

Diplomarbeit

" Effekt von Zoledronat bei mit Bisphosphonaten vorbehandelten Osteoporose-PatientInnen "

*Einmal jährlich intravenös appliziertes Zoledronat im Spiegel
knochenstoffwechsel-relevanter Laborparameter
und der Knochenmineraldichte*

eingereicht von

Michael Patscheider

Mat.Nr.: 0310263

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin (UKIM)
Klin. Abt. f. Endokrinologie und Nuklearmedizin**

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Dimai Hans Peter

Graz, am _____

Unterschrift: _____
Patscheider Michael

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am _____

Unterschrift _____
Patscheider Michael

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei meinem Betreuer bedanken.

Prof. Dr. Hans Peter Dimai hat mir die Möglichkeit gegeben dieses Thema zu bearbeiten und hat mich bei der Erstellung meiner Diplomarbeit kompetent und umfassend betreut.

Weiters wurde ich sehr freundlich unterstützt von meiner Tante Mag. Sabine Wieser (Korrekturlesen), meiner Zweitbetreuerin Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch sowie Ass. Dr. Stefan Pilz (statistische Auswertung).
Vielen Dank!

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern **Ulrike** und **Wolfgang**,
meiner Partnerin **Ulrike**
sowie meinen Großeltern **Agnes, Anna, Walter** und **Helmut**

Sie geben mir immer den Rückhalt den ich brauche
und unterstützen mich in allem was ich tue.

Ihnen widme ich diese Arbeit

Zusammenfassung

Effekt von Zoledronat bei mit Bisphosphonaten vorbehandelten Osteoporose-PatientInnen

Einführung: Osteoporose ist eine der Hauptursachen für chronische Erkrankung und Invalidität im Alter. Mit den Bisphosphonaten steht seit nun schon über 30 Jahren eine immer potenter werdende und äußerst suffiziente Substanz im Kampf gegen den schleichenden Knochenraub und Frakturen zur Verfügung. Das potenteste derzeit zur Behandlung der Osteoporose zugelassene Bisphosphonat stellt Zoledronat dar.

Ziel: Darstellung des Effekts einer einmal jährlich applizierten Kurzinfusion mit Zoledronat bei bereits mit antikatabol wirksamen Substanzen vorbehandelten Osteoporose-PatientInnen.

Aufzeigen der Beeinflussung a) von knochenstoffwechsel-relevanten Laborparametern sowie b) der Knochenmineraldichte.

Erfassung eines additiven Therapieeffektes durch intravenös verabreichtes Zoledronat bei vorausgegangener Therapie der Osteoporose mit anderen Bisphosphonaten.

Methoden: Es wurden 83, mit Bisphosphonaten vortherapierte, Osteoporose-PatientInnen, welche schon eine mindestens zweimalige Zoledronat - Kurzinfusion erhalten hatten, retrospektiv erfasst.

Die Beurteilung der Ergebnisse erfolgte anhand der knochenstoffwechsel-relevanten Laborparameter sowie der durch DXA ermittelten Knochenmineraldichte. Die Daten wurden mit Hilfe des t-Tests für verbundene Stichproben (für die KMD-Werte) bzw. mit dem Wilcoxon-Rangsummen-Test (für die Laborparameter) statistisch dargestellt.

Ergebnisse: Es zeigte sich eine hoch signifikante ($p < 0,005$) Abnahme der β -Crosslaps von -25% sowie des Osteocalcins von -19,5% nach zweimaliger Zoledronat-Infusion.

Weiters waren eine hoch signifikante ($p < 0,001$) Zunahme der KMD im Bereich der LWS von +9,3%, der Schenkelhalsregion von +6,5% sowie der Totalregion der Hüfte von +5,6% zu verzeichnen, was ebenfalls den Effekten des Zoledronats zuzurechnen ist.

Schlussfolgerung: Zoledronat ist derzeit das potenteste Bisphosphonat.

Es wurde in randomisierten kontrollierten Studien erwiesen, dass Zoledronat den Knochenumsatz hemmt und somit zu einer Zunahme der Knochenmineraldichte und einer signifikanten Abnahme des Frakturrisikos führt.

In dieser Studie aus dem klinischen Alltag ergeben sich eindeutige Hinweise darauf, dass Zoledronat auch bei mit antikatabol wirksamen Medikamenten vorbehandelten PatientInnen zu einer Abnahme der Knochenresorption sowie einer Zunahme der Knochenmineraldichte führt.

Schlüsselwörter: Osteoporose, Bisphosphonat, Zoledronat, DXA, Knochenmineraldichte

Abstract

Effect of Zoledronate in Osteoporosis Patients Pretreated with Bisphosphonates

Introduction: Osteoporosis is one of the main causes of chronic disease and disability in elderly people. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates, which have been available for more than thirty years now, has become increasingly effective due to the increasing potency of newly developed drugs of this class. ... At present, the most potent bisphosphonate available is zoledronate.

Purpose: Description of the influence of a single infusion of zoledronate, administered annually to osteoporosis patients pretreated with anticatabolic drugs. Depiction of both a decline in bone turnover and a rise in bone mineral density. Acquisition of improved therapeutic response due to zoledronate infusion following a treatment of osteoporosis with other bisphosphonates.

Method: Data of 83 osteoporosis patients pretreated with bisphosphonates were recorded, each of whom had had at least two zoledronic acid infusions. Evaluation was done on the basis of the bone metabolism relevant laboratory parameters and bone mineral density measured using DXA. Data were calculated using the t-Test for paired samples (Bone mineral density), and the Wilcoxon signed rank Test (laboratory parameters) respectively.

Results: There was a highly significant ($p < 0,005$) decrease in both serum levels of β -Crosslaps (-25%) and osteocalcin (-19.5%), indicative of an inhibition of bone turnover in addition to that already caused by pretreatment with other anticatabolic drugs.

Furthermore, bone mineral density increased highly significant ($p < 0,001$) at the lumbar spine (+9.3%), femoral neck (+6.5%) and total hip (+5.6%), a finding which was also indicative of an additional effect of zoledronate.

Conclusion: Zoledronic acid currently is the most potent bisphosphonate available. It has been shown in randomized controlled trials to inhibit bone turnover effectively, leading to an increase in bone mineral density and a significant decrease in fracture risk. The present "real world" study provides strong evidence that zoledronic acid may decrease bone resorption and increase bone mineral density even in patients who have been pretreated with other anticatabolic drugs.

Keywords: Osteoporosis, Bisphosphonates, Zoledronic acid, DXA, Bone Mineral Density

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	S.4
Glossar	S.6
Abbildungsverzeichnis	S.8
Tabellenverzeichnis	S.9
I. Einleitung	S.11
<u>1. Osteoporose</u>	
1.1 Grundlagen	S.11
1.2 Definition	S.15
1.3 Epidemiologie	S.16
1.4 Einteilung	S.18
1.5 Krankheitsbild und Folgen	S.19
1.6 Diagnostik	S.20
1.7 Therapie	S.23
<u>2. Bisphosphonate</u>	
2.1 Allgemein	S.24
2.2 Substanzklassen	S.26
2.3 Wirkmechanismus	S.28
2.3.1 Effekte	S.28
2.3.2 Wirkungsweise	S.29
2.4 Zoledronat	S.30
2.4.1 Allgemein	S.30
2.4.2 Anwendung und Wirkung	S.31
2.4.3 Compliance und Nebenwirkungsprofil	S.32
<u>3. Laborparameter</u>	
3.1 Calcium	S.34
3.2 Vitamin D	S.36
3.3 Parathormon	S.37
3.4 β -Crosslaps	S.38
3.5 Osteocalcin	S.39

3.6	Kreatinin/Harnstoff	S.39
4.	<u>Osteodensitometrie (Knochendichtemessung)</u>	
4.1	Allgemein	S.41
4.2	Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)	S.42
5.	<u>Fragestellung, Zielsetzung und Neuigkeitswert</u>	S.43
II.	<u>PatientInnen und Methoden</u>	S.45
1.	<u>PatientInnen</u>	
1.1	PatientInnenkollektiv	S.45
1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	S.45
2.	<u>Methoden</u>	
2.1	Blocklabor	S.46
2.2	Nuklearmedizinisches Labor	S.47
2.2.1	Testverfahren	S.48
2.3	Knochenmineraldichte-Messung	S.51
2.4	Einverständniserklärungen	S.53
2.5	Daten	S.54
2.5.1	Datenerhebung	S.54
2.5.2	Datenauswertung	S.55
III.	<u>Ergebnisse – Resultate</u>	S.56
1.	<u>Auswertung Laborparameter</u>	
1.1	Übersicht	S.56
1.2	β -Crosslaps	S.57
1.3	Osteocalcin	S.58
1.4	Parathormon	S.59
1.5	Vitamin D	S.60
1.6	Calcium	S.61
1.7	Kreatinin	S.62
1.8	Harnstoff	S.63
2.	<u>Auswertung Knochenmineraldichte</u>	
2.1	Übersicht	S.64
2.2	KMD LWK ₁₋₄	S.65

2.3 KMD Hüfte Schenkelhalsregion	S.66
2.4 KMD Hüfte Totalregion	S.67

IV. Diskussion **S.68**

Literaturverzeichnis **S.72**

Anhang **S.78**

Projektplan	S.78
Einverständniserklärungen	S.81
DXA – Auswertungsbogen	S.83

Lebenslauf

Abkürzungen

a	annus (Jahr)
Abb.	Abbildung
ALP	alkalische Phosphatase
ap.	anterior-posterior (Strahlengang)
ATP	Adenosintriphosphat
bias	Messfehler
BMI	Body Mass Index
BMP	Bone Morphogenic Protein
BMU	Bone (Re)Modeling Unit
BP	Bisphosphonat
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BWS	Brustwirbelsäule
bzw.	beziehungsweise
Ca	Calcium
ca.	cirka
Ca ₃ (PO ₄) ₂	Calciumphosphat
Cl	Chlor
CTx	C-terminale Telopeptide (Crosslaps)
DXA	Dual- X-Ray Absorptiometry
DVO	Dachverband für Osteologie
ECLIA	Elektro-Chemi-Lumineszenz Immunoassay
EIA	Enzym Immunoassay
etc.	et cetera (und so weiter)
EU	Europäische Union
HRT	Hormone Replacement Therapy
HWS	Halswirbelsäule
IDS	Immunodiagnostic Systems
i.R.	im Rahmen
kg	Kilogramm
kit	Ausrüstung
KM	Knochenmark
KMD	Knochenmineraldichte

L	Liter
LSC	Least significant change
lt.	laut
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
Mb.	Morbus
n	Anzahl
NINS	Niereninsuffizienz
OP	Osteoporose
OC	Osteocalcin
ÖGEKM	Österreichische Gesellschaft zur Erforschung des Knochens und Mineralstoffwechsels
-OH	Hydroxylgruppe
PBM	Peak Bone Mass
Perz.	Perzentile
PP	Pyrophosphat
PTH	Parathormon
QCT	Quantitative Computer-Tomographie
R	Rest (Seitenkette)
s.	siehe
sog.	so genannt
SD	Standard deviation
SERMs	Selective Estrogen Receptor Modulators
SH	Schenkelhals
Tab.	Tabelle
^{99m}Tc	metastabiles Technetium
UKIM	Universitätsklinik für Innere Medizin
usw.	und so weiter
vs.	versus (gegenüber gestellt)
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
zw.	zwischen

Glossar

Adhärenz	Überbegriff der Compliance und Persistenz
Boxplot	Diagramm zur graphischen Darstellung numerischer Daten (Median, zwei Quartile und beide Extremwerte)
Body-Mass-Index	Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichts eines Menschen = Körpermasse in Kilogramm durch Körpergröße in Metern zum Quadrat
Compliance	Unterbegriff der Adhärenz, welcher die korrekte und regelmäßige Einnahme/Anwendung einer Therapie beschreibt
Coupling	Begriff, der den funktionellen Zusammenhang zwischen dem durch Osteoklasten verursachten Knochenabbau und dem durch Osteoblasten bewerkstelligten Knochenaufbau bezeichnet
DXA	Dual X-Ray Absorptiometry; radiologische Methode mit 2 Energiespektren zur Erfassung der KMD – derzeit Goldstandard der Osteodensitometrie
Frozen Bones	Bezeichnung des Phänomens eines nahezu vollständig inhibierten Knochenstoffwechsels
Hypogonadismus	allgemeine Unterfunktion der Keimdrüsen (Gonaden) und daraus resultierender Androgenmangel
Inzidenz	Anzahl der Neuerkrankungen an einer bestimmten Krankheit in einer Bevölkerungsgruppe definierter Größe während einer bestimmten Zeit
Knochenmineraldichte	Mineralsalzgehalt des Knochens, welcher entweder als Flächendichte (g/cm ²) im Rahmen einer DXA-Messung oder als volumetrische Dichte im Rahmen einer QCT-Messung erfasst werden kann
Knochenumbaumarker	biochemische Marker, die im Serum/Harn gemessen werden können und eine Aussage über das Ausmaß des Knochenanbaues (Formationsmarker) oder Knochenabbaues (Resorptionsmarker) ermöglichen
Medocs	elektronische Kommunikations- und Informationsnetzwerk für die steirischen Landeskrankenhäuser und das Universitätsklinikum Graz
Neck-Region	i.R. einer DXA-Messung jene Messregion, welche etwa dem anatomischen Schenkelhals entspricht

Normalverteilung	ein Typ kontinuierlicher Wahrscheinlichkeits-Verteilungen, auch Gauß-Verteilung
Osteogenese	Bildung von Knochengewebe
Phase IV Studie	nachdem ein neues Arzneimittel auf dem Markt eingeführt wurde, wird diese Studie durchgeführt um ein weiteres Mal die Sicherheit des Medikaments auch an ganz verschiedenen Patientengruppen zu untersuchen
Persistenz	Unterbegriff der Adhärenz, welcher die Einnahme/Anwendung bzw. die Fortführung einer Therapie beschreibt
Photomultiplier	spezielle Elektronenröhre, um schwache Lichtsignale zu detektieren und in ein elektrisches Signal umzuwandeln
Placebo	medizinisches Präparat, welches keinen pharmazeutischen Wirkstoff enthält
Placebogruppe	bezeichnet im Gegensatz zur Verumgruppe die Gruppe mit der Placebobehandlung
Randomisierung	Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe nach dem Zufallsprinzip
Range	Spannweite - ist das einfachste Streuungsmaß und berechnet sich als Distanz zwischen dem größten und dem kleinsten Messwert
Prävalenz	Anzahl der Menschen, die in einer bestimmten Bevölkerungsgruppe an einer bestimmten Krankheit, erkrankt sind = Krankheitshäufigkeit
Retrospektive Studie	eine Studie bei der, von der Gegenwart ausgehend, die Vorgeschichte untersucht wird
SPSS	modular aufgebautes Softwareprogramm zur statistischen Analyse von Daten
^{99m}Tc	metastabiles ^{99m}Tc wird aufgrund kurzer Halbwertszeit, der emittierten Gammastrahlung und der Fähigkeit, sich an aktive Biomoleküle anzulagern, für szintigrafische Untersuchungen verwendet
Total-Region	auch als „Hüfte-Total“ bezeichnet – i.R. einer DXA-Messung jene Region, welche neben Trochanter, Neck und Ward'schem Dreieck auch noch Anteile des Hüftgelenkes umfasst

T-score	i.R. einer Osteodensitometrie die Standardabweichung des ermittelten Dichtewertes vom mittleren Normwert einer gesunden, jungen Referenzpopulation
t-Test	Test zur Überprüfung von Hypothesen über Erwartungswerte normalverteilter Grundgesamtheiten
Verumgruppe	bezeichnet im Gegensatz zur Placebogruppe die Gruppe mit der echten (wirkstoffhaltigen) Behandlung
wash-out-Periode	Zeitspanne, während der ein Patient/eine Patientin den zuvor erhaltenen Wirkstoff eines Pharmakons abgebaut hat
Wilcoxon-Test	nicht-parametrischer statistischer Test für die Häufigkeitsverteilung gepaarter Stichproben

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Gesunder Knochen vs. Knochen bei Osteoporose [3]	S.12
Abbildung 1.2: Vergleich der Grundstruktur und der Eigenschaften von Pyrophosphat und Bisphosphonaten	S.24
Abbildung 1.3: Chemische Klassifizierung der Bisphosphonate nach ihrer Seitenkette [22]	S.27
Abbildung 1.4: Regulation des Calciumhaushaltes durch Vitamin D, Parathormon und Phosphat [33]	S.35
Abbildung 2.1: Roche Elecsys 2010 [46]	S.47
Abbildung 2.2: Hologic Upgrade Discovery TM QDR 4500 Scanner [48]	S.51
Abbildung 2.3: Diagramme des DXA-Auswertungsbogens: Normal, Osteopenie, Osteoporose	S.52
Abbildung 3.1.1: β-Crosslaps: Basiswerte sowie Werte nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion	S.57
Abbildung 3.1.2: Osteocalcin: Basiswerte sowie Werte nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion	S.58
Abbildung 3.1.3: Parathormon: Basiswerte sowie Werte nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion	S.59
Abbildung 3.1.4: Vitamin D: Basiswerte sowie Werte nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion	S.60
Abbildung 3.1.5: Calcium: Basiswerte sowie Werte nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion	S.61
Abbildung 3.1.6: Kreatinin: Basiswerte sowie Werte nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion	S.62
Abbildung 3.1.7: Harnstoff: Basiswerte sowie Werte nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion	S.63
Abbildung 3.2.1: KMD LWS: Basiswerte sowie Werte nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion	S.65
Abbildung 3.2.2: KMD Hüfte neck: Basiswerte sowie Werte nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion	S.66
Abbildung 3.2.3: KMD Hüfte total: Basiswerte sowie Werte nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion	S.67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Einteilung lt. WHO in die Kategorien „normale Knochendichte“, „Osteopenie“, „Osteoporose“ und „manifeste Osteoporose“ [7]	S.16
Tabelle 2.1: Nebenwirkungsprofil: Placebogruppe vs. Verumgruppe [24]	S.33
Tabelle 2.2: Geschlechterverteilung, Alter, Prämedikation	S.45
Tabelle 2.3: Normwerte-Calcium gesamt, Kreatinin und Harnstoff [45]	S.46
Tabelle 2.4: Normwerte-CTx, Osteocalcin, PTH und 25-OH-Vitamin D [35]	S.47
Tabelle 2.5: Verschiedenen Prämedikation der Osteoporose-PatientInnen	S.54
Tabelle 3.1: Signifikanz und prozentuelle Darstellung der Veränderung der Laborparameter bezogen auf die Ausgangswerte	S.56
Tabelle 3.1.1: β-Crosslaps: Mittelwert, Median, 25. und 75.Perzentile, Range und Standardabweichung	S.57
Tabelle 3.1.2: Osteocalcin: Mittelwert, Median, 25. und 75.Perzentile, Range und Standardabweichung	S.58
Tabelle 3.1.3: Parathormon: Mittelwert, Median, 25. und 75.Perzentile, Range und Standardabweichung	S.59
Tabelle 3.1.4: Vitamin D: Mittelwert, Median, 25. und 75.Perzentile, Range und Standardabweichung	S.60
Tabelle 3.1.5: Calcium: Mittelwert, Median, 25. und 75.Perzentile, Range und Standardabweichung	S.61
Tabelle 3.1.6: Kreatinin: Mittelwert, Median, 25. und 75.Perzentile, Range und Standardabweichung	S.62
Tabelle 3.1.7: Harnstoff: Mittelwert, Median, 25. und 75.Perzentile, Range und Standardabweichung	S.63
Tabelle 3.2: Signifikanz und prozentuelle Darstellung der Veränderung der KMD-Werte bezogen auf die Ausgangswerte	S.64
Tabelle 3.2.1: KMD LWS: Mittelwert, Median, 25. und 75.Perzentile, Range und Standardabweichung	S.65
Tabelle 3.2.2: KMD Hüfte neck: Mittelwert, Median, 25. und 75.Perzentile, Range und Standardabweichung	S.66
Tabelle 3.2.3: KMD Hüfte total: Mittelwert, Median, 25. und 75.Perzentile, Range und Standardabweichung	S.67

I. Einleitung

1. Osteoporose

1.1 Grundlagen

Das menschliche **Skelett** setzt sich aus etwa 206 Einzelknochen zusammen und macht durch seine Leichtbauweise nur ca. 15% des Körpergewichts eines Erwachsenen aus. Es erfüllt dabei mehrere wesentliche Aufgaben:

Eine **Stütz-** und **Fortbewegungsfunktion**, eine **Schutzfunktion**, eine **blutbildende** Funktion, sowie eine **Mineraldepotfunktion**.

Die mechanischen Funktionen des Skeletts sind bemerkenswert, doch hat die Mineraldepotfunktion des Knochens eine ebenso unerlässliche Funktion inne: **99%** des gesamten **Calciums**, **85%** des **Phosphats** und **50%** des **Magnesiums** sind im Knochen gespeichert.

Jede unserer Körperzellen ist auf die ständige Verfügbarkeit von Calcium angewiesen. Da es vom Körper nicht selbst hergestellt werden kann, muss es über die Nahrung zugeführt werden.

Die Calcium-Speicherfunktion ist somit essentiell, da nur dadurch eine konstante Bereitstellung von Calcium im Blut gewährleistet wird. **[1]**

Der **Aufbau** des Knochens umfasst 4 makroskopisch trennbare Anteile, diese sind von außen nach innen:

Periost (Knochenhaut):

Es dient der Regeneration, der vaskulären und nervösen Versorgung und vermittelt die Verbindung von Sehnen und Bändern mit der Hartschicht.

Kortikalis (Rindenschicht):

Hat als Kompakta (= verdichtete Spongiosa) eine formgebende und stabilisierende Funktion mit konstantem, solidem Aufbau.

Substantia spongiosa (Knochenbälkchen, trabekulärer Knochen):

Sie ist die innere bälkchenartige Struktur, zwischen deren Maschen das Knochenmark Platz findet.

Knochenmark (Medulla ossium):

Es wird eingeteilt in rotes (blutbildendes) KM und gelbes (fettspeicherndes) KM im ruhenden Funktionszustand. **[2]**

Jeder dieser Anteile hat seine speziellen und unterschiedlichsten Aufgaben.

Um das Bild einer Osteoporose besser zu verstehen, gilt es jedoch im Besonderen die **Knochenbälkchen** näher zu betrachten.

Auf den ersten Blick wirken diese Bälkchen sehr ungeordnet, bei genauerer Betrachtung zeigt der trabekuläre Knochen jedoch eine exakte Anpassung an die Belastungslinien (Trajektionslinien).

Im gesunden Knochen stellen sich die Bälkchen im Querschnitt platt-oval dar, beim osteoporotischen Knochen rund. Je dichter die Verknüpfungspunkte (Nodes) dieser Bälkchen ausgebildet sind (s. **Abb.1.1**), desto stabiler ist der Knochen.

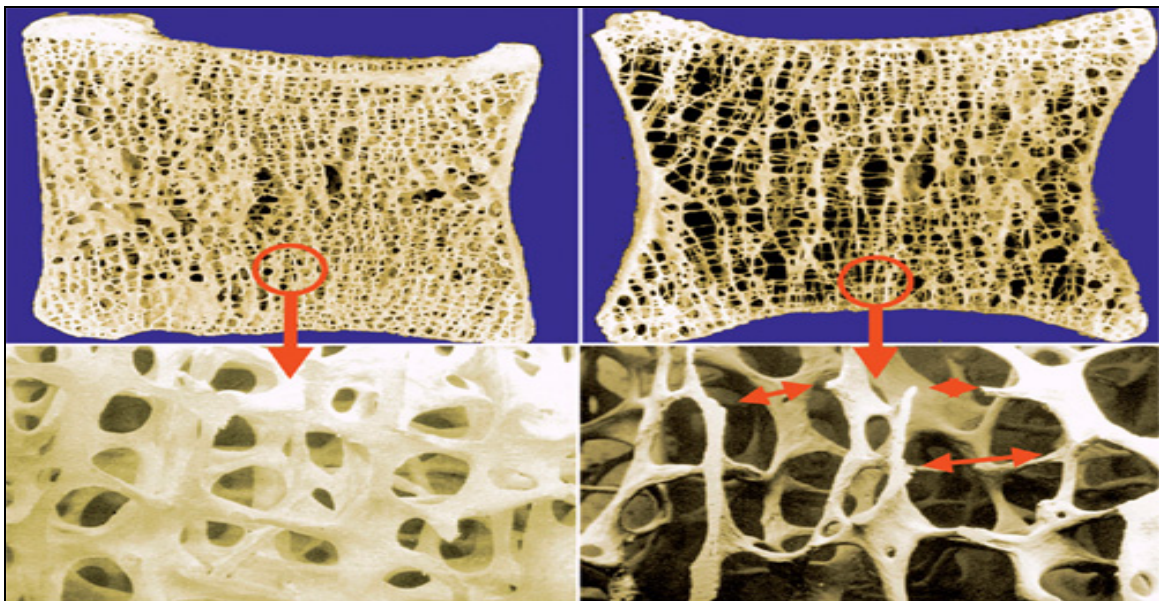


Abb. 1.1: links: gesunder, stabiler Knochen - rechts: Störung der knöchernen Mikroarchitektur bei Osteoporose mit bevorzugtem Verlust der horizontalen intertrabekulären Vernetzung. [3]

Für den Knochenumbau, dessen Überwachung und Schutz sind spezialisierte **Zellsysteme** verantwortlich:

Kochenabbau – Osteoklasten:

Diese mehrkernigen Riesenzellen leiten sich von Zellen der Monozyten-Makrophagen-Linie des Knochenmarks ab.

Charakteristisch ist die stark gefaltete Zellmembran (ruffled border), welche der Knochenoberfläche anliegt. Hier werden große Mengen proteolytischer Enzyme sezerniert, die das Mineral auflösen und die Matrix im Zytoplasma verdauen (Resorption).

Knochenaufbau – Osteoblasten:

Sie zählen zu den mesenchymalen Zellen und bauen neuen Knochen auf (Formation). Ihre Hauptfunktion ist die Synthese von Knochenmatrix, insbesondere Kollagen Typ I, Osteocalcin, Osteonektin und Bone Morphogenic

Protein. Osteoblasten besitzen wie Osteoklasten *Östrogen-Rezeptoren*.

Überwachung – Osteozyten:

Diese entstehen direkt aus Osteoblasten, welche die Produktion von Knochenmatrix eingestellt haben und im Zuge der Osteogenese eingemauert werden. Osteozyten liegen in Lakunen, sind untereinander durch Kanälchen (Canaliculi) verbunden und bilden somit das „Schaltnetzwerk“ des Knochens.

Es wird vermutet, dass sie die Fähigkeit besitzen Muskelzug sowie Alter des Knochengewebes zu registrieren und einen lokalen Knochenumbau einzuleiten.

Schutz – Endostzellen:

Diese flachen Zellen bedecken als Schutzschicht ca. 90% der Knochenoberfläche. Sie bilden eine funktionelle Überwachungseinheit zusammen mit dem Kanalsystem der Osteozyten. [1]

Das **Knochenwachstum** („*modeling*“) wird in der Pubertät mit Verknöcherung der Wachstumsfugen abgeschlossen. Im Erwachsenenalter wird der Knochen ständig umgebaut und den wechselnden Bedürfnissen angepasst.

Die alternde Knochensubstanz verliert durch Mineralverlust und Matrixalterung an Festigkeit und Elastizität. Die gesamte Knochensubstanz wird daher in regelmäßigen Abständen ausgetauscht („*remodeling*“), um folgende Funktionen erfüllen zu können:

1. Calciummobilisation im Rahmen der Calcium-Homöostase
2. Ersatz des alten Knochengewebes
3. Adaptation an neue Belastungsanforderungen
4. Reparatur des geschädigten Knochens

Für diese essentiellen Umbauprozesse sind im erwachsenen Skelett zu einem gegebenen Zeitpunkt ca. 10^6 Baueinheiten, sog. „**Bone Remodeling Units**“ (BMUs), aktiv. Pro Jahr werden etwa 40^6 BMUs gebildet und alle 10 Jahre wird das menschliche Skelett einmal komplett umgebaut.

Diese Einheiten bestehen aus den genannten speziellen Zellsystemen (Osteoklasten, Osteoblasten, Osteozyten, Endostzellen) sowie deren verschiedenen Vorläuferzellen. [1]

Bei der Osteoporose ist das Gleichgewicht des komplexen Zusammenspiels innerhalb der BMUs gestört und es resultiert eine negative Knochenbilanz.

Weshalb nun eine Störung dieses sensiblen Gleichgewichts an gewissen Stellen des Skelettes häufiger zu osteoporotischen Frakturen führt, während andere Bereiche weitestgehend verschont bleiben, resultiert daraus, dass sich kortikaler und trabekulärer Knochen hinsichtlich ihrer Umbaurate stark unterscheiden. Der *kortikale Knochen* ist sehr dicht, zu 90% kalzifiziert und besitzt ein sehr niedriges Oberflächen/Volumen Verhältnis, wird also sehr langsam umgebaut. Im Gegensatz dazu besitzt der *spongiöse Knochen* einen hohen Anteil an Knochenbälkchen und dadurch auch eine viel größere Oberfläche. Dies führt zu einer höheren Umbaurate und so werden ca. 25% des trabekulären Knochens Jahr für Jahr umgebaut – dagegen nur 2,5% des kortikalen.

Der Knochenschwund manifestiert sich demnach zuerst in jenen Skelettarealen, welche den größten Anteil an trabekulären Knochen aufweisen:

LWS 75%, Ferse 70%, proximaler Femur 50-75%, distaler Radius 25% [1]

Die maximale Knochendichte („**peak bone mass**“) erreichen unsere Knochen etwa im Alter zwischen 20 und 25 Jahren. Spätestens danach wird die Knochenbilanz, unabhängig vom Geschlecht und in allen Skelettarealen, leicht negativ.

Man zehrt also von seiner „peak bone mass“ (PBM) ein Leben lang.

Frauen verlieren bis zu 40% ihrer Knochenmasse im Alter von 40 bis 70 Jahren, wobei Männer im gleichen Zeitraum lediglich 12% verlieren. Hier ist unter anderem die Tatsache relevant, dass bei Männern der Hypogonadismus 10 Jahre später einsetzt als bei Frauen die Menopause. [4]

Da beim weiblichen Geschlecht der Knochenmasseverlust nach der Menopause mit Abfall des Östrogenspiegels rapide abläuft und Männer eine höhere PBM erreichen, ist bei Frauen die Wahrscheinlichkeit eine Osteoporose zu entwickeln wesentlich höher.

Faktoren, welche zu einem stetigen **Knochenmasseverlust im Alter** beitragen, sind: [4]

- Genetische Faktoren
- Ernährungsgewohnheiten sowie Lebensstil
- Fetale und neonatale Faktoren
- Menopause (Östrogenreduktion) bzw. Hypogonadismus (Testosteronreduktion)
- Co-Morbiditäten

1.2 Definition der Osteoporose

Nach *pathophysiologischen* Kriterien wird eine OP definiert als eine systemische Skeletterkrankung, charakterisiert durch eine erniedrigte Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit einer resultierenden Erhöhung der Knochenfragilität und Anfälligkeit zu Brüchen. [5] Die Knochenfestigkeit spiegelt dabei primär das Zusammenwirken von Knochendichte und Knochenqualität wider. [6]

Diese Definition der Osteoporose umfasst somit sowohl Erkrankungen, bei denen die Knochenmasse vermindert ist, als auch Erkrankungen, bei denen strukturelle Komponenten des Knochengewebes beeinträchtigt sind.

Die WHO definiert die Osteoporose seit 1994 über eine Knochendichtemessung mittels DXA.

Es liegt dann eine Osteoporose vor, wenn der Knochenmineralgehalt an der LWS und/oder am proximalen Femur (Gesamtareal oder Schenkelhals) um mehr als 2,5 Standardabweichungen vom Mittelwert einer 30-jährigen Frau abweicht – das Messergebnis wird als **T-score** ausgedrückt. [7]

Der T-score gibt die Abweichung des Messergebnisses von der schon erwähnten „peak bone mass“ an, welche an einem großen Normkollektiv ermittelt wurde. Liegt eine Osteoporose vor und sind bereits eine oder mehrere Frakturen als Folge der Osteoporose aufgetreten, spricht man von einer manifesten OP.

Die WHO hat folgende vier diagnostische Kategorien unter Zugrundelegung der DXA- Knochendichtemessung empfohlen (s. **Tab.1.1**): [7]

- *Normal*: eine höhere KMD als 1 SD unterhalb des Mittels für junge erwachsene Frauen
- *Osteopenie*: eine KMD über 1 SD, aber noch unter 2,5 SD des Mittels für junge erwachsene Frauen
- **Osteoporose**: eine KMD über 2,5 SD des Mittels für junge erwachsene Frauen
- *manifeste Osteoporose*: eine KMD über 2,5 SD des Mittels für junge erwachsene Frauen und eine oder mehrere Fragilitätsfrakturen

Definition lt. WHO	T-score (KMD in Relation zum Mittelwert junger gesunder Frauen)
Normal	> -1
Osteopenie	≤ -1 bis -2,5
Osteoporose	≤ -2,5
Manifeste Osteoporose	≤ -2,5 + eine oder mehrere Fragilitätsfrakturen

Tab. 1.1: Einteilung lt. WHO [7] anhand des T-score in die Kategorien „normale Knochendichte“, „Osteopenie“, „Osteoporose“ und „manifeste Osteoporose“

1.3 Epidemiologie der Osteoporose

Die epidemiologischen Daten zur Osteoporose in **Österreich** sind noch sehr dürftig und beruhen meist auf Schätzungen oder Berechnungen auf Basis von Krankenhaus-Entlassungsstatistiken sowie Verschreibungen von Osteoporose-medikamenten und -therapien. Etwas genauer sind die Daten bezüglich Frakturen, da diese häufiger in Krankenhäusern versorgt werden und somit besser dokumentiert sind.

Nimmt man die aktuellsten Prävalenzzahlen von Deutschland und berechnet diese für Österreich, so sind etwa 740.000 der über 50-Jährigen von Osteoporose betroffen, davon rund 617.000 Frauen. Eine Sonderauswertung der Krankenhaus-Entlassungen aus dem Jahr 2005 zeigte, dass in diesem Jahr 1382-mal Männer und 8080-mal Frauen mit der Hauptdiagnose Osteoporose aus österreichischen Krankenhäusern entlassen worden waren.

Nach neueren EU-Daten erleiden in Österreich jährlich rund 16.500 Personen eine hüftgelenksnahe Fraktur. Laut Spitalsentlassungsstatistik wurden im Jahr 2004 5.243 männliche und 12.551 weibliche Fälle mit der Hauptdiagnose Oberschenkel-fraktur entlassen. [8]

Ergebnisse der durchgeführten BonEVA-Studie (Bone EVA, bone, epidemiology, validation of health care delivery; 2000-2003) zeigten die Osteoporose-Prävalenz sowie eine Darstellung der Versorgungsrealität von Osteoporose-PatientInnen in Deutschland.

Demnach litten im Jahr 2003 bundesweit 7,8 Millionen Menschen im Alter von mindestens 50 Jahren an Osteoporose – dies ist rund **ein Viertel** der Bevölkerung dieser Altersgruppe.

Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer (6,5 versus 1,3 Millionen Betroffene). Bei beiden Geschlechtern wächst das Risiko im Alter stark an. Doch die Ergebnisse zeigten auch, dass nur 20% der Osteoporose-PatientInnen (jeder fünfte) mit Osteoporose indizierten Arzneimitteln behandelt wurden. [9]

Zahlen zur *Prävalenz und Inzidenz osteoporotischer Frakturen* wurden ebenfalls in zwei großen prospektiven Forschungsprogrammen der EU, der European Vertebral Osteoporosis Study (**EVOS**) und der European Prospective Osteoporosis Study (**EPOS**) ermittelt. EPOS ist die prospektive Fortsetzung von EVOS.

Europaweit liegt die **Prävalenz** osteoporotischer *Wirbelkörperfrakturen* bei Männern und Frauen bei etwa 12% (kein Unterschied zw. den Geschlechtern). Nach Altersgruppen haben im Alter von 50 bis 54 Jahren 4-8% der Bevölkerung bereits mindestens eine Wirbelkörperdeformität, die die genannten Kriterien einer Wirbelkörperfraktur erfüllt.

Diese Zahlen steigen auf 22-24% in der Altersgruppe über 75 Jahre. Die Beeinträchtigung des Gesundheitsstatus des Betroffenen durch Rückenschmerzen und Bewegungseinschränkungen korreliert bei Männern und Frauen signifikant mit Schwere und Anzahl der Wirbelkörperdeformitäten.

Damit konnte gezeigt werden, wie groß die gesundheitspolitische Relevanz dieser Veränderungen ist.

Als Folge einer Schenkelhalsfraktur versterben etwa 20-30% der Betroffenen und 30% bleiben behindert. Nur 50 % der Schenkelhalsfrakturpatienten erreichen nach der Fraktur wieder den Grad an Mobilität, den sie vor der Fraktur hatten. Dies zeigt die enorme Auswirkung einer Schenkelhalsfraktur auf Lebensqualität und Lebenserwartung älterer Menschen.

Die European Prospective Osteoporosis Study lieferte erstmals exakte Daten zur **Inzidenz** typischer osteoporotischer Frakturen:

Die Inzidenz neu aufgetretener *Wirbelkörperfrakturen* bei über 50 Jahre alten Personen liegt für Männer bei 5,7 und für Frauen bei 10,7 (jeweils pro 1.000 Patientenjahre).

Die Inzidenz der *Schenkelhalsfrakturen* liegt für Männer bei 0,8 und für Frauen bei 1,2 (jeweils pro 1.000 Patientenjahre). [10]

1.4 Einteilung der Osteoporose

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die unterschiedlichen Klassifikationsmöglichkeiten der Osteoporose gegeben werden.

Häufig ist die genaue Ursache des Knochenschwundes nicht festzustellen, da es sich bei der OP in der Regel um eine sog. multifaktorielle Erkrankung handelt. In diesem Fall spricht man von einer **primären** oder auch idiopathischen OP. Bei einem kleinen Anteil der Frauen, bei jedoch der Hälfte der Männer mit Osteoporose, handelt es sich um eine **sekundäre** Form. [11]

Sekundäre Osteoporose bedeutet, dass andere Grunderkrankungen (chronische Darmerkrankung, Schilddrüsenüberfunktion, Immobilisation) oder die Einnahme bestimmter Medikamente (Glukokortikoide, Phenprocoumon zur Blutverdünnung, Neuroleptika, zu hoch dosierte Schilddrüsenhormone) die eigentlich auslösenden Ursachen sind.

Weiters erfolgt eine Einteilung auf Grund der klinischen Präsentation. Hier unterscheidet man eine **präklinische** („latente“) Form, definiert laut WHO durch eine erniedrigte Knochendichte (T-Score <-2,5), von einer **manifesten** Form bei einem bereits vorausgegangenem Frakturereignis.

Je nachdem, ob der Knochenabbau schneller (Fast-Loser) oder langsamer (Slow-Loser) abläuft, spricht man von einer sog. **High-turnover-** bzw. **Low-turnover-**Osteoporose.

Eine weitere Differenzierung bezieht sich auf die verschiedenen Knochenbausteine, den *trabekulären* (spongiösen) und den *kortikalen* (kompakten) Knochen.

Anfangs betrifft der Knochenschwund vor allem den trabekulären Knochen (höhere Umbaurate) und man spricht von einer sog. **Typ-I-Osteoporose**. Im weiteren Verlauf ist jedoch auch zunehmend die „träge“ Kompakta vom Abbau betroffen und es entsteht eine sog. **Typ-II-Osteoporose**.

Der Begriff **postmenopausale** Osteoporose, ab der Menopause bis 65 Jahre und die sog. **Alters-** oder **senile Osteoporose** ,ab 65 Jahre, entsprechen in etwa der Typen-Einteilung und beziehen sich auf das Alter der OP-PatientInnen. [12]

1.5 Krankheitsbild und Folgen der Osteoporose

Die unmittelbare klinische Auswirkung einer Osteoporose sind **vertebrale Frakturen**, sowie die Begünstigung von in der Regel sturzbedingten (peripheren) **non-vertebralen Frakturen**. [13]

Bei Veränderungen der WS kann man eine **klinische Fraktur** (plötzlicher Einbruch eines Wirbelkörpers mit Auftreten von akuten Schmerzen) von einer **morphometrischen Fraktur** (langsame bikonkave Deformierung des WK mit chronischem Schmerzbild) unterscheiden. Vertebrale Frakturen werden je nach Form der Deformierung in Keil-, Fisch- und Plattwirbel unterteilt.

Durch Veränderungen der WK kann es zu einer beträchtlichen **Größenabnahme** kommen, der Abstand zwischen Fuß und Hüfte bleibt hingegen konstant. Dabei kommt es zu, für die Osteoporose, typischen Hautfalten vom Rücken zu den Flanken, dem sog. „*Tannenbaumphänomen*“ sowie zu einer Vorwölbung des Bauches, dem „*Osteoporose – Bäuchlein*“. Der keilförmige Einbruch der Brustwirbel führt zum charakteristischen **Rundrücken** („Witwenbuckel“). [1]

Die progrediente Kyphose, welche überwiegend die BWS betrifft, kann sogar so stark ausgeprägt sein, dass die kaudalen Rippen auf den Beckenkamm aufsetzen. In Folge der dadurch bedingten Volumenminderung von Brustraum und Bauchhöhle kann es zur Ausbildung einer Ventilationsstörung mit Verminderung der Vitalkapazität kommen.

Aufgrund der Annäherung von Ursprung und Ansatz der Bauchmuskeln können diese bei Anspannung nicht mehr ihrer regulären Funktion nachkommen, sodass das Becken nach vorne kippt und eine Hyperlordose der LWS entsteht.

Dies hat einerseits Kreuzschmerzen mit pseudoradikulärer Ausstrahlung zur Folge, andererseits kann es durch die Annäherung der Dornfortsätze zu einem „*Baastrup-Phänomen*“ (schmerzhafter Kontakt der Dornfortsätze) kommen. Mit zunehmender Brustkyphose müssen die PatientInnen, um den Blick geradeaus zu richten, den Kopf weit in den Nacken legen und die Knie beugen. Die dadurch bedingte Hyperlordosierung der HWS führt zur Einengung der Neuroforamina mit möglichen Nervenwurzelreizerscheinungen. [14]

Bei den *peripheren Frakturen* sind der distale Radius und der Schenkelhals am häufigsten betroffen. Vor allem der SH-Bruch bringt bei älteren Patienten häufig den Verlust der Selbstständigkeit und durch die lange Immobilisation vermehrt Folgeerkrankungen mit sich.

1.6 Diagnostik der Osteoporose

Die **Diagnostik** der Osteoporose basiert im Wesentlichen auf der Erhebung einer exakten Anamnese, der Erfassung klinischer Symptome und Merkmale, einer konventionellen radiologischen Untersuchung, der Osteodensitometrie, sowie einer Laboruntersuchung. **[15]**

In der **Anamnese** sollten mögliche Risikofaktoren erhoben werden um das individuelle Frakturrisiko des Patienten besser einschätzen zu können. Eine Familien- sowie eine exakte Medikamentenanamnese müssen dabei ebenso erfasst werden wie Vorerkrankungen und Ernährungsgewohnheiten.

Seit kurzem ist eine Beurteilung des individuellen absoluten **10-Jahres Frakturrisiko** möglich. In die Berechnung dieses Frakturrisikos fließen neben der Knochendichte des Schenkelhalses auch klinische Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, BMI, Alkohol- und Nikotinkonsum, elterliche Hüftfrakturen, vorangegangene Fragilitätsfrakturen, Glukokortikoideinnahme, Vorhandensein einer rheumatoiden Arthritis und das Vorliegen sekundärer Osteoporoseformen ein.

Mittels des **FRAX™ – Tools** (WHO Fracture Risk Assessment – Tool) lässt sich nach Eingabe der oben genannten Einflussfaktoren das 10-Jahres-Frakturrisiko für den jeweiligen Patienten berechnen.

Man muss an diesem Punkt jedoch einwerfen, dass hier derzeit noch Einschränkungen gegeben sind. So kann dieses System noch nicht in allen Ländern genutzt werden. Es bestehen derzeit Berechnungstools für China Frankreich, Italien, Japan, Spanien, Schweden, Türkei, Großbritannien und die USA. **[16]**

Die **klinische Untersuchung** dient vor allem der Feststellung bereits eingetretener Veränderungen als Folge von Wirbelkörperfrakturen. Hier wird besonders das bereits weiter oben genannte klinische Erscheinungsbild der Osteoporose erfasst (Größenabnahme, verringerter Crista–Costa–Abstand,

„Tannenbaumphänomen“, Hyperkyphosierung der BWS, Hyperlordosierung der HWS).

Ein **konventionelles Röntgen**, zumindest der Brust- und Lendenwirbelsäule, stellt ein „sine qua non“ in der Diagnostik der Osteoporose dar.

Denn bereits bestehende Frakturen, ausgeprägt degenerative Veränderungen oder aber auch eine Verkalkung der vorgelagerten Aorta können so entdeckt werden. Auch das Messergebnis einer ansonsten korrekt durchgeführten Osteodensitometrie kann durch solche Beschaffenheiten erheblich beeinflusst werden und zu falsch negativen Ergebnissen führen.

Bevorzugt soll deshalb ein konventionelles Röntgen chronologisch *vor* der Osteodensitometrie angefertigt werden.

Goldstandard in der KMD-Messung ist die **Dual X-ray Absorptiometry (DXA)**. Als Messregionen kommen hierbei die oberen 4 Lendenwirbelkörper, die Hüftregion sowie bei spezieller Indikation auch der sog. 33% Radius in Frage. WHO-konform ist die Diagnose einer Osteoporose dann zu stellen, wenn eine oder mehrere der angeführten Messregionen einen T-score von < -2.5 in der DXA-Messung aufweisen. **[15]**

Indikationen für eine Knochenmineraldichte-Messung sind laut **ISCD**: **[17]**

- Frauen im Alter von 65 Jahren und älter
- postmenopausale Frauen unter 65 Jahren mit Risikofaktoren
- Frauen während der Menopause mit einem klinischen Frakturrisiko, wie z.B. niedriger BMI oder vorausgegangener Fraktur
- Männer im Alter von 70 Jahren und älter
- Männer unter 70 Jahren mit klinischen Risikofaktoren für eine Fraktur
- Erwachsene mit einer Fragilitätsfraktur
- Erwachsene mit Erkrankungen, die mit erniedrigter KMD oder mit dem Verlust von Knochenmasse assoziiert sind
- Erwachsene, die Medikamente nehmen, welche mit erniedrigter KMD oder mit dem Verlust von Knochenmasse assoziiert sind
- Jede/r, für den eine medikamentöse Therapie geplant ist
- Jede/r, der eine medikamentöse Therapie erhält, für das Therapie-Monitoring

Durch ein **Labor** kann heute die Diagnose Osteoporose noch *nicht* gestellt werden. Es ist jedoch sehr hilfreich, um das Ausmaß eines beschleunigten oder gehemmten Knochenumsatzes zu erkennen und ein suffizientes Therapie-monitoring zu betreiben. **[15]**

Zum *Routinelabor* zählen:

Calcium, Phosphat, Albumin, Kreatinin, Harnstoff, ALP, BSG (Blutsenkung), BB (Blutbild), Serumelektrophorese

Zum *Speziallabor* zählen:

Cholecalciferol, FSH (Follikel stimulierendes Hormon), Östradiol/Testosteron, Vit.D, PTH, TSH, Resorptionsmarker: β -Crosslaps (wenn Kreatinin zu hoch, dann TRAP) und Formationsmarker: Osteocalcin, bALP (Osteoblastenprodukt) **[18]**

Die **Ziele** der Diagnostik sind: **[11]**

- Erkennen von RisikopatientInnen
- Bestimmung von Ausprägungs- und Aktivitätsgrad der Osteoporose
- Ausschluss sekundärer Osteoporoseursachen
- Ausschluss nicht-osteoporotischer Knochenerkrankungen
- Abschätzung des Sturz- und Frakturrisikos

1.7. Therapie der Osteoporose

Es gibt im Wesentlichen zwei Ansätze zur Therapie der Osteoporose:

Die **anabole** Therapie, welche vor allem den Knochenaufbau fördert und die **antiresorptive** Therapie, welche darauf abzielt den Knochenabbau zu hemmen. Zu den anabol wirksamen Substanzen zählen PTH 1-34 (Teriparatid) und PTH 1-84 (Proteotact), zu den antiresorptiven hingegen **Bisphosphonate** (s. **Kap. 2**), HRT (Östrogene/Testosteron) sowie SERMs (Raloxifen).

Eine vermutlich duale Wirkung besitzt Strontiumranelat. Dieses hemmt die Knochenresorption bei gleichzeitiger Förderung der Knochenformation. Zusätzlich ist immer eine Gabe von Calcium plus Vitamin D als Basismedikation zu empfehlen. **[18]**

Jede spezielle Osteoporose-Therapie muss von dieser Basismedikation begleitet sein. Der Gesamtbedarf bei Osteoporose liegt nach derzeitigen Erkenntnissen bei 1000–1500 mg Kalzium und 400–800 IE Vitamin D pro Tag. **[11]**

Zu den allgemeinen Maßnahmen zählen u.a. aktive Bewegung, Ernährungsberatung, Sturzprophylaxe sowie die genaue Überprüfung von Indikation und Dosierungen von Medikamenten, welche eine Osteoporose begünstigen oder gar auslösen. **[19]**

Die wichtigsten Entscheidungskriterien für eine **spezifische medikamentöse Therapie** der OP sind:

Alter, Geschlecht, Menopause-Status, Stadium der Osteoporose, Dynamik des Knochenmineralverlustes, Begleiterkrankungen sowie Begleittherapie **[11]**

2. Bisphosphonate

2.1 Allgemein

Die Entwicklung der Bisphosphonate basierte auf Untersuchungen in den 1960er Jahren zum Mechanismus der Verkalkung.

Das Pyrophosphat ist das einfachste der kondensierten Phosphate, bei denen es sich um Substanzen handelt, die wegen ihrer Fähigkeit, die Ausfällung von Calciumcarbonat in der Industrie zu hemmen, häufig Anwendung gefunden haben. Es wurde schon seit langem als Wasserenthärter gebraucht, um die Calciumcarbonatbildung zu hemmen und hatte ebenfalls eine hemmende Wirkung auf die Calciumphosphatkristallbildung sowie -auflösung.

Da Pyrophosphat nach oraler Gabe in Folge seiner raschen Spaltung unwirksam war, konnte es nur bei zwei Indikationen therapeutisch eingesetzt werden – in der Skelettszintigraphie in Verbindung mit ^{99m}Tc und bis heute noch in den Zahnpasten als Mittel gegen Zahnsteinbildung. [20]

Bisphosphonate sind Analoga des natürlich vorkommenden Pyrophosphates und besitzen daher ähnliche Eigenschaften. Sie enthalten jedoch statt einer zentralen **P-O-P**- eine **P-C-P**-Gruppe (s. **Abb. 1.2**) und werden durch diese stabile Verbindung biologisch *nicht* mehr abgebaut und sind auch hitzestabil. [4]

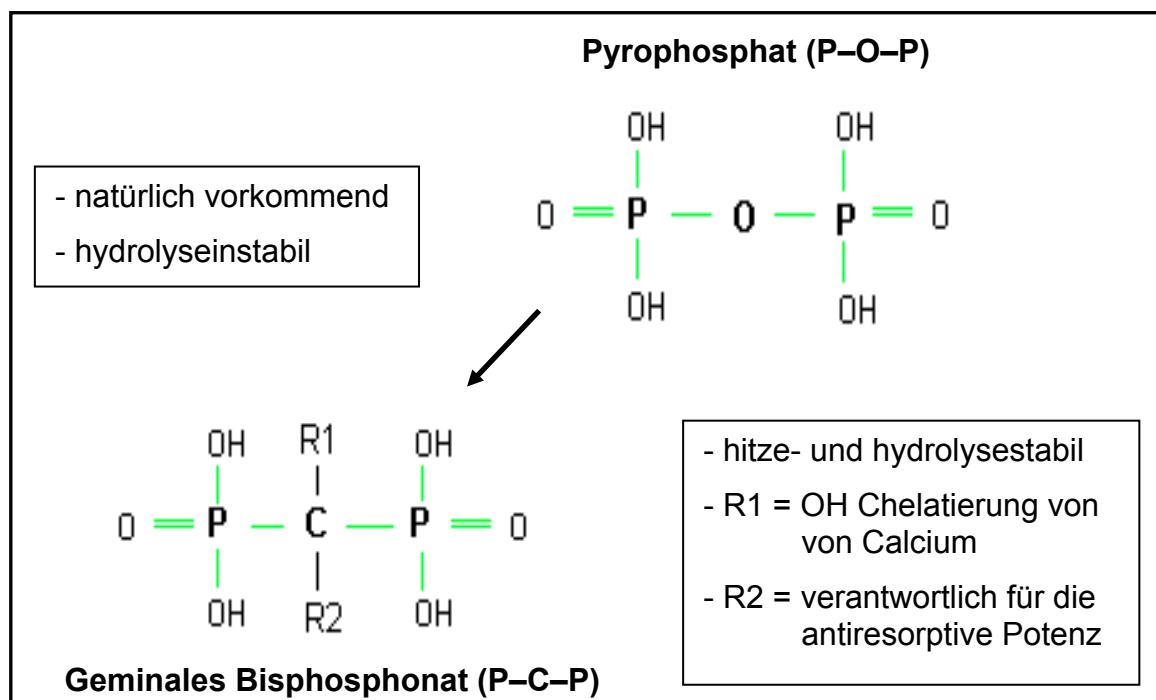


Abb. 1.2: Vergleich der Grundstruktur und Eigenschaften von Pyrophosphat und Bisphosphonaten

Die Bisphosphonate sind durch zwei C-P-Bindungen gekennzeichnet. Wenn diese beiden Bindungen auf dem gleichen Kohlenstoffatom lokalisiert sind und so eine P-C-P Struktur entsteht, spricht man von geminalen Bisphosphonaten. **[20]** Diese werden jedoch zur Vereinfachung im allgemeinen Gebrauch und auch in dieser Arbeit nur als „Bisphosphonate“ bezeichnet.

In vivo *hemmen* sie die **Mineralisation** wie auch die **Knochenzerstörung**. Während die *erste* Wirkung durch einen physikalisch-chemischen Mechanismus erklärt ist, ist die *zweite* zellulär bedingt – sie besteht in der **Hemmung** der Bildung, Lebensdauer und Aktivität der **Osteoklasten**. **[21]**

2.2 Substanzklassen

Allen Substanzklassen der Bisphosphonate ist die sehr stabile Grundstruktur **P-C-P** gemein. Die Substitution der verschiedenen Seitenketten ist verantwortlich für die unterschiedlichen Wirkmechanismen und die relative Potenz der einzelnen Präparate. [4]

Basierend auf der Seitenkette an R2 (s. **Abb. 1.2**), welche hauptsächlich für die individuelle Potenz und Wirkung des Bisphosphonates verantwortlich ist, kann man sie in drei Generationen einteilen (s. **Abb. 1.3**):

Die Bisphosphonate der **ersten Generation** besitzen als Seitenkette ein Einzelatom oder eine einfache Alkylkette (z.B. Etidronat oder Clodronat). Diese Präparate enthalten jedoch noch kein Stickstoffatom (N), was sie wesentlich von den stickstoffhaltigen Bisphosphonaten der neueren Generationen unterscheidet (siehe Kap. 2.3.1 Wirkungsweise).

Die **zweite Generation** kann man unterteilen in eine Gruppe der Amino-bisphosphonate mit einer einfachen Aminoalkylgruppe (z.B. Pamidronat, Alendronat) und in eine mit einer sekundären oder tertiären Aminogruppe (z.B. Ibandronat).

Der **dritten** (neuesten) **Generation** werden Bisphosphonate mit einem stickstoffhaltigen Heterozyklus zugerechnet. Hierzu zählt neben dem Risedronat auch das in meiner Arbeit untersuchte Zoledronat.

Dieses enthält im Gegensatz zum Risedronat jedoch ein zusätzliches Stickstoffatom im Heterozyklus.

Die **relative Potenz** der einzelnen Substanzen zeigt die starke Entwicklung der Bisphosphonate über die letzten Jahrzehnte:

(1x) Etidronat < (10x) Clodronat < (100x) Pamidronat < (1000x) Alendronat < (5000x) Risedronat < (10.000x) Ibandronat < (20.000x) Zoledronat

Die verschiedenen Substanzen haben auch unterschiedliche Affinitäten zu den Hydroxylapatit-Kristallen des Knochens.

Die zweite Seitenkette an R1 (s. **Abb.2**) besteht in fast allen Bisphosphonaten aus einer -OH Gruppe, welche die Affinität zum Knochen erhöht.

Die einzige Ausnahme bildet hier das Clodronat, welches stattdessen ein Chloratom (Cl) besitzt. Dies hat jedoch eine niedrigere Bindungsaffinität zur Folge.

Knochenaffinität der einzelnen Bisphosphonate:

Clodronat < Etidronat < Risedronat < Ibandronat < Alendronat < Zoledronat [4]

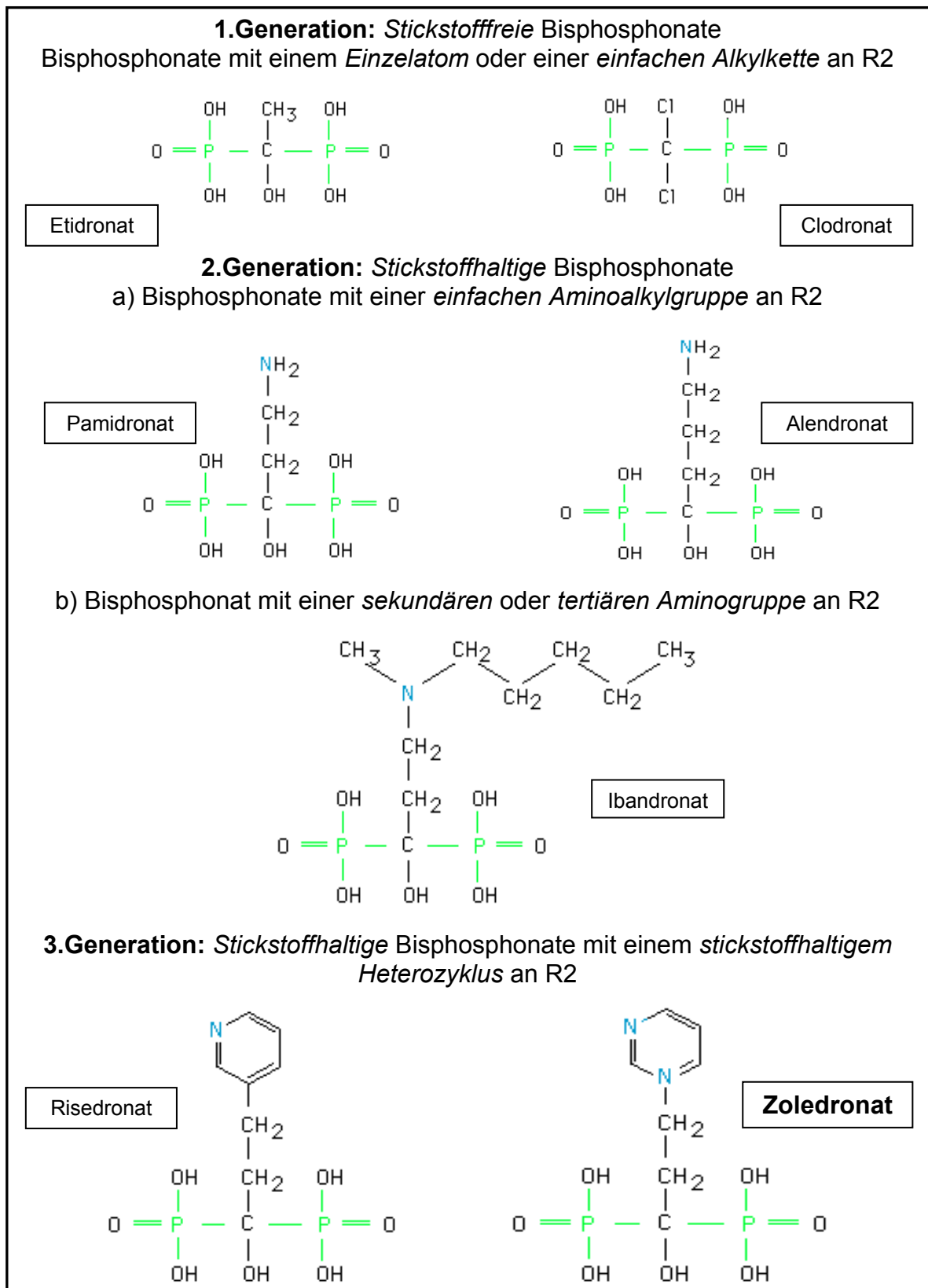


Abb. 1.3: Chemische Klassifizierung einiger Bisphosphonate nach ihrer Seitenkette (R2).
 Modifiziert nach [22]

2.3 Wirkmechanismus

2.3.1 Effekte

Die Wirkmechanismen der Bisphosphonate sind bislang noch nicht vollständig geklärt, doch sind folgende Effekte bereits experimentell nachgewiesen: [1] [4]

- verminderte Auflösbarkeit der **Knochensubstanz** und Veränderung des **Mineralisationsprozesses** durch Einbau in die Hydroxylapatit-Kristalle und die Knochenmatrix
 - physikalisch chemischer Effekt.
 - (Bei den modernen Bisphosphonaten ist diese Wirkung jedoch nicht signifikant, da dieser Einbau in einem sehr geringen Maße geschieht.)
- indirekte Wirkung über die **Osteoblasten**, die über Hemmfaktoren die osteoklastäre Knochenresorption inhibieren
- Hemmung der Produktion von Prostaglandin E2, von proteolytischen Enzymen, Interleukin 1 und 6, sowie zahlreicher anderer **Zytokine**
- Hemmung der Adhäsion der **Tumorzellen** an der Knochenoberfläche
 - antiproliferativer Effekt auf das Tumorwachstum
- verminderte Rekrutierung und Fusionierung der **Osteoklastenvorläufer**
 - Einwirkung auf das Monozyten-Makrophagen-System
- Verkürzung der osteoklastären Lebensdauer durch Induktion der Apoptose
- Hemmung der Osteoklasten durch Bildung von **zytotoxischen ATP-Analoga**
 - direkter toxischer Effekt
- Hemmung der Enzyme des Mevalonsäure – Stoffwechsels
 - Effekt stickstoffhaltige Bisphosphonate

Alle diese Effekte zusammen helfen eine Erhöhung der Knochenmineralisation zu erreichen.

Die letzten zwei Punkte sind wesentlich für die antiresorptive Potenz der Bisphosphonate und werden im nächsten Kapitel (Wirkungsweise) genauer besprochen.

2.3.2 Wirkungsweise

Die Bisphosphonate lagern sich wegen ihrer hohen Affinität zum Knochen an dessen Oberfläche und vor allem in den Resorptionslakunen der Osteoklasten an. Hier gelangen sie in den Osteoklasten oder werden Wochen bis Monate später in den Knochen eingebaut. **[1]**

Der molekulare Mechanismus hängt von der Struktur der Bisphosphonate ab. Jene ohne Stickstoff inkorporieren die P-C-P-Verbindung in ATP-enthaltende Moleküle und werden auf diesem Weg für die **Osteoklasten** toxisch.

Die aktiveren, stickstoffhaltigen Bisphosphonate **hemmen** den **Mevalonatstoffwechsel**. **[21]**

Die bereits in Kap. 2.2 genannten drei Generationen der Substanzklassen haben unterschiedliche Angriffspunkte, um ihre Hauptwirkung, eine Hemmung der Osteoklasten, zu erreichen.

Die Bisphosphonate der ersten Generation (ohne Stickstoff) bilden zusammen mit Adenosinmonophosphat **ATP-Analoga**.

Diese Analoga können nicht hydrolysiert werden und es fehlt die Energie zur Synthese des für den Osteoklasten notwendigen Isopentenyl-Pyrophosphats. Substanzen der zweiten Generation verhindern durch kompetitive Hemmung von Dimethylallyl-PP die enzymatische Umwandlung in Geranyl-PP im Rahmen des Mevalonatstoffwechsel.

Bisphosphonate der dritten Generation blocken zusätzlich die Umwandlung von Geranyl-Pyrophosphat zu Farnesyl-PP oder zu Geranylgeranyl-PP. **[4]**

Das Geranylgeranyl-PP ist für die Aufrechterhaltung der zytoskelettalen Strukturen der Osteoklasten essentiell.

Dadurch kommt es zu einem Verlust des Bürstensaumes, der Säureabgabe sowie der Enzymaktivität und somit zur Apoptose. **[20]**

2.4 Zoledronat

2.4.1 Allgemein

Zoledronat ist ein Pharmakon aus der Wirkstoffgruppe der Bisphosphonate. Als starker Hemmer des Knochenabbaus kommt Zoledronat bei verschiedenen Skeletterkrankungen zum Einsatz, so z.B. schon lange als Zusatztherapie bei unterschiedlichen Erkrankungen des malignen Formenkreises, um die Ausbreitung bzw. das Entstehen von Knochenmetastasen zu verhindern.

Weitere Einsatzmöglichkeiten sind die Hypercalcämie (Erhöhung des Blutcalciumspiegels) und die Paget-Erkrankung des Knochens.

Die intravenöse Zoledronat-Therapie wurde für die Indikation „Therapie der postmenopausalen Osteoporose“ im Herbst 2007 von Seiten der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) europaweit zugelassen. [23]

Durch die Behandlung mit Zoledronat konnte in der Verumgruppe der **HORIZON-Study** [24] im Vergleich zur Placebogruppe sowohl das Risiko von Wirbelkörperbrüchen als auch das Risiko von Brüchen des peripheren Skeletts (z.B. Oberschenkelknochen, Unterarm) gesenkt werden.

Im Speziellen konnte auch das Risiko für hüftnahe Oberschenkelknochenbrüche, sog. Hüftfraktur (z.B. Schenkelhalsbrüche) signifikant vermindert werden. In einer randomisierten Nachfolge-Studie, der HORIZON Recurrent Fracture Trial, war Zoledronat auch bei männlichen und weiblichen Patienten wirksam, die bereits eine Hüftfraktur erlitten hatten:

Neben einer Verminderung von weiteren Knochenbrüchen konnte darüber hinaus auch eine geringere Sterblichkeit bei den mit Zoledronat behandelten PatientInnen gezeigt werden. [24]

2.4.2 Anwendung und Wirkung

Zoledronat erweitert das Spektrum der Osteoporose-Therapie um ein Präparat, das nur **einmal im Jahr** appliziert werden muss.

Bei der medizinischen Anwendung wird Zoledronat in Form einer **Kurzinfusion** (Dauer 15 – 30 Minuten) direkt über die Vene zugeführt. Im Anschluss an die Infusion werden innerhalb von 24 Stunden ca. 40% des Zoledronats über die Niere wieder ausgeschieden. Der Rest gelangt in den Knochen und wird dort fest gebunden und gespeichert. Dies erklärt die lange Wirksamkeit (länger als ein Jahr) auch nach einmaliger Infusion.

Im Knochen werden primär die Osteoklasten gehemmt, was zu einer starken Hemmung des Knochenabbaus und auch generell des Knochenumbaus (dem sog. coupling) führt.

Dabei zeigten aber, auch nach Therapie über mehrere Jahre, feingewebliche, histologische Untersuchungen an Knochenbiopsien immer noch eine ausreichende Knochenstoffwechselaktivität. **[25]**

Dies steht im Gegensatz zur Hypothese, dass unter zu starker Knochenabbau-Hemmung ein Phänomen auftreten könnte, welches als „frozen bones“ bezeichnet wird.

Die chemische Struktur und die Wirkung von Zoledronat wurden bereits im Rahmen der „Substanzklassen“ und „Wirkmechanismus“ erläutert.

Im Vergleich mit anderen BPs hat Zoledronat aufgrund seiner besonderen chemischen Struktur **die stärkste Bindung** an das Knochenmineral und die **stärkste hemmende Wirkung** auf den Zellstoffwechsel der Osteoklasten. **[4]**

Wie die anderen stickstoffhaltigen Bisphosphonate auch hemmt Zoledronat ein wichtiges Enzym des zellulären Stoffwechsels der Osteoklasten, die Farnesyl-Pyrophosphat-Synthase.

Darüber hinaus kann Zoledronat den Zellstoffwechsel auch über die Bildung an ATP-Analoga beeinflussen (Hemmung des Energiestoffwechsels der Zelle).

2.4.3 Compliance und Nebenwirkungsprofil

Die **Compliance** in der Bisphosphonat-Therapie, v.a. bei den oralen aber auch bei intravenös applizierten Bisphosphonate ist mangelhaft.

In einer 2006 publizierten Studie waren ca. $\frac{3}{4}$ aller Osteoporose PatientInnen bei einer wöchentlichen Bisphosphonat-Therapie innerhalb eines Jahres nicht mehr adhären und 50% hatten die Therapie nach nur einem Jahr abgebrochen. [26] Gründe der mangelnden Compliance bzw. Adhärenz sind zum einen die Tatsache, dass bei der Behandlung einer asymptomatischen Erkrankung die Wirksamkeit für die Patienten kaum spürbar ist, und zum anderen die bei peroralen Bisphosphonaten häufig auftretende **gastrointestinale Unverträglichkeit** sowie **komplizierte Einnahmевorschriften**.

Bei der einmal jährlich applizierten Zoledronat-Infusion stellt sich die Frage der Adhärenz innerhalb eines Jahres nicht. Durch die intravenöse Applikation entfällt auch die gastrointestinale Unverträglichkeit.

In Österreich wurde 2007 der sog. **OsteoMinder®** von den Austrian Research Centers GmbH-ARC / eHealth-systems in Zusammenarbeit mit Univ. Prof. Dr. Hans P. Dimai als Pilotprojekt eingeführt.

Das Ziel war der Aufbau eines Patientenregisters mit Reminder-System unter Berücksichtigung bestehender eHealth-Infrastruktur (e-card) in Österreich. Die Erinnerung erfolgt automatisch per SMS, E-Mail und/oder Brief.

Die Vorteile liegen in einer Vermeidung von unterjährigen Infusionen und damit möglichen Überdosierungen sowie einem Präventionserfolgs durch regelmäßige Infusionen im jährlichen Abstand. [27]

Das **Nebenwirkungsprofil** von Zoledronat ist günstig.

Es ist deshalb eine geeignete Therapie, z.B. für solche PatientInnen, die Unverträglichkeiten gegenüber peroralen Bisphosphonaten aufweisen oder diese nicht adäquat einnehmen können. [25]

Folgende Tabelle (**Tab. 2.1**) gibt einen Überblick über das Nebenwirkungsprofil des einmal jährlich verabreichten Zoledronat (5 mg) i.R. der HORIZON-Study [24] verglichen mit der Placebogruppe.

Nebenwirkung	Placebo (%)	Zoledronat (%)	Signifikanz
<i>gesamt</i>			
irgendeine	93,9	95,9	<0,002
schwere	30,1	29,2	<0,4
tödliche	2,9	3,4	<0,27
<i>Post-Infusions-Syndrome</i>			
Fieber	2,1	16,1	<0,001
Muskelschmerz	1,7	9,5	<0,001
Grippe-ähnliche Symptome	1,6	7,8	<0,001
Kopfschmerz	2,3	7,1	<0,001
Gelenksschmerz	2,0	6,3	<0,001
<i>nach 1. Infusion</i>	6,2	31,6	<0,001
<i>nach 2. Infusion</i>	2,1	6,6	<0,001
<i>nach 3. Infusion</i>	1,1	2,8	<0,001
<i>andere</i>			
Erhöhung des Serum-Kreatinins >0,5 mg/dl	0,4	1,2	<0,001
Vorhofflimmern	0,5	1,3	<0,001
Myokardinfarkt	1,2	1,0	<0,44

Tab. 2.1: Nebenwirkungsprofil: Placebo- vs. Verumgruppe (Zoledronat). modifiziert nach [24]

3. Laborparameter

3.1 Calcium

Das im menschlichen Körper vorliegende Calcium von durchschnittlich 1 kg ist zu mehr als 99% im Knochen und den Zähnen eingelagert. [28]

Das Calcium verleiht den Knochen die Festigkeit. Hier liegen Calciumionen mit Phosphationen als **Hydroxylapatit** (Speicherform) vor.

Apatite sind komplexe Salze mit Ca^{2+} als Zentralatom, an welchem als Liganden drei $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ gebunden sind. [29]

Das restliche 1% befindet sich zum einen im Extrazellulärraum, zum anderen innerhalb der Zellen. Die Calciumkonzentration im Serum beträgt etwa 2,5 mmol/l, wovon etwa 45% an Proteine (v.a. Albumin) gebunden sind. 10% sind mit niedermolekularen organischen Stoffen (besonders mit Phosphat) assoziiert. Daraus folgt, dass lediglich 45% (1,1 – 1,3 mmol/l) des Calciums im Blut frei ist, und damit auch biologisch wirksam. [28]

Die Proteinbindung vergrößert sich mit steigendem pH-Wert des Blutes, da am Protein bei einer Alkalose vermehrt Calciumbindungsstellen frei werden. Hingegen steigt der ionisierte (freie) Anteil des Calciums bei einer Azidose an. Pro pH-Einheit verändert sich der nicht gebundene Calciumanteil um ca. 0,21 mmol/L. [30]

Vermindert sich die Konzentration des ionisierten Anteils des Plasmacalciums, kommt es zunehmend zu neuromuskulärer Übererregbarkeit und Störungen der Sensorik (**Tetanie**).

Bei längerem Bestehen einer *Hypocalcämie* entwickelt sich beim Erwachsenen eine **Osteomalazie**, beim Kleinkind entsteht die sog. **Rachitis**.

Eine *Hypercalcämie* hat hingegen Verkalkungsherde mit Funktionsverlusten des betroffenen Organs zur Folge. [31]

Durch Überschreitung des Löslichkeitsprodukts kann die Niere durch rezidivierende Calciumphosphatsteine Schaden nehmen.

Ansonsten äußert sich eine Erhöhung des Blutcalciums recht unspezifisch z.B. durch Erbrechen und Übelkeit. [28]

Calcium gehört zu den essentiellen Ionen für zelluläre Funktionen. Die Calciumhomöostase (s. **Abb. 1.4**), welche der Aufrechterhaltung des optimalen Calcium-

spiegels dient, ist daher besonders bedeutend für unseren Körper und wird über mehrere Stellglieder geregelt: [32]

Skelett – Wie schon oben erwähnt dienen unsere Knochen als **Depotorgan** für Zeiten des Calciummangels.

Dies erfolgt unter dem Einfluss von Parathormon, Vitamin D und Calcitonin. Pro Tag werden so etwa 500 mg Calcium eingebaut und 500 mg durch Abbau von Knochengewebe wieder freigesetzt

Magen-Darm-Trakt – Hier erfolgt, unterstützt durch das hormonelle Vitamin D System, die **Calciumaufnahme**. Die tägliche (optimale) Menge, die wir über die Nahrung zu uns nehmen sollten, ist 1000 mg Calcium, davon werden etwa 400 mg resorbiert. Davon verlassen wiederum 200 mg die Zirkulation und gelangen zurück in das Darmlumen.

Nieren und Darm – Sie dienen als **Ausscheidungsorgane**. Über den Urin werden täglich, unter der Einwirkung von Parathormon, ca. 200 mg Calcium ausgeschieden. Über den Stuhl verlässt das nicht aufgenommene Calcium den Körper.

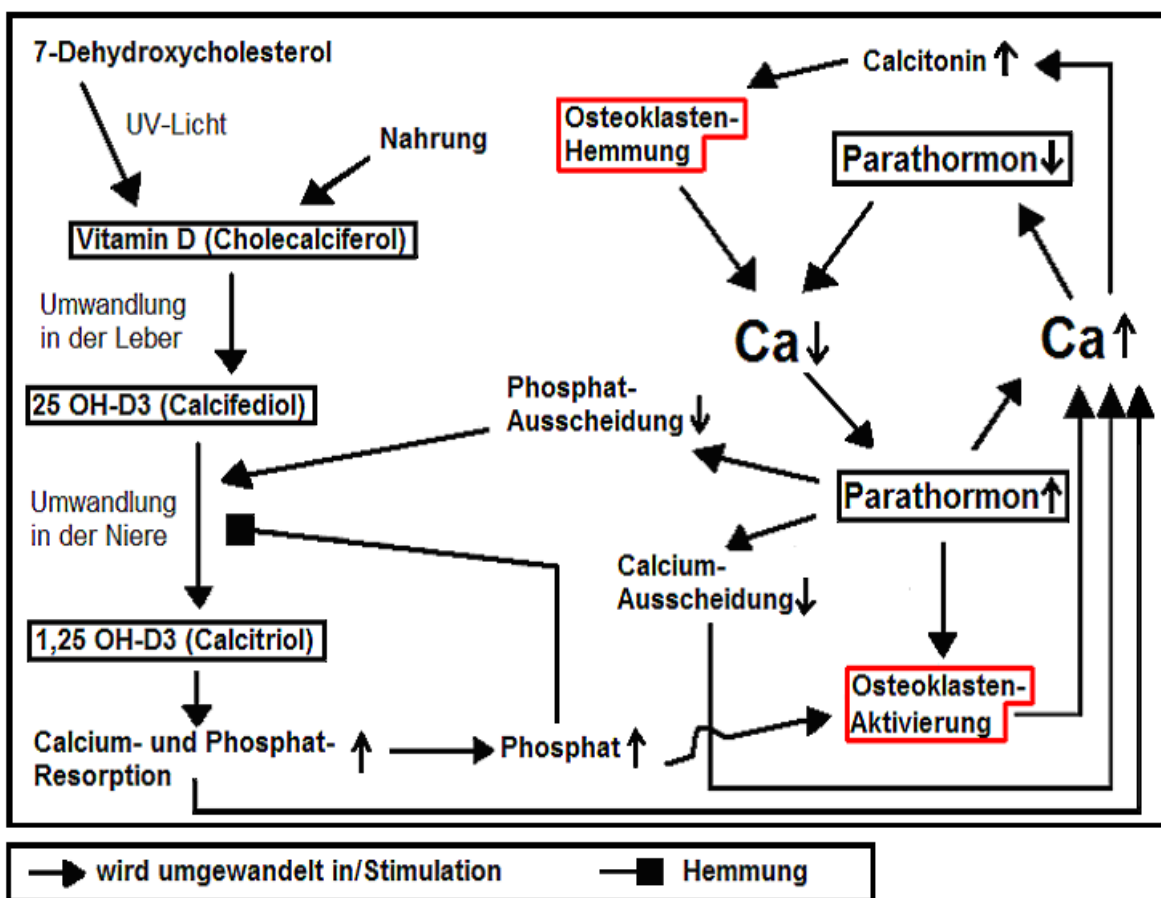


Abb. 1.4: Regulation des Calciumhaushaltes. Modifiziert nach [33]

Das in den Nebenschilddrüsen produzierte PTH führt zur Calciummobilisierung aus dem Knochen und vermindert die Calciumausscheidung über die Nieren. Des Weiteren stimuliert es an der Dünndarmmucosa die Calciumresorption. Das in den C-Zellen der Schilddrüse gebildete Calcitonin ist ein PTH-Antagonist. Es hemmt die Osteoklasten und stimuliert den Calciumeinbau in den Knochen. Das über die Nahrung aufgenommene oder über das 7-Dehydroxycholesterol in der Haut gebildete Vitamin D hat als Hauptfunktion die Förderung der intestinalen Calciumresorption. [34]

3.2 Vitamin D

D-Vitamine, auch Calciferole genannt, sind fettlösliche Wirkstoffe zur Regulation des Calcium- und Phosphathaushalts. [35]

Die Calciferole sind vom Cholesterin abgeleitete Hormone und benutzen als aktive Form (Calcitriol) einen intrazellulären Rezeptor, der zur Familie der Steroidrezeptoren gehört und somit ein ligandenaktivierter Transkriptionsfaktor ist. [34] Vitamin D wird entweder über die Nahrung (Vit. D₃ – Cholecalciferol und Vit. D₂ – Ergocalciferol) aufgenommen oder im Körper aus Cholesterin synthetisiert. Das Vitamin D ist in der Blutbahn praktisch unwirksam und wird in der **Leber** zu 25-Hydroxy-Vitamin D (Calcidiol) umgewandelt.

Auch dieser Metabolit ist noch weitgehend unwirksam. Ein kleiner Teil davon gelangt jedoch über den Blutkreislauf weiter in die **Niere**, um hier neuerlich hydroxyliert zu werden. So entsteht das biologisch aktive kalzitrope Hormon 1,25-Dihydroxy-Vitamin D (Calcitriol). [32]

Sonnenlicht (**UV-Licht**) induziert die photolytische Spaltung des „B“-Ringes des tief in den Schichten der Epidermis gelegenen 7-Dehydrocholesterins zum Provitamin D₃, welches weiter zum Vitamin D₃ (Cholecalciferol) isomerisiert. Vitamin D wird im Fettgewebe gespeichert und tritt an VDBP (Vitamin D bindendes Protein) und an Albumin gebunden in den Blutkreislauf ein.

In der Leber wird Vitamin D zu 25-OH-Vitamin D (Calcidiol) hydroxyliert, welches ebenfalls als Komplex mit VDBP zirkuliert. [36]

Die Serumkonzentration an 25-OH-Vitamin D wird als das zuverlässigste Maß zur Bestimmung des gesamten Vitamin-D-Status betrachtet. [37]

Die Bestimmung von Calcidiol ist einfacher, da es in einem viel größeren Ausmaß vorhanden ist und da die Halbwertszeit von Calcitriol lediglich 3-5 Stunden beträgt. Calcitriol wird vor allem über die Galle ausgeschieden und kehrt zum Teil über den enterohepatischen Kreislauf wieder in den Körper zurück. [28]

Die Wirkungen des Calcitriols sind vielseitig und in vielen Bereichen noch unerforscht (z.B. Wirkung auf das Immunsystem).

Sicher ist, dass es ein parathormonabhängiges und mit PTH kooperierendes Hormon ist. Calcitriol verstärkt die Calciumaufnahme im **Darm** über die Induktion des Calcium bindenden Proteins. Gleichzeitig fördert es auch die Absorption der Phosphationen und stellt dem **Skelett** damit die erforderlichen Ionen für die Mineralisation zur Verfügung. Zusätzlich fördert es auch direkt den Knochenanbau. [32]

In den **Nieren** bewirkt das Calcitriol, in Anwesenheit von PTH, die Hemmung der Calcium- und Phosphatausscheidung.

Ein Mangel an Calcitriol macht sich bei Kindern als Rachitis und bei Erwachsenen als Osteomalazie bemerkbar. [28]

3.3 Parathormon

PTH ist ein aus 84 AS bestehendes Proteohormon der Nebenschilddrüsen. Es aktiviert die Osteoklasten und erhöht dadurch den Einstrom von Calcium. Die Produktion und die Freisetzung von Parathormon werden über die Calcium-Konzentration durch negative Rückkopplung reguliert. Hohe Konzentrationen hemmen, niedrige fördern die PTH-Ausschüttung. [38]

Parathormon erreicht über den Blutkreislauf seine direkten Endorgane, die Niere und die Knochen. Im Darm wirkt es indirekt über das von ihm aktivierte Calcitriol. In der **Niere** bewirkt PTH eine Reabsorption von Calcium, eine Hemmung der Phosphatreabsorption sowie eine verstärkte Bildung von Calcitriol (1,25-OH-Vitamin D₃) aus Calcidiol (25-OH-Vitamin D₃). [32]

Im **Knochen** regt PTH den Knochenumbau an, um Calcium zu mobilisieren. Die PTH-Rezeptoren sitzen auf Osteoblasten, welche dann Zytokine (v.a. Interleukin-1) ausschütten, welche die **Osteoklasten** aktivieren.

Das biologische Ziel aller Wirkungen ist die Hebung des Calciumspiegels in den Normbereich.

PTH wird überwiegend in der Leber und den Nieren abgebaut. Seine Plasma-halbwertszeit beträgt wenige Minuten. [28]

Ein selektives Messen des intakten Parathormons ermöglicht eine direkte Erfassung der sekretorischen Aktivität der Nebenschilddrüse. [38]

Beim Hyperparathyreoidismus, der Nebenschilddrüsenüberfunktion, ist der Serum-calciumspiegel erhöht und der Knochen wird mit der Zeit stark demineralisiert. Beim primären Hypoparathyreoidismus, der Nebenschilddrüsenunterfunktion, kommt es durch den erniedrigten Calciumspiegel zur Übererregbarkeit bis hin zur Tetanie sowie zu einer Muskelschwäche. [28]

3.4 β -Crosslaps

Mehr als 90% der Knochenmatrix besteht aus Typ I Kollagen, das bevorzugt im Knochen synthetisiert wird.

Im Knochen findet ein geregelter Auf- und Abbau der Grundsubstanz statt. Während des normalen Knochenstoffwechsels wird reifes Typ I Kollagen abgebaut, Bruchstücke gelangen ins Blut und werden über die Nieren ausgeschieden. Durch die Bestimmung eines Knochenresorptions-Markers lässt sich die Aktivität des Knochenumbaus ermitteln.

Bei physiologisch oder pathologisch erhöhter Knochenresorption wird vermehrt Typ I Kollagen abgebaut, entsprechend steigt der Spiegel von Kollagenbruchstücken im Blut an.

Besonders relevante Kollagen Typ I Bruchstücke sind die **C-terminalen Telopeptide (CTx)**. Die in den Telopeptiden vorkommende α -Asparaginsäure wird bei Alterung des Knochens in β -Asparaginsäure umgewandelt \rightarrow β -CTx. Diese sog. isomerisierten Telopeptide sind spezifisch für den Abbau des im Knochen vorkommenden Typ I Kollagens und erhöhte Serumkonzentrationen wurden bei Patienten mit gesteigerter Knochenresorption beschrieben. Durch die Bestimmung dieses **Knochenresorptionsmarkers** lässt sich die Aktivität des Knochenumbaus ermitteln.

Hierdurch können die Therapie-induzierten Veränderungen bereits nach wenigen Wochen nachgewiesen werden. [39]

Somit werden β -CTx in der Diagnose sowie als Verlaufsmarker der Osteoporose-Therapie regelmäßig eingesetzt.

3.5 Osteocalcin

Osteocalcin ist ein knochenspezifisches Calcium-bindendes Protein und besteht aus 49 Aminosäuren. Die Produktion ist Vitamin K-abhängig (Bildung von γ -Carboxyglutaminsäureresten) und wird durch Vitamin D3 stimuliert.

Während des Knochenaufbaus wird Osteocalcin von den Osteoblasten synthetisiert. Nach der Freisetzung wird Osteocalcin sowohl in die Knochenmatrix eingebaut als auch in die Blutzirkulation sezerniert.

Infolgedessen steht der Osteocalcin Serum-Spiegel bei verschiedenen Störungen des Knochenstoffwechsels, wie vor allem der Osteoporose, aber auch bei primärem und sekundärem Hyperparathyreodismus oder Morbus Paget, im direkten Zusammenhang mit der Knochenumsatzrate. Osteocalcin wird deshalb als Knochenumsatz-Marker bezeichnet und angewendet. [40]

3.6 Kreatinin/Harnstoff

Etwa 70% der verabreichten Bisphosphonates gelangt in den Knochen. Die restlichen 30% werden fast ausschließlich über die Nieren (<1% über die Galle) ausgeschieden. Bei Zoledronat liegt die Halbwertszeit im Nierengewebe bei bis zu 200 Tagen (bei Ibandronat 24 Tage). [4]

In der HORIZON-Study [24] zeigten 1,2% der mit Zoledronat behandelten PatientInnen einen Kreatinin-Anstieg von mehr als 0,5 mg/dl, im Vgl. zu 0,4% in der Placebogruppe. Eine ernsthafte Verschlechterung der Nierenfunktion wurde in der Zoledronatgruppe jedoch nicht häufiger als in der Placebogruppe beobachtet. Kreatinin und Harnstoff wurden somit zur Kontrolle der Nierenfunktion erhoben. Das in Leber, Pankreas und Nieren gebildete Kreatin wird im Muskelgewebe in energiereiches Kreatinphosphat umgewandelt.

Kreatinphosphat dient im Muskelgewebe als Energiespeicher und -träger. Beim Zerfall von Kreatin und Kreatinphosphat entsteht **Kreatinin**, das vollständig durch glomeruläre Filtration eliminiert wird. [41]

Die vollständige Filtration und das relativ gleichmäßige Freiwerden des Kreatinins aus dem Muskel machen es zu *dem* Parameter der Nierenfunktion. [42] Etwas unspezifischer, aber ebenfalls zur Überwachung der Niere verwendet wird **Harnstoff**. Er ist bei Niereninsuffizienz erhöht, aber ebenso bei Fieber, Hunger-

zuständen, Hyperthyreose, hoher Proteinzufuhr, Erbrechen, Diarrhoe, Verbrennungen sowie unter Corticosteroid-Therapie. **[41]**

Harnstoff ist das Hauptendprodukt des Eiweißstoffwechsels. Aus dem Stickstoff, der beim Eiweißabbau anfällt, wird in der Leber Ammoniak gebildet. Aus Ammoniak (NH_3) und Kohlendioxyd (CO_2) entsteht Harnstoff und wird zu 90% über die Nieren ausgeschieden. **[33]**

4. Osteodensitometrie (Knochendichtemessung)

4.1 Allgemein

Die Knochendichtemessung ist derzeit die einzige Möglichkeit die Diagnose Osteoporose früh, also vor dem Auftreten von Frakturen, zu stellen. [1] Aufgrund der vorhandenen Beziehung zwischen Knochendichte und Frakturrisiko stellt die Messung der Knochendichte die Quantifizierung eines Risikofaktors dar, die im Gegensatz zu anderen, schlechter fassbaren Variablen, eine Abschätzung des Frakturrisikos ermöglicht. [43]

Falls bereits eine osteoporotische Fraktur vorliegt, wird die Messung eingesetzt, um die Diagnose einer OP zu bestätigen und den Schweregrad festzulegen. Zusätzlich zeigt eine regelmäßige Kontrolle der KMD die Rate des Knochenverlustes und dokumentiert die Wirksamkeit oder auch das Versagen einer Behandlung. [1]

Als **Osteodensitometrie** bezeichnet man die indirekte Bestimmung des Mineral Salzgehaltes der Knochen durch die Messung der Abschwächung von Röntgenstrahlen durch Knochen.

Zur Messung der Knochendichte werden unterschiedliche technische Verfahren wie z.B. **DXA** und die quantitative Computertomographie verwendet.

Im weit überwiegenden Teil der klinischen Studien zur Osteodensitometrie wird die DXA-Methode angewandt. [44]

Der Knochenmineralgehalt wird in Gramm, die Knochenmineraldichte in g/cm^2 (DXA) oder g/cm^3 (QCT) angegeben. Die Genauigkeit der Messung hängt neben dem Gerätetyp, der regelmäßigen Eichung sowie der exakten Einstellung auch von dem Ausmaß der OP ab – denn je geringer die Knochenmasse, desto ungenauer das Ergebnis. [1]

Folgende Komponenten sollen aus jedem Densitometriebefund hervorgehen: [43]

- die Messmethodik (z.B. DXA oder QCT) sowie das Messgerät (Hersteller, Typ)
- die Messregion (z.B. LWS, proximaler Femur)
- der Strahlengang (z.B. ap., lateral, axial)
- der absolute Messwert in Einheiten (z.B. g/cm^2 , g/cm^3)
- der T-score sowie der Z-score
- die Diagnose und Benennung des Skelettstatus entsprechend den WHO-

Richtlinien (T-score) und mit einer Beurteilung des Skelettstatus im Vergleich zu den altersentsprechenden Normdaten (Z-score)

- Kommentar zur allgemeinen Beurteilung der Validität der Messregion (z.B. Fehlmessung durch degenerative Veränderungen oder alte Fraktur)

4.2 Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)

Zwei Energiestrahlen („dual-energy“) unterschiedlicher Intensität werden durch den Knochen geschickt. Mittels Computer wird der Mineralgehalt aus der Menge der Strahlung, die durch den Knochen gelangt, errechnet.

DXA ist heute die meistverwendete und am meisten erprobte Messmethode der Knochenmineraldichte. [1]

Die folgenden **Vorteile** sind dafür verantwortlich: [1]

- nicht invasiv (keine Belastung für den/die PatientIn)
- schnell (in wenigen Minuten durchzuführen)
- sehr geringe Strahlenbelastung
- von der WHO und dem DVO anerkannte Standardmethode zur Definition der Osteoporose

Wie bei jeder anderen diagnostischen Untersuchung ist eine vorherige Information des Patienten über Art und allfällige Risiken der geplanten Untersuchung unerlässlich. Eine spezielle Vorbereitung des Patienten zur Untersuchung ist *nicht* notwendig, jedoch sollte der Patient/die Patientin so beweglich sein, dass eine entsprechende Lagerung für die Durchführung der Messung möglich ist. [43]

Gemessen wird standardmäßig in Regionen mit hohem Anteil an trabekulärem Knochen – Wirbelsäule und Hüfte. Diese Areale sind bei der Osteoporose am frühesten betroffen und hier ereignen sich die folgenschwersten Frakturen. An der WS werden Lendenwirbelkörper 1 bis 4 einzeln und gesamt gemessen, die Messung an der Hüfte setzt sich aus vier Regionen zusammen: [1]

Oberschenkelhals, Trochanterregion, Intertrochanterregion, Ward'sches Dreieck
Die Datenerhebung und Auswertung erfolgt durch die geräteeigenen EDV-Systeme mit der entsprechenden Software.

Die Befunderstellung aufgrund der Ergebnisse densitometrischer Verfahren hat stets im Zusammenhang mit anderen vorliegenden Befunden zu erfolgen. [43]

5. Fragestellung, Zielsetzung und Neuigkeitswert

Fragestellung

Peroral oder intravenös verabreichte Bisphosphonate führen zu einer Hemmung des Knochenumsatzes und dadurch zu einer Zunahme der Knochenmineraldichte sowie einer Abnahme des Frakturrisikos.

Da jedoch in Österreich, sowie in vielen anderen Staaten weltweit, Zoledronat aus Kostengründen nur bei nachgewiesener Unverträglichkeit gegen BPs von den zuständigen Sozialversicherungsträgern zugelassen wird, sind nahezu alle PatientInnen, welche zum ersten Mal Zoledronat erhalten, mit einem anderen Bisphosphonat vorbehandelt.

Eine Vortherapie mit BPs war in der HORIZON-Study [24] jedoch ein Ausschlussgrund. In der vorliegenden Untersuchung soll daher geklärt werden, ob Zoledronat auch bei mit Bisphosphonaten vorbehandelten Personen einen zusätzlichen Effekt auf die Parameter des Knochenstoffwechsels sowie die KMD aufweist.

Beurteilt wird dieser **Effekt** einer einmal jährlichen intravenösen Kurzinfusion mit 4 mg bzw. 5 mg **Zoledronat** und findet anhand **knochenstoffwechsel-relevanter Serumparameter** (Crosslaps, Osteocalcin, PTH, Vitamin D, Calcium, Kreatinin und Harnstoff) sowie der **Knochenmineraldichte** (KMD und T-score an Hüfte und LWS) statt. Weiters wird in dieser Arbeit diskutiert wie sich diese Ergebnisse auf biochemischer und struktureller Ebene erklären lassen.

Zielsetzung

Aufzeigen der Beeinflussung von knochenstoffwechsel-relevanten Laborparametern im Sinne einer **Hemmung** des **Knochenumsatzes** sowie einer **Zunahme** der **Knochenmineraldichte**.

Erfassung einer zusätzlichen **Wirkungssteigerung** durch das intravenös verabreichte Zoledronat bei vorausgegangener antiresorptiver Therapie der OP. Das Ziel war ein realistisches Feedback aus dem **klinischen Alltag** zu erhalten, da die PatientInnen im Gegensatz zur Zulassungsstudie (HORIZON-Study [24]) keine „wash-out-Periode“ der vorausgegangenen osteotropen Medikation hatten.

Neuigkeitswert

Klinische Phase III Studien finden unter strengen Ein- und Ausschlusskriterien statt und schließen eine Vormedikation, welche das Studienergebnis beeinflussen könnte, generell aus.

Die dieser Diplomarbeit zu Grunde liegende (Phase IV) Studie lässt Rückschlüsse auf den Effekt einer Zoledronat-Therapie bei mit Bisphosphonaten **vor-behandelten** PatientInnen zu und hat somit hohe klinische Relevanz. Die intravenöse Zoledronat-Therapie wurde für die Indikation „Therapie der postmenopausalen Osteoporose“ 2007 europaweit zugelassen.

Unsere erhobenen Daten aus der oben genannten, 2004 begonnenen Studie zeigen somit erste Ergebnisse aus dem klinischen Alltag.

II. PatientInnen und Methoden

1. PatientInnen

1.1 PatientInnenkollektiv

Folgende Tabelle (Tab. 2.2) zeigt zusammengefasst die wichtigsten Daten zum PatientInnenkollektiv.

Geschlecht	N	%	Alter	Median
Frauen	65	73%	47-89a	74a
Männer	18	27%	49-92a	68a
Prämedikation – Bisphosphonate				N
oral *				34
Alendronat				20
Risedronat				14
intravenös *				49
Pamidronat				27
Ibandronat				22

*Applikation

Tab. 2.2: Geschlechterverteilung, Alter und Prämedikation

Da die PatientInnen mit Bisphosphonaten vortherapiert waren, lieferte die Studie einen Auszug aus dem klinischen Alltag.

1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien:

- Medikation im Rahmen einer **anderen Erkrankung** (z.B. Metastasen, Mb. Paget, Plasmozytom)
- Öfter oder weniger oft als **eine** Zoledronat-Infusion pro Jahr

Einschlusskriterien:

- Mindestens **zweimalige** Zoledronat-Infusion
- Dosis der jährlichen Infusion **4 mg** bzw. **5 mg** Zoledronat
- Zoledronat-**Indikation** bei Diagnose einer **Osteoporose**

2. Methoden

Laborparameter – Übersicht

Zu den *ausgewerteten Laborparametern* der Studie zählen:

Calcium gesamt (Ca), Kreatinin und Harnstoff – Auswertung im **Blocklabor**
 β -Crosslaps (CTx), Osteocalcin (OC), Parathormon intakt (PTHi) und 25-OH-Vitamin D₃ (Vit. D) – Auswertung im **nuklearmedizinischen Labor**

2.1. Blocklabor

In folgender Tabelle (s. **Tab. 2.3**) sind die Serum-Referenzbereiche der erhobenen Laborparameter Calcium, Kreatinin sowie Harnstoff angeführt.

Die Werte wurden mittels Photometrie aus dem Lithium-Heparin Blut ermittelt. **[45]**

Parameter	Normwerte	Einheit
Calcium gesamt	2,2 – 2,65	mmol/l
Kreatinin	0,6 – 1,3	mg/dl
Harnstoff	10 – 45	mg/dl

Tab. 2.3: Normwerte – Calcium gesamt, Kreatinin und Harnstoff **[45]**

Calcium, gesamt: Ca liegt im Blut zu 45% an Eiweiß gebunden und zu 50% in ionisierter Form (Calcium ionisiert) vor. Die Fraktion des ionisierten Calciums ist abhängig vom pH-Wert, steigt bei Azidose und fällt bei Alkalose. **[41]**

Kreatinin: Die gebildete Menge und dessen Konzentration im Plasma sind individualspezifisch und abhängig von der Muskelmasse, und damit indirekt von Konstitution, Geschlecht und Alter. Es dient als zuverlässiger Marker der renalen Funktion. **[42]**

Harnstoff: Harnstoff ist das Endprodukt des Aminosäurestoffwechsels. Das anfallende Ammoniak wird über den Harnstoffzyklus in den Mitochondrien der Leber in Harnstoff umgewandelt und im Urin ausgeschieden. Er wird ebenso wie Kreatinin zur Beurteilung der Nierenfunktion herangezogen, ist jedoch etwas unspezifischer. **[33]**

Kreatinin und Harnstoff wurden ermittelt, um die Nierenfunktion zu überprüfen. Dies ist besonders wichtig, da es bei einer NINS zu einer kumulativen Anhäufung der β -CTx kommt und diese damit nicht mehr verwendbar sind (falsch hohe Werte!).

2.2 Nuklearmedizinisches Labor

CTx, OC und PTH wurden mittels **ElektroChemiLumineszenz ImmunoAssay** (ECLIA) an den Roche Immunoassay Analyseautomaten Elecsys 2010 (s. **Abb. 2.1**) ermittelt.



Abb. 2.1: Roche Elecsys 2010 im nuklearmedizinischen Labor [46]

25-OH-Vitamin D wurde mit Hilfe des **EnzymImmunoAssay** (EIA) – Kit der Firma Immunodiagnostic Systems (IDS) bestimmt. Das Verfahren dient der quantitativen Bestimmung von 25-Hydroxy-Vitamin D in Serum und Plasma. [36]

In folgender Tabelle (**Tab. 2.4**) sind die Serum-Referenzbereiche der im nuklearmedizinischen Labor erhobenen Parameter β -Crosslaps, Osteocalcin, Parathormon (mittels ECLIA) sowie 25-OH-Vitamin D (mittels EIA) angeführt.

Parameter	Normwerte	Einheit
β -Crosslaps	M < 50a: 0,08 – 0,46 M > 50a: 0,06 – 0,35 W prä.*: 0,03 – 0,37 W post.**: 0,09 – 0,44	ng/ml
Osteocalcin	1 – 35	ng/ml
Parathormon intakt	15 – 65	pg/ml
25-OH-Vitamin D	9 - 45	ng/ml

*prämenopausal
**postmenopausal

Tab. 2.4: Normwerte – CTx, Osteocalcin, PTH und 25-OH-Vitamin D [35]

2.2.1 Testverfahren

β -CrossLaps (β -CTx) Elecsys Test [39]

Der immunologische in vitro Test dient als Hilfsmittel zur quantitativen Bestimmung von Abbauprodukten aus Typ I Kollagen zur Beurteilung der *Knochenresorption*.

Der verwendete Elecsys Test ist spezifisch für quervernetzte, isomerisierte Typ I Kollagen Fragmente.

Die Spezifität wird durch den Einsatz zweier monoklonaler Antikörper, die jeweils lineare Oktapeptide β -8AA (EKAHD- β -GGR) erkennen, gewährleistet. Der Test quantifiziert somit alle Fragmente aus dem Typ I Kollagenabbau, die das isomerisierte Oktapeptid β -8AA zweifach enthalten (β -CTx).

Osteocalcin (OC) Elecsys Test [40]

Der immunologische in vitro Test dient als Hilfsmittel zur quantitativen Bestimmung von Osteocalcin, welches als spezifischer Marker für die osteoblastische Aktivität und so zur Beurteilung der *Knochenformation* genützt wird. Osteocalcin, oder auch Bone-Gla-Protein genannt, ist ein biochemischer Indikator der Osteoblastenaktivität. Es ist ein Protein der Knochenmatrix, das in den Osteoblasten gebildet wird und Calcium bzw. Hydroxylapatit bindet. Der Osteocalcin Elecsys Test verwendet zwei monoklonale Antikörper, die spezifisch gegen Epitope auf dem N-MID Fragment und dem N-terminalen Fragment gerichtet sind.

An dieser Stelle ist es notwendig, den sog. „**Least significant change**“ (LSC) zu erläutern. Der LSC ist bei verschiedenen Biomarkern unterschiedlich und beschreibt die jeweils individuelle Änderung, damit bei einem/r einzelnen Patienten/in eine signifikante Abweichung gesichert ist.

Bei den genannten β -CTx geht man erst bei einer Veränderung von 50-60%, bei Osteocalcin von 30-40%, von einer mit 95%iger Wahrscheinlichkeit signifikanten Abweichung aus. [47]

Parathormon (PTH), intakt [38]

Der immunologische in vitro Test dient zur quantitativen Bestimmung von intaktem Parathormon. Der Elecsys Test zur Bestimmung des intakten PTHs verwendet,

wie der β -CTx und der Osteocalcin Elecsys Test, das Sandwichprinzip, wobei der biotinylierte monoklonale Antikörper mit dem N-terminalen Fragment (1-37) und der mit Ruthenium-Komplex markierte monoklonale Antikörper mit dem C-terminalen Fragment (38-84) reagiert.

Die Tests werden mittels „**Sandwichprinzip**“ durchgeführt und die Dauer beträgt jeweils ca. 18 Minuten. Der *Ablauf* ist für die Auswertung der β -Crosslaps, des Osteocalcins sowie des Parathormons sehr ähnlich: [38] [39] [40]

→ **Inkubation:**

Die Probe, ein biotinylierter monoklonaler β -CTx- bzw. Osteocalcin- bzw. PTH-spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler β -CtX- bzw. Osteocalcin- bzw. PTH-spezifischer Antikörper, bilden einen *Sandwich-Komplex*.

→ **Inkubation:**

Nach Zugabe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln wird der Komplex über die Biotin-Streptavidin-Wechselwirkungen an die Festphase gebunden.

→ **Messzelle:**

Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf der Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Danach werden die ungebundenen Substanzen entfernt.

Durch Anlegen einer Spannung wird die *Chemilumineszenz-Emission* induziert und mit dem Photomultiplier gemessen.

→ **Ergebnisse:**

Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2-Punkt Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert.

25-Hydroxy Vitamin D [36]

Der Vitamin-D-Status kann bestimmt werden, um die Ursache eines anormalen Serum-Calciumspiegels einer/s PatientIn abzuklären.

Der IDS 25-Hydroxy-Vitamin-D EIA-Kit ist ein Enzymimmunassay für die quantitative Bestimmung von 25-OH D im Serum oder Plasma.

Die Kalibratoren, Kontrollen und Proben werden mit Biotin markiertem 25-OH Vitamin D verdünnt. Die verdünnten Proben werden in Mikrotiter-Vertiefungen, die mit einem hochspezifischen 25-OH-D-Antikörper beschichtet sind, 2 Stunden lang bei Zimmertemperatur inkubiert, bevor sie aspiriert und gewaschen werden. Hinzugegeben wird mit Enzym markiertes Avidin, das sich selektiv mit Biotin-Komplexen verbindet.

Nach einem weiteren Waschschrift erfolgt eine Farbentwicklung mit Hilfe eines chromogenen Substrats.

Die Absorption des gestoppten Reaktionsgemisches wird in einem Mikrotiter-platten-Messgerät gemessen, wobei die sich ergebende Farbintensität der Konzentration an 25-OH Vitamin D umgekehrt proportional ist.

2.3 Knochenmineraldichte – Messung

Zu den erfassten und *ausgewerteten Knochenmineraldichte*-Werten zählen: Lendenwirbelkörper 1 bis 4 (**LWK₁₋₄**), Schenkelhalsregion (**Hüfte neck**) und die Totalregion der Hüfte (**Hüfte total**)

Die Messung der Knochenmineraldichte erfolgte mittels **Dual-Energy X-ray Absorptiometry** (DXA)-Messung mit dem QDR 4500 Scanner der Firma Hologic. (s. **Abb. 2.2**).



Abb. 2.2: Hologic Upgrade Discovery TM QDR 4500 Scanner [48]

Bei dem verwendeten dualen Röntgen-Absorptiometrie-Verfahren (DXA) werden gleichzeitig zwei energetisch leicht unterschiedliche Röntgenquellen eingesetzt. Materialien mit unterschiedlicher Dichte zeigen in Abhängigkeit von der Energie der Röntgenstrahlung unterschiedliche Schwächungscharakteristiken.

Für jeden Messpunkt im Röntgenbild existieren also bei diesem Verfahren zwei Schwächungswerte für die zwei eingesetzten Röntgenenergien.

Dementsprechend können im Vergleich zum herkömmlichen Röntgenverfahren nicht nur die allgemeine Schwächung durch den gesamten Körper gemessen, sondern auch verschiedene Gewebearten genauer unterschieden werden. [49]

Beim Einsatz am Menschen werden dabei drei Arten von Gewebe unterschieden: Knochen-, Muskel- und Fettgewebe. Um zwischen diesen zu unterscheiden, müssen zusätzliche Annahmen getroffen werden, die je nach Anwendungsgebiet zu mehr oder weniger großen Bias führen. [50]

Die DXA-Messung liefert keine Information über die dreidimensionale Geometrie des Messobjektes und somit keine Dichtewerte im physikalischen Sinne (SI-Einheit der Dichte: kg/m^3) sondern eine flächenprojizierte Masse (SI-Einheit: kg/m^2 , auch als **Flächendichte** bezeichnet).

Die Untersuchung dauert ca. 10 Minuten und die Messung wird mittels Computer ausgewertet und in Form eines **Ergebnisblattes** (siehe Anhang) ausgedruckt. Auf diesem findet man die PatientInnendaten (Name, Geburtsdatum, Größe, Gewicht, Geschlecht und Ethnie) sowie allgemeine Angaben (Anstaltskennung, Name des verantwortlichen Arztes, Datum der Messung und der Analyse) und natürlich die ausgewerteten Messergebnisse (KMD, T-score und Z-score). Die Ergebnisse werden für die LWS einzeln von LWK1 bis 4, sowie untereinander addiert aufgelistet. Im Bereich der Hüfte werden die Werte des Schenkelhalses und der Totalregion aufgezeichnet.

Neben den Resultaten finden sich am DXA-Auswertungsbogen Diagramme (s. **Abb. 2.3**) in welche der erhobene Wert eingetragen wird. Man erkennt hier auf den ersten Blick, ob das Ergebnis (nach WHO) einer Osteoporose, einer Osteopenie oder einer normalen Knochenmineraldichte entspricht. Drei Hilfslinien im Diagramm zeigen den natürlichen Knochenmineralverlust im Laufe des Lebens.

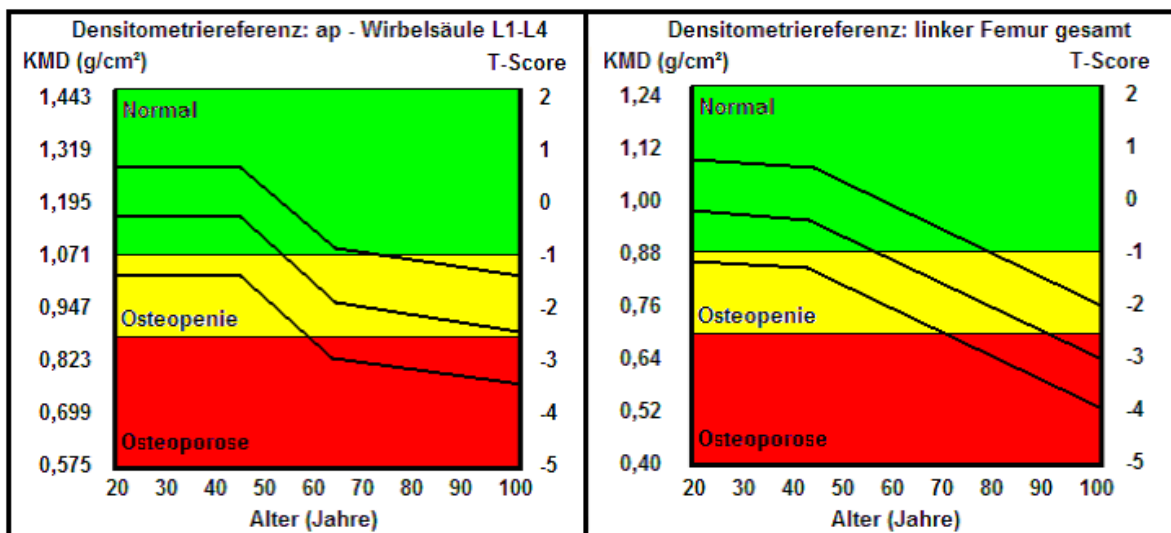


Abb. 2.3: Diagramme des DXA – Auswertungsbogens: Normal, Osteopenie, Osteoporose

2.4 Einverständniserklärungen

Da es sich bei der Verabreichung von Zoledronat mit der Indikation Osteoporose vor der offiziellen Zulassung (ISO) um einen „off-label use“ handelte, wurde „lege artis“ zu Beginn der Applikation von Zoledronat (4 mg bzw. 5 mg) jedem Patienten/ jeder Patientin vom behandelnden Arzt/Ärztin eine Einverständniserklärung ausgehändigt.

Je nach dem Zeitpunkt des Therapiebeginns, bzw. je nach der Dosierung des Zoledronats, erhielten die PatientInnen eine der zwei folgenden Versionen der Einverständniserklärung (s. Anhang):

Version 1.0

Zu Beginn (Jänner 2004) wurde eine Dosis von 4 mg Zoledronat unter dem Handelsnamen ZOMETA® verabreicht.

In der ersten Version wurden die PatientInnen über die Bedeutung des „off-label use“ aufgeklärt.

Es wurde erklärt, dass der Einsatz eines Medikamentes üblicherweise streng auf bestimmte Erkrankungen (Indikationen) beschränkt sei.

Die Zulassung hierfür erfolge durch die maßgeblichen Gesundheitsbehörden.

Es wurde darauf hingewiesen, dass Zoledronat 4 mg (Zometa®) ein Medikament sei, welches zur Therapie der Osteoporose derzeit noch nicht zugelassen sei.

Betont wurde ebenfalls, dass wissenschaftliche Untersuchungen gezeigt hätten, dass ein positiver Effekt des Zoledronat bei Osteoporose vermutet werden könne.

Version 2.0

Ab Juni 2007 wurde auf Basis der positiven Ergebnisse der HORIZON-Study [24], die Dosis auf 5 mg erhöht und unter dem Namen ACLASTA® infundiert.

Wie in Version 1.0 wurden die PatientInnen über den „off-label use“ aufgeklärt.

Es wurde erläutert, dass Zoledronat 5 mg (Aclasta®) ein Medikament sei, welches zur Therapie der Osteoporose derzeit nicht zugelassen sei. Es wurde dargelegt,

dass eine kürzlich veröffentlichte wissenschaftliche Untersuchung an über 7.000 PatientInnen mit Osteoporose jedoch ergeben hätte, dass diese Wirksubstanz das Risiko für Knochenbrüche deutlich senken kann.

2.5 Daten

2.5.1 Datenerhebung

Es handelte sich bei der Datenerhebung um eine retrospektive, offene, nicht randomisierte Kohorten-Studie.

Es wurden die Laborparameter sowie die Knochenmineraldichtewerte von insgesamt 123 Osteoporose-PatientInnen der Universitätsklinik für Innere Medizin (UKIM) an der klinischen Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin in Graz, erfasst.

Diese PatientInnen wurden anhand der erhaltenen jährlichen 4 mg bzw. 5 mg Zoledronat-Kurzinfusionen ausgewählt und in EXCEL (Microsoft) erfasst. Als nächstes erfolgte das Durcharbeiten der PatientInnen-Akten, um die Krankengeschichten bzw. die Vormedikationen zu erfassen.

Da die PatientInnen unterschiedlich **vorththerapiert** waren (s. **Tab. 2.5**), wurden diejenigen, welche kein Bisphosphonat als unmittelbare Prämedikation (ohne wash-out Periode) erhalten hatten, im nächsten Schritt ausgeschlossen.

N	Osteoporose - Prämedikation
88	Bisphosphonate*
20	Ohne
13	Teriparatid (PTH)
2	Strontiumranelat

*5 mit Zoledronat vorththerapiert

Tab. 2.5: Verschiedene Prämedikation der Osteoporose-PatientInnen

Die 5 PatientInnen, welche bereits mit Zoledronat vorththerapiert waren, wurden ebenfalls exkludiert, was das Gesamtkollektiv auf **83** PatientInnen reduziert.

Es wurden die **Laborparameter** [β -Closlaps, Osteocalcin, PTH, 25-OH-Vitamin D₃, Calcium, Kreatinin, Harnstoff] mittels elektronischer Datenbank erhoben. Die **Knochenmineraldichtewerte** [KMD der Lendenwirbelkörper₁₋₄, der Hüfte in der Schenkelhalsregion (Hüfte neck) und der Totalregion (Hüfte total)] der insgesamt 83 Osteoporose-PatientInnen wurden mit Hilfe der Patientenkarteeien erfasst.

2.5.2 Datenauswertung

Die Daten wurden in **EXCEL** erfasst und mittels **SPSS** (modular aufgebautes Softwareprogramm zur statistischen Analyse von Daten) statistisch ausgewertet. Es wurden jeweils die **Basiswerte** (*vor* der ersten Infusion) mit den **Folgewerten** (1a *nach* der ersten Infusion bzw. 1a *nach* der zweiten Infusion) der PatientInnen verglichen.

Diese statistisch ausgewerteten Daten wurden in Excel mit Hilfe von **Säulendiagrammen** graphisch dargestellt.

In **Tabellen** wurden zusätzlich Mittelwert, Median, 25. und 75. Perzentile, Range und Standardabweichung der erhobenen Basisdaten sowie der Daten 1 Jahr nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion zusammengefasst.

Die **Signifikanz** der Knochendichtewerte sowie der Calciumwerte wurde, da hier die Normalverteilung gegeben war, mit Hilfe des parametrischen **t-Tests für verbundene** (abhängige) **Stichproben** ermittelt.

Die restlichen Labor-Parameter (CTx, OC, PTH, Vit. D, Kreatinin und Harnstoff) wurden, da diese nicht normal verteilt waren, mittels nicht-parametrischem **Wilcoxon Rangsummen-Test** auf deren **Signifikanz** geprüft.

Der **Signifikanzlevel** wurde angegeben:

mit 1%-level ($p = 0.01$) als signifikant und

mit 0.1%-level ($p = 0.001$) als hoch signifikant

Nicht signifikant bedeutet, dass die aufgestellte Nullhypothese (H_0) wahr ist und die aufgestellte Hypothese (H_1) falsch ist → Die Werte sind gleich

Bei einem signifikanten Ergebnis ist die Nullhypothese mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit, je nach Signifikanzlevel, falsch und die aufgestellte Hypothese wahr → Die Werte haben sich verändert

III. Ergebnisse – Resultate

1. Auswertung der Laborparameter

1.1 Übersicht

Zu den *ausgewerteten Laborparametern* zählen:

β-Crosslaps (CTx), Osteocalcin (OC), Parathormon intakt (PTHi), 25-OH-Vitamin D3 (Vit. D), Calcium gesamt (Ca), Kreatinin und Harnstoff

Aus der folgenden Übersicht (s. **Tab. 3.1**) ist besonders hervorzuheben, dass die Abnahme der Knochenresorptionsmarker (**CTx**) um **-30%** sowie der Knochenformationsmarker (**OC**) um **-18,9%**, mit $p < 0,001$ (Wilcoxon) hoch signifikant war. Diese Marker blieben auch ein Jahr nach zweiter Infusion konstant supprimiert. Diese Abnahme bezieht sich auf die gemessenen Werte **vor** der ersten Zoledronat-Infusion (Basiswerte).

Ebenfalls herauszustreichen ist, dass das **Parathormon** hoch signifikant ($p < 0,001$ Wilcoxon), um 15,3% ein Jahr nach erster und 21,4% ein Jahr nach zweiter Infusion, angestiegen ist.

Weiters wird ersichtlich, dass der Serum-**Calcium** Wert sowie der Nierenfunktionsparameter **Kreatinin** sich **nicht signifikant** (t-Test, Wilcoxon) ändern. Der etwas unspezifischere Parameter der Nierenfunktion, **Harnstoff**, nahm um 7,8% nicht signifikant (Wilcoxon) nach zweiter Infusion gegenüber dem Basiswert zu.

Labor - Parameter	Nach 1ter Infusion(%)	Signifikanz (p)	Nach 2ter Infusion (%)	Signifikanz (p)
β-Crosslaps	-30%	$p < 0,001$	-25%	$p < 0,005$
Osteocalcin	-18,9%	$p < 0,001$	-19,5%	$p < 0,005$
Parathormon	+15,3%	$p < 0,001$	+21,4%	$p < 0,001$
Vitamin D	+16,4%	$p < 0,01$	+6%	$p = n.s.$
Calcium	-0,8%	$p = n.s.$	-0,4%	$p = n.s.$
Kreatinin	-2,1%	$p = n.s.$	0%	$p = n.s.$
Harnstoff	+3,1%	$p < 0,05$	+7,8%	$p = n.s.$

Tab. 3.1: Übersicht – Signifikanz und prozentuelle Darstellung der Veränderung der Laborparameter bezogen auf die Ausgangswerte (vor erster Zoledronat-Infusion)

1.2. Auswertung β -Crosslaps

Vergleiche der Basiswerte im Vergleich zu den β -Crosslaps-Werten nach der ersten bzw. nach der zweiten Zoledronat-Infusion: (s. **Abb. 3.1.1**)

→ **hoch signifikante** ($p < 0,001$ Wilcoxon) **Abnahme** der β -Crosslaps um **-30%** ein Jahr nach der ersten Zoledronat-Infusion (im Vergleich zum Basiswert)

→ **hoch signifikante** ($p < 0,005$ Wilcoxon) **Abnahme** der β -CTx-Werte um **-25%** ein Jahr nach der zweiten Infusion (im Vergleich zum Basiswert)

→ hoch signifikante ($p < 0,01$ Wilcoxon) Zunahme von **+7,1%** im Vergleich der Werte nach der ersten Infusion mit den Werten nach der zweiten Infusion

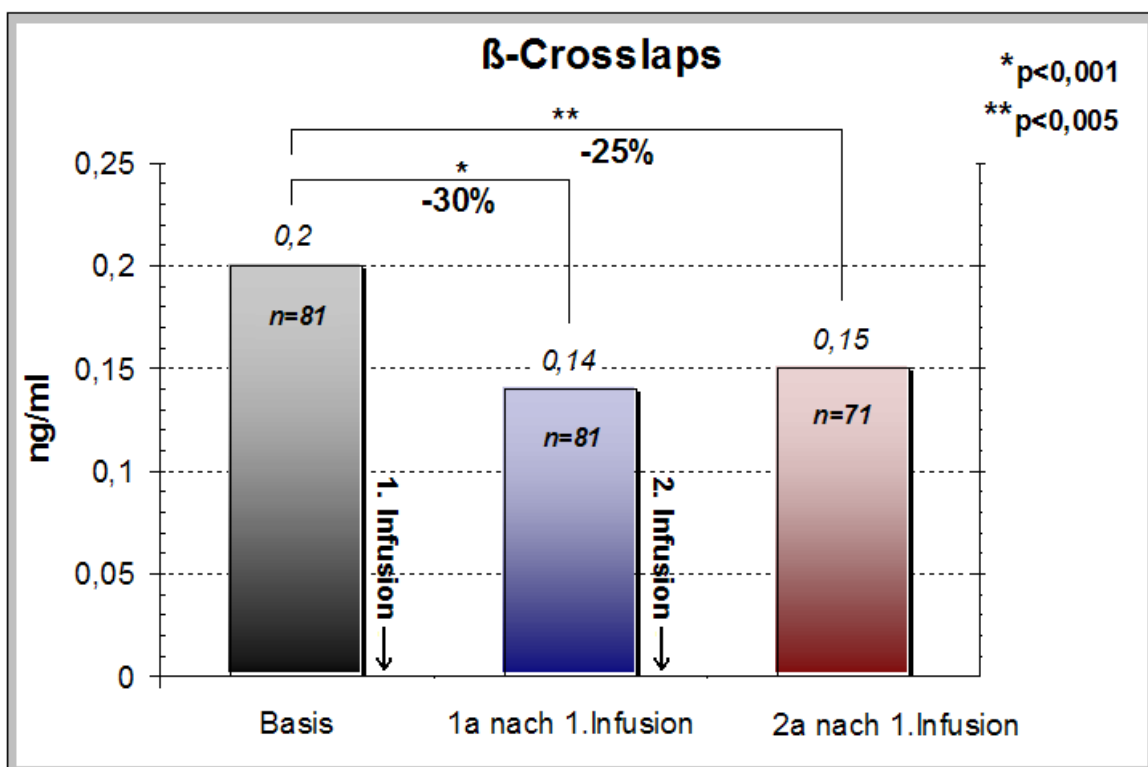


Abb. 3.1.1: β -Crosslaps: Basiswerte sowie Werte nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion

In folgender Tabelle (**Tab. 3.1.1**) sind die einzelnen statistischen Daten zum genaueren Vergleich der Auswertung aufgelistet.

Zeitpunkt der Messung	Mittelwert	Median	25.Perz.	75.Perz.	Range	SD
Basis (vor 1. Infusion)	0,24	0,2	0,12	0,33	1,02	0,17
1a nach 1. Infusion	0,17	0,14	0,08	0,23	1,82	0,21
2a nach 1. Infusion	0,18	0,15	0,08	0,25	0,51	0,11

Tab. 3.1.1: β -Crosslaps: Mittelwert, Median, 25. und 75. Perzentile, Range und Standardabweichung der erhobenen Basisdaten sowie der Daten nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion

1.3. Auswertung Osteocalcin

Vergleiche der Basiswerte im Vergleich zu den Osteocalcin-Werten nach der ersten bzw. nach der zweiten Zoledronat-Infusion: (s. **Abb. 3.1.2**)

→ **hoch signifikante** ($p < 0,001$ Wilcoxon) **Abnahme** von Osteocalcin um **-18,9%** ein Jahr nach der ersten Zoledronat-Infusion

→ **hoch signifikante** ($p < 0,005$ Wilcoxon) **Abnahme** der OC-Werte um **-19,5%** (im Vergleich zum Basiswert) ein Jahr nach der zweiten Infusion

→ nicht signifikante (Wilcoxon) Abnahme von -0,7% im Vergleich der Werte nach der ersten Infusion mit den Werten nach der zweiten Infusion

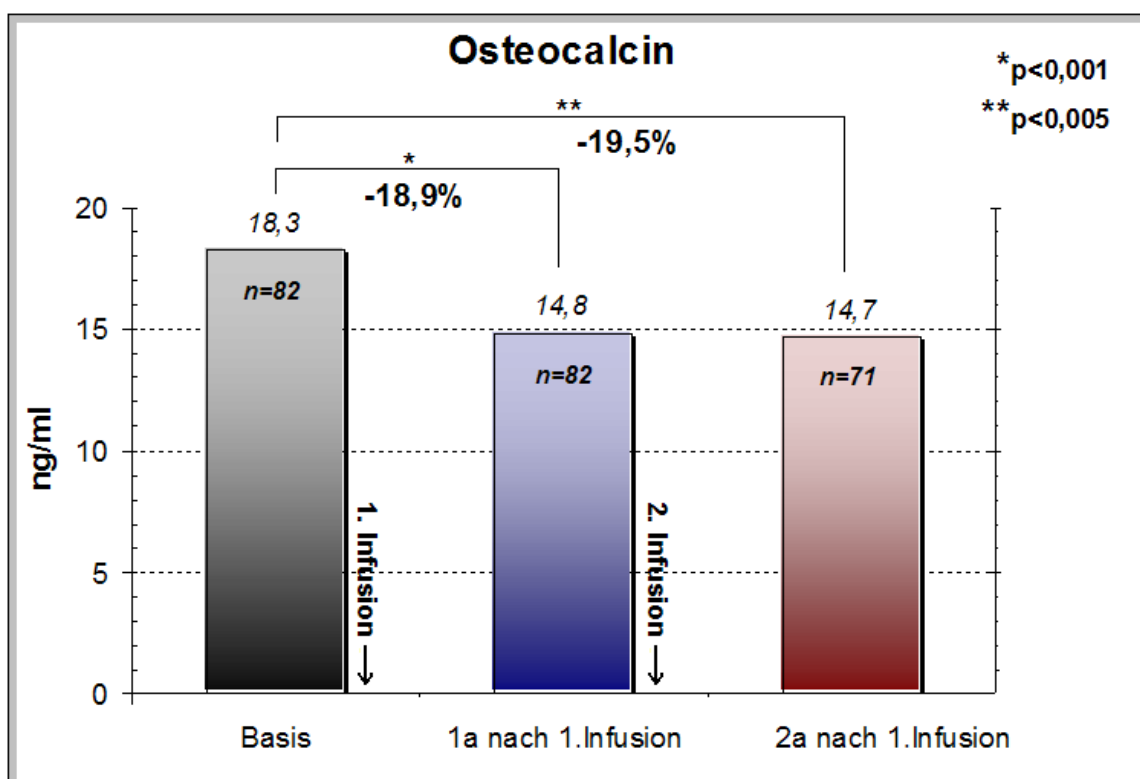


Abb. 3.1.2: Osteocalcin: Basiswerte sowie Werte nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion

In folgender Tabelle (**Tab. 3.1.2**) sind die einzelnen statistischen Daten zum genaueren Vergleich der Auswertung aufgelistet.

Zeitpunkt der Messung	Mittelwert	Median	25.Perz.	75.Perz.	Range	SD
Basis (vor 1. Infusion)	21,62	18,25	14,18	25,4	128,6	15,16
1a nach 1. Infusion	18,43	14,8	12,1	21,7	167,3	18,2
2a nach 1. Infusion	16,77	14,7	11,7	19,13	42,8	7,73

Tab. 3.1.2: Osteocalcin: Mittelwert, Median, 25. und 75. Perzentile, Range und Standardabweichung der erhobenen Basisdaten sowie der Daten nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion

1.4. Auswertung Parathormon

Vergleiche der Basiswerte im Vergleich zu den Parathormon-Werten nach der ersten bzw. nach der zweiten Zoledronat-Infusion: (s. **Abb. 3.1.3**)

→ **hoch signifikante** ($p < 0,001$ Wilcoxon) **Zunahme** von Parathormon um **+15,3%** ein Jahr nach der ersten Zoledronat-Infusion

→ **hoch signifikante** ($p < 0,001$ Wilcoxon) **Zunahme** der PTH-Werte um **+21,4%** (im Vergleich zum Basiswert) ein Jahr nach der zweiten Infusion

→ nicht signifikante (Wilcoxon) Zunahme von +5,2% im Vergleich der Werte nach der ersten Infusion mit den Werten nach der zweiten Infusion

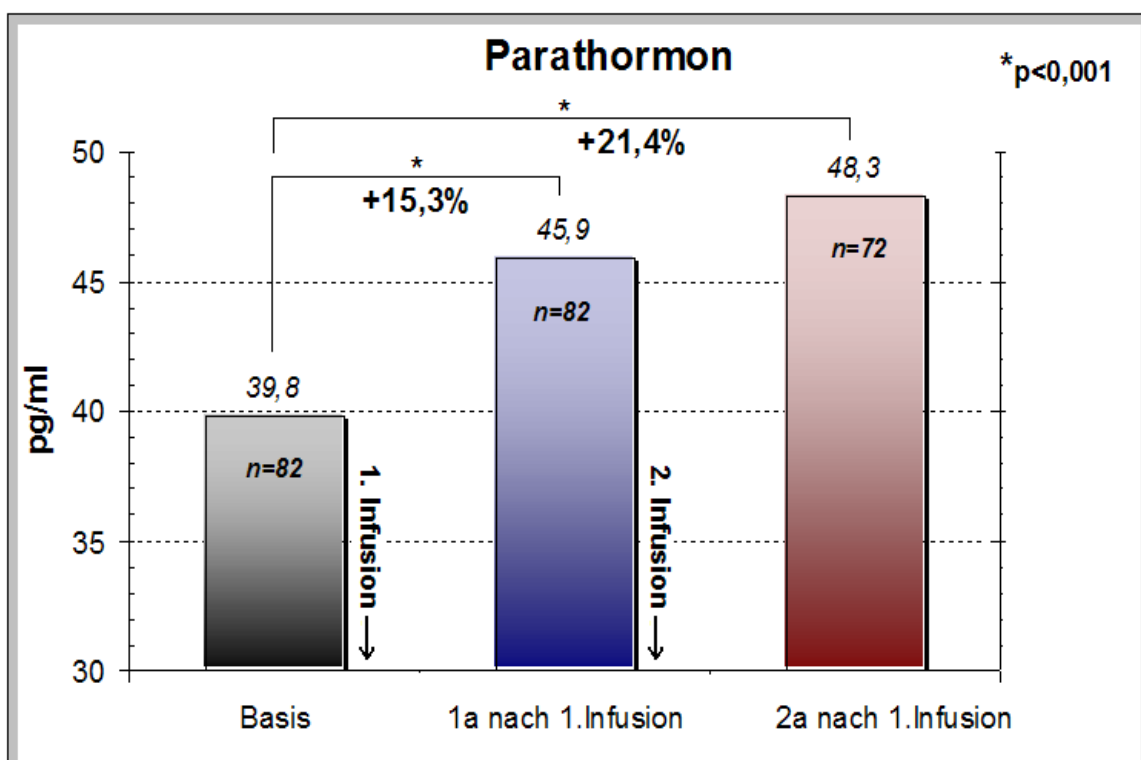


Abb. 3.1.3: Parathormon: Basiswerte sowie Werte nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion

In folgender Tabelle (**Tab. 3.1.3**) sind die einzelnen statistischen Daten zum genaueren Vergleich der Auswertung aufgelistet.

Zeitpunkt der Messung	Mittelwert	Median	25.Perz.	75.Perz.	Range	SD
Basis (vor 1. Infusion)	44,32	39,8	29,78	56,25	143,6	21,3
1a nach 1. Infusion	52,63	45,9	33,8	63,9	267,6	34,2
2a nach 1. Infusion	51,81	48,3	37,3	64,18	86,6	20,3

Tab. 3.1.3: Parathormon: Mittelwert, Median, 25. und 75. Perzentile, Range und Standardabweichung der erhobenen Basisdaten sowie der Daten nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion

1.5. Auswertung Vitamin D

Basiswerte im Vergleich zu den Vitamin D-Werten nach der ersten bzw. nach der zweiten Zoledronat-Infusion: (s. **Abb. 3.1.4**)

→ **hoch signifikante** ($p < 0,01$ Wilcoxon) **Zunahme** von Vitamin D um **+16,4%** ein Jahr nach der ersten Zoledronat-Infusion

→ **nicht signifikante** (Wilcoxon) **Zunahme** der Vit. D-Werte um **+6%** (im Vergleich zum Basiswert) ein Jahr nach der zweiten Infusion

→ nicht signifikante (Wilcoxon) Abnahme von -8,9% im Vergleich der Werte nach der ersten Infusion mit den Werten nach der zweiten Infusion

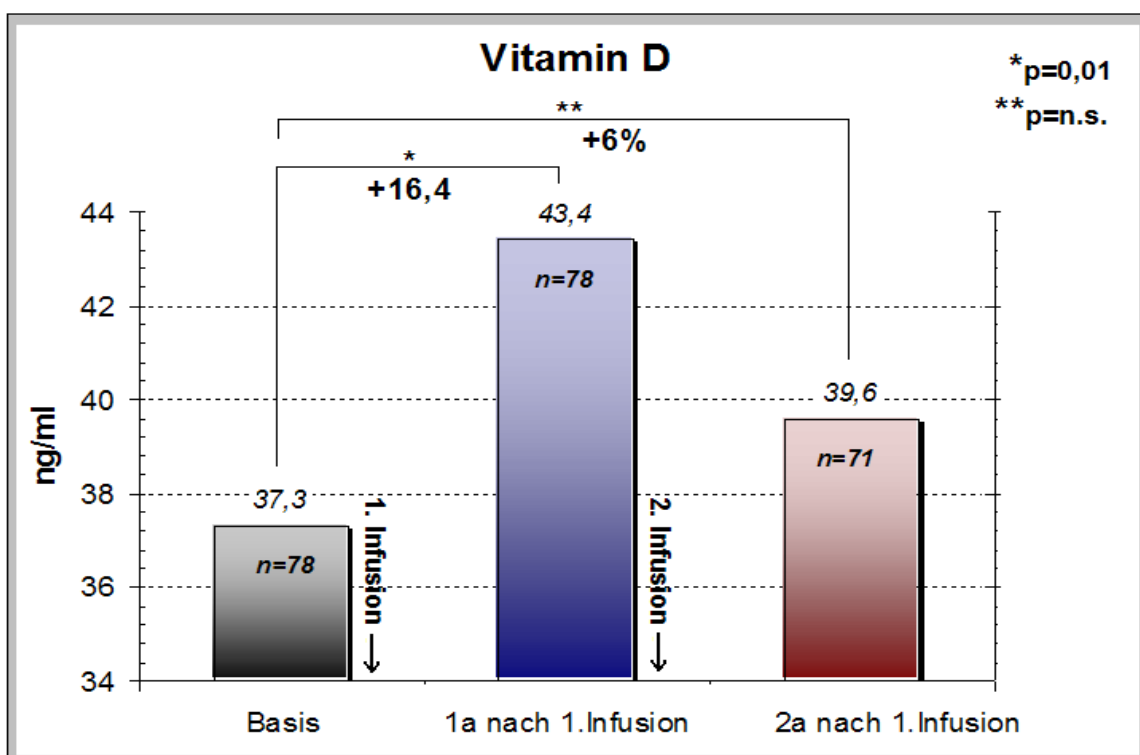


Abb. 3.1.4: Vitamin D: Basiswerte sowie Werte nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion

In folgender Tabelle (**Tab. 3.1.4**) sind die einzelnen statistischen Daten zum genaueren Vergleich der Auswertung aufgelistet.

Zeitpunkt der Messung	Mittelwert	Median	25.Perz.	75.Perz.	Range	SD
Basis (vor 1. Infusion)	40,15	37,3	28	48	165,7	21,77
1a nach 1. Infusion	43,47	43,4	31,68	54,1	97,12	17,55
2a nach 1. Infusion	41,81	39,6	27,78	53,15	85,9	18,89

Tab. 3.1.4: Vitamin D: Mittelwert, Median, 25. und 75. Perzentile, Range und Standardabweichung der erhobenen Basisdaten sowie der Daten nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion

1.6. Auswertung Calcium

Basiswerte im Vergleich zu den Calcium-Werten nach der ersten bzw. nach der zweiten Zoledronat-Infusion: (s. **Abb. 3.1.5**)

→ **nicht signifikante** (t-Test) **Abnahme** von Calcium um **-0,8%** ein Jahr nach der ersten Zoledronat-Infusion

→ **nicht signifikante** (t-Test) **Abnahme** der Ca-Werte um **-0,4%** (im Vergleich zum Basiswert) ein Jahr nach der zweiten Infusion

→ nicht signifikante (t-Test) Abnahme von +0,4% im Vergleich der Werte nach der ersten Infusion mit den Werten nach der zweiten Infusion

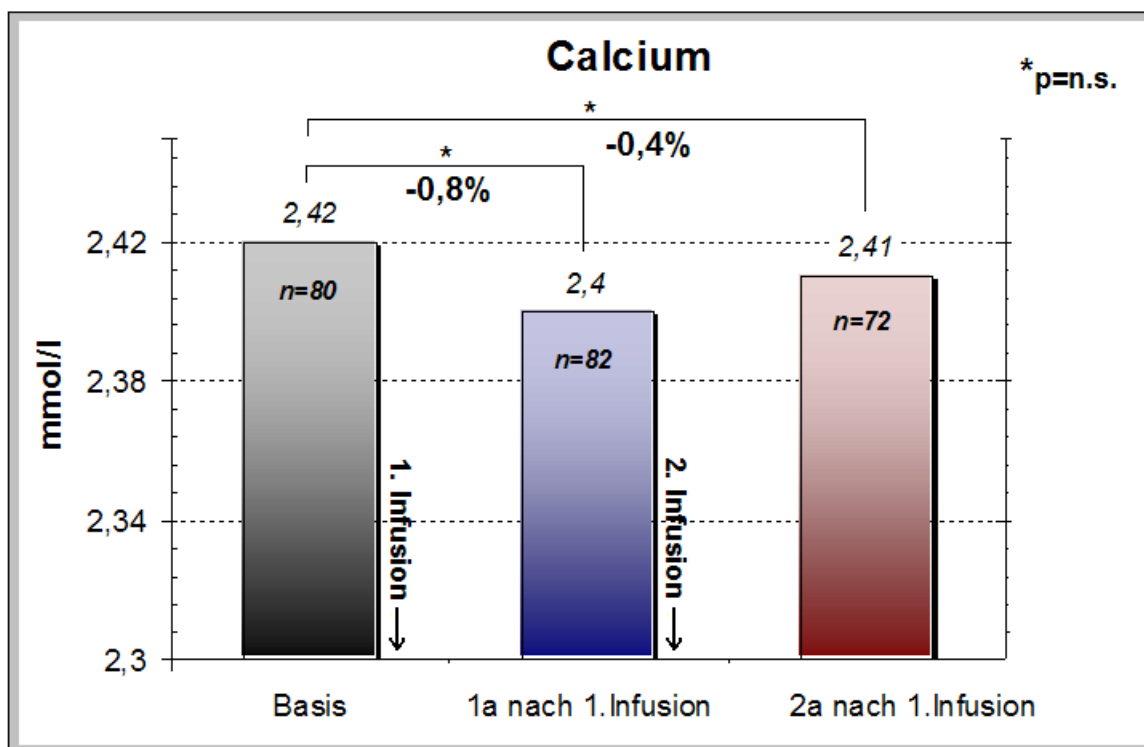


Abb. 3.1.5: Calcium: Basiswerte sowie Werte nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion

In folgender Tabelle (**Tab. 3.1.5**) sind die einzelnen statistischen Daten zum genaueren Vergleich der Auswertung aufgelistet.

Zeitpunkt der Messung	Mittelwert	Median	25.Perz.	75.Perz.	Range	SD
Basis (vor 1. Infusion)	2,42	2,42	2,32	2,48	0,67	0,12
1a nach 1. Infusion	2,4	2,4	2,34	2,47	0,66	0,12
2a nach 1. Infusion	2,41	2,41	2,35	2,48	0,65	0,11

Tab. 3.1.5: Calcium: Mittelwert, Median, 25. und 75. Perzentile, Range und Standardabweichung der erhobenen Basisdaten sowie der Daten nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion

1.7. Auswertung Kreatinin

Vergleiche der Basiswerte im Vergleich zu den Kreatinin-Werten nach der ersten bzw. nach der zweiten Zoledronat-Infusion: (s. **Abb. 3.1.6**)

→ **nicht signifikante** (Wilcoxon) **Abnahme** von Kreatinin um **-2,1%** ein Jahr nach der ersten Zoledronat-Infusion

→ **keine Änderung** der Kreatinin-Werte (im Vergleich zum Basiswert) ein Jahr nach der zweiten Infusion

→ nicht signifikante (Wilcoxon) Zunahme von +2,1% im Vergleich der Werte nach der ersten Infusion mit den Werten nach der zweiten Infusion

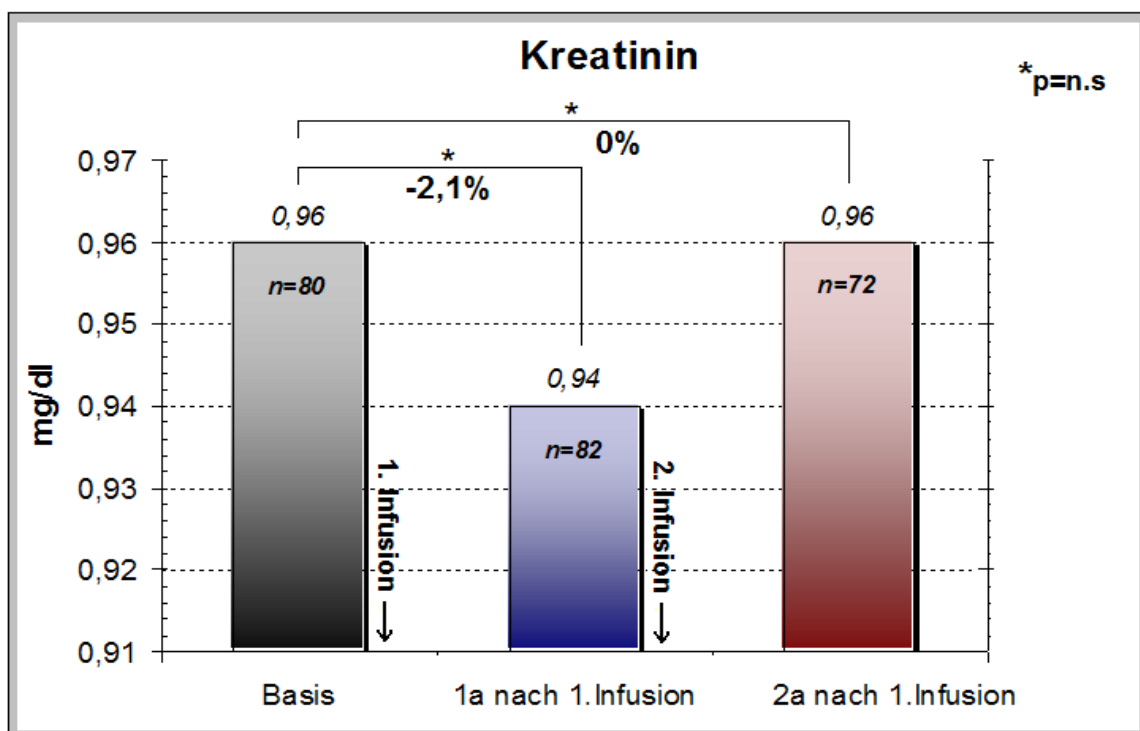


Abb. 3.1.6: Kreatinin: Basiswerte sowie Werte nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion

In folgender Tabelle (**Tab. 3.1.6**) sind die einzelnen statistischen Daten zum genaueren Vergleich der Auswertung aufgelistet.

Zeitpunkt der Messung	Mittelwert	Median	25.Perz.	75.Perz.	Range	SD
Basis (vor 1. Infusion)	1,02	0,96	0,8	1,1	3,64	0,45
1a nach 1. Infusion	1	0,94	0,8	1,08	3,99	0,47
2a nach 1. Infusion	0,99	0,96	0,79	1,08	1,68	0,28

Tab. 3.1.6: Kreatinin: Mittelwert, Median, 25. und 75. Perzentile, Range und Standardabweichung der erhobenen Basisdaten sowie der Daten nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion

1.8. Auswertung Harnstoff

Vergleiche der Basiswerte im Vergleich zu den Harnstoff-Werten nach der ersten bzw. nach der zweiten Zoledronat-Infusion: (s. **Abb. 3.1.7**)

→ **signifikante** ($p < 0,05$ Wilcoxon) **Zunahme** von Harnstoff um **+3,1%** ein Jahr nach der ersten Zoledronat-Infusion

→ **nicht signifikante** (Wilcoxon) **Zunahme** der Harnstoff-Werte um **+7,8%** (im Vergleich zum Basiswert) ein Jahr nach der zweiten Infusion

→ nicht signifikante (Wilcoxon) Zunahme von +4,5% im Vergleich der Werte nach der ersten Infusion mit den Werten nach der zweiten Infusion

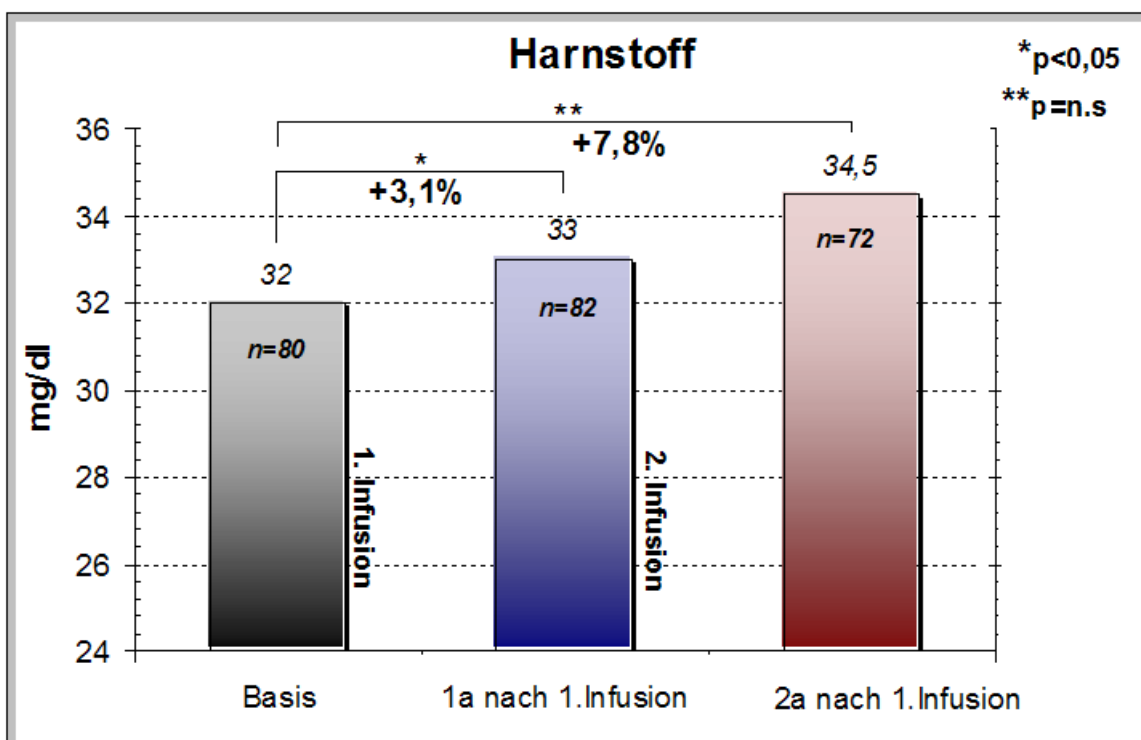


Abb. 3.1.7: Harnstoff: Basiswerte sowie Werte nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion

In folgender Tabelle (**Tab. 3.1.7**) sind die einzelnen statistischen Daten zum genaueren Vergleich der Auswertung aufgelistet.

Zeitpunkt der Messung	Mittelwert	Median	25.Perz.	75.Perz.	Range	SD
Basis (vor 1. Infusion)	33,88	32	27	37	72	12,3
1a nach 1. Infusion	36,3	33	27	42	62	13,3
2a nach 1. Infusion	36,15	34,5	26,25	41,75	90	15

Tab. 3.1.7: Harnstoff: Mittelwert, Median, 25. und 75. Perzentile, Range und Standardabweichung der erhobenen Basisdaten sowie der Daten nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion

2. Auswertung der Knochenmineraldichte

2.1 Übersicht

Zu den erfassten und *ausgewerteten Knochendichtewerten* zählen:

Lendenwirbelkörper 1 bis 4 (LWK₁₋₄), Schenkelhalsregion (Hüfte neck), Totalregion der Hüfte (Hüfte total)

An dieser Stelle ist ein weiteres Mal herauszustreichen, dass die PatientInnen bereits mit Bisphosphonaten vorbehandelt waren.

Aus der folgenden Übersicht (s. **Tab. 3.2**) ist besonders hervorzuheben, dass die **Zunahme** aller **KMD** – Werte mit $p < 0,001$ (t-Test) **hoch signifikant** war. Diese Zunahme bezieht sich auf die gemessenen Werte 2 Jahre nach erster Zoledronat-Infusion im Vergleich zu den Basiswerten.

Region	Nach 1ter Infusion(%)	Signifikanz	Nach 2ter Infusion (%)	Signifikanz
KMD LWK1-4	+5,3%	$p < 0,001$	+9,3%	$p < 0,001$
KMD Hüfte neck	+3,2%	$p < 0,01$	+6,5%	$p < 0,001$
KMD Hüfte total	+1,4%	$p < 0,1$	+5,6%	$p < 0,001$

Tab. 3.2: Übersicht – Signifikanz und prozentuelle Darstellung der Veränderung der KMD-Werte bezogen auf die Basiswerte

2.2. Auswertung KMD Lendenwirbelkörper I-IV

Vergleiche der Basiswerte im Vergleich zu den KMD-Werten der Lendenwirbelkörper I-IV nach der ersten bzw. nach der zweiten Zoledronat-Infusion: (s. **Abb. 3.2.1**)

→ **hoch signifikante** ($p < 0,001$ t-Test) **Zunahme** der KMD um **+5,3%** ein Jahr nach der ersten Zoledronat-Infusion

→ **hoch signifikante** ($p < 0,001$ t-Test) **Zunahme** der KMD um **+9,3%** (im Vergleich zum Basiswert) ein Jahr nach der zweiten Infusion

→ hoch signifikante ($p < 0,001$ t-Test) Zunahme von +3,8% im Vergleich der Werte nach der ersten Infusion mit den Werten nach der zweiten Infusion

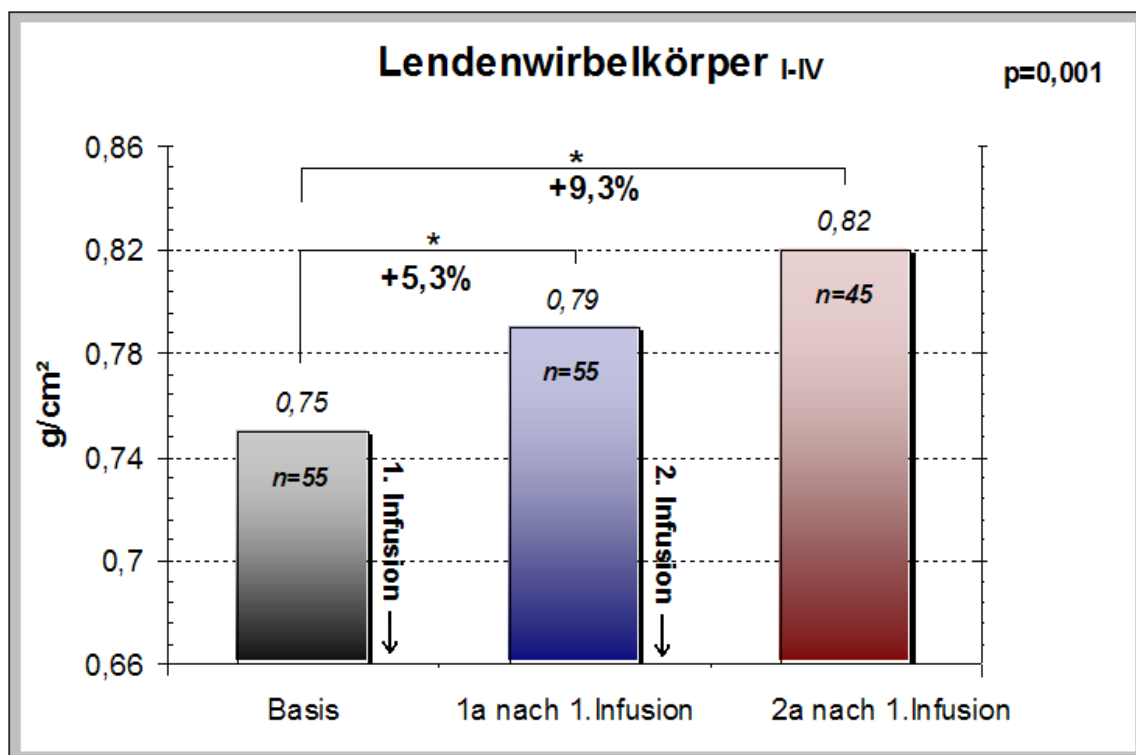


Abb. 3.2.1: KMD LWS: Basiswerte sowie Werte nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion

In folgender Tabelle (**Tab. 3.2.1**) sind die einzelnen statistischen Daten zum genaueren Vergleich der Auswertung aufgelistet.

Zeitpunkt der Messung	Mittelwert	Median	25.Perz.	75.Perz.	Range	SD
Basis (vor 1. Infusion)	0,75	0,75	0,7	0,83	0,5	0,1
1a nach 1. Infusion	0,79	0,78	0,72	0,87	0,47	0,11
2a nach 1. Infusion	0,82	0,79	0,74	0,9	0,57	0,13

Tab. 3.2.1: KMD LWS: Mittelwert, Median, 25. und 75. Perzentile, Range und Standardabweichung der erhobenen Basisdaten sowie der Daten nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion

2.3. Auswertung KMD Hüfte Schenkelhalsregion

Vergleiche der Basiswerte im Vergleich zu den KMD-Werten der Schenkelhalsregion (Hüfte) nach der ersten bzw. nach der zweiten Zoledronat-Infusion: (s. **Abb. 3.2.2**)

→ **hoch signifikante** ($p < 0,01$ t-Test) **Zunahme** der KMD um **+3,2%** ein Jahr nach der ersten Zoledronat-Infusion

→ **hoch signifikante** ($p < 0,001$ t-Test) **Zunahme** der KMD um **+6,5%** (im Vergleich zum Basiswert) ein Jahr nach der zweiten Infusion

→ hoch signifikante ($p < 0,001$ t-Test) Zunahme von +3,1% im Vergleich der Werte nach der ersten Infusion mit den Werten nach der zweiten Infusion

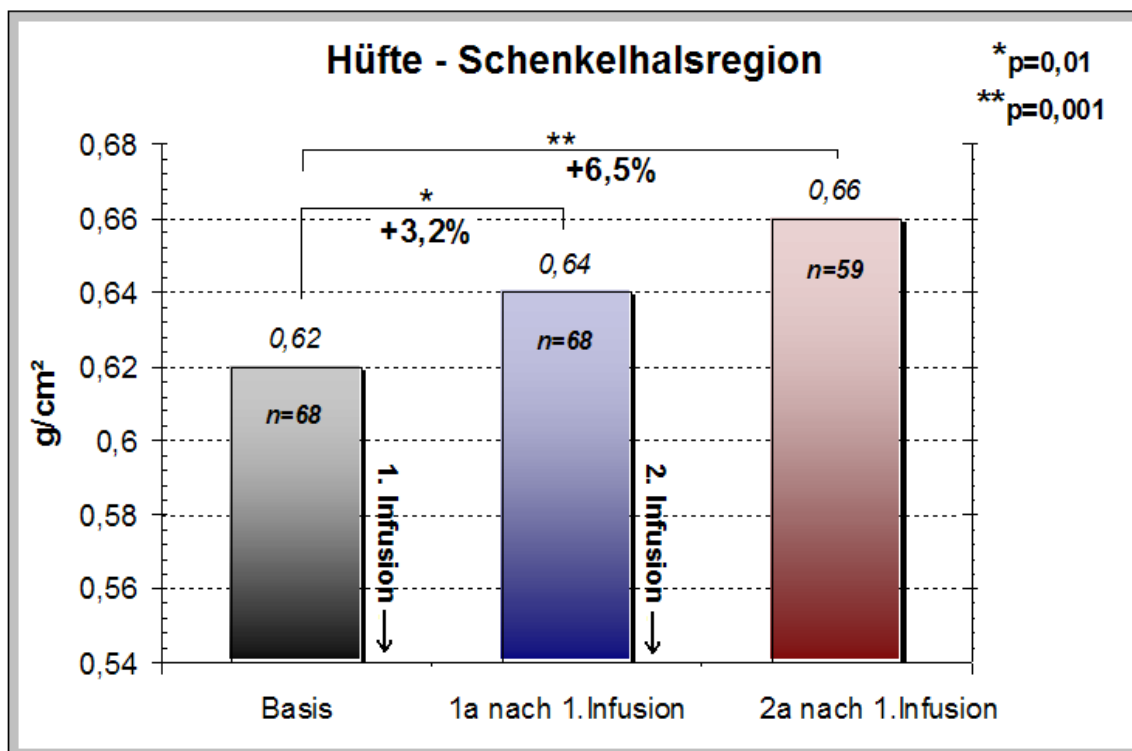


Abb. 3.2.2: KMD Hüfte neck: Basiswerte sowie Werte nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion

In folgender Tabelle (**Tab. 3.2.2**) sind die einzelnen statistischen Daten zum genaueren Vergleich der Auswertung aufgelistet.

Zeitpunkt der Messung	Mittelwert	Median	25.Perz.	75.Perz.	Range	SD
Basis (vor 1. Infusion)	0,62	0,61	0,54	0,69	0,41	0,1
1a nach 1. Infusion	0,64	0,64	0,57	0,72	0,51	0,11
2a nach 1. Infusion	0,66	0,65	0,56	0,75	0,59	0,12

Tab. 3.2.2: KMD Hüfte neck: Mittelwert, Median, 25. und 75. Perzentile, Range und Standardabweichung der erhobenen Basisdaten sowie der Daten nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion

2.4. Auswertung KMD Hüfte Totalregion

Vergleiche der Basiswerte im Vergleich zu den KMD-Werten der Totalregion (Hüfte) nach der ersten bzw. nach der zweiten Zoledronat-Infusion: (s. **Abb. 3.2.3**)

→ **signifikante** ($p < 0,1$ t-Test) **Zunahme** der KMD um **+1,4%** ein Jahr nach der ersten Zoledronat-Infusion

→ **hoch signifikante** ($p < 0,001$ t-Test) **Zunahme** der KMD um **+5,6%** (im Vergleich zum Basiswert) ein Jahr nach der zweiten Infusion

→ hoch signifikante ($p < 0,001$ t-Test) Zunahme von +4,1% im Vergleich der Werte nach der ersten Infusion mit den Werten nach der zweiten Infusion

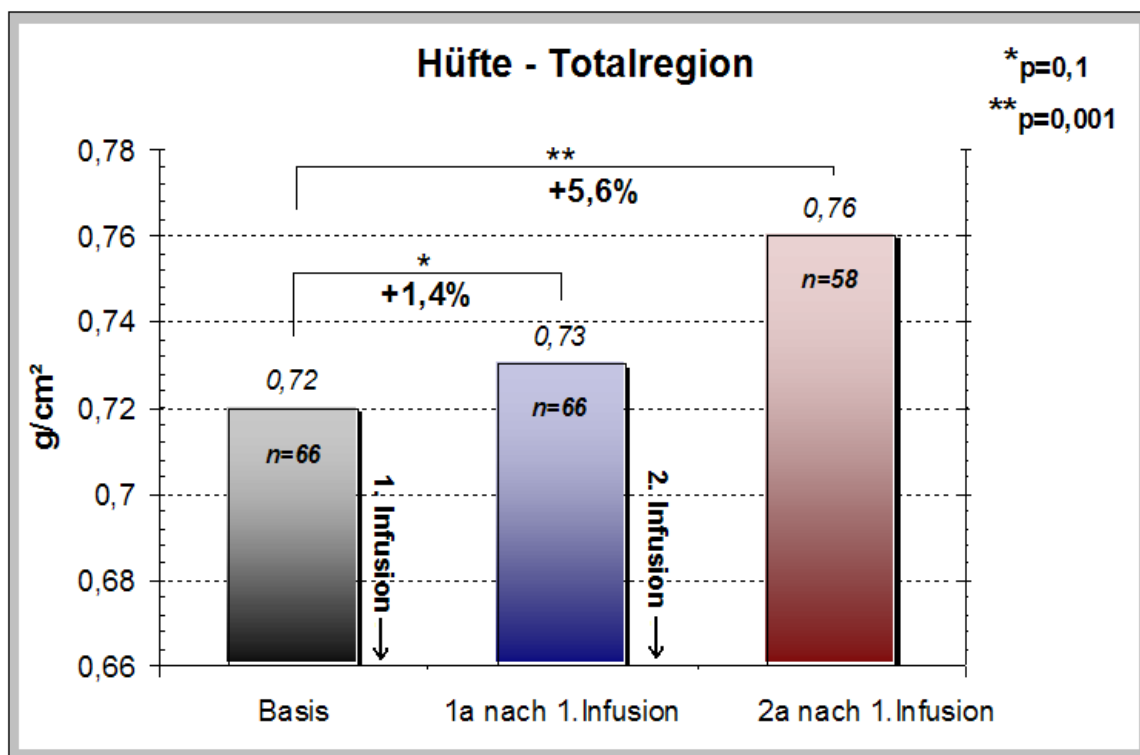


Abb. 3.2.3: KMD Hüfte total: Basiswerte sowie Werte nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion

In folgender Tabelle (**Tab. 3.2.3**) sind die einzelnen statistischen Daten zum genaueren Vergleich der Auswertung aufgelistet.

Zeitpunkt der Messung	Mittelwert	Median	25.Perz.	75.Perz.	Range	SD
Basis (vor 1. Infusion)	0,72	0,72	0,65	0,8	0,54	0,12
1a nach 1. Infusion	0,73	0,73	0,64	0,81	0,6	0,12
2a nach 1. Infusion	0,76	0,77	0,66	0,85	0,58	0,12

Tab. 3.2.3: KMD Hüfte total: Mittelwert, Median, 25. und 75. Perzentile, Range und Standardabweichung der erhobenen Basisdaten sowie der Daten nach erster und zweiter Zoledronat-Infusion

IV. Diskussion

Die dieser Diplomarbeit zu Grunde liegende, an der Universitätsklinik für Innere Medizin durchgeführte (Phase IV) Studie, lässt Rückschlüsse auf den Effekt einer intravenösen Zoledronat-Therapie bei mit Bisphosphonaten **vorbehandelten** Osteoporose-PatientInnen zu und hat somit hohe klinische Relevanz.

Die Resultate liefern ein realistisches Feedback, da die PatientInnen mit unterschiedlichen Bisphosphonaten vortherapiert waren und keine „wash-out-Periode“ hatten.

Die Zoledronat Therapie wurde für die Indikation „Therapie der postmenopausalen Osteoporose“ im Herbst 2007 von Seiten der Europäischen Arzneimittelbehörde europaweit zugelassen. Unsere erhobenen Daten aus der 2004 begonnenen Studie zeigen somit erste Ergebnisse aus dem klinischen Alltag.

Die Beurteilung des Effektes erfolgte anhand knochenstoffwechsel-relevanter Serumparameter (β -Crosslaps, Osteocalcin, Parathormon und Vitamin D) sowie der Knochenmineraldichte (KMD an Hüfte und Lendenwirbelsäule) im Vergleich zur vorangegangenen Therapie.

Die Gabe eines peroral oder intravenös verabreichten Bisphosphonates führt zu einer Hemmung des Knochenumsatzes (=Hemmung der Knochenformation und -resorption) und dadurch zu einer Zunahme der KMD.

Da Zoledronat das derzeit potenteste zur Verfügung stehende Bisphosphonat darstellt, erwarteten wir eine weitere Hemmung des Knochenumsatzes. Als zentrales Ergebnis unserer Analysen sehen wir die hoch signifikanten Effekte der Zoledronat-Therapie auf den Knochenstoffwechsel, in Form von Abnahme sowohl der β -Crosslaps- als auch der Osteocalcin-Werte gegenüber den Messungen vor der Therapie.

Weiters sind die signifikanten Zuwächse der Knochenmineraldichtewerte (v.a. vertebral) hervorzuheben.

Ein Teil dieses für die PatientInnen sehr positiven Effektes ist der Adhärenz zuzurechnen, welche durch die kontrollierte jährliche Kurzinfusion über einen Zeitraum von 2 Jahren und durch die Einschlusskriterien zu 100% gegeben war.

Die Abnahme der Knochenresorptionsmarker (**CTx**) um **-30%** sowie der Knochenformationsmarker (**OC**) um **-18,9%**, mit $p < 0,001$ (Wilcoxon) waren ein Jahr nach der ersten Infusion ebenfalls **hoch signifikant**. Die Werte der biochemischen Knochenmarker konnten ein Jahr nach der zweiten Infusion nahezu konstant gehalten werden.

Das **Parathormon** ist hoch signifikant ($p < 0,001$ Wilcoxon) um 15,3% ein Jahr nach erster und 21,4% ein Jahr nach zweiter Infusion angestiegen.

Die PTH-Erhöhung ist als sekundärer Effekt durch die begleitende Abnahme des **ionisierten** Serum-Calciums unter der Zoledronat-Therapie zu deuten. Bei der Messung wurde der **Gesamt**-Calcium-Wert im Serum und nicht der freie Anteil des Calciums ermittelt. Dieser Wert blieb jedoch unauffällig und veränderte sich nicht signifikant, da der Gesamtwert durch viele unterschiedliche Systeme und Mechanismen konstant gehalten wird. Einer dieser Regulationsmechanismen schließt die Erhöhung des Parathormons mit ein, welches die Calcium-Freisetzung aus dem Knochen fördert.

Eine hoch signifikante ($p < 0,01$ Wilcoxon) Zunahme von **Vitamin D** um 16,4% ein Jahr nach der ersten Zoledronat-Infusion konnte verzeichnet werden, fiel aber nach der zweiten Infusion wieder leicht ab.

Dies kann auf die, in den ersten Monaten ab Therapiebeginn, sorgfältige Einnahme der Basistherapie mit Vitamin D und Calcium zurückgeführt werden und zählt nicht zu den Effekten des Zoledronats.

Um einen etwaigen nachteiligen Effekt auf die Nierenfunktion beurteilen zu können, wurden die Kreatinin- und Harnstoffwerte ausgewertet.

Der Nierenfunktionsparameter **Kreatinin** hat sich nicht signifikant (t-Test, Wilcoxon) geändert. Der etwas unspezifischere Parameter der Nierenfunktion **Harnstoff** nahm um 7,8% nach zweiter Infusion gegenüber dem Basiswert nicht signifikant (Wilcoxon) zu.

Zu den erfassten und ausgewerteten Knochendichtewerten zählen die KMD der Lendenwirbelkörper 1 bis 4 (LWK₁₋₄), der Schenkelhalsregion (Hüfte neck) und der Totalregion der Hüfte (Hüfte total).

Die **Zunahme** der **KMD**-Werte an allen drei gemessenen Bereichen war mit $p < 0,001$ (t-Test) **hoch signifikant**. Der stärkste Zuwachs war mit beinahe 10% ein Jahr nach der zweiten Infusion an der Lendenwirbelsäule zu verzeichnen.

Es konnte also unter Zoledronat eine additive Wirkung zur teilweise langjährigen Vormedikation mit diversen anderen Bisphosphonaten erzielt werden.

Zoledronat ist das Bisphosphonat der neuesten Generation und ist ca. 20.000-mal potenter (relative Potenz) als Bisphosphonate der ersten Generation (z.B. Etidronat). Es zählt wie Risedronat zu den Bisphosphonate mit einem stickstoffhaltigen Heterozyklus – doch enthält Zoledronat ein zusätzliches Stickstoffatom. Im Vergleich zu anderen Bisphosphonaten hat Zoledronat aufgrund seiner besonderen chemischen Struktur die stärkste hemmende Wirkung auf den Zellstoffwechsel der Osteoklasten. [51]

Die verschiedenen Bisphosphonate haben unterschiedliche Affinitäten zu den Hydroxylapatit-Kristallen des Knochens, wobei Zoledronat die stärkste Knochenaffinität aufweist. [4]

Die in dieser Arbeit dargestellte Studie weist mehrere Schwachstellen auf. Es handelte sich um ein retrospektives Studiendesign. Da retrospektive Studien nicht-interventionelle Studien sind, haben sie bedeutende erkenntnistheoretische Nachteile. Der Autor der vorliegenden Arbeit war auf die bereits erhobenen Parameter angewiesen und konnte nur auswerten, was anzufinden war.

Weiters wurde das PatientInnenkollektiv mit **unterschiedlichen** Bisphosphonaten verschieden lange vorbehandelt. Die unterschiedlich lange Vorbehandlungszeit könnte die Testergebnisse maßgeblich beeinflusst haben.

Es stand weiters kein altersgematchtes **Vergleichskollektiv** zur Verfügung, um die statistische Power der Auswertung zu erhöhen.

Ebenfalls ist zu erwähnen, dass es sich mit 83 PatientInnen um eine relativ kleine **PatientInnenzahl** handelte, was zu einer gewissen statistischen Ungenauigkeit führte.

Es sei abschließend jedoch hervorgehoben, dass die Ergebnisse sehr gut mit den Auswertungen der großen randomisierten, kontrollierten HORIZON-Study [24] zu vergleichen sind.

Darüber hinaus zeigt die vorliegende Arbeit, dass es selbst bei einer Vorbehandlung mit Bisphosphonaten sowohl zu einem Zuwachs der Knochenmineraldichte als auch zu einer Hemmung der Knochenmarker bei den Osteoporose-PatientInnen kommt. Dies weist auf eine additive Beeinflussung des Knochenstoffwechsels durch intravenös appliziertes Zoledronat hin.

Um den additiven Effekt einer Zoledronat-Therapie nach Vorbehandlung mit anderen Bisphosphonaten mit noch größerer Sicherheit darstellen zu können, wäre es sinnvoll, eine adäquat designte prospektive randomisierte Studie an einem solchen PatientInnenkollektiv durchzuführen.

Literaturverzeichnis

[1]

Bartl R. (2004): Osteoporose. Prävention – Diagnostik – Therapie. 2.Auflage, Stuttgart/New York: Thieme Verlag, S. 3-13, S. 41-56.

[2]

Waldeyer, Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. (2003): Anatomie des Menschen. 17.Auflage, Berlin: Walter de Gruyter, S.22-23.

[3]

Jehle P.M. (2007): Kongressbericht Osteologie Wien 2007.

von URL:

http://www.thieme.de/fz/osteoforum/osteoforum02_07_01.html

[Download am 18.07.2008].

[4]

Bartl R, Frisch B, Treschkow E, Bartl C. (2007): Bisphosphonates in Medical Practice. Berlin/Heidelberg/New York: Springer Verlag, S.20-21, S. 33-61.

[5]

Consensus Development Conference (1993): Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. The American journal of medicine, 94: S.646 – 50.

[6]

NIH Consensus Development Program (2000): Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Consensus Development Conference Statement.

von URL:

<http://consensus.nih.gov/2000/2000Osteoporosis111html.htm>

[Download am 10.07.08].

[7]

World Health Organization (2007): Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary Report of a WHO Scientific Group. WHO, Geneva.

[8]

Rieder A, Weichselbaum E., Dorner T, Dimai HP et al. (2007): Österreichischer Osteoporosebericht

von URL:

http://www.alternmitzukunft.at/upload/3685_6354%20AMZ_OSTEOBericht_internet.pdf

[Download am 09.01.2009].

[9]

Häussler B, Gothe H, Mangiapane S, Glaeske G. et al. (2006): Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland. Ergebnisse der BoneEVA-Studie. In: Deutsches Ärzteblatt, Jg. 103, Heft 39.

von URL:

<http://www.osteoporose.org/cms/uploads/media/bone-eva-studie.pdf>

[Download am 05.08.08].

[10]

Weber K. (2004): Volkskrankheit Osteoporose – die Situation spitzt sich zu.
von URL:

<http://www.aerztewoche.at/viewArticleDetails.do;jsessionid=F6D53D5E7F54F0C25F5613C928D04240?articleId=2785>

[Download am 21.10.2008].

[11]

Initiative Arznei und Vernunft (2005): Osteoporose. 2.Auflage.

von URL:

<http://www.hauptverband.at/mediaDB/100724.PDF>

[Download am 20.10.2008].

[12]

Radspieler H. (2007): Einteilung der Osteoporose. Osteoporose Diagnostik- und Therapiezentrum München.

von URL:

<http://www.osteoporosezentrum.de/therapie/einteilung.html>

[Download am 20.07.08].

[13]

Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen Gesellschaften für Osteologie (DVO) e.V. (2006): Evidenzbasierte Konsensus – Leitlinie zur OP.

von URL:

http://www.lutherhaus-essen.de/osteo/leitlinien-dvo/PDFs/Osteoporose-Leitlinie_Langfassung.pdf

[Download am 01.08.08].

[14]

Wülker H, Kluba T, Rehart S, Reize P, et al. (2005): Orthopädie und Unfallchirurgie (Taschenlehrbuch). Stuttgart/New York: Thieme Verlag, S.489-90.

[15]

Dimai HP. (2006): Osteoporose – Diagnostik und medikamentöse Therapie.

von URL:

[http://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/NewsPresse_1_0_0a.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/bb99b1b05483ebe3c1257130002f3196/\\$FILE/07%20Dimai.pdf](http://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/NewsPresse_1_0_0a.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/bb99b1b05483ebe3c1257130002f3196/$FILE/07%20Dimai.pdf)

[Download am 03.08.08].

[16]

Kanis JA. (2008): FRAX® - WHO Fracture Risk Assessment Tool.

von URL:

<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>

[Download am 17.10.2008].

[17]

ISCD (2007): Official Positions of the ISCD (International Society for Clinical Densitometry).

von URL:

<http://www.iscd.org/Visitors/pdfs/ISCD2007OfficialPositions-Combined--AdultandPediatric.pdf>

[Download am 18.10.2008].

[18]

Dobnig H. (2008): Metabolische Erkrankungen-Osteoporose. Power-Point Präsentation im Rahmen des Moduls „Bewegung“ im Mai 2008 an der Medizinischen Universität Graz.

[19]

Bergert F W, Conrad D, Ehrenthal K, Zimmermann U, et al. (2007): Leitliniengruppe Hessen. Hausärztliche Leitlinien – Pharmakotherapie im Alter.
von URL:
http://www.pmvforschungsguppe.de/pdf/03_publicationen/alter_II.pdf
[Download am 05.08.08].

[20]

Fleisch H. (1997): Bisphosphonate bei Knochenerkrankungen. Vom Labor zum Patienten. Bern/Göttingen/Toronto/Seattle: Hans Huber Verlag, S.39 – 45.

[21]

Fleisch H. (2007): Der Orthopäde. Vol.36, Number 2.
von URL:
<http://www.ingentaconnect.com/content/klu/132/2007/00000036/00000002/00001040>
[Download am 01.09.2008].

[22]

Ott S. (2007): Osteoporosis and bone physiology. Bisphosphonates – Structure.
von URL:
<http://courses.washington.edu/bonephys/opbis2.html> [Download am 10.08.08].

[23]

EMA – European Medicines Agency (2007): Aclasta®.
von URL:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aclasta/12501105en8.pdf>
[Download am 15.09.2008].

[24]

Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, et al. (2007): Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. NEJM 2007, Vol.356.
von URL:
<http://content.nejm.org/cgi/content/full/356/18/1809> [Download am 10.08.2008].

[25]

Scharla S. (Dezember 2007): Zoledronat (Aclasta) Zusammenfassung. Kuratorium Knochengesundheit e.V.
von URL:
<http://www.osteoporose.org/cms/index.php?id=109> [Download am 15.08.2008].

[26]

Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. (2006): Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. Osteoporosis International, Volume 17.
von URL:
<http://www.ingentaconnect.com/content/klu/198/2006/00000017/00000011/00000179?crawler=true>
[Download am 17.10.2008].

[27]

Dimai HP, Kastner P, Nitzlnader M, Schauer A, et al. (2008): Osteoporose Reminder. Ein aktives Patientenerinnerungssystem mit e-card u. GIN -Anbindung. von URL:

http://www.ehealth2008.at/program/presentations/Postersession/5_dimai-modre.pdf

[Download am 18.10.2008].

[28]

Horn F, Lindenmeier G, Moc I, Grillhösl C, Berghold S, et al. (2003): Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 2. Auflage, Stuttgart/New York: Thieme Verlag, S. 390-95.

[29]

Schlieper CA. (2004): Grundfragen der Ernährung. 17.Auflage, Kiel: Felix Büchner Verlag, S.170.

[30]

Silbernagel S, Despopoulos A. (2000): Taschenatlas der Physiologie. 6. Auflage, Stuttgart/New York: Thieme Verlag, S. 290 – 91.

[31]

Klinke R, Silbernagel S. (2001): Lehrbuch der Physiologie. 4. Auflage, Stuttgart/New York: Thieme Verlag, S.258 – 62.

[32]

Siegenthaler W, Blum HE. (2006): Klinische Pathophysiologie. 9.Auflage, Stuttgart/New York: Thieme Verlag, S.292 – 95.

[33]

Hagemann O. (August 2008): Laborlexikon®. e-Journal für Labormedizin. von URL:

<http://www.laborlexikon.de/Vision.htm> [Download am 20.08.2008].

[34]

Löffler G. (2004): Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie. 6. Auflage, Heidelberg: Springer Verlag, S. 519 – 21.

[35]

Medizinische Universität Graz – Medizinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin. (2006): Parameterliste und Normalwerte von URL:

<http://www.meduni-graz.at/endo-nuklearmedizin/ENM-labor/parameter.html>

[Download am 25.08.2008].

[36]

Immunodiagnostic Systems. (2007): 25-Hydroxy Vitamin D EIA. AC-57F1- Gebrauchsbeschreibung.

[37]

Holick MF. (1996): Vitamin D: Photobiology, Metabolism, etc. In „Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism“, American Society

for Bone and Mineral Research. Lippincott-Raven: Philadelphia, S.74 – 81.

[38]

Roche Diagnostics GmbH. (2003): PTH. Gebrauchsbeschreibung - Elecsys® 1010/2010/Modular analytics E170, V7 Deutsch.

[39]

Roche Diagnostics GmbH. (2004): β -CrossLaps. Gebrauchsbeschreibung - Elecsys® 1010/2010/Modular analytics E170, V6 Deutsch.

[40]

Roche Diagnostics GmbH. (2002): N-MID® Osteocalcin. Gebrauchsbeschreibung - Elecsys® 1010/2010/Modular analytics E170, V6 Deutsch.

[41]

Keller H, (1991): Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis. 2. Auflage, Stuttgart/New York: Thieme Verlag.

[42]

Hübl W. (2004): Kreatinin – Übersicht
von URL:

http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef_kreatinin.htm

[Download am 28.08.2008].

[43]

Grapp S, Dobnig H, Willvonseder R. (2001): Protokolle – Osteodensitometrie. Österreichische Gesellschaft für Nuklearmedizin.

von URL:

<http://www.ogn.at/protokolle/skelettszintigraphie/osteodensitometrie.html>

[Download am 01.09.2008].

[44]

Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen des Jahres 1999 zur Bewertung der Osteodensitometrie. (2000): Osteodensitometrie.

von URL:

<http://www.g-ba.de/downloads/40-268-255/HTA-Osteodensitometrie.pdf>

[Download am 05.09.2008].

[45]

Klinisches Institut für medizinische & chemische Labordiagnostik. (2008): Labordiagnostik-Parameterliste.

von URL:

http://www.meduni-graz.at/labordiagnostik/inst_alphabet.htm

[Download am 28.08.2008].

[46]

Roche Diagnostics. (2008): Elecsys 2010.

von URL:

<http://rochediagnostics.ca/lab/solutions/e2010.php>

[Download am 18.08.2008].

[47]

Obermayer B. (2008): Anwendung des osteologischen Labors.
Power-Point Präsentation im Rahmen des ÖGEKM Osteo Kolleg in Klagenfurt im
September 2008.

[48]

Hologic: Upgrade Discovery TM QDR 4500 Scanner.
von URL:

<http://www.osteoforum.org.pl/hologic.html> [Download vom 23.08.08].

[49]

Kalender W A. (2005): Computed Tomography. Fundamentals, System
Technology, Image Quality, Applications. 2. Auflage, Erlangen: Publicis Corporate
Publishing.

[50]

Schneider P, Reiners C. (1998): Quantitative Bestimmung der Knochenmasse.
Heutiger Stand und Fallstricke der Methoden.

von URL:

<http://www.stratec-med.com/literatur/human/lit103.pdf>

[Download am 20.09.2008].

[51]

Scharla S. (2008): Zoledronat – Aclasta. Zusammenfassung.

von URL:

<http://www.osteoporose.org/cms/index.php?id=109>

[Download am 22.12.2008].

Anhang

Projektplan

1. Von der Idee zur inhaltlichen Festlegung

Wie lautet die Fragestellung?

Effekt einer einmal jährlichen intravenösen Kurzinfusion mit 4 mg bzw. 5 mg Zoledronat (Zoledronsäure) bei mit Bisphosphonaten vorbehandelten Osteoporose-PatientInnen.

Beurteilung des Effektes anhand knochenstoffwechsel-relevanter Serumparameter (Crosslaps, Osteocalcin, Parathormon, Vitamin D, Calcium, Kreatinin und Harnstoff) sowie der Knochenmineraldichte (KMD an Hüfte und LWS) im Vergleich zur vorangegangenen Therapie mit einer antikatabol wirksamen Substanz.

Warum ist diese Frage von Bedeutung?

Die dieser Diplomarbeit zu Grunde liegende, an der Universitätsklinik für Innere Medizin (UKIM) durchgeführte, (Phase IV) Studie lässt Rückschlüsse auf den Effekt einer intravenösen Zoledronat-Therapie bei vorbehandelten PatientInnen zu und hat somit auch hohe klinische Relevanz.

Welche Ergebnisse sind im Wesentlichen zu erwarten?

Eine signifikante Beeinflussung der knochenstoffwechsel-relevanten Parameter im Sinne einer Hemmung der Knochenresorption.

Eine positive Beeinflussung der Knochenstruktur im Sinne einer Zunahme der Knochenmineraldichte (KMD).

Eine zusätzliche Wirkungssteigerung durch intravenös appliziertes Zoledronat im Vergleich zur vorausgegangenen Therapie mit Bisphosphonaten.

Worin besteht der theoretische Kern der Arbeit?

Die Gabe eines peroral oder intravenös verabreichten Bisphosphonates führt zu einer Hemmung des Knochenumsatzes (=Hemmung der Knochenformation und -resorption = antikatabole Therapie) und dadurch zu einer Zunahme der KMD. Da Zoledronat das derzeit potenteste zur Verfügung stehende Bisphosphonat darstellt, ist mit einer weiteren Hemmung des Knochenumsatzes zu rechnen. Die Auswertung der Studie soll nun den zusätzlichen Effekt einer Zoledronat-Therapie bei bereits vorbehandelten PatientInnen aufzeigen.

Weiters wird in dieser Arbeit diskutiert, wie sich diese Ergebnisse auf biochemischer und struktureller Ebene erklären lassen.

Worin besteht der Neuigkeitswert?

Klinische Phase III Studien finden unter strengen Ein- und Ausschlusskriterien statt und schließen eine Vormedikation, welche das Studienergebnis beeinflussen könnte, generell aus.

Die dieser Diplomarbeit zu Grunde liegende (Phase IV) Studie lässt Rückschlüsse auf den Effekt einer Zoledronat-Therapie bei vorbehandelten PatientInnen zu und hat somit hohe klinische Relevanz.

Die intravenöse Zoledronat-Therapie wurde für die Indikation „Therapie der postmenopausalen Osteoporose“ im Herbst 2007 von Seiten der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) europaweit zugelassen.

Unsere erhobenen Daten aus der oben genannten 2004 begonnenen Studie zeigen somit erste Ergebnisse aus dem klinischen Alltag.

Welche Methoden stehen zur Beantwortung der Frage zur Verfügung?

- a) Retrospektive, offene, nicht randomisierte Studie
- b) Labor-Parameter: Crosslaps, Osteocalcin, PTH, VitaminD, Calcium, Kreatinin und Harnstoff
- c) Knochenmineraldichte-Werte
- d) Statistische Auswertung der Studie

2. Zeit- und Projektmanagement

Wann wird mit der Arbeit begonnen?

Februar 2008

Wann wird die Grobgliederung des Inhalts vorgelegt?

April 2008

Wann ist voraussichtlich mit der Beendigung der Arbeit zu rechnen?

Winter 2008/09

Welche formalen Schritte sind für die Umsetzung der Diplomarbeit nötig?

Einreichung des Projektplans beim Studienrektor

1 „Ansuchen um Approbation der Diplomarbeit“ (Formular)

1 „Beurteilung der Diplomarbeit“ (Formular)

3 hartgebundene Exemplare der Diplomarbeit

PDF – Datei der Diplomarbeit auf CD

4 lose Kurzzusammenfassungen (Abstract) in Deutsch und Englisch

1 Lebenslauf

3. Kurzbeschreibung des Themas der Diplomarbeit bestehend aus:

Arbeitstitel

„Effekt von Zoledronat bei mit Bisphosphonaten vorbehandelten Osteoporose PatientInnen“

Untertitel: „Einmal jährlich intravenös appliziertes Zoledronat im Spiegel knochenstoffwechsel-relevanter Laborparameter und der Knochenmineraldichte“

Fragestellung und Zielsetzung

Effekt einer einmal jährlich applizierten Kurzinfusion mit Zoledronat bei bereits mit antikatabol wirksamen Substanzen vorbehandelten Osteoporose-PatientInnen sowie eine Beurteilung der Ergebnisse auf biochemischer und struktureller Ebene. Zielsetzungen:

Aufzeigen der Beeinflussung von knochenstoffwechsel-relevanten Laborparametern im Sinne einer Hemmung des Knochenumsatzes sowie einer Zunahme der Knochenmineraldichte.

Erfassung einer zusätzlichen Wirkungssteigerung durch das intravenös verabreichte Zoledronat bei vorausgegangener Therapie der Osteoporose mit Bisphosphonaten.

Die PatientInnen hatten keine „wash-out-Periode“ und somit ist ein realistisches Feedback aus dem klinischen Alltag zu erwarten.

Betreuer und Institut bzw. Klinik

ao. Univ. Prof. Dr. Hans Peter DIMAI
Universitätsklinik für Innere Medizin Graz / Klin. Abt. f. Endokrinologie

Art und Umfang der Betreuung

Idee und Koordination der Studie
Fachliche Unterstützung, Diskussion und Beratung
Zugang zu Fachzeitschriften im Internet

Vorschlag für Zweitbegutachter

ao. Univ. Prof. Dr. Barbara OBERMAYER-PIETSCH

Benötigte Ressourcen

Arbeitszimmer, Zugang zu Medocs und LAB, Zugang zu den PatientInnenakten

Geplante Nutzung: Poster, Vorträge, Publikationen

Publikation in einer SCI-gelisteten Zeitschrift (deutsch oder englisch); ev. Vorträge auf nationalen und internationalen Kongressen, Poster

Woher kommen die Proben bzw. die Daten?

Die Daten beziehen sich auf das Patientengut an der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz / Klin. Abt. f. Endokrinologie.

Zeitlicher Ablauf (Voraussichtlicher Beginn und Ende, Meilensteine)

Einreichung des Konzepts: Februar 2008
Grobgliederung des Inhalts: April 2008
Ende: Winter 2008/09

PatientInnen – Einverständniserklärungen

Version 1.0 – zu diesem Zeitpunkt wurde eine Dosis von 4 mg Zoledronat unter dem Handelsnamen ZOMETA® verabreicht.

Version 1.0 / Jänner 2004

Einverständniserklärung

„Off-Label Use“ von Zoledronat (Zometa®)*

PatientInnen - Etiketle

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Der Einsatz eines Medikamentes ist üblicherweise streng auf bestimmte Erkrankungen (Indikationen) beschränkt. Die Zulassung hierfür erfolgt durch die maßgeblichen Gesundheitsbehörden.

Zoledronat (Zometa®) ist ein Medikament, welches zur Therapie der Osteoporose derzeit nicht zugelassen ist. Wissenschaftliche Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass ein positiver Effekt dieses Medikamentes bei Osteoporose vermutet werden kann. Mit Ihrer Unterschrift bestätigen Sie, dass Sie von Ihrer behandelnden Ärztin/ Ihrem behandelnden Arzt über die Wirkung, mögliche Nebenwirkungen sowie Vor- und Nachteile einer Behandlung mit Zoledronat (Zometa®) in umfassender und verständlicher Weise aufgeklärt wurden. Durch Ihre Unterschrift bestätigen Sie weiters, dass Sie einer Behandlung mit Zoledronat (Zometa®) in der von Ihrer Ärztin/ Ihrem Arzt gewählten Dosierung zustimmen.

Datum / Ort

Arzt / Ärztin

Patient/in

*„Off-Label-Use“: Anwendung einer Arznei außerhalb des zugelassenen Indikationsbereiches.

Version 2.0 – ab Juni 2007 wurde auf die positiven Ergebnisse der HORIZON-Study [24] hin die Dosis auf 5 mg erhöht und unter dem Namen ACLASTA® infundiert.

Version 2.0 / Juni 2007

Einverständniserklärung

„Off-Label Use“ von Zoledronat 5 mg (Aclasta®)*

PatientInnen - Etikette

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Der Einsatz eines Medikamentes ist üblicherweise streng auf bestimmte Erkrankungen (Indikationen) beschränkt. Die Zulassung hierfür erfolgt durch die maßgeblichen Gesundheitsbehörden.

Zoledronat 5 mg (Aclasta®) ist ein Medikament, welches zur Therapie der Osteoporose derzeit nicht zugelassen ist.

Eine kürzlich veröffentlichte wissenschaftliche Untersuchung an über 7.000 PatientInnen mit Osteoporose hat jedoch ergeben, dass diese Wirksubstanz das Risiko für Knochenbrüche deutlich senken kann. Mit Ihrer Unterschrift bestätigen Sie, dass Sie von Ihrer behandelnden Ärztin/ Ihrem behandelnden Arzt über die Wirkung, mögliche Nebenwirkungen sowie Vor- und Nachteile einer Behandlung mit Zoledronat 5 mg (Aclasta®) in umfassender und verständlicher Weise aufgeklärt wurden.

Durch Ihre Unterschrift bestätigen Sie weiters, dass Sie einer Behandlung mit Zoledronat (Aclasta®) in der von Ihrer Ärztin/ Ihrem Arzt gewählten Dosierung zustimmen.

Datum _____

Ort _____

Arzt / Ärztin

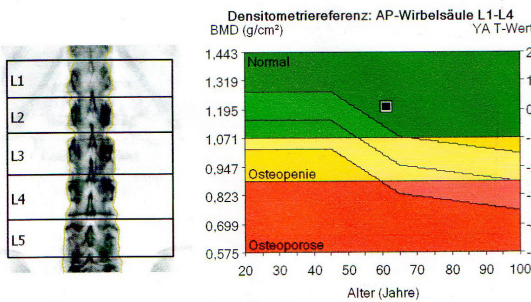
Patient/in

*„Off-Label-Use“: Anwendung einer Arznei außerhalb des zugelassenen Indikationsbereiches.

DXA – Auswertungsbogen:

LKH - Universitätsklinikum Graz Universitätsklinik für Innere Medizin Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin

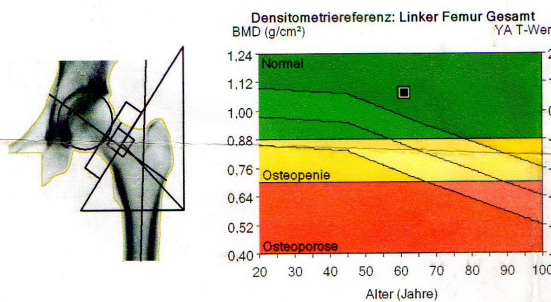
Patient:		Anstalts-Kennung::	KD	
Geburtsdatum:	/ / Jahre	Verantwortlicher Arzt:	Endo Amb	
Größe / Gewicht:	159,0 cm 54,0 kg	Gemessen:	19.03.2008 09:27:35	(11,20)
Geschl. / Ethn.:	Weiblich Weiß	Analysiert:	19.03.2008 09:29:58	(11,20)



Bereich	BMD (g/cm ²)	Junge Erw.		Altersvergl.	
		(%)	T-Wert	(%)	Z-Wert
L1	0,960	84	-1,5	102	0,2
L2	1,154	95	-0,5	114	1,2
L3	1,279	105	0,5	126	2,2
L4	1,341	110	1,0	131	2,6
L1-L2	1,056	90	-1,0	108	0,7
L1-L3	1,142	97	-0,3	116	1,3
L1-L4	1,203	101	0,1	121	1,7
L2-L3	1,224	101	0,1	121	1,7
L2-L4	1,270	104	0,4	125	2,1

Übereinstimmung nach Alter, Gewicht (Frauen 25-100 kg), Ethnische Deutschland (Alter 20-40) AP-Wirbelsäule Referenzbevölkerung (v109)
Laut Statistik sind 68% der Folge-Scans im Bereich von 1SA (± 0,010 g/cm² für AP-Wirbelsäule L1-L4)

Bild nicht für Diagnosezwecke



Bereich	BMD (g/cm ²)	Junge Erw.		Altersvergl.	
		(%)	T-Wert	(%)	Z-Wert
Hals	0,955	97	-0,2	119	1,3
Gesamt	1,073	107	0,6	126	1,8

Übereinstimmung nach Alter, Gewicht (Frauen 25-100 kg), Ethnische Deutschland (Alter 20-40) Femur Referenzbevölkerung (v109)
Laut Statistik sind 68% der Folge-Scans im Bereich von 1SA (± 0,012 g/cm² für Linker Femur Gesamt)

Bild nicht für Diagnosezwecke

Curriculum Vitae

Name: **Patscheider**
Vorname: Michael Günther
Geburtsdatum: 30.01.1985
Geburtsort: Klagenfurt
Staatsbürgerschaft: Österreich
Familienstand: Lebensgemeinschaft



Schulbildung:

1991 – 1995 Grundschule
Volksschule St. Thomas am Zeiselberg
1995 – Juni 2003 Gymnasium
BG/BRG Mössingerstraße, Klagenfurt

Hochschulbildung:

Oktober 2003 Studium der Humanmedizin
Studium der Zahnmedizin
Medizinische Universität Graz
Februar 2005 I. Abschnitt Humanmedizin
September 2005 I. Abschnitt Zahnmedizin
Februar 2009 II. Abschnitt Humanmedizin
Dezember 2009 III. Abschnitt Humanmedizin
Promotion

Spezielle Studienmodule:

SSM01 klinisch-topografische **Anatomie der Eingeweide**

SSM02 klinisch-topografische **Anatomie der Extremitäten**

SSM47 **Case-based Learning** in Klinik und Praxis

SSM12 **Bindegewebserkrankungen**, Diagnose und Therapie

SSM18 Von der Theorie zur Praxis – **Chirurgische Operationslehre**

Famulaturen:

6 Wochen **Innere Medizin**

4 Wochen **Radiologie**

4 Wochen **Psychiatrie**

2 Wochen **Chirurgie**

Auslandsfamulaturen:

3 Wochen **Psychiatrie** in **DEUTSCHLAND** (Regensburg)

3 Wochen **Department of Emergency** in **VIETNAM** (Saigon)

Freie Wahlfächer:

Struktur und Aufbau der **Wissenschaft** (Prof. Dr. Götschl Johann)

Einführung in die **Genetik** (Prof. Dr. Fröhlich Ute)

Immunpharmakologie (Prof. Dr. Schmidt)

Einführung in die **Zahnheilkunde** (Prof. Dr. Ebeleseder Kurt)

Praktisches **zahnmedizinisches Propädeutikum** (Prof. Dr. Wegscheider)

Antroposophische Medizin (Prof. Dr. Jeserschek)

Ringvorlesung **Schmerztherapie** (Dr. Rumpold-Seitlinger)

Intubationskurs (Prof. Dr. Schwarz Gerhard)

Ringvorlesung **Notfallmedizin** (Prof. Dr. Fuchs Gottfried)

Notfallmedizinische Fallbeispiele (Prof. Dr. Prause Gerhard)

Traditionelle **chinesische Medizin** (Prof. Dr. Ots)

CIP I + II – häufige **invasive Eingriffe** (Prof. Dr. Anderhuber Friedrich)

Gerichtsmedizin (Prof. Dr. Leinzinger Eduard)

Innere Medizin (Prof. Dr. Skrabal Falko)

Fremdsprachen:

Englisch (8 Jahre) und Englisch vertiefend (1 Jahr)

Latein (6 Jahre)

Italienisch (4 Jahre)

Ferialarbeiten:

2001 – 2003 Glas und Bau (Montage und Produktion) 3 Monate

2004 – 2007 A.S.A. (Abfall Service AG) 4 Monate