

Diagnostik und Therapie der Osteoporose

Teil 2. Präventive und therapeutische Massnahmen

Christian Meier^{a, b}, Markus J. Seibel^b, Marius E. Kraenzlin^a

^a Klinik für Endokrinologie, Diabetes und klinische Ernährung, Universitätsspital Basel,

^b Bone Research Program, ANZAC Research Institute, University of Sydney, Australien



Quintessenz

- Die Indikation zur Behandlung der Osteoporose basiert auf dem individuellen Frakturrisiko (integrale Beurteilung verschiedener Risikofaktoren wie fortgeschrittenes Alter, verringerte Knochendichte, Knochenumbaurate und Vorliegen nichttraumatischer Frakturen) und sollte sich nicht nur auf einen einzelnen Knochendichtewert stützen.
- Eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D stellt die Grundlage der Osteoporosetherapie dar. Der empfohlene Tagesbedarf für postmenopausale Frauen und für Männer liegt bei 1000–1500 mg Kalzium und 800 IU Vitamin D.
- Als nichtmedikamentöse Massnahmen zur Osteoporoseprophylaxe sind vor allem regelmässige körperliche Aktivität, eine Reduktion des Sturzrisikos sowie die Vermeidung von Risikofaktoren zu erwähnen.
- Eine Hormonsubstitution sollte nur bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden über eine zeitlich begrenzte Zeit und in niedriger Dosierung eingesetzt werden.
- Bisphosphonate reduzieren das Risiko vertebraler und nichtvertebraler Frakturen bei Männern und Frauen. «Head to head»-Vergleiche zwischen den verschiedenen Substanzen liegen, was die Reduktion des Frakturrisikos betrifft, nicht vor. Eine gute Verträglichkeit vorausgesetzt, sollte die Behandlung für mindestens drei bis fünf Jahre fortgesetzt werden.
- Raloxifen lässt sich zur Behandlung von Frauen mit postmenopausaler Osteoporose mit und ohne Frakturen einsetzen (nur zur Senkung des vertebralen Frakturrisikos). Da durch den partiell antiöstrogenen Effekt klimakterische Beschwerden ausgelöst werden können, wird Raloxifen bevorzugt bei älteren postmenopausalen Frauen angewendet.
- Das knochen aufbaustimulierende Teriparatid senkt das Risiko vertebraler und nichtvertebraler Frakturen bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit bereits erlittenen Frakturen. Teriparatid ist zur Behandlung einer manifesten Osteoporose mit hohem Frakturrisiko und ungenügendem Ansprechen auf antiresorptive Therapien limitiert.

Summary

Diagnosis and therapy of osteoporosis

Part 2. Prevention and therapy

- *The therapeutic indication for osteoporosis is based on individual fracture risk (complete evaluation of various risk factors such as advanced age, diminished bone density, bone turnover and presence of non-traumatic fractures) and should not be based on only one bone density value.*
- *Osteoporosis therapy is based on adequate supplementation of calcium and vitamin D. The recommended daily requirement for postmenopausal women and men is 1000–1500 mg calcium and 800 IU vitamin D.*

Einleitung

Die Behandlung der Osteoporose umfasst die Frakturprophylaxe über eine Beeinflussung von Risikofaktoren bei Frauen und Männern ohne bisherige Erkrankung (Primärprävention), die Erfassung und Behandlung von Betroffenen, bei denen eine Osteoporose besteht, jedoch noch keine osteoporotische Fraktur aufgetreten ist (Sekundärprävention) sowie die Verhütung weiterer Frakturen bei Patienten, die bereits eine oder mehrere Frakturen erlitten haben (Tertiärprophylaxe).

Die klinische Bedeutung der Osteoporose wird durch das Auftreten von Frakturen nach einem inadäquaten Trauma bestimmt. Entsprechend ist es das vordergründige Ziel, bei betroffenen Patienten die Frakturinzidenz zu reduzieren [1]. Die alleinige Zunahme der Knochendichte, welche unter verschiedenen therapeutischen Massnahmen beobachtet und häufig als Therapieverlauf hinzugezogen wird, erklärt nur zu ungefähr 25% den beobachteten Effekt auf das Frakturrisiko [2]. Andere fraktur-reduzierende Faktoren sind eine Hemmung des Knochenumbaus, Veränderungen der Knochenmineralisation und direkte Effekte auf die Kollagenstruktur.

In den letzten 15 Jahren sind mehrere grosse plazebokontrollierte Doppelblindstudien mit dem klinischen Endpunkt neuer vertebraler und nichtvertebraler Frakturen, insbesondere bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, publiziert worden. Dabei konnte für verschiedene medikamentöse Wirkprinzipien (Bisphosphonate, Raloxifen, Teriparatid) eine signifikante Reduktion der Inzidenz vertebraler Frakturen zwischen 30 und 65% dokumentiert werden [3]. Eine Reduktion nichtvertebraler Frakturen wurde insbesondere für die Bisphosphonate Alendronat und Risedronat sowie auch für Teriparatid gezeigt. Im klinischen Alltag richtet sich die Wahl eines spezifischen Therapeutikums nach dem individuellen Frakturrisiko und sollte unter Abwägung skelettaler und nichtskelettaler Medikamentenwirkungen bzw. -nebenwirkungen erfolgen [4].

In dieser Übersicht sollen primär- und sekundärtherapeutische Massnahmen zusammengefasst werden und medikamentöse Behandlungsstrate-

- *Non-medical measures for osteoporosis prevention are regular physical activity, reduction of the risk of falls and avoidance of risk factors.*
- *Hormone substitution has its place only in women with menopausal symptoms, for a limited period of time and in low doses.*
- *Bisphosphonates lessen the risk of vertebral and non-vertebral fractures in men and women. No head-to-head comparisons between the various substances are available with regard to fracture risk reduction. If well tolerated, the treatment should be continued for at least three to five years.*
- *Raloxifen can be used to treat women with postmenopausal osteoporosis with or without fractures (lowering of vertebral fracture risk only). Since the partly antioestrogen effect may trigger menopausal symptoms, raloxifen should preferably be given to older postmenopausal women.*
- *Teriparatide, which stimulates new bone formation, lowers the risk of vertebral and non-vertebral fractures in postmenopausal women and men with previous fractures. The use of teriparatide should be confined to treatment of manifest osteoporosis with high fracture risk and inadequate response to anti-resorptive therapies.*

gien unter Berücksichtigung ihrer Effizienz bezüglich der Reduktion der Frakturinzidenz diskutiert werden. Insbesondere sollen neuere Studienergebnisse der letzten Jahre bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit antiresorptiver und knochenanaboler Therapien dargestellt werden.

Massnahmen zur Osteoporoseprävention

Nichtmedikamentöse Massnahmen

Die Primärprävention der Osteoporose umfasst nichtmedikamentöse und medikamentöse Mass-

nahmen zum Aufbau und zum Erhalt einer normalen Knochendichte bei «knochengesunden» Frauen und Männern. Sekundärpräventive Massnahmen sind bei Patienten mit dokumentierter Osteoporose indiziert, bei welchen noch keine Fraktur aufgetreten ist. Nichtmedikamentöse präventive Massnahmen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Neben einer genügenden Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr sind regelmässige körperliche Aktivität und die Vermeidung weiterer Osteoporoserisikofaktoren (z.B. Nikotinkonsum, ausgeprägter Alkoholkonsum, Einnahme von Medikamenten, welche den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen) entscheidend. Diese Massnahmen werden vor allem bei älteren Personen durch allgemeine Massnahmen zur Reduktion des Sturzrisikos (Überprüfung des häuslichen Milieus, Verschreibung von Gehhilfen, Geh- und Sturztraining, Visuskorrektur, Überprüfung des Gebrauchs und der Indikation von Psychopharmaka) ergänzt. Solche Vorkehrungen reduzieren zwar das Sturzrisiko, jedoch nicht die Häufigkeit sturzassoziierter Frakturen.

Kalzium und Vitamin D

Eine ausreichende Kalziumzufuhr beeinflusst in wesentlichem Mass den Aufbau und Erhalt des Knochenmineralgehaltes. Eine Supplementation von Kalzium und Vitamin D₃ stellt daher eine Basisintervention in der Prävention und Behandlung der Osteoporose dar. Die empfohlenen Tagesdosen von Kalzium liegen für postmenopausale Frauen und Männer über 50 Jahre zwischen 1000 und 1500 mg. Für Vitamin D₃ wird eine tägliche Zufuhr von 800 IE empfohlen [5]. Angesichts der auch in industrialisierten Ländern meist tiefen enteralen Kalziumzufuhr

Tabelle 1. Nichtmedikamentöse und medikamentöse Massnahmen zur Osteoporoseprophylaxe.

Ausreichende enterale Kalziumzufuhr, evtl. Kalziumsupplementation (1000–1500 mg/d)
Ausreichende Sonnenlichtexposition (Sicherung des Bedarfs an Vitamin D)
Evtl. Vitamin-D ₃ -Supplementation (800 IE/d) bei Mangelernährung und verminderter Sonnenexposition
Ausgeglichene Ernährung mit ausreichender Eiweisszufuhr, Vermeidung von Untergewicht
Regelmässige körperliche Aktivität, Vermeidung von Immobilisation
Vermeidung von Risikofaktoren (Rauchen, übermässiger Alkoholkonsum, Einnahme von Medikamenten, die den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen [z.B. Glukokortikoide, Antiepileptika, suppressive Schilddrüsenhormontherapie])
Reduktion des Sturzrisikos durch
– Überprüfung des häuslichen Milieus (Stolperfallen in der Wohnung)
– Verschreibung von Gehhilfen
– Geh- und Sturztraining, Koordinationstraining
– Visuskorrektur
– Überprüfung des Gebrauchs und der Indikation sedierender und orthostatisch wirkender Medikamente
Einsatz von Hüftprotektoren
Evtl. Hormonersatztherapie unter spezieller Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses (niedrigdosiert, zeitlich begrenzt)
Beeinflussung der Lebensqualität und dadurch der körperlichen und sozialen Aktivität

scheint eine systematische Kalziumsupplementation insbesondere bei älteren postmenopausalen Frauen gerechtfertigt. Davon ausgenommen sind Frauen, bei welchen in der Erhebung der täglichen Kalziumzufuhr eine genügende enterale Zufuhr festgestellt werden kann. Alternativ kann bei leichtem Kalziummangel meist durch Ernährungsanpassungen (Milch, Milchprodukte, grünes Gemüse, kalziumreiches Mineralwasser) eine genügende Zufuhr erzielt werden. Ob sich jedoch durch eine alleinige Optimierung der nutritiven Kalziumzufuhr eine effektive Fraktur-reduktion erreichen lässt, ist nicht hinreichend belegt.

Die Wirksamkeit einer kombinierten Kalzium- und Vitamin-D-Supplementation in der Reduktion nichtvertebraler Frakturen konnte in grossen plazebokontrollierten Primärpräventionsstudien bei Altersheimbewohnerinnen [6] und nicht institutionalisierten Frauen [7] dokumentiert werden. Vor allem die Arbeiten bei Altersheimbewohnerinnen waren darin gekennzeichnet, dass bei vielen der älteren Studienteilnehmerinnen ein Kalzium- und Vitamin-D-Mangel vor Studieneintritt vorgelegen hatte. Durch eine Supplementation mit 1200 mg Kalzium und 800 IE Vitamin D über 18 Monate konnte bei 3270 Frauen (mittleres Alter 84 Jahre) die Inzidenz von Schenkelhalsfrakturen um 43% und die Inzidenz nichtvertebraler Frakturen um 32% gesenkt werden [6]. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse randomisierter plazebokontrollierter Studien, welche die Wirksamkeit einer oralen Vitamin-D-Therapie bei über 60jährigen untersuchten, hat gezeigt, dass eine tägliche Supplementation mit 700–800 IE Vitamin D das Risiko nichtvertebraler Frakturen inklusive Schenkelhalsfrakturen signifikant um ungefähr 25% senkt [8]. Demgegenüber steht eine Sekundärpräventionsstudie bei Männern und Frauen mit osteoporotischen Frakturen, welche weder mit Kalzium alleine, Vitamin D alleine noch mit einer Kombinationsbehandlung verglichen mit Plazebo das Auftreten neuer Frakturen verhindern konnte [9]. Inwieweit die zusätzliche Gabe von Kalzium zu einer Vitamin-D-Supplementation das Frakturrisiko senkt, bleibt unklar, da Studien mit einem «head-to-head»-Vergleich zwischen einer Kombinationsbehandlung (Kalzium plus Vitamin D₃) und einer alleinigen Vitamin-D₃-Therapie zur Beurteilung des differentiellen Effektes dieser Substanzen nicht vorliegen.

Interessanterweise übt Vitamin D zusätzlich einen günstigen Effekt auf die Muskelfunktion und einer daraus resultierenden geringeren Sturzhäufigkeit aus. Querschnittstudien und Interventionsstudien weisen auf einen günstigen Effekt von Vitamin D auf die Muskelfunktion hin. Eine optimierte Vitamin-D-Versorgung bei älteren Personen war in verschiedenen Studien mit einer besseren Muskelkraft, einer erhöhten Mo-

bilität und einem besseren Gleichgewicht sowie einem verminderten Sturzrisiko assoziiert [10, 11]. Daraus ergibt sich, dass sich bei älteren Patienten mindestens teilweise die Reduktion der Frakturinzidenz durch eine Senkung des Sturzrisikos erklären lässt.

Hormonersatztherapie

Eine Hormonsubstitution vermag den menopausenbedingten Knochensubstanzverlust aufzuhalten. Nach deren Absetzen setzt der Knochensubstanzverlust jedoch wieder ein [12]. Bis zum Erscheinen der Studie der «Woman's Health Initiative» (WHI) basierte die Annahme, dass eine Hormonersatzbehandlung zu einer Reduktion der Frakturrate bei Osteoporose führt, auf Kohortenstudien und kleinere kontrollierte Studien [13]. Diese Untersuchungen, in denen das Auftreten vertebraler und nichtvertebraler Frakturen unter einer Hormonsubstitution untersucht wurde, zeichneten sich durch sehr heterogene Patientenpopulationen aus. Zudem wurden Frakturdaten meist aus Subgruppenanalysen von auf andere klinische Endpunkte konzipierte Studien erhoben.

Zwei grosse prospektive Studien haben den Effekt einer Hormonsubstitutionsbehandlung auf das Risiko koronarer Ereignisse in der Sekundärprävention (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study [HERS]) [14] und auf Nutzen und Risiken einer Hormontherapie in der Primärprävention (Women's Health Initiative [WHI]) [15, 16] untersucht. Bei keiner dieser Studien war das Vorliegen einer Osteoporose bzw. von Osteoporoserisikofaktoren ein Einschlusskriterium zur Studienteilnahme. In der HERS-Studie wurde kein Unterschied in bezug auf die Frakturinzidenz zwischen hormonbehandelten Frauen und einer Kontrollgruppe beobachtet [14]. In der WHI-Studie hingegen, in der 16 608 postmenopausale Frauen über 5,2 Jahre beobachtet wurden, zeigte sich, dass konjugierte equine Östrogene und Medroxyprogesteronacetat zur Fraktur-reduktion geeignet sind: Im Vergleich zur Plazebogruppe war in der HRT-Gruppe das Frakturrisiko um etwa 33% niedriger [15]. Im kürzlich publizierten Östrogenarm der WHI-Studie wurden vergleichbare Reduktionen des relativen Frakturrisikos sowohl für vertebrale als auch für nichtvertebrale Frakturen beobachtet [17].

Beim Einsatz einer Langzeithormonersatzbehandlung gilt es, das Nutzen-Risiko-Verhältnis individuell zu evaluieren (Brustkrebsrisiko, kardiovaskuläres Risiko, Thromboserisiko). Prinzipiell kommt eine zeitlich limitierte, präventive Hormontherapie heute nur dann zum Einsatz, wenn gleichzeitig ausgeprägte klimakterische Beschwerden vorliegen und diese einer hormonellen Behandlung bedürfen. Bereits eine Hormonersatzbehandlung in tiefer Dosierung scheint in der Verhinderung des postmenopau-

salen Knochensubstanzverlustes wirksam zu sein [18–20]. Entsprechend sind niedrigdosierte Östrogenpräparate vorzuziehen (z.B. transdermales Estradiol, 0,025–0,05 mg/d; konjugiertes Östrogen, 0,325–0,625 mg/d). Ein sequentieller oder kontinuierlicher Gestagenzusatz ist bei intaktem Uterus notwendig. Vor dem Hintergrund der negativen Gesamtbilanz einer langfristigen HRT im Rahmen der Primärprophylaxe, des erhöhten Brustkrebs- und Thromboembolierisikos, der bekannten unerwünschten Wirkungen (Blutungen, Mastodynien, Gewichtszunahme) und der fehlenden positiven Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem ist die Berechtigung einer HRT in der Prävention der Osteoporose fraglich. Dies insbesondere, da mittlerweile wirksame Alternativtherapien zur Verfügung stehen. Tibolon ist ein synthetisches Steroid und besitzt sowohl eine günstige Wirkung auf das klimakterische Syndrom als auch auf den menopausenbedingten Knochenverlust, wobei eine Fraktur-reduktion bei postmenopausalen Frauen nicht dokumentiert ist [21].

Therapie

Pathophysiologisch überwiegt bei postmenopausalen Frauen ein verstärkter Knochenabbau mit einer nur ungenügenden Kompensation durch eine Zunahme der Knochenanbaurate. Daraus resultiert ein Verlust an Knochenmasse sowie eine Beeinträchtigung der trabekulären Mikroarchitektur. Diese erhöhte Knochenumbauaktivität ist ein Risikofaktor für Frakturen, unabhängig von der Knochendichte. In Anbetracht dieser pathophysiologischen Mechanismen werden in der Therapie der Osteoporose vorwiegend Substanzen eingesetzt, die den Knochenabbau bremsen und damit den weiteren Knochensubstanzverlust verhindern [4, 22]. Zu dieser Gruppe von Medikamenten gehören die Hormonersatzbehandlung, die selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERM), Calcitonin und vor allem die Bisphosphonate. Unter der Behandlung mit antiresorptiven Substanzen kommt es zu einem Wiederauffüllen des «remodelling space» und zu einer Zunahme der sekundä-

ren Mineralisation, was zu einer verbesserten Widerstandsfähigkeit des Knochens führt. Ist die Osteoporose stark fortgeschritten und hat bereits eine beträchtliche «Verdünnung» des Trabekelnetzwerkes stattgefunden, lassen sich mit antiresorptiv wirkenden Substanzen weitere Frakturen unter Umständen nicht verhindern. Die Behandlung mit Teriparatid stellt hier eine Möglichkeit dar, durch die knochenanbaustimulierende Wirkung einen Zuwachs an Knochen-substanz zu erreichen. Die in der Schweiz zugelassenen Medikamente zur Behandlung der Osteoporose sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Antiresorptive Therapie

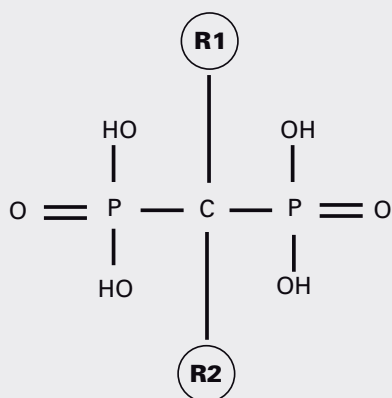
Bisphosphonate

Bisphosphonate sind synthetische Pyrophosphat-analoga, deren Hauptwirkung auf einer Hemmung der osteoklastenvermittelten Knochenresorption beruht. Die hohe Knochenaffinität wird bei den Aminobisphosphonaten durch eine Hydroxylgruppe an einer Seitenkette (R1) gekennzeichnet. Die zweite Seitenkette (R2) charakterisiert die antiresorptive Wirksamkeit, wobei die in den letzten Jahren eingeführten Bisphosphonate alle eine Aminogruppe beinhalten (Aminobisphosphonate) (Abb. 1).

Die antiresorptive Wirkung setzt rasch nach Beginn einer Bisphosphonattherapie ein und wird durch eine Senkung biochemischer Marker der Knochenresorption innerhalb von ein bis drei Monaten dokumentiert. Durch die Interaktion zwischen Knochenresorption und Knochenformation sinken, zeitlich verzögert, ebenfalls die Marker der Knochenformation mit einem Nadir nach sechs bis zwölf Monaten ab [23]. Diese initiale Hemmung der Knochenresorption vor einer Bremsung der Knochenformation erlaubt ein rasches Auffüllen des «remodelling space», was sich in einer signifikanten Zunahme des Knochenmineralgehaltes in den ersten beiden Behandlungsjahren widerspiegelt. Die anschließende Zunahme der Knochenmasse beträgt nur noch ungefähr 0,8% pro Jahr und wird vorwiegend durch eine intensiverte sekundäre Knochenmineralisation verursacht.

Tabelle 2. In der Schweiz zugelassene Medikamente zur Behandlung der Osteoporose (Stand: Dezember 2005).

Wirksubstanz	Empfohlene Dosierung	Zulassung nach Indikationen		
		Postmeno-pausale OP	OP beim Mann	Kortikosteroid-induzierte OP
Alendronat (Fosamax®)	10 mg, täglich 70 mg, wöchentlich	+	+	+
Risedronat (Actonel®)	5 mg, täglich 35 mg, wöchentlich	+	–	+
Ibandronat (Bonviva®)	150 mg, monatlich	+	–	–
Raloxifen (Evista®)	60 mg, täglich	+	–	–
Teriparatid (Forsteo®)	20 µg, täglich s.c.	+	+	–



	R1 Knochenaffinität	R2 Antiresorptive Potenz
Pamidronat	OH	CH ₂ CH ₂ NH ₂
Alendronat	OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
Risedronat	OH	CH ₂ -3-Pyridinyl
Zoledronat	OH	CH ₂ C ₃ N ₂ H ₃
Ibandronat	OH	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₅

Abbildung 1
Grundstruktur der Bisphosphonate und Charakterisierung der Aminobisphosphonat-Seitenketten.

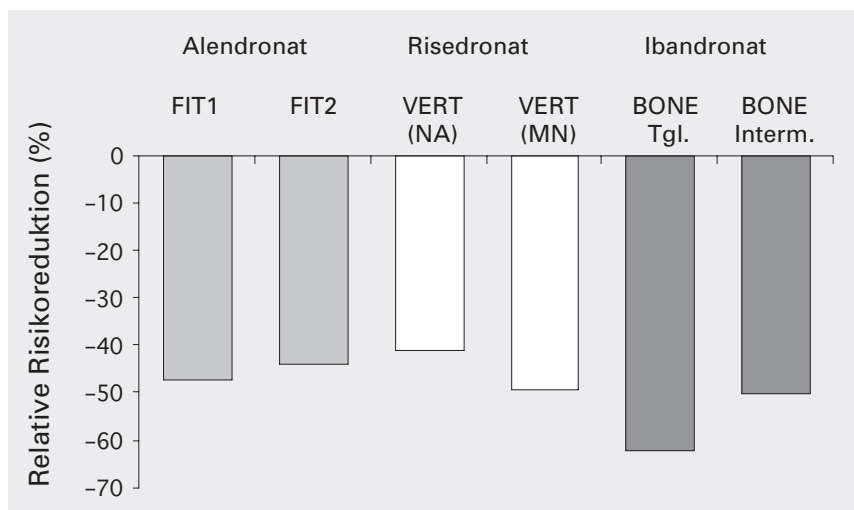


Abbildung 2
Effekt von Alendronat, Risedronat und Ibandronat auf die Reduktion vertebraler Frakturen gemäss randomisierter plazebokontrollierter Studien (relative Risikoreduktion; für alle Studien war das Frakturrisiko signifikant gesenkt).

Die Potenz der Bisphosphonate wird durch ihre Fähigkeit in der Hemmung der Knochenresorption charakterisiert. Obwohl In-vitro-Studien gezeigt haben, dass Risedronat eine stärkere Wirkpotenz als Alendronat aufweist, zeigte sich in klinischen Vergleichsstudien, dass die antiresorptive Potenz von Risedronat, gemessen am

Abfall von Knochenresorptionsmarkern etwas geringer ist als diejenige von Alendronat [24]. Dieser Unterschied ist teilweise auf die höhere Knochenaffinität und damit auf die geringere Reversibilität von Alendronat aus dem Knochen heraus zurückzuführen [25]. Indirekt ist dieser unterschiedliche Effekt auf die Knochenresorption auch im Verlauf nach dem Absetzen der Wirksubstanzen dokumentiert. Während nach dem Absetzen einer fünfjährigen Behandlung mit Alendronat im Lauf der folgenden zwei Jahre die Suppression des Resorptionsmarkers NTX im Urin von -73% auf -58% abnahm [26], normalisierte sich die Ausscheidung von NTX im Urin nach dem Absetzen von Risedronat wesentlich rascher [27], wobei die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen auch nach dem Absetzen von Risedronat gegenüber Plazebo persistierte [28]. Die verschiedenen Bisphosphonate, und insbesondere Alendronat/Risedronat, wurden bisher nicht direkt hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf die Frakturrisikoreduktion miteinander verglichen. Die vorliegenden Studiendaten weisen jedoch auf eine vergleichbare klinische Wirksamkeit hin (Abb. 2 [6]).

Die orale Bioverfügbarkeit von Bisphosphonaten beträgt <1% der eingenommenen Dosis und wird durch eine gleichzeitige Nahrungseinnahme zusätzlich beeinträchtigt. Entsprechend ist eine korrekte Einnahme vor dem Frühstück (30 min für Alendronat und Risedronat, 60 min für Ibandronat) für einen optimalen Therapieeffekt von entscheidender Bedeutung. Als häufigste Nebenwirkungen traten in den plazebokontrollierten Studien bei etwa 20–40% der Patienten gastrointestinale Nebenwirkungen auf, wobei die Häufigkeit der Beschwerden mit plazebobehandelten Patienten vergleichbar war. Durch eine korrekte Tabletteneinnahme (aufrechte Position für mindestens 30 min nach der Einnahme) können Symptome meist vermieden werden. Bei intravenös applizierten Bisphosphonaten, insbesondere während der ersten Behandlungszyklen, treten bei ungefähr 10% Nausea und bei etwa 10–15% der Patienten grippeartige Symptome (Fieber, Myalgien, Arthralgien) auf.

Die physiologische Bedeutung des Knochenumbaus beinhaltet die kontinuierliche Erneuerung des zum Teil durch Mikrofrakturen qualitativ beeinträchtigten Knochens. Nachteilige Folgen einer Langzeitsuppression des Knochenumbaus konnten bis anhin in klinischen Verlaufsstudien grosser Patientenkollektive nicht gezeigt werden. Eine kürzlich publizierte Fallserie von neuen mit Alendronat behandelten Patienten wies auf die Problematik von spontan aufgetretenen nichtvertebralen Frakturen als Folge einer Langzeitsuppression des Knochenumbaus hin [29]. Demgegenüber konnte in histomorphometrischen Studien keine Zunahme von Mikrofrakturen bzw. keine Erhöhung der Knochenfragilität beobachtet werden [30, 31].

Die Therapiedauer hängt vom angestrebten Therapieresultat ab; generell wird heute eine Bisphosphonatbehandlung von mindestens drei bis fünf Jahren empfohlen. Aufgrund der beschränkten Langzeiterfahrung sollte die Indikation einer längerdauernden Bisphosphonattherapie regelmässig überprüft werden.

Alendronat

Studien mit Alendronat bei postmenopausalen Frauen mit vorbestehenden Wirbelkörperfrakturen haben gezeigt, dass im Vergleich zu Placebo das Risiko neuer Frakturen (Wirbelkörper, Schenkelhals, distaler Radius) um etwa 50% und

das Risiko multipler vertebraler Frakturen um 89% gesenkt werden kann (FIT1) [32]. Bei Frauen ohne Frakturanamnese, aber mit geringer Knochendichte (T-Score ≤ 2 SD) konnte ebenfalls eine effektive Senkung des vertebralen Frakturrisikos erzielt werden. Eine signifikante Reduktion des Schenkelhalsfrakturrisikos wurde nur bei Frauen mit dokumentierter Osteoporose (T-Score $< -2,5$ SD) festgestellt (FIT2) (Tab. 3) [33]. In der FOSIT-Studie wurde eine statistisch signifikante Reduktion nichtvertebraler Frakturen um 47% nach einer zwölfmonatigen Behandlungsdauer beobachtet, wobei die Zahl der Schenkelhalsfrakturen extrem niedrig und das

Tabelle 3. Medikamentöse Therapie der postmenopausalen Osteoporosereduktion vertebraler und nichtvertebraler Frakturen.

	Anzahl Patienten (n)	Einschlusskriterien		Dauer (Jahre)	Frakturreduktion	
		BMD (T-Score)	Prävalente Fraktur		Vertebrale Fraktur	Schenkelhalsfraktur
Alendronat						
FIT1 [32]	2027	< -2 SD	+	3	47%	51%
FIT2 [33]	4432	< -2 SD	–	4	44%	56% ¹
Risedronat						
VERT-NA [38]	2458	< -2 SD	+	3	41%	39% ²
VERT-MN [39]	1226	< -2 SD	+	3	49%	33% (p = 0,06) ²
HIP [41]						
	9331	FN < -4 SD	–	3	–	30% ³
	5455	oder	–	3	–	40% ⁴
	1128	FN < -3 SD	–	3	–	60% ⁵
	3886	plus Sturzrisiko	–	3	–	20% ⁶
Ibandronat						
BONE (kontinuierlich) [44]	2946	< -2 SD	+	3	49%, 62% ⁷	69% ^{2, 8}
BONE (intermittierend) [44]			+		48%, 50% ⁷	37% (p = ns) ^{2, 8}
Raloxifen						
MORE [47, 48]	7705	$< -2,5$ SD	±	3	30%	47% ^{2, 9}
MORE [47]	2304	$< -2,5$ SD	–	3	50%	p = ns
CORE [49]	4011	$< -2,5$ SD	±	8	–	p = ns
CORE [49]	1425	$< -2,5$ SD	+	8	–	22% ⁹
Calcitonin						
PROOF [61]	1255	$< -2,5$ SD	+	5	33%	p = ns
Teriparatid						
FPT [52]	1637	< -1 SD	+	1,7	65% ¹⁰	53% ²
Strontium ranelat						
SOTI [59]	1649	$< -2,5$ SD	+	3	41%	–
TROPOS [60]	5091	$< -2,5$ SD	±	3	39%	16%, 36% ¹¹

FN = femoral neck, LS = lumbar spine

1 Post-hoc-Analyse, FNBMD T-Score $< -2,5$ SD

2 Reduktion aller nichtvertebralen Frakturen

3 Intention-to-treat-Analyse

4 Alter 70–79 Jahre, FNBMD T-Score $< -2,5$ SD

5 Post-hoc-Analyse, Alter 70–79 Jahre mit vertebralen Frakturen

6 Alter > 80 Jahre mit klinischen Risikofaktoren für Schenkelhalsfraktur

7 Radiologisch erfasste, z.T. klinisch inapparente vertebrale Frakturen

8 Post-hoc-Analyse, FNBMD T-Score < -3 SD

9 Post-hoc-Analyse bei Frauen mit schweren vertebralen Frakturen

10 Teriparatid, 20 μ g/d s.c.

11 Post-hoc-Analyse für Hochrisikopatienten, Alter > 74 Jahre, FNBMD T-Score < -3 SD

Ergebnis dieser Studie daher für diesen Frakturtyp nicht zuverlässig erscheint [34]. Kürzlich wurden Daten zum Langzeitverlauf der Knochendichte unter Alendronat über bis zu zehn Jahren publiziert [26], die längsten plazebokontrollierten Untersuchungen mit dem klinischen Endpunkt osteoporotische Fraktur betragen drei Jahre. Die Wirkung von Alendronat auf die Knochendichte und den Knochenumsatz nimmt nach dessen Absetzen verzögert ab. In der FIT Long-term Extension Trial (FLEX) wurden 1099 postmenopausale Frauen nach einer fünfjährigen Therapie mit Alendronat in eine dreijährige, plazebokontrollierte Nachfolgestudie eingeschlossen. Gegenüber den alendronatbehandelten Patientinnen zeigte sich in der Plazebogruppe eine Abnahme der Knochendichte an der Wirbelsäule um 0,97%, am Schenkelhals um 2,4%, während der Resorptionsmarker U-NTX in dieser Zeitperiode um 22% zunahm [35].

Eine signifikante Reduktion von vertebralem Frakturen ist auch bei Männern mit Osteoporose [36] und Patienten mit glukokortikoidinduzierter Osteoporose [37] unter Therapie mit Alendronat dokumentiert.

Risedronat

Auch für Risedronat liegen mehrere kontrollierte Studien vor, die eine signifikante Reduktion des vertebralem und nichtvertebralem Frakturrisikos bei Frauen mit oder ohne vorbestehende Frakturen bereits nach einer sechsmonatigen Behandlung aufzeigen. In den grossen Frakturrisikos konnte bei postmenopausalen Frauen nach einer dreijährigen Therapie mit Risedronat eine Reduktion von vertebralem Frakturen um 40–50% und von nichtvertebralem Frakturen um 30–40% dokumentiert werden [38, 39]. Eine Langzeitstudie mit nachgewiesener Frakturrisikoreduktion unter Risedronat über bis zu fünf Jahren liegt ebenfalls vor. Diese Arbeit, welche die einzige plazebokontrollierte Studie über einen längeren Verlauf darstellt, zeigte einen kontinuierlichen frakturrisikoreduzierenden Effekt im vierten und fünften Behandlungsjahr mit einer signifikanten Reduktion von vertebralem Frakturen um 59% verglichen mit der Inzidenzreduktion von 49% in den ersten drei Behandlungsjahren [40]. Die einzige randomisierte kontrollierte Studie mit Schenkelhalsfrakturen als klinischem Endpunkt wurde mit Risedronat durchgeführt [41]. Die Untersuchung schloss 5445 postmenopausale osteoporotische Frauen zwischen 70 und 79 Jahren (tiefe Knochendichte, mit/ohne Frakturen) und 3886 Frauen über 80 Jahre mit nichtskeletalen Risikofaktoren für eine Schenkelhalsfraktur ein. Die Inzidenz neuer Schenkelhalsfrakturen nahm in der Gesamtpopulation um 30% ab, wobei der Therapieeffekt auf eine signifikante Reduktion des Frakturrisikos bei Frauen mit vorbestehenden vertebralem Fraktu-

ren zurückzuführen war (Risikosenkung um 60%) (Tab. 3, Abb. 3 [41]). Eine signifikante Reduktion von vertebralem Frakturen ist bei Männern und Frauen mit einer glukokortikoidinduzierten Osteoporose dokumentiert [42, 43].

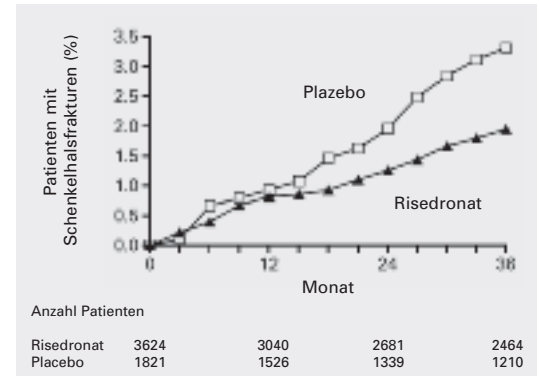


Abbildung 3

Inzidenz von Schenkelhalsfrakturen bei Frauen zwischen 70 und 79 Jahren mit postmenopausaler Osteoporose, behandelt mit Risedronat oder Placebo (Hip Intervention Program; aus McClung et al. 2001 [41]).

Ibandronat

Ibandronat senkt bei postmenopausalen Frauen mit vorbestehenden Wirbelkörperbrüchen das Risiko neuer vertebralem Frakturen (Tab. 3). In einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie (BONE Study) wurden bei 2946 postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose zwei orale Ibandronatdosen mit Placebo verglichen. Sowohl unter der kontinuierlichen Therapie (2,5 mg/d) als auch unter einer intermittierenden Behandlung (20 mg jeden zweiten Tag für zwölf Dosen, wiederholt alle drei Monate) wurde das Risiko von vertebralem Frakturen nach drei Jahren um 62 bzw. 50% gesenkt. Das Risiko von nichtvertebralem Frakturen sank in einer Post-hoc-Analyse bei Hochrisikopatienten um 69% (T-Score Schenkelhals: <-3 SD) [44]. Dieses Studienprotokoll dokumentiert zum ersten Mal, dass eine intermittierende orale Behandlung das Frakturrisiko signifikant senken kann. In der Folgestudie, welche als «non-inferiority»-Studie angelegt war (MOBILE Study), wurde der Effekt einer einmonatlichen Ibandronateinnahme (100 bzw. 150 mg) mit der täglichen Ibandronatgabe verglichen [45]. Dabei konnte gezeigt werden, dass die einmonatliche Einnahme von Ibandronat bezüglich Veränderungen der Knochendichte und der Knochenbauparameter der täglichen Formulierung bei gleicher Verträglichkeit nicht unterlegen ist. Aufgrund dieser vergleichbaren Effekte auf die Knochensurrogatmarker erwarten die Autoren, dass auch mit der monatlichen Ibandronatbehandlung das Frakturrisiko in Analogie zur signifikanten Abnahme der Frakturunzidenz mit der kontinuierlichen Therapie gesenkt werden kann.

Parenteral applizierte Bisphosphonate

In speziellen Situationen, zum Beispiel bei fortgeschrittener Osteoporose und Unverträglichkeit der oral verabreichten Bisphosphonate, wird aufgrund des günstigen Effektes auf die Knochensurrogatmarker eine intravenöse Behandlung mit Pamidronat, Ibandronat oder Zoledronat eingesetzt. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass abgesehen von einer Studie mit Ibandronat, in welcher eine signifikante Reduktion von vertebralem Frakturen bei Männern und Frauen mit steroidinduzierter Osteoporose nachgewiesen werden konnte [46], keine Daten existieren, welche eine Senkung des Frakturrisikos belegen und dass diese Substanzen für die Indikation der Osteoporose nicht zugelassen sind.

Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM)

Raloxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptormodulator (SERM) der zweiten Generation mit gewebespezifischen östrogenagonistischen (Knochen, Leber) und östrogenantagonistischen (Brust) Wirkungen. Gemäss der MORE-Studie wird das Risiko von vertebralem Frakturen bei postmenopausalen osteoporotischen Frauen mit bzw. ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen (mittleres Alter 67 Jahre) um 50 bzw. 30% gesenkt [47]. Ein günstiger Effekt auf nichtvertebralem Frakturen konnte nur in einer Post-hoc-Analyse von Hochrisikopatienten gezeigt werden [48]. Dies wird in der Verlängerung der MORE-Studie über acht Jahre (CORE, placebokontrolliert mit 4011 Frauen) bestätigt (Tab. 3) [49].

Als günstige extraskeletale Wirkungen von Raloxifen sind eine Reduktion des Auftretens von östrogenrezeptorpositiven Mammakarzinomen und eine mögliche Senkung der kardiovaskulären Morbidität bekannt. Nach vierjähriger Therapie zeigte sich, dass das Risiko für ein invasives Mammakarzinom unter Raloxifen gegenüber Placebo um 72% gesunken war. Ein initial erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ging um 40% zurück. Als Nebenwirkungen wurden eine um das ungefähr Dreifache bis Vierfache erhöhte Thrombose neigung, Hitzewallungen und Wadenkrämpfe beobachtet. Der Einsatz von Raloxifen ist aufgrund der möglichen Induktion klimakterischer Beschwerden vor allem auf ältere postmenopausale Frauen beschränkt.

Calcitonin

Die antiresorptive Wirkung von Calcitonin beruht auf einer direkten Hemmung der Osteoklastenaktivität. Für die Behandlung mit Calcitonin liegen für postmenopausale Frauen nur wenige Studien vor. Diese zeigen inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich der Frakturrate [50]. Aufgrund der unklaren Datenlage, der hohen Medikamentenkosten einer Langzeittherapie und der möglichen Nebenwirkungen (Flush, Nausea, Erbrechen, Reizungen der Nasenschleimhaut) wird

Calcitonin in der Regel nicht zur Osteoporosetherapie empfohlen.

Knochenanbaustimulierende Therapie

Parathormon

Teriparatid ist ein biotechnologisch hergestelltes aktives Fragment des endogenen Parathormons (rhPTH [1–34]), als Peptidfragment muss das Präparat parenteral verabreicht werden. Als erste Substanz wirkt Teriparatid hauptsächlich über eine Stimulation der osteoblastären Knochenneubildung. Der Einsatz von Teriparatid (20 µg als subkutane tägliche Dosis) ist limitiert für die Behandlung postmenopausaler Frauen und Männer mit manifester Osteoporose und hohem Frakturrisiko (prävalente Frakturen), insbesondere bei Patienten mit ungenügendem bzw. fehlendem Ansprechen auf herkömmliche antiresorptive Therapien (neue Frakturen unter Bisphosphonaten, SERM, Calcitonin) [51]. Neben Teriparatid (rhPTH [1–34]) sind ein intaktes PTH-Molekül (rhPTH [1–84]) und ein PTH-Fragment (rhPTH [1–31]) in klinischer Evaluation.

Unter der Behandlung mit antiresorptiven Substanzen kommt es zu einem Wiederauffüllen des «remodelling space» und einer Zunahme der sekundären Mineralisation, was zu einer verbesserten Widerstandsfähigkeit des Knochens führt. Ein eigentlicher Zuwachs an Knochenmasse findet aber nicht statt. Ist die Osteoporose aber stark fortgeschritten und hat bereits eine beträchtliche «Verdünnung» des Trabekelnetzwerkes stattgefunden, lassen sich mit antiresorptiv wirkenden Substanzen weitere Frakturen unter Umständen nicht verhindern. Die Behandlung mit Teriparatid stellt hier eine Möglichkeit dar, durch die knochenanbaustimulierende Wirkung einen Zuwachs an Knochensubstanz zu erreichen.

Bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wurde nach einer 19 Monate dauernden Behandlung mit Teriparatid eine signifikante Reduktion der Inzidenz von vertebralem (65%) und nichtvertebralem Frakturen (53%) gezeigt (Tab. 3) [52]. Im praktischen Alltag werden die meisten Patienten, welche für eine Behandlung mit Teriparatid qualifiziert sind, bereits unter einer antiresorptiven Therapie stehen. Im Gegensatz zur Vorbehandlung mit Östrogenen oder Raloxifen scheint eine vorgängige Alendronattherapie den Anstieg der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule insbesondere in den ersten sechs Behandlungsmonaten zu hemmen [53, 54]. Dieser inhibitorische Effekt ist auf die im Gegensatz zu Raloxifen oder Östrogen ausgeprägtere antiresorptive Wirkung der Bisphosphonate zurückzuführen. Ob diese verminderte Parathormonwirksamkeit auch einen Einfluss auf das Frakturrisiko hat, ist unklar. Die Schlussfolgerung für den klinischen Alltag ist, dass eine Therapie mit einem SERM oder mit Östrogenen

zusammen mit der Teriparatidtherapie weitergeführt werden kann, die Bisphosphonattherapie aber bei Beginn der Teriparatidbehandlung abgesetzt werden sollte. Eventuell ist es sogar sinnvoll, vor Beginn der Teriparatidtherapie die Bisphosphonate für ungefähr sechs Monate abzusetzen, um, zumindest teilweise, den inhibitorischen Effekt auf den Knochenumbau aufzuheben.

Die knochenanabole Wirkung von Teriparatid (Zuwachs der Knochenmasse) scheint auf die Behandlungsdauer beschränkt zu sein und nimmt nach dem Absetzen kontinuierlich ab, während die Risikoreduktion für vertebrale und nichtvertebrale Frakturen fortbesteht [55-57]. Dieser Knochenmassenverlust kann sowohl mit einer anschließenden Östrogentherapie als auch mit einer Alendronatbehandlung aufgehalten wer-

den [58]. Aufgrund der bestehenden Datenlage scheint eine sequentielle Therapie mit einer Bisphosphonatbehandlung im Anschluss an eine 12- bis 18monatige Therapie mit Teriparatid sinnvoll (Abb. 4 [6]).

Strontiumranelat

Strontiumranelat setzt sich aus zwei Atomen Strontium und einem Molekül Ranelat zusammen und zeichnet sich durch eine hohe Knochenaffinität aus. In Deutschland und Australien ist Strontiumranelat in einer täglichen Dosis von 2 g zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose zugelassen. Eine Einnahme abends, mindestens zwei Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme, wird empfohlen.

Der molekulare Wirkungsmechanismus von Strontiumranelat ist noch ungeklärt. In-vitro- und In-vivo-Studien haben gezeigt, dass Strontiumranelat sowohl die Kollagensynthese der osteoblastären Zellen stimuliert als auch die Resorptionsfähigkeit der Osteoklasten hemmt. Entsprechend stellt Strontiumranelat die erste Substanz dar, welche über einen direkten dualen Effekt auf den Knochenan- und -abbau die Knochenmasse günstig beeinflusst. Die fraktursenkende Wirkung von Strontiumranelat wurde in zwei randomisierten kontrollierten Studien untersucht. Dabei konnte bei älteren postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose nach einer Beobachtungszeit von drei Jahren im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion von vertebrale (41%) [59] und nichtvertebrale Frakturen (16%) [60] dokumentiert werden (Tab. 3).

Praktisches Vorgehen

Durch die Entwicklung neuer Wirksubstanzen zur Behandlung der Osteoporose steht dem behandelnden Arzt heute eine breite Palette von Medikamenten zur Verfügung. Die Behandlung der Osteoporose sollte unter Berücksichtigung des Frakturrisikos, des Nebenwirkungsprofils und der dokumentierten Wirksamkeit der verschiedenen Heilmittel individuell auf den einzelnen Patienten zugeschnitten sein [4]. Bei der Entscheidung, bei welchem Patienten eine Therapie eingeleitet werden sollte, ist die Kenntnis der individuellen Frakturwahrscheinlichkeit wegweisend. Dabei ist eine integrale Beurteilung verschiedener Risikofaktoren wie fortgeschrittenes Alter, verringerte Knochendichte und Vorliegen nichttraumatischer Frakturen neben weiteren klinischen und biochemischen Risikofaktoren notwendig. Vor der Einleitung einer spezifischen Therapie sollte klinisch und laborchemisch das Vorliegen einer sekundären Osteoporose ausgeschlossen werden. Im Fall einer zugrundeliegenden Krankheit ist zusätzlich eine ursächliche Behandlung des Grundleidens angezeigt.

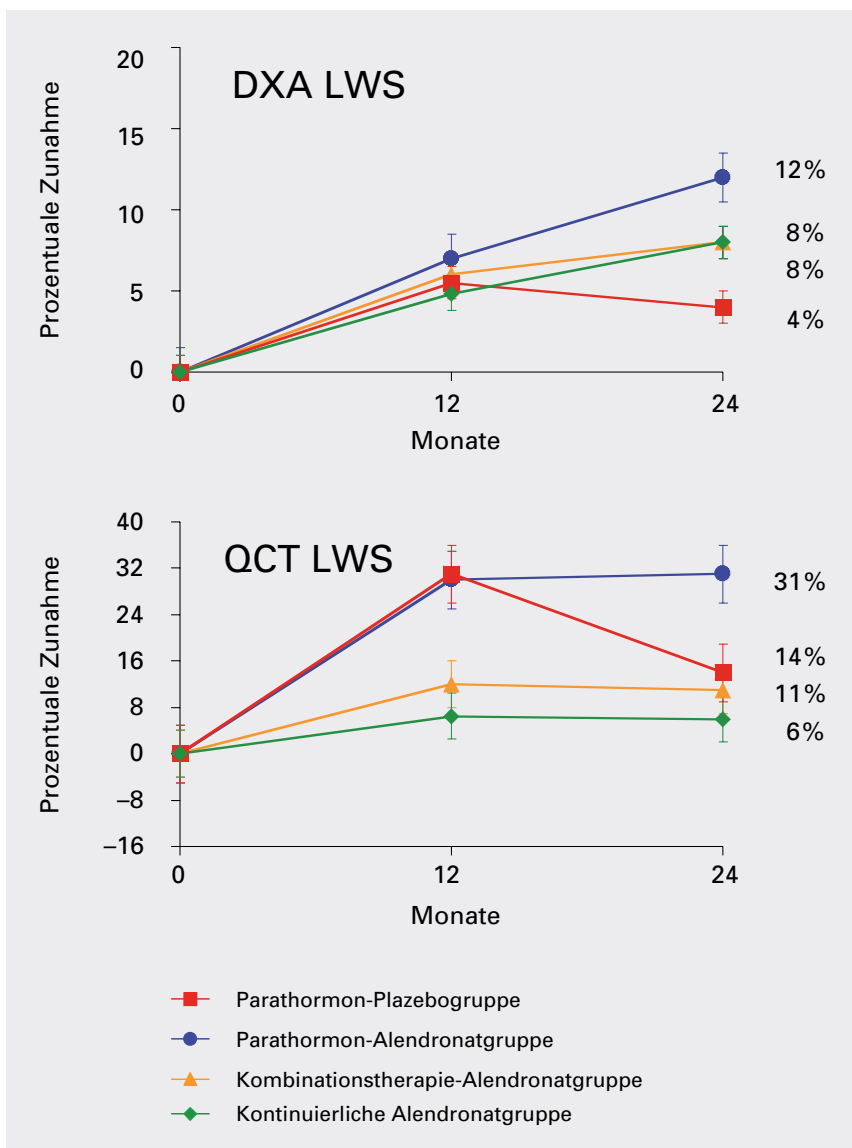


Abbildung 4

Zunahme der Knochendichte an der Wirbelsäule (DXA, areal BMD; QCT, volumetric BMD) unter verschiedenen Therapieschemata: rhPTH [1-84] alleine (24 Monate), rhPTH-[1-84]-Alendronat (sequentiell je 12 Monate), rhPTH-[1-84]-Alendronat (kombiniert für 24 Monate) und Alendronat alleine (24 Monate) (Aus: Black et al. 2005 [58]).

- Eine ausreichende Versorgung mit *Kalzium und Vitamin D* stellt die Basis der Osteoporosetherapie dar. Aufgrund der ungenügenden enteralen Kalziumzufuhr und der vor allem bei älteren Patienten prävalenten Vitamin-D-Insuffizienz ist eine systematische Supplementation mit Kalzium (500–1000 mg/d) und Vitamin D (800 IU/d) indiziert. Von einer Kalziumsupplementation sind Frauen ausgenommen, bei denen in der Ernährungsanamnese eine ausreichende Kalziumzufuhr nachgewiesen werden kann.
- Eine *Hormonsubstitution* sollte nur bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden über einen begrenzten Zeitraum und in niedriger Dosierung eingesetzt werden. Zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose sind heute angesichts möglicher Langzeitriskien andere Substanzklassen der Hormontherapie vorzuziehen.
- *Raloxifen* kann zur Behandlung von Frauen mit postmenopausaler Osteopenie/Osteoporose mit und ohne Frakturen eingesetzt werden. Da bei jüngeren Frauen durch den partiell antiöstrogenen Effekt klimakterische Beschwerden ausgelöst werden können, sollte Raloxifen bevorzugterweise bei älteren postmenopausalen Frauen eingesetzt werden.
- *Bisphosphonate* reduzieren das Risiko von vertebralem und nichtvertebralem Frakturen. «Head-to-head»-Vergleiche zwischen den verschiedenen Substanzen liegen bezüglich einer Reduktion des Frakturrisikos nicht vor. Aufgrund der vorliegenden Daten kann von einer ähnlichen Wirksamkeit von Alendronat, Risedronat und Ibandronat ausgegangen werden. Eine gute Verträglichkeit vorausgesetzt, sollte die Behandlung für mindestens drei bis fünf Jahre fortgesetzt werden. In besonderen Situationen, zum Beispiel bei fortgeschrittener Osteoporose und Unverträglichkeit oral verabreichter Bisphosphonate, kann auch eine intravenöse Behandlung mit Pamidronat, Ibandronat oder Zoledronat durchgeführt werden. Studien, welche eine Senkung des Frakturrisikos mit diesen Substanzen belegen, liegen zurzeit nicht vor.
- Das knochenauftastimulierende *Teriparatid* senkt das Risiko von vertebralem und nichtvertebralem Frakturen bei Patienten mit bereits erlittenen osteoporotischen Frakturen. Aufgrund der hohen Therapiekosten ist Teriparatid zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit manifester Osteoporose und hohem Frakturrisiko sowie ungenügendem Ansprechen auf herkömmliche antiresorptive Therapien limitiert.

Empfohlene Literatur

- Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353(6):595–603.
- Cranney A., et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23(4):570–8.
- Dachverband Osteologie e.V. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause und Männern ab dem 60. Lebensjahr. 2. Auflage. Essen: Dachverband Osteologie e.V.; 2006. Available from: www.lutherhaus.de/osteoleitlinien-dvo/PDFs/Langfassung%20DVO%20Leitlinie%2011-05-06.pdf.
- Kraenzlin ME, Rizzoli R. Prävention, Diagnose und Therapie der Osteoporose: Empfehlungen 2003 der Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGÖ). In: Osteoporose und Stürze im Alter. Ein Public-Health-Ansatz. Bern: BAG; 2004. p. 56–61. Available from: www.svgö.ch/empfehlungen2003.pdf.
- Bischoff-Ferrari HA, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293(18):2257–64.
- Nelson HD, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002;288(7):872–81.
- Rossouw JE, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321–33.
- Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2005;16(3):239–54.
- Meier C, Nguyen TV, Seibel MJ. Monitoring of antiresorptive therapy. In: Seibel MJ, Robins S, Bilezikian JP, editors. Dynamics of bone and cartilage metabolism. San Diego: Academic Press; 2005.
- Cranney A., et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23(4):540–51.
- Hodsmann AB, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005;26(5):688–703.
- Black DM, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1–84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353(6):555–65.

Eine Liste aller im Text nachgewiesenen Arbeiten finden Sie in der Onlineausgabe dieses Artikels unter www.medicalforum.ch/pdf/pdf_d/2006/2006-34/2006-34-371.pdf.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Marius E. Kraenzlin
 Dr. med. Christian Meier
 Endokrinologische Praxis und
 Labor Kraenzlin-Meier
 Missionsstrasse 24
 CH-4055 Basel
marius.kraenzlin@unibas.ch
christian.meier@unibas.ch

Diagnose und Therapie der Osteoporose

Teil 2. Präventive und therapeutische Massnahmen

Christian Meier^{a, b}, Markus J. Seibel^b, Marius E. Kraenzlin^a

^a Klinik für Endokrinologie, Diabetes und klinische Ernährung, Universitätsspital Basel, ^b Bone Research Program, ANZAC Research Institute, University of Sidney, Australien

Literatur

- 1 Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:595–603.
- 2 Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, Black DM. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002;112:281–9.
- 3 Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:570–8.
- 4 2005. Dachverband Osteologie. Leitlinie 2006 des DVO zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. www.dvo-osteologie.org.
- 5 2003. SVGO-Empfehlungen Osteoporose. Diagnostik, Prävention, Behandlung.
- 6 Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637–42.
- 7 Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670–6.
- 8 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257–64.
- 9 Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621–8.
- 10 Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002;13:187–94.
- 11 Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343–51.
- 12 Lindsay R, Bush TL, Grady D, Speroff L, Lobo RA. Therapeutic controversy: Estrogen replacement in menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3829–38.
- 13 Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002;288:872–81.
- 14 Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605–13.
- 15 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33.
- 16 Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729–38.
- 17 Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–12.
- 18 Genant HK, Lucas J, Weiss S, Akin M, Emkey R, McNaney-Flint H, Downs R, et al. Low-dose esterified estrogen therapy: effects on bone, plasma estradiol concentrations, endometrium, and lipid levels. *Estratab/Osteoporosis Study Group. Arch Intern Med* 1997;157:2609–15.
- 19 Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP. The effect of lower doses of conjugated equine and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:897–904.
- 20 Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002;287:2668–76.

- 21 Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4717–26.
- 22 Boonen S, Body JJ, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, Kaufman JM, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2005;16:239–54.
- 23 Meier C, Nguyen TV, Seibel MJ. Monitoring of antiresorptive therapy. In: MJ Seibel, S Robins, and JP Bilezikian, Editors. *Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism*. San Diego: Academic Press. 2005; San Diego.
- 24 Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S, 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.
- 25 Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: Differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2005.
- 26 Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189–99.
- 27 Watts NB, Barton IP, Olszynski WP, McKeever CD, McClung M, Grauer A. Sustained reduction of vertebral fracture risk after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int* 2005;16, W
- 28 Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:462–8.
- 29 Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294–301.
- 30 Eriksen EF, Melsen F, Sod E, Barton I, Chines A. Effects of long-term risedronate on bone quality and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002;31:620–5.
- 31 Ste-Marie LG, Sod E, Johnson T, Chines A. Five years of treatment with risedronate and its effects on bone safety in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:469–76.
- 32 Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet* 1996;348:1535–41.
- 33 Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077–82.
- 34 Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Foxamax International Trial Study Group. Osteoporos Int* 1999;9:461–8.
- 35 Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, Santora AC, Bauer DC, Suryawanshi S, et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res* 2004;19:1259–69.
- 36 Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604–10.
- 37 Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. N Engl J Med* 1998;339:292–9.
- 38 Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA* 1999;282:1344–52.
- 39 Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int* 2000;11:83–91.
- 40 Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003;32:120–6.
- 41 McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med* 2001;344:333–40.
- 42 Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. J Bone Miner Res* 2000;15:1006–13.
- 43 Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67:277–85.
- 44 Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2004;19:1241–9.

- 45 Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1315–22.
- 46 Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Sorenson F. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporos Int* 2003;14:801–7.
- 47 Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637–45.
- 48 Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, Adachi JD. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003;33:522–32.
- 49 Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, et al. Skeletal Effects of Raloxifene After 8 Years: Results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1514–24.
- 50 Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:540–51.
- 51 Hodsmann AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005;26:688–703.
- 52 Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–41.
- 53 Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004;19:745–51.
- 54 Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1207–15.
- 55 Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004;164:2024–30.
- 56 Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 2005;16:510–6.
- 57 Prince R, Sipos A, Hossain A, Syversen U, Ish-Shalom S, Marciniowska E, et al. Sustained non-vertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2005;20:1507–13.
- 58 Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:555–65.
- 59 Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459–68.
- 60 Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816–22.
- 61 Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109:267–76.

Korrespondenz:

PD Dr. med. M. E. Kraenzlin
Dr. med. C. Meier
Endokrinologische Praxis und
Labor Kraenzlin-Meier
Missionsstrasse 24
CH-4055 Basel
maris.kraenzlin@unibas.ch
christian.meier@unibas.ch