

EDITORIAL

Liebe Kolleginnen und Kollegen
Liebe Mitglieder der SVGO

„Wo stehen wir heute mit Phytoöstrogenen?“

In Europa und den USA ist aus Angst vor möglichen Nebenwirkungen von schulmedizinischen Behandlungsformen eine zunehmende Tendenz, auf komplementäre Methoden auszuweichen, zu beobachten. Es besteht weitherum der Glauben, bei sogenannten natürlichen Behandlungen und Präparaten müsse man nicht mit Nebenwirkungen rechnen. Eine solche oft empfohlene Behandlung ist die Einnahme von Soyaprodukten oder anderen Phytoöstrogenen, denen oft nachgesagt wird, dass sie die postmenopausale Osteoporose bekämpfen. Was wissen wir konkret über die Wirkung von Soyaprodukten zur Osteoporoseprävention? Was ist gesichert? Eine kürzlich durchgeführte Uebersichtsarbeit fasst die heutigen Kenntnisse zusammen (1). Sie untersuchte die Wirkung von Soya-Isoflavonen und Genistein auf den Knochenstoffwechsel und versucht, den Platz von Phytoöstrogenen in der Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose zu definieren.

Soya-Isoflavone sind natürliche Phytoöstrogene, die strukturell und funktionell mit 17-alpha-Estradiol verwandt sind und die daher allenfalls als Alternative zur klassischen postmenopausalen Prävention und Therapie mit 17-beta-Oestradiol verwendet werden könnten. Ähnliches gilt für Genistein. In vitro- und in vivo-Studien bei Tieren habe gezeigt, dass Isoflavone den Knochenstoffwechsel auf verschiedenen Wegen günstig beeinflussen können. Isoflavone wirken sowohl auf Osteoblasten als auch Osteoklasten via genomische und nicht-genomische Mechanismen. Die Resultate von epidemiologischen Untersuchungen, insbesondere zum Ernährungsverhalten verschiedener Ethnien unter unterschiedlichen kulturellen Voraussetzungen, und von klinischen Studien beim Menschen sind aber für Phytoöstrogene widersprüchlich. Währendem einige Daten vermuten lassen, dass Soya-Isoflavone eine günstige Wirkung auf den Knochenstoffwechsel, den Knochenmineralgehalt und die mechanische Belastbarkeit des Knochens haben könnten, zeigen andere keinerlei Effekte. Die grossangelegte SWAN-Studie aus den USA („Study of Women's Health Across the Nation“, 2) untersuchte Frauen zwischen 42 und 52 Jahren, welche ihre letzte Periode innert 3 Monaten gehabt hatten und keinerlei Hormone einnahmen. Die Teilnehmerinnen gehörten zu 5 ethnischen Gruppen: Afro-Amerikaner, Weisse, Chinesen, Hispanics und Japaner. Die Isoflavon-Aufnahme mit der Ernährung wurde mittels eines Fragebogens erhoben und die BMD von Wirbelsäule und Schenkelhals gemessen. Das Resultat betont die Bedeutung der Ethnizität und des Menopausenstatus auf die

Therapiemonitoring bei Osteoporose

Die klinische Bedeutung der Osteoporose wird durch das Auftreten von Frakturen nach inadäquatem Trauma bestimmt. Entsprechend ist es das vordergründige Ziel, bei betroffenen Patienten die Frakturinzidenz zu reduzieren, dh. das Auftreten einer ersten oder weiteren Fraktur zu verhindern (1). In den letzten 15 Jahren sind mehrere placebo-kontrollierte Doppelblindstudien mit dem klinischen Endpunkt neuer vertebraler und nicht-vertebraler Frakturen v.a. 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 70% dokumentiert werden. Eine Reduktion nicht-vertebraler Frakturen wurde insbesondere für mehrere Bisphosphonate (Alendronat, Risedronat, Zoledronat) als auch für Teriparatid gezeigt. Eine gute Verträglichkeit vorausgesetzt wird empfohlen, die Behandlung für mindestens 3-5 Jahre fortzusetzen.

Ähnlich, wie bei anderen chronischen Erkrankungen, welche einer Langzeit-Behandlung bedürfen, ist die Verlaufskontrolle zur Überprüfung der Wirksamkeit einer Osteoporosebehandlung eine Herausforderung. Dem Behandlungsziel (Reduktion des Frakturauftritts) steht die Tatsache gegenüber, dass die Frakturinzidenz gering ist und somit das Nichtauftreten einer Fraktur unter adäquater Behandlung nicht zwingend bedeuten muss, dass der Patient eine wirksame Behandlung erhalten hat. Zudem haben wir von randomisierten Interventionsstudien gelernt, dass das Frakturrisiko „lediglich“ um 50-70% gesenkt werden kann. Dh. auch bei optimaler Therapiewirksamkeit treten im Krankheitsverlauf neue Frakturen auf welche nicht per se als Therapieversagen zu interpretieren sind. Dieser Sachverhalt gewinnt v.a. bei älteren Patienten an Bedeutung, bei denen nicht-skeletale Faktoren (zB. Sturzrisiko) zunehmend das Frakturrisiko mitbestimmen.

Alternativ zur Frakturinzidenz können Surrogatmarker eingesetzt werden, um die Wirksamkeit der Behandlung beim individuellen Patienten zu überprüfen. Als Surrogatmarker im Sinne eines intermediären Therapieendpunktes können ein klinischer Untersuchungsbefund (z.B. Grössenabnahme), eine Knochendichtemessung, oder die Bestimmung von Knochenumbauparameter herangezogen werden. Die Veränderungen, die die Behandlung auf einen solchen Surrogatmarker ausübt, sollte idealerweise die Veränderung eines klinisch bedeutungsvollen Endpunktes widerspiegeln, im Falle der Osteoporose dem Frakturrisiko. Die korrekte Anwendung

und Interpretation von Surrogatmarkern in der Osteoporosebehandlung bedürfen die Kenntnis präanalytischer und analytischer Faktoren, welche die Messmethodik (Densitometrie, Knochenumbaumarker) mitbestimmen.

1. Klinische Kontrolluntersuchung

Je nach Schweregrad der Osteoporose ist es sinnvoll eine klinische Kontrolle in 3-12 monatigen Abständen vorzunehmen (2,3). Es soll dabei die Umsetzung der therapeutischen Massnahmen (nicht-medikamentöse und medikamentöse Interventionen) und das Befinden überprüft werden. Behandlungsmodalitäten müssen allenfalls angepasst werden. Bei der klinischen Verlaufskontrolle ist die Körpergrösse zu erfassen. Eine Grössenabnahme von ≥ 2 cm und neu aufgetretene oder zunehmende thorakolumbale Schmerzen können auf atraumatische Wirbelkörperfrakturen hinweisen und erhöhen die Wahrscheinlichkeit für eine Fraktur um das 4-fache. Eine Grössenabnahme von ≥ 2 cm hat aber nur eine Sensitivität von 30% für das Erfassen einer neuen Fraktur, auf der anderen Seite ist der negative prädiktive Wert bei 80% bei einer Grössenabnahme von weniger als 2 cm. Eine Grössenabnahme von >3 cm weist eine Spezifität von 97% und einen positiv prädiktiven Wert von 63% für eine neue Wirbelfraktur auf (3,4).

Wie bei anderen Langzeitbehandlungen stellt bei der Osteoporosetherapie eine ungenügende Compliance und schlechte Therapie-Adhärenz ein therapeutische Herausforderung dar. Mehr als die Hälfte der Patienten mit Osteoporose beenden die Therapie innerhalb des ersten Jahres (5). Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine schlechte Compliance die klinischen Resultate der Osteoporosebehandlung wesentlich beeinträchtigt: Der Knochenumbau wird weniger effektiv gehemmt, die Knochenmineraldichte nimmt weniger zu, und das Frakturrisiko wird weniger gesenkt (5). Eine gute Compliance reduzierte in einer retrospektiven Kohortenstudie das Risiko vertebraler Frakturen signifikant um 47% im Vergleich zu Frauen mit schlechter Compliance. Gleichzeitig ist bei einer guten Compliance auch das Hospitalisationsrisiko signifikant (um fast 50%) reduziert, verbunden mit einer Senkung der Kosten. Eines der Hauptanliegen bei der klinischen Kontrolle sollte daher eine Motivation des Patienten zur Therapietreue sein. Dies gelingt in der Regel nur über eine

Inhalt

- Editorial	Seite 1-2
- Therapiekontrolle	Seite 1-4
- Events	Seite 4

aktuell

SVGO
ASCO



Wirkung von Phytoöstrogenen. Interessanterweise hatten Japanische und Chinesische Frauen verschiedene BMD-Werte trotz vergleichbarer Genistein-Aufnahme mit ihrer Ernährung. Unter den klinischen Interventionsstudien bei postmenopausalen Frauen zeigen viele eine positive Wirkung von Phytoöstrogenen auf die Knochendichte und die Marker des Knochenturnovers, andere nicht. Somit sind die Daten widersprüchlich. Es finden sich Unterschiede im Studiendesign, in der Auswahl der Studienteilnehmer, in den Angaben zu den noch vorhandenen oder fehlenden endogenen Oestrogenen (Menopausenstatus), zum Stoffwechsel der Isoflavone bei den einzelnen Individuen und zur Ernährungslage. Insbesondere liegen aber auch bis heute keinerlei Frakturdaten unter Anwendung von Soya-Produkten vor. Auch fehlen Informationen zu Langzeitnebenwirkungen und somit zur Langzeitsicherheit von Soya-Supplementen völlig. Gestützt auf die heute verfügbare Literatur ist es somit unmöglich, zuverlässige Aussagen zur Wirksamkeit auf den Knochen und zur Sicherheit von Soya-Produkten und anderen Präparaten mit Phytoöstrogen zu machen und somit eine Therapieempfehlung abzugeben.

Mit den besten Grüßen Ihr
Martin Birkhäuser
Präsident SVGO/ASCO

Literatur:

1. Atmaca A, Kleerekoper M, Bayraktar M and Kucuk O. Soy isoflavones in the management of postmenopausal osteoporosis. *Menopause* 2008; 15: 748-757

2. Greendale GA, Fitzgerald G, Huang MH, et al. Dietary soy isoflavones and bone mineral density: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2002;155:746-754.

gute Information des Patienten. Die Patienten sollten auf verständliche Art vollumfänglich über den Nutzen der Behandlung, aber auch über potentielle Risiken (Nebenwirkungen) der zu treffenden therapeutischen Maßnahmen informiert werden. Nur der informierte und motivierte Patient wird eine optimale Therapietreue zeigen und wird somit den grössten Wirknutzen aus einer Behandlung ziehen können.

2. Röntgenkontrolle

Bei einer dokumentierten Größenabnahme von mehr als 2 cm, neu aufgetretenen Schmerzen oder deutlichen Änderung des Schmerzcharakters ergibt sich der Verdacht auf eine neue Sinterungsfraktur, welche sich durch Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule bestätigen oder ausschliessen lässt. Eine Röntgenaufnahme wird nur empfohlen, wenn der Befund einer neuen Fraktur therapie- oder betreuungsrelevant ist. Generelle Röntgenkontrollen sind nicht angezeigt, da sie keinen evaluierten Nutzen in der chronischen Betreuung von Osteoporosepatienten bringen.

3. Kontrolluntersuchungen der Knochendichte

Der Stellenwert von Veränderungen des Knochenmineralgehaltes zur Effizienzkontrolle einer antiresorptiven Behandlung in Bezug auf die Senkung der Frakturrate wird kontrovers diskutiert. Erniedrigte Knochenmineralgehaltswerte sind mit einem erhöhten Frakturrisiko vergesellschaftet und eine antiresorptive Therapie führt, wie wir von Interventionsstudien wissen, konsistent zu einer Zunahme der Knochenmineralgehaltswerte. Aufgrund dieses Sachverhaltes scheint es primär naheliegend, dass eine Zunahme der Knochenmineralgehaltswerte wesentlich für die Abnahme des Frakturrisikos unter einer antiresorptiven Therapie verantwortlich ist. Neuere Daten stellen diesen Zusammenhang jedoch in Frage. Dabei konnte gezeigt werden, dass in der Tat nur ein geringer Teil der Frakturrisikoreduktion durch eine Zunahme der Knochendichte erklärt wird.

Eine Behandlung mit einem SERM (Raloxifen) führt beispielsweise zu einer signifikanten Senkung des vertebrealen Frakturrisikos von 30-50 % (relative Risikoreduktion), und dies obwohl die Mineralgehaltswerte nur geringgradig um 2-3 % ansteigen („Raloxifen-Paradox“). Es wurde berechnet, dass im Falle einer Raloxifentherapie die Zunahme der Knochendichte lediglich 4% der Risikosenkung für vertebrale Frakturen erklärt (6). Ebenso erklärt eine Zunahme der Knochendichte an der Wirbelsäule unter Alendronat nur zu 16% (7) und Risedronat nur zu 7-18% (8) deren fraktursenkende Wirkung.

Mehrere Metaanalysen placebo-kontrollierter Studien bestätigten, dass die Abnahme des Frakturrisikos unter einer antiresorptiven Behandlung grösser war als was von der Zunahme der Knochenmineralgehaltswerte hätte erwartet werden können und weisen damit darauf hin, dass der Anstieg der Knochendichte nur einen Teil der Wirksamkeit der Behandlung auf die Frakturrisikosenkung erklärt (7,9-11).

Die Beziehung zwischen dem Anstieg der Knochenmineralgehaltswerte im Bereiche des proximalen Femurs und der Risikoreduktion für nicht-vertebrale Frakturen wurde in einer

Metaanalyse von 18 Studien evaluiert (10,11). Dabei konnte eine statistisch signifikante Beziehung zwischen dem Anstieg der Mineralgehaltswerte und der Abnahme des Frakturrisikos festgestellt werden. Ein grösserer Anstieg der Mineralgehaltswerte ist mit einer grösseren Abnahme des Frakturrisikos vergesellschaftet. Im Gegensatz zu den Analysen, die das Wirbelfrakturrisiko unter Behandlung evaluiert haben, zeigte diese Analyse, dass das Frakturrisiko nicht gesenkt wird, wenn es nicht zu einem Anstieg der Knochenmineralgehaltswerte im Bereiche des proximalen Femurs kommt.

Zusammenfassend kann gefolgert werden, dass die Beziehung zwischen der Zunahme der Knochenmineralgehaltswerte und der Frakturrisikoreduktion in der Voraussage vertebraler und nicht-vertebraler Frakturen unterschiedlich ist und Veränderungen unter antiresorptiver Therapie lediglich einen Teil der Frakturrisikoreduktion erklären. Die Bestimmung der Knochendichte unter pharmakologischen Einflüssen ist daher zur Steuerung bzw. Überprüfung der fraktursenkenden Wirkung der Medikamente beim individuellen Patienten mit Vorsicht zu interpretieren. Die genauen Mechanismen über welche die Frakturrisikoreduktion unter einer antiresorptiven Therapie zustande kommt sind nicht definitiv geklärt, wahrscheinlich spielen verschiedene Faktoren eine Rolle. Unter der antiresorptiven Therapie kommt es zu einer raschen Abnahme der Knochenabbaurate und damit zu einem Wiederauffüllen des „remodeling space“, zu einer Abnahme der intracorticalen Porosität und in einem zweiten Schritt durch den langsameren Knochenaufbau zu einer Zunahme der sekundären Mineralisation.

Auch unter Behandlung mit rekombinantem Parathormon (PTH1-34 [Teriparatide] und PTH1-84) und Strontium Ranelat kommt es zu einer deutlichen Zunahme der Knochenmineralgehaltswerte und Abnahme des Frakturrisikos. Eine kürzlich veröffentlichte Analyse zeigt, dass der Anstieg der Knochenmineralgehaltswerte unter einer Behandlung mit Teriparatide 30-41% der Risikoreduktion für vertebrale Frakturen erklärt (12). Der Zusammenhang zwischen Anstieg der Knochendichte und der Senkung des Frakturrisikos unter Strontium Ranelat scheint deutlich stärker zu sein (74%)(13).

Bei der klinischen Anwendung der Densitometrie zur Therapeverlaufskontrolle stellt sich die Frage, welche Veränderungen als signifikant anzusehen sind und nicht bloss eine zufällige Messchwankung darstellen (14). Eine signifikante Knochendichteänderungen liegt vor wenn im Verlaufe einer Kontrollmessung der Unterschied zwischen den beiden gemessenen Werten grösser ist als der sogenannte Präzisionsfehler multipliziert mit dem Faktor 2,8 (= kleinste signifikante Änderung bzw. „Least Significant Change“ [LSC]). In der Regel liegt der Präzisionsfehler der DXA je nach Messort bei 1-2%. Damit lässt sich errechnen, dass ein klinisch relevanter Unterschied zweier Knochendichtemessungen erst erreicht ist wenn die Messungen um mehr als 2.8-5.6% (= 2.8 x 1, bzw. 2.8 x 2) differieren (14).

Wird beispielsweise unter einer Bisphosphonattherapie nach einem Jahr eine Zunahme der Knochendichte and der LWS von 3-4% beobachtet, kann in der Regel zwei Jahre nach Behandlungsbeginn beurteilt werden, ob ein

Patient auf die medikamentöse Behandlung anspricht. Da die grössten Knochendichtezunahmen an der Wirbelsäule beobachtet werden eignet sich zur Therapieverlaufskontrolle primär die Knochendichtemessung am axialen Skelett. Bei Nichtansprechen auf eine antiresorptive Behandlung muss die Medikamentencompliance hinterfragt werden. Zudem stellt sich die Frage nach einer ungenügenden gastrointestinalen Absorption oraler Bisphosphonate. Bei Therapieversagen trotz adäquater Behandlung sollten anderweitige sekundäre Osteoporoseursachen, welche zu einem beschleunigten Knochensubstanzverlust beitragen, ausgeschlossen werden.

4. Laborkontrollen

4.1.1. Allgemeines Labor – Basislabor

Das empfohlene Basislabor bei der initialen Evaluation osteoporotischer Patienten umfasst folgende Bestimmungen: BSG oder CRP, Blutbild, Kalzium, Phosphat, Kreatinin, der alkalischen Gesamtposphatase, γ GT, TSH und Eiweißkoelektrophorese (bei Männern zusätzlich Testosteron) (2,3).

Das Ziel dieser Basisuntersuchung und der Verlaufskontrolle ist es neu aufgetretene oder Aggravation bereits bekannten sekundärer Ursachen zu erfassen. Zudem können sich im Verlauf auch Änderungen von Krankheitszuständen ergeben, welche mittels biochemischer Verlaufskontrolle erfasst werden können. Dies beinhaltet zum Beispiel eine neu aufgetretene Osteomalazie, eine Änderungen der Nierenfunktion oder andere Komorbiditäten. Es ist daher sinnvoll, das Basislabor in gewissen Abständen zu wiederholen oder sich nach entsprechenden Vorbefunden aus anderen Untersuchungen zu erkundigen, um behebbare Risikofaktoren oder nötige Therapieänderungen nicht zu übersehen. Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen sekundärer Ursachen sind weiterführende Abklärungen angezeigt. Das Zeitintervall richtet sich nach Klinik und Vorbefunden, in der Regel ist eine Verlaufskontrolle im Abstand von 12-24 Monaten ausreichend.

4.1.2. Knochenmarker

Im klinischen Alltag werden Knochenbaumarker vorwiegend zur Überprüfung einer antiresorptiven oder knochenanabolen Behandlung zum Einsatz kommen. Diese Anwendung umfasst die Kontrolle der therapeutischen Effizienz (d.h. der Vorhersage des therapeutischen Ansprechens hinsichtlich der Änderungen der Knochendichte und der Senkung des Frakturrisikos) und der Überprüfung der Therapietreue (Compliance).

Im Gegensatz zu Knochendichteveränderungen, welche unter der Behandlung nur langsam auftreten und somit signifikante therapeutische Wirkungen normalerweise erst nach 2-3 Jahren der Behandlung erkennbar werden, ändern sich die biochemischen Marker des Knochenbaus viel schneller und können daher zur kurz- bzw. mittelfristigen Überprüfung der Wirksamkeit einer Behandlung genutzt werden.

Beim Einsatz und dann vor allem bei der Interpretation der Resultate der biochemischen

Marker gilt es die verschiedenen Quellen der Variabilität dieser Marker zu berücksichtigen. Auf der einen Seite werden die Resultate beeinflusst durch die analytische Präzision, die bei den verschiedenen zur Verfügung stehenden Assays unterschiedlich ist (wobei die Analytik bei automatisierten Assays heute meist gut ist), und auf der anderen Seite wird das Resultat durch präanalytische Bedingungen beeinflusst (15). Praktisch alle biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels zeigen eine signifikante Tagesschwankung mit den höchsten Werten in den frühen Morgenstunden und den tiefsten Werten während des Nachmittags und der Nacht. Dies bedeutet, dass die Probenentnahme am morgen nüchtern vor 1000h erfolgen sollte. Die biochemischen Marker zeigen auch eine zum Teil recht deutliche Tag-zu-Tag-Variabilität beim einzelnen Individuum; in der Regel beträgt diese Tag-zu-Tag-Variabilität 15 bis 25% für die Knochenabbaumarker und 10 bis 15% für die Knochenanbaumarker.

Antiresorptive Therapie und Knochenbaumarker

In mehreren randomisierten kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass die antiresorptiv wirkenden Therapeutika zu einem raschen Abfall der Knochenresorptionsmarker führen, welcher bereits nach einem Monat sichtbar ist und nach 3-6 Monaten in ein Plateau übergeht. Der Abfall der Knochenanbaumarker ist verzögert, entsprechend der physiologischen Koppelung zwischen Anbau und Abbau. Ein Plateau wird in der Regel nach 6-12 Monaten Behandlung beobachtet. Das Ausmass der Resorptionshemmung ist nicht nur von der Dosis und der antiresorptiven Potenz des gewählten Medikaments abhängig, sondern auch vom Knochenresorptionsmarker, der gemessen wird (16,17). Mehrere Studien weisen beispielsweise darauf hin, dass die suppressive Wirkung von Bisphosphonaten auf den Knochenumbau am ausgeprägtesten ist, wenn diese durch Telo peptide vom Typ-I-Collagen (NTX, CTX) bemessen werden. Weniger starke Wirkungen konnten beobachtet werden, wenn die Pyridinoline im Urin als Resorptionsmarker genutzt werden. Dabei bleibt aber zu beachten, dass neben der Wirkung einer Behandlung auf einen Knochenresorptionsmarker auch dessen messbedingte Variabilität berücksichtigt werden muss. Als Faustregel gilt, dass Marker mit einer deutlichen Veränderung durch die Bisphosphonat-Therapie (signal) auch das grösste Maß an nicht-spezifischer Variabilität (noise) zeigen. Die Berechnung der jeweiligen „signal-to-noise ratio“ für die verschiedenen Marker ist in der Beurteilung ob eine Abnahme eines Resorptionsmarkers auch einer klinisch signifikanten Veränderung entspricht oder lediglich durch die Variabilität der Messmethodik bedingt ist hilfreich.

Knochenbaumarker unter antiresorptiver Therapie: Prädiktiver Wert bzgl. Knochendichteveränderung

Innerhalb eines Behandlungsjahres werden die relativ geringen Änderungen der Knochendichte (2-4%) durch relativ hohe

Präzisionsfehler (1-3%) überdeckt, wodurch Knochendichtemessungen für die kurzfristige Bewertung der Wirksamkeit der antiresorptiven Behandlung nicht verlässlich sind (18). Wie bereits erwähnt ändern sich Knochenmarker unter Therapie viel schneller. Tatsächlich verhält sich die Reduktion der Knochenumbaurate unter einer antiresorptiven Behandlung umgekehrt proportional zum Anstieg der Knochendichte (v.a. LWS).

Mehrere Studien bei postmenopausalen Frauen, die mit einer Hormonersatztherapie behandelt wurden, haben gezeigt, dass kurzfristige Veränderungen von Knochenbaumarkern (nach 3-6 Monaten) mit dem längerfristigen Anstieg der Knochendichte (nach einem bis 3 Jahren der Behandlung) korrelieren. Ähnliche Ergebnisse wurden für Raloxifen und Bisphosphonate veröffentlicht (19). Im Gegensatz zu diesen Studien, die signifikante Korrelationen zwischen den Änderungen der Knochenmarker und der Knochendichte nach einem und 4 Jahren berichtet haben, zeigen andere Studien widersprüchliche Zusammenhänge. Diese negativen Ergebnisse können auf den Einsatz niedrigerer Bisphosphonat-Dosen (20) oder auf kürzere Studiendauern mit nicht signifikanten Änderungen der Knochendichte (nach 6 Monaten) zurückzuführen sein (21).

Knochenbaumarker unter antiresorptiver Therapie: Prädiktiver Wert bzgl. Frakturrisikoreduktion

Mehrere Arbeiten haben gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen der Abnahme der Knochenumbauparameter und der Risikoreduktion bezüglich vertebralen und/oder nicht-vertebralen Frakturen unter verschiedenen Behandlungen (HRT, Raloxifen, Risedronat und Alendronat) vorliegt.

Die Reduktion der Serumspiegel für Osteocalcin und knochenspezifischer alkalischer Phosphatase nach einjähriger Behandlung mit Raloxifen waren signifikant mit einer Reduktion des Auftretens von Wirbelkörperfrakturen assoziiert (22). Zwei nachfolgende Analysen (MORE-Studie) erweiterten und bestätigten diese Ergebnisse und zeigten, dass die Änderungen von Serum-PINP (23) und Osteocalcin (24) nach einem Jahr dazu in der Lage sind, die Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen nach einer Behandlung von 3 Jahren vorherzusagen. Kürzlich wurden zwei Studien veröffentlicht, in denen eine Abnahme von Knochenresorptionsmarkern mit dem Risiko inzidenter Frakturen bei mit Bisphosphonaten behandelten Frauen in Zusammenhang gebracht wurde (25,26). Unter Verwendung von Daten aus den VERT-Studien (Risedronat) haben Eastell et al. (25,27) gezeigt, dass eine Reduktion der CTX- bzw. der NTX-Ausscheidung im Urin nach 3-6 Monaten signifikant mit der Reduktion des Risikos vertebraler und nicht-vertebraler Frakturen nach 3 Jahren assoziiert ist. Diese Änderung der Knochenresorptionsmarker erklärte mehr als 50% der mit Risedronat in Zusammenhang stehenden Reduktion des Frakturrisikos. Bauer et al. (26) berichteten, dass bei Frauen, die mit Alendronat behandelt wurden, eine stärkere Abnahme des Knochenbaus mit einem geringeren Frakturrisiko vergesellschaftet war. In ihrer

Studie war jede Abnahme der Serumspiegel für die knochenspezifische alkalische Phosphatase nach einem Jahr mit einer geringeren Frakturrate (vertebrale, nicht-vertebrale und Hüftfrakturen) verbunden. Weiterhin zeigten Frauen, die mit Alendronat behandelt wurden und mindestens eine 30-prozentige Reduktion des alk. Phosphatasespiegel zeigten, ein geringeres Risiko für nicht-vertebrale Frakturen als Frauen mit Reduktionen von weniger als 30%. Diese Daten deuten darauf hin, dass ein erhöhter Knochenumbau eine wichtige Determinante für die Frakturanfälligkeit darstellt und eine Abnahme der Knochenumbaurate bereits nach 3 bis 6-monatiger antiresorptiver Behandlung den therapeutischen Effekt bezüglich Reduktion des Frakturrisikos voraussagen lässt. Beide Verlaufparameter, die Knochendichte und die biochemischen Marker, sind ähnlich wie bei der Frakturrisikoevaluation als komplementär anzusehen.

Knochenanabole Therapie und Knochenumbau-marker

Randomisierte Studien konnten zeigen, dass die im Serum gemessenen Knochenformationsmarker (alkalische Phosphatase, Osteocalcin, PINP) kurz nach Beginn einer Behandlung mit Teriparatid ansteigen. Etwas verzögert

werden, bedingt durch die Koppelung der Knochenformation und Knochenresorption, auch die biochemischen Marker der Knochenresorption ansteigen (CTX, NTX) (28-31). Dieser schrittweise Ablauf mit anfänglicher Stimulation der Knochenformation und nachfolgender Stimulation der Knochenresorption hat zum Konzept des „anabolen Fensters“ geführt - einem Zeitintervall, in dem die anabole Wirkung des rekombinant humanen PTH (rhPTH) zum tragen kommt und einen signifikanten Zuwachs der Knochenmasse ermöglicht (32). Ähnlich wie auch bei antiresorptiven Medikamenten kann hier die Frage gestellt werden, ob kurzfristige Änderungen der Knochenumbau-marker unter Therapie dazu genutzt werden können, die Wirkung von rhPTH auf die Zunahme der Knochendichte oder die Reduktion des Frakturrisikos vorauszusagen. Tatsächlich haben Chen et al. gezeigt, dass bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose frühe Änderungen der Knochenbildungsmarker unter Teriparatid mit dem Anstieg der Knochendichte (LWS) nach 18 Monaten assoziiert sind. Basierend auf ROC-Analysen wurde gezeigt, dass die Zunahme der Serumspiegel von PICP (nach 1 Monat) und PINP (nach 3 Monaten) die emp-

findlichsten und genauesten Prädiktoren für die Wirkung auf die Knochendichte waren (33). Diese Ergebnisse wurden in einer Studie von Bauer et al. bestätigt, in der dargelegt wird, dass die kurzfristigen Änderungen der PINP-Werte nach 3 Monaten mit den größeren Anstiegen der Knochendichte an der Wirbelsäule bzw. am Schenkelhals nach 1 Jahr der Behandlung mit PTH(1-84) vergesellschaftet sind (34). Diese Daten deuten darauf hin, dass sich eine Bestimmung von Knochenformationsmarkern (zB. der PINP-Werte im Serum) bei der Beurteilung der Wirksamkeit einer knochenanabolen Behandlung als nützlich erweisen können. Daten zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen den Änderungen der Knochenmarker und dem Frakturrisiko unter einer knochenanabolen Therapie sind noch nicht verfügbar.

Marius E. Kraenzlin und Christian Meier, Basel

Literatur:

www.svggo.ch

EVENTS

ASBMR 2009

11.-15. September 2009, Denver (www.asbmr.org)

Women's Health Kongress

26./27. November 2009, Luzern (www.womens-health.ch)

IMPRESSUM

Herausgeber: SVGO - ASCO

Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose
Association Suisse contre l'Ostéoporose
www.svggo.ch

Redaktion

PD Dr. Christian Meier, Basel
christian.meier@unibas.ch

Übersetzung

Dag Ivar Olsen (info@olsen-traductions.ch)
Nicole Stoll (nicole.stoll@mysunrise.ch)

Druck

Universitätskliniken Basel, 4031 Basel
© Nachdruck nur mit Nennung der Quelle

Vorstand SVGO

Prof. Dr.med. Martin Birkhäuser, Bern (Präsident)
PD Dr. med. Patrick Ammann, Genf
Prof. Dr.med. Serge Ferrari, Genf
Prof. Dr.med. Hansjörg Häuselmann, Zürich
Prof. Dr. med. Marius E. Kraenzlin, Basel
PD Dr. med. Marc-Antoine Krieg, Lausanne
Prof. Dr.med. Kurt Lippuner, Bern
PD Dr.med. Christian Meier, Basel
Prof. Dr.med. Robert Theiler, Zürich
Prof. Dr.med. René Rizzoli, Genf
PD Dr. med. Daniel Uebelhart, Zürich
Dr. med. Claus Wimpfheimer, Luzern