angesehen wird und (2) dass jene Zellen, die an der Frakturheilung beteiligt sind, auch potenzielle Zielzellen einer pharmakologischen Osteoporosetherapie sind. Die Reduktion des Frakturrisikos durch Bisphosphonate, Parathormon, selektive Estrogenrezeptormodulatoren (SERMs) und Strontiumranelat ist gut dokumentiert und basiert auf einer Verschiebung des Remodelings, also des Knochenumbau-gleichgewichts. Frakturen treten im geringeren Ausmaß auch während dieser Behandlung auf. Kontrollierte klinische Studien, die den Einfluss der pharmakologischen Osteoporosetherapie auf die Frakturheilung untersuchen, liegen jedoch nicht vor. Hingegen gibt es zahlreiche präklinische Studien, die darauf hindeuten, dass sowohl Bisphosphonate als auch Peptide der PTH-Familie die Frakturheilung beeinflussen können. Schlussfolgerungen über deren klinische Relevanz können unter der Prämisse, dass präklinische Expe-

rimente nur bedingt die Situation im Menschen widerspiegeln, derzeit nicht angestellt werden. In den präklinischen Studien liegt zudem die Dosis der verabreichten Bisphosphonate und Peptide der PTH-Familie über jener der Osteoporosetherapie. Hinzu kommt, dass Risikofaktoren der Frakturheilung, wie metabolische Erkrankungen, die Behandlung mit Glukokortikoiden sowie fortgeschrittenes Alter in den präklinischen Studien zumeist unberücksichtigt bleiben. Klinische Studien sind demnach notwendig, um zu klären, ob eine pharmakologische Osteoporosetherapie nicht nur das Frakturrisiko reduziert, sondern auch die Frakturheilung beeinflusst.

**Abstract: Osteoporosis Therapy and Fracture Healing.** The aim of this review is to describe the potential impact of pharmacological osteoporosis therapy on fracture healing. The motivation to take up this issue was (1) that osteoporosis is considered as a risk factor of delayed bone regeneration, and (2) that cells involved in fracture healing are also potential target cells of pharmacological osteoporosis therapy. The reduction of fracture risk with bisphosphonates, parathyroid hormone (PTH), selective estrogen

receptor modulators (SERMs) and strontium ranelate is well documented. It is based on a shift in bone remodeling in favor of bone formation. Nevertheless, fractures occur despite this treatment. However, data from clinical trials with fracture healing as clinical endpoints are not available. Conversely, numerous preclinical studies focusing on fracture healing have been performed. Preclinical studies suggest that bisphosphonates as well as peptides of the PTH-family can modulate the process of fracture healing. However, conclusions about the clinical relevance cannot be drawn under the premise that preclinical experiments only partially reflect the situation in humans. In preclinical studies also the dose of the administered bisphosphonates and peptides of the PTH-family are far beyond the doses given in clinical administration. In addition, metabolic disorders, glucocorticoids and advanced age, which are all risk factors in fracture healing, are usually not considered in preclinical models. Clinical trials are therefore required to clarify whether osteoporosis therapy not only reduces the risk of fracture but also modulates fracture healing. **J Miner Stoffwech 2010; 17 (1): 6–10.**

## ■ Einleitung und Motivation

Frakturen prägen das klinische Bild der Osteoporose [1]. Im Gegensatz zu den Frakturen bei Jugendlichen, die meist eine traumatische Ursache haben, tritt die osteoporotische Fraktur häufig spontan oder nach Bagateltraumen auf. Hauptursache ist die strukturelle Schwäche des Knochens, die selbst einer schwachen Krafteinwirkung nicht widerstehen kann [2]. Die strukturelle Schwächung des Knochens beginnt bereits im jungen Erwachsenenalter und setzt sich, verstärkt in der Menopause, zeitlebens fort. Durch die zunehmende Überalterung der Gesamtbevölkerung steigt damit auch der Anteil jener Personen, der dem Risiko einer osteoporotischen Fraktur ausgesetzt ist. Die erhöhte Morbidität und Mortalität als Folgen der Frakturen werden von hohen sozioökonomischen Kosten begleitet [3]. Ziel ist es daher, durch Prävention und Therapie der Osteoporose die Frakturrate zu senken.

Kontrollierte Studien bilden die Grundlage der „European Guidance 2008“ zu Diagnostik und Management der postmenopausalen Osteoporose [4]. Folgende Medikamente werden mit „A“ klassifiziert bzw. als „First-line“-Therapie angesehen: Bisphosphonate (oral oder i.v.), Peptide der Parathormon-(PTH-) Familie, selektive Estrogenrezeptormodulatoren (SERMs) sowie Strontiumranelat. Trotz der unterschiedlichen

zellulären Effekte bewirken alle 4 Substanzen eine strukturelle Stärkung des Knochens [5]. Treten Frakturen dennoch auf, stellt sich die Frage, ob die pharmakologische Osteoporosetherapie Einfluss auf die Frakturheilung aufweist. Die Frage „Can bisphosphonates be given to patients with fractures?“ hat bereits Herbert Fleisch, ein Pionier in der Entwicklung der Bisphosphonate, gestellt [6].

Diese Frage erscheint berechtigt, da die Zielzellen der pharmakologischen Osteoporosetherapie sowohl für den Knochenumbau als auch für die Knochenregeneration verantwortlich sind. Die Osteoporosetherapie zielt darauf ab, den postmenopausal überhöhten Knochenumbau zu reduzieren, um die negative Umbaubilanz zu normalisieren bzw. in eine positive Umbaubilanz umzuwandeln [5]. Für dieses Gleichgewicht sind die Osteoblasten, die den Knochen aufbauen, und die Osteoklasten, die den Knochen abbauen, verantwortlich. Kompliziert wird das Verständnis des Knochenumbaus, wenn man bedenkt, dass die Entstehung, die Aktivität und die Lebensdauer von Osteoblasten und Osteoklasten aufeinander abgestimmt werden müssen [7]. Die pharmakologische Osteoporosetherapie greift gezielt in diesen komplexen Prozess ein. Dieselben komplexen Prozesse treten während der Frakturheilung auf.

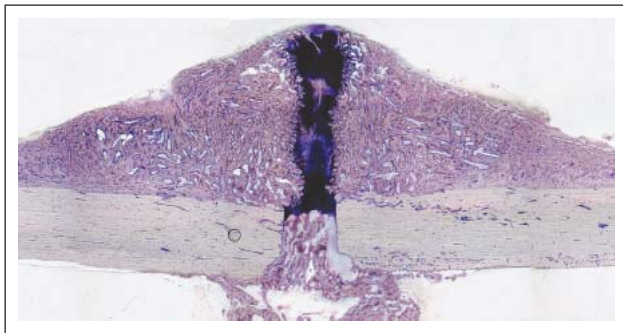
## ■ Grundlagen der Frakturheilung [8–10]

Die Frakturheilung beginnt als Folge der Gewebedestruktion mit der Ausbildung eines Thrombus in der Defektregion. Wie

Aus der Abteilung für Orale Chirurgie der Bernhard-Gottlieb-Universitätszahnklinik Wien  
**Korrespondenzadresse:** Univ.-Doz. Dr. nat. techn. Reinhard Gruber, Bernhard-Gottlieb-Universitätszahnklinik, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währingerstraße 25a, E-Mail: reinhard.gruber@meduniwien.ac.at

bei der klassischen Wundheilung wandern Leukozyten in die Defektregion ein, gefolgt von mesenchymalen Vorläuferzellen und Blutgefäßen, die zur Ausbildung eines Granulationsgewebes beitragen. Mechanisch stabile Verhältnisse erlauben eine Differenzierung der mesenchymalen Vorläuferzellen in reife Osteoblasten, welche den unreifen Geflechtknochen produzieren. Diese so genannte desmale Ossifikation findet hauptsächlich entlang der periostalen und endostalen Knochenoberfläche statt. Im Frakturspalt selbst unterbinden mechanisch instabile Verhältnisse die Ausbildung von Blutgefäßen. Die Hypoxie begünstigt die Differenzierung mesenchymaler Vorläuferzellen zu Chondrozyten, die eine knorpelige Überbrückung der Defektregion bewirken (weicher Kallus). Chondrozyten bilden in der Folge eine mineralisierte extrazelluläre Matrix und setzen proangiogenetische Signale frei. Mit den einsprossenden Gefäßen gelangen mesenchymale Vorläuferzellen in den Frakturspalt, die zu Osteoblasten differenzieren und Geflechtknochen auf die mineralisierte extrazelluläre Matrix der Chondrozyten anlagern (harter Kallus). Dieser Prozess wird als endochondrale Ossifikation bezeichnet. Mit den Gefäßen kommen auch hämatopoetische Vorläuferzellen in das Defektareal, die zu Osteoklasten differenzieren und die Umwandlung des Geflechtknochens in einen reifen Lamellenknochen einleiten. Der Knochenumbau, unabhängig davon, ob durch desmale oder endochondrale Ossifikation entstanden, folgt den biomechanischen Kräften, die eine strukturelle Anpassung, genannt „Modeling“, bewirken (Wolff'sches Gesetz). Der Knochen unterliegt sodann wieder dem Prozess der ständigen Erneuerung, genannt „Remodeling“ (Abb. 1).

Die Frakturheilung ist demnach ein dynamischer Prozess, der einer komplexen Regulation von Entstehung, Aktivität und Lebensdauer, hauptsächlich von Osteoblasten, Chondrozyten und Osteoklasten, unterliegt. Diese komplexen Regulationsprozesse sind Ziele der pharmakologischen Osteoporosetherapie. Es ist daher anzunehmen, dass im Zuge der pharmakologischen Osteoporosetherapie auch die Frakturheilung beeinflusst werden kann. Präklinische Studien unterstreichen diesen Zusammenhang.



**Abbildung 1:** Frakturkallus an der Tibia im Schaf. Periost und Endost enthalten mesenchymale Vorläuferzellen, die, bedingt durch mechanisch-stabile Verhältnisse, direkt in reife Osteoblasten differenzieren und den unreifen Geflechtknochen produzieren. Mesenchymale Vorläuferzellen im Frakturspalt schlagen, bedingt durch mechanisch-instabile Verhältnisse, den Weg der chondrogenen Differenzierung ein. Aus präklinischen Studien haben wir gelernt, dass weder die desmale Ossifikation, noch die endochondrale Ossifikation von der resorptiven Aktivität der Osteoklasten abzuhängen scheint. Das überschießende Kallusgewebe, das zur Stabilisierung der Fraktur dient, wird im Zuge des Modelings wieder resorbiert. Dieser Vorgang wird durch die antiresorptive Wirkung beispielsweise von Bisphosphonaten und Denosumab unterdrückt bzw. verzögert. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist unklar. (Zur Verfügung gestellt von Mag. Stefan Tangl).

## ■ Bisphosphonate

Die pharmakologische Wirkung der Bisphosphonate basiert primär auf deren Adsorption an die Knochenmatrix und die exklusive Freisetzung durch Osteoklasten. Die Bisphosphonate gelangen in den Osteoklasten und hemmen dessen Aktivität [11]. Werden Bisphosphonate während der Frakturheilung verabreicht, binden sie an den mineralisierten Kallus [12]. Bisphosphonate können demnach auch eine Hemmung der Osteoklasten während der Phase des Modelings und des Remodelings bewirken. Die Konsequenz dieser Hemmung wäre ein ausgeprägter harter Kallus, wie in mehreren Tierexperimenten bestätigt wurde. Exemplarisch seien 2 Studien herausgegriffen. Einhorn et al. führten Untersuchungen zur Frakturheilung von Mäusen nach der Gabe von Alendronat durch [13]. Little et al. studierten die Frakturheilung von Ratten unter der Behandlung mit Zoledronat [14]. Beide Gruppen konnten zeigen, dass die Hemmung der Resorption ein im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren größeres Kallusvolumen mit insgesamt höherem Mineralisationsgrad bewirkte. Die Ausbildung des harten Kallus scheint demnach von der Aktivität der Osteoklasten unabhängig zu sein.

Wie erwartet war durch die Hemmung der Resorption der Ab- und Umbau des unreifen Geflechtknochens in reifen Lamellenknochen verzögert. Die Frakturheilung ist jedoch erst dann beendet, wenn der dynamische Umbauprozess im Sinne des Modelings und des Remodelings abgeschlossen ist. Im Tierversuch wirkt sich die Gabe von Bisphosphonaten während der Frakturheilung im biomechanischen Test positiv aus. Diese Tests reflektieren jedoch nur bedingt die reale Belastungssituation im Menschen. Der generelle Rückschluss, dass Bisphosphonate die Frakturheilung fördern, ist daher nicht zulässig. Zudem liegt die im Tierversuch angewandte Dosis über jener in der Osteoporosetherapie. Vergleichbare klinische Studien liegen derzeit nicht vor.

Klinisches Potenzial hat möglicherweise die lokale Anwendung von Bisphosphonaten als Beschichtung von Implantaten, wie sie beispielsweise in der Orthopädie und der oralen Implantologie eingesetzt wurden. Hierzu liegen zahlreiche präklinische Studien vor, die eine Förderung der ossären Integration der Implantate durch die Beschichtung mit Bisphosphonaten beschreiben [15]. Trotzdem bleibt auch hier die Frage nach der klinischen Relevanz der Ergebnisse unbeantwortet.

## ■ Peptide der Parathormon-Familie [16]

Parathormon (PTH 1–84) und die Peptidsequenz 1–34 (Teriparatid) haben eine knochenanabole Wirkung. Belegt ist die Wirkung auf die Umwandlung inaktiver Belegzellen zu Osteoblasten und deren verlängerte Lebensdauer. Auch die Osteozyten werden als potenzielle Zielzellen angesehen [5]. Konsequenz der systemischen Gabe von PTH und Peptiden ist eine Verbesserung der strukturellen Eigenschaften des Knochens, was eine Reduktion des Frakturrisikos bewirkt. Die Annahme liegt nahe, dass dieselben anabolen Mechanismen auch eine Förderung der Frakturheilung bewirken. Potenzielle Zielzellen sind dabei die mesenchymalen Vorläuferzellen am Periost und am Endost, die zu Osteoblasten differenzieren. Chondrozyten und deren Vorläuferzellen sind ebenfalls Zielzellen für

PTH, wodurch eine Auswirkung auf die Ausbildung des weichen Kallus erwartet werden kann. Es sind erneut präklinische Studien, die zeigen, dass die systemische intermittierende Gabe von PTH die Frakturheilung grundsätzlich fördern kann [17].

Wiederum exemplarisch sei auf eine Arbeit von Einhorn et al. verwiesen [18]. Die intermittierende Gabe von PTH bewirkt im Frakturmodell an Mäusen eine Steigerung der Dimension und Mineralisation des Kallus sowie biomechanischer Parameter. Diese Veränderungen stehen im Zusammenhang mit einer gesteigerten Proliferation chondrogener Vorläuferzellen und deren Differenzierung und Mineralisation im Frakturkallus. Die Osteoblastogenese wird, etwas unerwartet, in diesem Modell nur schwach gefördert [18]. Neben einer Förderung der Frakturheilung liegen präklinische Studien zur Förderung der Einheilung von Implantaten vor, wie eigene Untersuchungen belegen [19]. Die verabreichte Dosis lag in allen Studien über jener Dosis, welche bei der Osteoporosetherapie zur Anwendung kommt. Die Summe der vorhandenen Daten aus präklinischen Studien hat jedoch zur Planung und Durchführung klinischer Studien geführt, beispielsweise zur Regeneration von Frakturen des Trochanters durch PTH (ClinicalTrials.gov # NCT00741182). Zudem liegen Fallstudien über die Wirkung von PTH auf die Frakturheilung vor [20]. Die Durchführung klinischer Studien zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von Peptiden der Parathormon-Familie zur Förderung der Frakturheilung wird erwartet, ist aber derzeit noch ausständig [21].

### ■ SERMs und Strontiumranelat

Raloxifen bindet an Östrogenrezeptoren im Knochengewebe und entfaltet eine antiresorptive Wirkung. Die derzeit einzige Studie wurde von Cao et al. an Mäusen durchgeführt [22]. Die Autoren fanden keine Wirkung von Raloxifen auf die Frakturheilung. Strontiumranelat wird eine Hemmung der Knochenresorption bei gleichzeitiger Förderung der Knochenneubildung zugeschrieben. Auch hier liegt nur eine präklinische Studie vor: Cebesoy et al. konnten keinen Einfluss von Strontiumranelat auf die Frakturheilung nachweisen [23].

### ■ Andere pharmakologische Osteoporosetherapien

Präklinische Frakturstudien unter der Gabe von 1,25-Dihydroxy-Vitamin  $D_3$  wurden u. a. bei ovariektomierten Ratten durchgeführt. Dabei zeigte sich eine Zunahme im Volumen des Frakturkallus begleitet von einer verbesserten mechanischen Stabilität. 1,25-Dihydroxy-Vitamin  $D_3$  führte zu einer Steigerung des Modelings und Remodelings unter experimentellen Bedingungen [24, 25].

Kalzitonin zählt ebenfalls zu den antiresorptiven Osteoporosetherapien. Die Verabreichung von Kalzitonin im präklinischen Rattenmodell führte weder zu einer signifikanten Veränderung der Mineralisation im Frakturkallus noch der biomechanischen Belastbarkeit [26]. In einer Studie an Primaten zeigte Kalzitonin ebenfalls keine Veränderung der Kallusgröße trotz der reduzierten Umbauvorgänge [27].

Denosumab, ein gegen RANKL gerichteter, humaner monoklonaler Antikörper, der im Knochenstoffwechsel zu einer Resorptionshemmung führt, wurde ebenfalls im Frakturmodell getestet [13]. Im Mausmodell bewirkte die Gabe von Denosumab ein größeres Kallusvolumen mit insgesamt höherem Mineralisationsgrad, vergleichbar mit den Beobachtungen unter der Gabe von Bisphosphonaten [13, 14]. Die Verabreichung von Denosumab erfolgte über die gesamte Beobachtungsdauer. Demnach wurde auch die Resorption dauerhaft unterbunden. Es stellt sich die Frage, nach welchem Zeitraum ab der Beendigung der Gabe von Denosumab das Modeling und Remodeling des harten Kallus wieder einsetzt. Eine vergleichende Untersuchung von Denosumab mit Bisphosphonaten wäre aufgrund deren unterschiedlicher Pharmakologie in diesem Zusammenhang von Interesse.

### Schlussfolgerungen

Da trotz Prävention und Behandlung der Osteoporose Frakturen auftreten, scheint die Frage nach den Auswirkungen der Therapie auf die Frakturheilung berechtigt. Präklinische Studien verdeutlichen die mögliche Wirkung von Bisphosphonaten und von Peptiden der Parathormon-Familie auf die Mechanismen der Frakturheilung. Präklinische Modelle dienen jedoch zumeist dazu, eine mögliche Wirkung aufzuzeigen, unter Anwendung von Konzentrationen, welche über der therapeutischen Dosierung liegen. Hinzu kommt, dass auch die zellulären Mechanismen nicht direkt auf den Menschen übertragbar sind und auch die kompromittierte Situation im älteren Patienten in den Modellen nur unzureichend berücksichtigt wurde. Klinische Schlussfolgerungen können aufgrund der Datenlage zum jetzigen Zeitpunkt nicht getroffen werden.

#### Relevanz für die Praxis

- Präklinischen Studien zeigen, dass Bisphosphonate und Peptide der PTH-Familie die Frakturheilung beeinflussen können.
- Schlussfolgerungen über die klinische Relevanz können unter der Prämisse, dass präklinische Experimente nur bedingt die Situation im Menschen widerspiegeln, jedoch nicht angestellt werden.
- Für den behandelnden Arzt ergeben sich aus den Ergebnissen der präklinischen Studien aktuell keine Konsequenzen.
- Klinische Studien sind notwendig, um zu klären, ob eine medikamentöse Osteoporosetherapie nicht nur das Frakturrisiko reduziert, sondern auch die Frakturheilung fördert.

### Literatur:

1. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359: 1761–7.
2. Chavassieux P, Seeman E, Delmas PD. Insights into material and structural basis of bone fragility from diseases associated with fractures: how determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease. *Endocr Rev* 2007; 28: 151–64.
3. Koeck CM, Schwappach DL, Niemann FM, Strassmann TJ, Ebner H, Klaushofer K. Incidence and costs of osteoporosis-associated hip fractures in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 371–7.
4. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399–428.
5. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 177–84.
6. Fleisch H. Can bisphosphonates be given to patients with fractures? *J Bone Miner Res* 2001; 16: 437–40.
7. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endoc Reviews* 2000; 21: 115–37.
8. Gerstenfeld LC, Cullinane DM, Barnes GL, Graves DT, Einhorn TA. Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *J Cell Biochem* 2003; 88: 873–84.
9. Gruber R, Koch H, Doll BA, Tegtmeyer F, Einhorn TA, Hollinger JO. Fracture healing in the elderly patient. *Exp Gerontol* 2006; 41: 1080–93.
10. Schindeler A, McDonald MM, Bokko P, Little DG. Bone remodeling during fracture repair: The cellular picture. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19: 459–66.
11. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 19: 733–59.
12. Amanat N, McDonald M, Godfrey C, Bilston L, Little D. Optimal timing of a single dose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 867–76.
13. Gerstenfeld LC, Sacks DJ, Pelis M, Mason ZD, Graves DT, Barrero M, et al. Comparison of effects of the bisphosphonate alendronate versus the RANKL inhibitor denosumab on murine fracture healing. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 196–208.
14. McDonald MM, Dulaj S, Godfrey C, Amanat N, Szynda T, Little DG. Bolus or weekly zoledronic acid administration does not delay endochondral fracture repair but weekly dosing enhances delays in hard callus remodeling. *Bone* 2008; 43: 653–62.
15. Aspenberg P. Bisphosphonates and implants: an overview. *Acta Orthop* 2009; 80: 119–23.
16. Dobnig H. A review of teriparatide and its clinical efficacy in the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1153–62.
17. Barnes GL, Kakar S, Vora S, Morgan EF, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Stimulation of fracture-healing with systemic intermittent parathyroid hormone treatment. *J Bone Joint Surg* 2008; 90 (Suppl 1): S120–S127.
18. Kakar S, Einhorn TA, Vora S, Miara LJ, Hon G, Wigner NA, et al. Enhanced chondrogenesis and Wnt signaling in PTH-treated fractures. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1903–12.
19. Mair B, Tangl S, Feierfeil J, Skiba D, Watzek G, Gruber R. Age-related efficacy of parathyroid hormone on osseointegration in the rat. *Clin Oral Impl Res* 2009; 20: 400–5.
20. Cebesoy O, Corradini C, Parravicini L, Elli A, Crapanzano C, Ulivieri F, et al. Teriparatide from day 15 by operation in osteoporotic femoral fractures for a satisfactory functional outcome at two years follow-up. *Bone* 2009; 44: ECTS 2009, 36th European Symposium on Calcified Tissues; Vienna, Austria.
21. Cipriano CA, Issack PS, Shindle L, Werner CM, Helfet DL, Lane JM. Recent advances toward the clinical application of PTH (1–34) in fracture healing. *HSS J* 2009; 5: 149–53.
22. Cao Y, Mori S, Mashiba T, Westmore MS, Ma L, Sato M, et al. Raloxifene, estrogen, and alendronate affect the processes of fracture repair differently in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 2237–46.
23. Cebesoy O, Tutar E, Kose KC, Baltaci Y, Bagci C. Effect of strontium ranelate on fracture healing in rat tibia. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 590–3.
24. Fu L, Tang T, Miao Y, Hao Y, Dai K. Effect of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on fracture healing and bone remodeling in ovariectomized rat femora. *Bone* 2009; 44: 893–8.
25. Brumbaugh PF, Speer DP, Pitt MJ. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 a metabolite of vitamin D that promotes bone repair. *Am J Pathol* 1982; 106: 171–9.
26. Paavolainen P, Taivainen T, Michelsson JE, Lalla M, Penttinen R. Calcitonin and fracture healing. An experimental study on rats. *J Orthop Res* 1989; 7: 100–6.
27. Manabe T, Mori S, Mashiba T, Cao Y, Kaji Y, Iwata K, et al. Eel calcitonin (elcatonin) suppressed callus remodeling but did not interfere with fracture healing in the femoral fracture model of cynomolgus monkeys. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 295–302.

# 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](#)