

**Diplomarbeit**

**Knochenstoffwechsel und seine medikamentöse  
Beeinflussung**

eingereicht von

**David Mikhaeil**

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler  
Ass.-Prof. Priv.-Doz. Mag.rer.nat. PhD. Julia Kargl**

### *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 13.02.2021*

*Unterschrift: David Mikhaeil eh.*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, um mich bei all den Menschen zu bedanken, die mich während der Anfertigung meiner Diplomarbeit stets aufgebaut und unterstützt haben.

Zuerst möchte ich mich bei Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler für die Betreuung und Begutachtung bedanken. Die zahlreichen Anregungen und das Vertrauen ermöglichten eine reibungslose Zusammenarbeit.

Ich bedanke mich außerdem beim ganzen Team der Medizinischen Universitätsbibliothek Graz, die trotz der Covid-19 Pandemie einen uneingeschränkten und einfachen Zugriff zur Literatur bereitgestellt hat.

Ein besonderer Dank gilt all meinen Freunden, die aus einer turbulenten Studienzeit, eine aufregende und unvergessliche Reise gemacht haben.

Insbesondere in den schwierigsten Phasen konnte ich mich stets auf euch verlassen. Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, ohne Euch hätte ich diesen Weg nie bestreiten können.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Freundin Lena bedanken. Mit deiner Art hast du mir stets Freude und Ausgeglichenheit bereitet und auch in den schwierigsten Zeiten das Beste aus mir rausgeholt.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Inhaltsverzeichnis .....	iii
Glossar und Abkürzungen .....	iv
Tabellenverzeichnis .....	v
Zusammenfassung .....	vi
Abstract.....	vii
1.1 Einleitung.....	1
1.2 Histologische Grundlagen des Knochens .....	2
1.2.1 Zusammensetzung des Knochens .....	2
1.2.2 Architektur des Lamellenknochens .....	5
1.2.3 Knochenumbau – Modeling and Remodeling.....	7
1.2.4 Knochenentwicklung .....	8
1.2.5 Knochenwachstum .....	9
1.3 Physiologische Grundlagen .....	11
1.3.1 Einfluss von Hormonen auf Wachstum.....	11
1.3.2 Regulation des Kalzium- und Phosphathaushaltes.....	12
1.4 Osteoporose .....	16
1.4.1 Definition.....	16
1.4.2 Epidemiologie und Klinik .....	17
1.4.3 Ätiologie .....	18
1.4.4 Pathophysiologische Ursachen .....	20
1.4.5 Diagnostik.....	24
1.4.6 Nicht - medikamentöse Behandlung der Osteoporose .....	28
1.5 Medikamentöse Behandlung der Osteoporose .....	32
1.5.1 Indikation für medikamentöse Osteoporosetherapie .....	32
1.5.2 Wirkstoffe in der Osteoporosetherapie.....	33
1.5.3 Antiresorptive Wirkstoffe.....	34
1.5.4 Anabole Wirkstoffe .....	43
2 Material und Methoden .....	49
3 Diskussion .....	50
4 Literaturverzeichnis .....	51

## Glossar und Abkürzungen

ATP	Adenosintriphosphat
Ca	Kalzium
DXA	Duale Röntgen Absorptiometrie
EMA	European Medicines Agency
EZM	Extrazellulärmatrix
FGF23	Fibroblast growth factor 23
GFR	Glomuläre Filtrationsrate
IE	Internationale Einheiten
IGF	Insulin – like growth factor
M – CSF	Monozytenkolonien- stimulierender Faktor
Na	Natrium
OPG	Osteoprotegerin
PTH	Parathormon
RANK(L)	Receptor Aktivator of NF-kB (Ligand)
SD	Standard Deviation
UV	Ultraviolett
VEGF	vascular endothelial growth factor

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Klassifikation der Osteoporose .....	25
Tabelle 2: Indikation für Therapie nach Alter, Geschlecht und Knochendichte Quelle: (DVO-LEITLINIE 2017, 2017) .....	32

# Zusammenfassung

Thema dieser Diplomarbeit ist der Knochenstoffwechsel und seine medikamentöse Beeinflussung. Trotz der starren Außenerscheinung handelt es sich beim Knochen um ein höchstdynamisches Gewebe mit lebensnotwendigen Aufgaben, das einer komplexen Regulierung unterliegt.

Die Arbeit beginnt mit einem Überblick über die zellulären und nicht zellulären Bestandteile und deren spezifische Funktion. Die Beschreibung von Mikroarchitektur und Knochenarten werden für das Verständnis physiologischer und pathologischer Zustände erklärt. Nach der Histologie werden die Berührungspunkte mit der Physiologie behandelt. Das Zusammenspiel von Parathormon, Calcitonin und Calcitriol zur Regulierung des Kalzium- und Phosphatgehalts stehen hierbei im Vordergrund.

Nach der Erläuterung der Grundlagen führt diese Abschlussarbeit zu den wesentlichen Aspekten des Knochenstoffwechsels. Die Prozesse hinter dem lebenslangen Knochenaufbau und -abbau, also Modeling and Remodeling, werden dargelegt. Ferner werden die Einflüsse von Alter, hormonellen Veränderungen und Pathologien auf den Knochenstoffwechsel beschrieben.

Zum vertiefenden Verständnis des Knochenmetabolismus wurde die häufigste Erkrankung des Knochenstoffwechsels, die Osteoporose, von der Definition bis zur Pathophysiologie in diese Arbeit aufgenommen. Der Schwerpunkt liegt hier auf der gestörten Mikroarchitektur und den häufigsten Risikofaktoren.

Schlussendlich soll im Hauptteil auf die medikamentöse Behandlung des Knochenstoffwechsels eingegangen werden.

Es wurde nach der Methode der Literaturrecherche in den Datenbanken von PubMed, Uptodate und Univadis, sowie zahlreichen Nachschlagwerken das aktuelle Wissen zur Pharmakotherapie des Knochens durchforstet. Die Therapeutika wurden nach ihrer Funktion in Antiresorptiva und die noch relativ jungen Knochenanabolika unterteilt.

Außerdem werden auch die katabolen Einflüsse durch Glukokortikoide behandelt.

## **Abstract**

The topic of this diploma thesis is bone metabolism and its influence through drugs.

Despite its rigid external appearance, bone is a highly dynamic tissue with vital functions that is subject to complex regulation.

The thesis begins with an overview of the cellular and non-cellular components and their specific function. The description of microarchitecture and bone types are explained for the understanding of physiological and pathological states. After histology, the physiological aspects were described, with the focus on the interaction of parathyroid hormone, calcitonin, and calcitriol to regulate the calcium and phosphate homeostasis.

After researching the basics, this thesis leads to the essential aspects of bone metabolism. The processes behind lifelong bone formation and bone resorption, i.e. modelling and remodeling, are explained. Furthermore, the influences of age, hormonal changes and pathologies on bone metabolism are described.

For a deeper understanding of bone metabolism, the most common disease of bone metabolism, osteoporosis, from definition to pathophysiology has been included in this work. The focus is on the disturbed microarchitecture and the most common risk factors.

Finally, the work ends with the main part, the drug influence on bone metabolism. The current knowledge on pharmacotherapy of bone was searched in the databases of PubMed, UpToDate and univadis, as well as in numerous reference books. The therapeutics were divided according to their function into antiresorptive and the still relatively young anabolic agents.

In addition, the catabolic influences of glucocorticoids are also treated.

## **1.1 Einleitung**

Der Knochenstoffwechsel ist mit weit verbreiteten Erkrankungen assoziiert. Allen voran steht die Osteoporose. Bei dieser Knochenbruchkrankheit sind weltweit über 200 Millionen Männer und Frauen, hauptsächlich aber Frauen, betroffen. Die Erkrankung ist durch eine verminderte Knochenmasse sowie eine gestörte Mikroarchitektur gekennzeichnet (Ström *et al.*, 2011). Die Folgen der Erkrankung sind häufig Frakturen, vor allem an Radius, Hüfte und Wirbelkörper, die wiederum mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind (Bliuc *et al.*, 2014).

Im Bereich der medikamentösen Beeinflussung des Knochenstoffwechsels hat sich in den letzten 30 Jahren einiges getan:

Es gibt bereits zahlreiche Wirkstoffe, die der Knochenresorption entgegenwirken und somit das Frakturrisiko reduzieren. Allerdings gehen die Wirkungen mit zahlreichen Schwächen einher. Zum einen ist der Effekt auf non-vertebrale Knochen weit geringer als auf die Wirbelsäule und zum anderen tritt der Effekt erst nach Monaten bis Jahren auf und schwindet nach Absetzen der Wirkstoffe rasch (Cummings *et al.*, 2009).

Mit steigendem Alter und bei postmenopausalen Frauen kommt es zu einer stetig steigenden Resorptionsrate, während die Knochenformation gleichzeitig abnimmt. Die Folge ist eine Abnahme von Kortikalis und Trabekel, bis es zu irreversiblen Kontinuitätsverlusten in der Spongiosa kommt. Während die bekanntesten Vertreter der Osteoporosewirkstoffe der Dickenabnahme entgegenwirken, ist das Wissen über anabole Wirkstoffe und deren Einfluss auf die Wiederherstellung der Mikroarchitektur und Kontinuität der Trabekel noch relativ gering (Zebaze *et al.*, 2010).

Daher setzt sich die Suche nach effektiveren Therapieformen fort. Zu einer besseren Behandlung der Osteoporose kann die Identifizierung neuer Behandlungsmethoden gehören, aber auch ein besseres Verständnis der Wirkungsmechanismen vorhandener Therapeutika.

Diese Arbeit konzentriert sich auf die Zusammenfassung der aktuellen Erkenntnisse im Bereich der medikamentösen Beeinflussung des Knochens, mit besonderem Fokus auf Wirkung und Risikoreduktion für Frakturen durch Knochenanabolika.

## 1.2 Histologische Grundlagen des Knochens

Das Skelettsystem des Menschen ist für zahlreiche lebensnotwendige Aufgaben verantwortlich. Zu den wichtigsten zählen:

- **Stütz- und Bewegungsapparat:** Das Skelett bildet die Grundlage der Körperform und ermöglicht als Ansatzpunkt der Muskeln Fortbewegung und jegliche Motorik.
- **Schutzfunktion:** Zahlreiche Organe wie Gehirn, Herz, Lunge oder Rückenmark werden durch die knöcherne Umgebung geschützt.
- **Mineraldepot:** Das Skelettsystem stellt den größten Speicher für Kalzium und Phosphat dar. Außerdem müssen diese Mineralien durch die strenge hormonelle Regulation rasch aufgenommen und auch wieder freigesetzt werden können.
- **Blutbildung:** Findet im Knochenmark statt.

Diese komplexen Anforderungen, sowohl feste als auch flexible Eigenschaften aufzuweisen, werden durch den einzigartigen histologischen Aufbau des Knochens erklärt. (Paxton *et al.*, 2003)

### 1.2.1 Zusammensetzung des Knochens

Der Knochen setzt sich aus zwei Hauptgruppen zusammen, den Zellen und der mineralisierten Extrazellulär-Matrix, die zum größten Anteil aus Hydroxylapatit- Kristallen und Typ 1- Kollagenfibrillen besteht.

Im Feuchtgewicht lassen sich die Bestandteile in folgendem Verhältnis aufteilen: 45 % Mineralien, 30 % organisches Material und 25 % Wasser. (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019)

#### 1.2.1.1 Extrazellulärmatrix

Abgesehen von den Hauptkomponenten Kollagenfibrillen und Hydroxylapatit besteht die Extrazellulärmatrix (EZM) aus kleinen Anteilen von Glykoproteinen und Proteoglykanen. Außerdem lassen sich auch anorganische Ionen, wie z.B. Magnesium und Carbonat, nachweisen.

Je nach Anordnung der Fibrillen lassen sich zwei verschiedene Knochentypen unterscheiden:

- **Geflechtknochen:** Befindet sich der Knochen in einer Phase schnellen Umbaus, zum Beispiel im Wachstum oder nach einer Fraktur, ist die EZM geflechtartig angeordnet.

- **Lamellenknochen:** Im Zuge der fortschreitenden Ausdifferenzierung bildet sich ein robusterer Aufbau aus. Es kommt zu einer schichtweisen Anordnung der mineralisierten Fibrillen. Im menschlichen Körper ist jeder ausdifferenzierte Knochen in Lamellen angeordnet, die in ihrer Verlaufsrichtung mit jeder Schicht wechseln. (Paxton *et al.*, 2003; Lüllmann-Rauch and Asan, 2019)

An der Oberfläche und im Inneren der Kollagenfibrillen lagern sich die anorganischen Hydroxylapatit- Kristalle an. Die hexagonal angeordneten Kristalle bestehen zum Großteil aus Kalzium und Phosphat ( $3 \text{ Ca}_3 (\text{PO}_4)_2$ ) und bilden somit den größten Speicher für diese Mineralien.

Außerdem bilden diese Kristalle die Grundlage für die druckfesten Eigenschaften, während die Fibrillen verantwortlich für die Zugfestigkeit sind. In Kombination lässt sich durch den Aufbau der EZM die Biegefestigkeit der Knochen erklären. (Bartl, 2010; Lüllmann-Rauch and Asan, 2019)

### 1.2.1.2 Zellen des Knochens

Das Skelett ist einem ständigen Umbau ausgesetzt. Regelmäßig werden Knochenbestandteile abgebaut und durch neue ersetzt. Hierfür sind die Zellen des Knochens verantwortlich: Saumzellen, Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten. Für das weitere Verständnis sollen hier folgende Zellen näher erläutert werden.

**Osteozyten** sind mesenchymaler Herkunft und unterscheiden sich in ihrer Position im Knochen von allen anderen Zellen. Während Osteoblasten, Osteoklasten und Saumzellen an knöchernen Oberflächen positioniert sind, befinden sich Osteozyten in tieferen Schichten. Zwischen den Lamellen befinden sich zahlreiche Lakunen, in denen die Osteozyten über feine Fortsätze aufgehängt sind. Von den Lakunen gehen senkrecht und parallel Kanälchen weg, in denen sich die dendritischen Fortsätze der Osteozyten ausbreiten und über Gap junctions ein Netzwerk über einen gesamten Knochen ziehen.

In den Lakunen schwimmend nehmen die Osteozyten mechanische Reize wahr und sezernieren abhängig von der Stärke der Belastung Substrate, die wiederum in den Knochenstoffwechsel eingreifen. Als Antwort auf die Reize von außen sind vor allem folgende Substrate von großer Bedeutung:

- **Sclerostin:** Je weniger mechanischen Reizen der Körper ausgesetzt ist, desto mehr Substrat wird sezerniert. Die Folge ist eine Hemmung der Knochenbildung durch das Glykoprotein. (Paxton *et al.*, 2003; Bartl, 2010; Lüllmann-Rauch and Asan, 2019)

- **FGF23:** Durch die Ausschüttung vom FGF23 - Protein kommt es zur verstärkten Ausscheidung von Phosphat durch den Harn. (H. -D. Haubeck, 2019)
- **RANKL:** Hierbei handelt es sich um ein membrangebundenes Protein, das für die Funktion von Osteoklasten entscheidend ist und somit den Knochenabbau fördert.
- **Osteoprotegerin:** Dieses Protein stellt den Gegenspieler zu RANKL dar und hemmt dadurch die Entstehung von Osteoklasten. (Bartl, 2010)

**Osteoblasten**, ebenso Abkömmlinge mesenchymaler Stammzellen, sind für den Aufbau des Knochens verantwortlich. Durch die Bildung von Kollagen, alkalischer Phosphatase und Matrix-Vesikeln werden unverzichtbare Bausteine für die Knochenbildung bereitgestellt.

Je nach Aktivität lassen sich Osteoblasten unterschiedlich darstellen. Sie sind an den Außenflächen reifer Knochen lokalisiert und weisen bei niedriger Aktivität eine flache Struktur auf, während diese Zellen in Phasen mit verstärktem Umbau eine kubische Gestalt annehmen.

Befindet sich ein Knochen gerade im Umbau, lässt sich unter den kubischen Osteoblasten eine breite Schicht an nicht mineralisierter Matrix darstellen. Hierbei handelt sich um das Produkt der Osteoblasten, das Osteoid. Anschließend gehen die meisten Osteoblasten durch Apoptose zu Grunde, oder es kommt zur Differenzierung zu Osteozyten. Ein kleiner Teil kann auch wieder in den Ruhezustand zurückkehren. (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019)

**Osteoklasten** entwickeln sich aus hämatopoetischen Stammzellen und sind in ihrer Funktion Gegenspieler zu den knochenbildenden Osteoblasten. Histologisch präsentieren sie sich als mehrkernige Zellen direkt an der Oberfläche einer Knochenmatrix. Der Abbau von mineralisierter Knochenmatrix beginnt mit der Bildung von zahlreichen Falten an der resorptiven Membranseite. Dadurch vergrößert sich die Oberfläche der Membran und ermöglicht eine effektivere Sekretion von  $H^+$  - Protonen, die für ein saures Milieu in der Grube verantwortlich sind. Durch den niedrigen pH - Wert von 4,5 kommt es zur Auflösung der Kalzium-Verbindungen. Darüber hinaus werden lysosomale Enzyme, wie zum Beispiel Cathepsin K, zur Zerlegung von organischem Material freigesetzt. Abschließend werden die Fragmente durch Endozytose aufgenommen und über den Mechanismus der Transzytose auf der gegenüberliegenden und glatten Membranseite abgegeben. Ab diesem Punkt übernehmen Makrophagen die endgültige Verarbeitung. (Bartl, 2010; Lüllmann-Rauch and Asan, 2019)

Reguliert wird der Knochenabbau vor allem durch Osteozyten. Besteht ein erhöhter Bedarf an Osteoklasten, werden zuerst undifferenzierte und einkernige Vorläuferzellen aus dem Blut über einen Makrophagen-Lockstoff angezogen. Anschließend setzen Osteozyten M-CSF frei, der eine Proliferation und Differenzierung der Vorläuferzellen induziert.

Nach einer Fusion zu mehrkernigen Zellen müssen die Osteoklasten erst durch eine Zell-Interaktion mit Osteozyten aktiviert werden.

Für diesen Prozess muss ein auf Osteoklasten lokalisierter RANK-Rezeptor mit einem auf Osteozyten zugehörigen RANK-Liganden interagieren.

Um den eben erwähnten Prozess zu unterbinden, sind Osteozyten in der Lage, einen kompetitiven Ersatz-Rezeptor, das Osteoprotegerin, zu bilden (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019)

### **1.2.1.3 Endost und Periost**

**Das Endost**, die innere Knochenhaut, bedeckt innere Knochenoberflächen, wie trabekuläre, kortikale Flächen und die Wand der Havers Kanäle. Es setzt sich aus wenigen Schichten dünner und nicht mineralisierter Kollagenfibrillen zusammen. Außerdem lassen sich auch wenige Zelllagen nachweisen, vor allem Osteoklasten-Vorstufen und inaktive Saumzellen, die bei nötigen Reparaturmaßnahmen aktiviert werden.

Die Außenfläche wird größtenteils von **Periost** bedeckt. Dabei unterscheidet man eine äußere Schicht, das stratum fibrosum, von einer inneren Schicht, das stratum osteogenicum. Die Außenschicht, bestehend aus straffem Bindegewebe und elastischen Fasern, setzt mit seinen Kollagenfasern direkt an der Kortikalis an (Sharpey – Fasern). Die Innenschicht besitzt dieselben Zellen wie das Endost und ist auch der Ursprung jeglichen Dickenwachstums der Knochen. (Schünke, 2014; Lüllmann-Rauch and Asan, 2019)

### **1.2.2 Architektur des Lamellenknochens**

Der besondere Aufbau des Lamellenknochens ermöglicht die Kombination von Leichtigkeit und Festigkeit im menschlichen Skelettsystem. An der Außenschicht jedes Lamellenknochens befindet sich die feste Kompakta, während die Innenschicht aus der schwammartig aufgebauten Spongiosa besteht. Die Masse des Skelettes besteht zu 80 % aus Kompakta und zu 20 % aus Spongiosa, obwohl über 60 % der Oberfläche aus Spongiosa besteht. Diese Zahlen beziehen sich auf das gesamte Skelett, da die Verhältnisse zwischen den einzelnen Knochen stark variieren können.

Zum Beispiel bestehen die Handwurzelknochen hauptsächlich aus Spongiosa und nur einer dünnen Kompakta, während es beim Schädel genau gegengleich aufgeteilt ist. (Wachtler, 2005; Schünke, 2014)

Da der Aufbau der Kompakta stark im Zusammenhang mit der **Gefäßversorgung des Knochens** steht, soll diese an dieser Stelle erwähnt werden. Die Arteria nutricia dringt zunächst durch das Foramen nutricum in die Substantia compacta des Knochens ein und versorgt anschließend die Mikrogefäße des Knochenmarks. Vom Markraum gelangen die Gefäße zurück in die Rinde und versorgen die Mikrogefäße der Substantia compacta. Diese Gefäße werden Havers-Gefäße genannt und verlaufen in den gleichnamigen Havers-Kanälen. Diese longitudinal verlaufenden Havers-Kanäle sind durch quer verlaufende Volkmann-Kanäle miteinander verbunden und bilden gemeinsam ein gefäßführendes Netzwerk, das sich durch die ganze Kompakta zieht und sowohl mit der Markhöhle als auch mit dem Periost in Verbindung steht. (Wachtler, 2005; Schünke, 2014; Lüllmann-Rauch and Asan, 2019)

In der **Spongiosa** sind die Lamellen wie Platten schichtweise übereinander angeordnet. Die dünnen Trabekel (ca. 300µm) ermöglichen die Versorgung über Diffusion. Dementsprechend sind diese Schichten auch gefäßlos.

In der **Kompakta** sind die Lamellen konzentrisch um ein Havers Kanal angeordnet. Diese Anordnung von 5-20 Lamellen um einen Kanal nennt sich Osteon. Im Querschnitt nehmen die Osteone eine runde oder ovale Form ein und haben einen zwischen 100 – 400µm variierenden Durchmesser. Einzelne Osteone sind durch verdickte Zementlinien voneinander abgrenzbar. Hierbei handelt es sich um Grundsubstanz mit geringerem Kollagengehalt und erhöhtem Proteoglykangehalt. An den Grenzen zu Markraum und Periost ist die Kompakta nicht durch Osteone organisiert, sondern durch eine äußere und innere Generallamelle abgegrenzt, die sich über die ganze Zirkumferenz zieht. Der Vollständigkeit halber sollen noch die Schaltlamellen erwähnt werden. Dabei handelt es sich um Reste von alten Osteonen in Lücken zwischen Osteonen, welche als Folge ständigen Umbaus entstehen. (Schünke, 2014; Lüllmann-Rauch and Asan, 2019)

### 1.2.3 Knochenumbau – Modeling and Remodeling

Das menschliche Skelett gleicht mit steigendem Alter immer mehr einem starren Konstrukt, an dem sich ab einem gewissen Alter nichts mehr verändert. Unter dem Mikroskop finden jedoch lebenslang Veränderungen statt. Das Skelett ist bis zum Erreichen der Spitzenknochenmassen ständigem Wachstum ausgesetzt, außerdem finden ständig Adaptions- und Reparaturmechanismen statt. Dieser ständige Umbau findet auf zwei Arten statt (Langdahl, Ferrari and Dempster, 2016):

Als **Modeling** wird der unkoordinierte Einfluss von Osteoblasten und Osteoklasten auf den Knochen bezeichnet. Bei dieser Form des Umbaus arbeiten Zellen unabhängig voneinander und an unterschiedlichen Knochenflächen. Dieser Prozess findet vor allem beim wachsenden Skelett und bei der funktionellen Anpassung an äußeren und chronischen Einflüssen statt.

Als **Remodeling** wird ein lebenslanger Prozess bezeichnet, bei dem Osteoblasten und Osteoklasten koordiniert zusammenarbeiten, mit dem Ziel geschädigtes Material auszutauschen. Beim Erwachsenen löst das Remodeling das Modeling als dominierenden metabolischen Prozess ab, so dass jährlich etwa 10 % des Erwachsenen-Skelettes durch Remodeling ausgetauscht werden. Hierbei kommt es in der Regel weder zu einem Materialgewinn noch -verlust. Über das ganze Skelett verteilt findet dieser Prozess an mehreren Stellen simultan und unabhängig voneinander statt.

Als Basic oder bone multicellular units (BMU) werden alle Osteoblasten und -klasten bezeichnet, die räumlich und zeitlich koordiniert an einem Ort arbeiten. Dabei läuft Remodeling nach einem typischen Schema ab. Zuerst beginnt während einer Resorptionsphase der Abbau durch die Osteoklasten. Darauf folgt eine Umkehrphase, in der Makrophagen übrig gebliebenes Material eliminieren. Während diese Schritte wenige Wochen in Anspruch nehmen, folgt eine monatelang anhaltende Neubildungsphase, in der Osteoblasten die entstandenen Lücken mit neuem Material ausfüllen. Initiierung und Koordination der basic multicellular units werden von den Osteozyten bestimmt. Werden apoptotische Osteozyten oder Mikroschäden registriert, so werden von den Osteozyten zum einen über RANKL und andere parakrin ausgeschüttete Substanzen Osteoklasten angezogen und aktiviert. Auf der anderen Seite werden über die langen Dendriten endostale Saumzellen aktiviert. Außerdem wirken systemische Hormone, wie zum Beispiel Parathormon, ebenso auf Reparaturmechanismen ein. (Langdahl, Ferrari and Dempster, 2016; Lüllmann-Rauch and Asan, 2019)

### 1.2.4 Knochenentwicklung

Der initiale Schritt in der Osteogenese, also der Entstehung vom Knochen, erfolgt durch Mesenchymverdickung in der Embryonalzeit. Anschließend erfolgt die weitere Entwicklung über Chondrale oder Desmale Osteogenese.

Bei der **Desmalen Osteogenese** differenzieren sich an mehreren Stellen Mesenchymzellen zu Osteoblasten, die mit der Bildung von Osteoid beginnen. Als Nächstes mineralisiert das Gewebe und eingeschlossene Osteoblasten differenzieren zu Osteozyten. Allmählich entstehen multiple Knochenstücke, an deren Peripherie weitere Osteoblasten für ein appositionelles Wachstum beitragen, bis schlussendlich durch Fusion eine Primäre Spongiosa entsteht. Anschließend wird der Knochen um die Kompakta ergänzt. Beispiele für Desmale Osteogenese sind Schädeldach, Gesichtsschädel und Schlüsselbein. Anhand des Schädelknochens lässt sich auch der parallel ablaufende Knochenabbau durch Osteoklasten gut beschreiben. Während an der Außenseite ständig neues Material gebildet wird, bauen an der Innenseite Osteoklasten ständig ab, um den Ansprüchen des wachsenden Gehirns gerecht zu werden. (Wachtler, 2005; Lüllmann-Rauch and Asan, 2019)

Ein Großteil der Knochenbildung erfolgt durch **Chondrale Ossifikation**. Die Ossifikation kann je nach Region pränatal oder sogar erst Jahre nach der Geburt beginnen. Auch bei der Dauer herrscht ein großes Spektrum, so dauert die Entwicklung der langen Röhrenknochen bis zu zwei Jahrzehnte. Der Ablauf soll anhand der Extremitäten kurz geschildert werden. Bereits ab der 5. Embryonalwoche beginnt an der Stelle der Extremitäten die Mesenchymverdichtung, mit anschließender Differenzierung von Chondroblasten. Chondroblasten produzieren die knorpelige Vorlage des zukünftigen Knochens, inklusive eines Perichondriums. Im Perichondrium differenzieren sich auf der Höhe der mittleren Diaphyse Osteoblasten, die analog der desmalen Osteogenese, den Bau des Periosts initiieren und mit der Zeit nach proximal und distal ausweiten. Endochondral beginnt die Ossifikation mit der Hypertrophie von Chondrozyten, die eine Mineralisation von Knorpelgewebe bewirken. In der Folge ermöglichen Osteoklasten den Eintritt von Blutgefäßen durch die Knochenmanschette in die Knorpelmatrix, wodurch der Einschluss von Osteoblasten-Vorstufen ermöglicht wird. Abschließend wird nach und nach Knorpelmaterial durch Chondroblasten beseitigt, während simultan Osteoblasten den frei gewordenen Raum mit mineralisiertem Knochengewebe auffüllen.

(Mackie *et al.*, 2008; Lüllmann-Rauch and Asan, 2019)

### 1.2.5 Knochenwachstum

**Längenwachstum:** Der Bereich zwischen Dia- und Epiphyse wird als Epiphysenfuge oder als Wachstumsplatte bezeichnet, und bezeichnet jene Struktur, an der das Längenwachstum von Röhrenknochen erfolgt. Im Grunde verläuft der Prozess über Chondrale Osteogenese. Während von der Diaphysenseite ausgehend Chondroklasten Material abbauen und Osteoblasten die entstehende Lücke mit Knochenmaterial wieder auffüllen, kommt es auf der Diaphysären-Seite zeitgleich zur Proliferation von Chondrozyten in Richtung der Epiphyse. Damit bleibt die Wachstumsplatte lange erhalten, wird aber nach und nach in Richtung Epiphyse verschoben. Das Ende des Längenwachstums beginnt mit dem Ende der Chondrozyten-Proliferation. Durch die weiterhin voranschreitende Ossifikation verliert die Wachstumsplatte ständig an Größe, bis sich die Epiphysenfuge endgültig schließt und somit das Knochenwachstum beendet wird.

Aufgrund der unterschiedlichen Stadien in der Epiphysenfuge, lassen sich histologisch verschiedene Zonen unterscheiden:

Direkt unter der Epiphyse befindet sich die **Reservezone**, die ein Reservoir an undifferenzierten Chondrozyten-Vorstufen beinhaltet, die nur eine geringe Aktivität zeigen und als Vorrat für die folgende Schicht bereitstehen. In der **Proliferationszone** findet die mitotische Teilung und Hypertrophie der Chondrozyten statt. Diese Zone wird auch als Säulenknorpel bezeichnet, da mehrere longitudinal angeordnete Zellen jeweils säulenartig angeordnet sind. Die einzelnen Zellen werden durch Transversalsepten getrennt, während jede Säule durch Longitudinalsepten abgrenzbar ist. Darunter befindet sich die **hypertrophe Zone**, in der es zu einer großen Volumenzunahme kommt, die auf das Längenwachstum großen Einfluss hat. Außerdem ermöglicht der untere Anteil dieser Zone, die Mineralisation der Longitudinalzone zu veranlassen. (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019)

In der **Eröffnungszone** sezernieren Chondrozyten Matrix-Metalloproteasen, um die eben erwähnten Transversalsepten abzubauen. (Haubeck, 2019) Außerdem ermöglichen Chondrozyten durch Freisetzung VEGF, das Einwachsen von Blutgefäßen. Da die Transversalsepten nicht mineralisierte Strukturen sind, erfolgt der Abbau durch Enzyme und Makrophagen somit in Abwesenheit von Osteoklasten. Folglich gehen Chondrozyten durch Apoptose unter und übrig bleiben lediglich mineralisierte Longitudinalsepten, die als Grundlage für den weiteren Knochenaufbau verwendet werden.

An der diaphysären Front befindet sich die letzte Schicht, die **Ossifikationszone**. Hier lagern sich an den freiliegenden Longitudinalsepten Osteoblasten an und beginnen mit der Bildung von Osteoid. (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019)

**Das Dickenwachstum** hat seinen Ursprung im Periost und erfolgt ohne Wachstumsfuge. Analog zum Schädelknochen erfolgt an der Außenseite die Knochenanlagerung, während vom Markraum ausgehend Knochensubstanz abgebaut wird. Folglich wird die Kortikalis bei gleichbleibender Dicke nur nach außen geschoben und somit der Markraum vergrößert. (Jerosch, Bader and Uhr, 2002)

### **1.3 Physiologische Grundlagen**

In Anbetracht der lebensnotwendigen physiologischen Funktionen und des komplexen Wechselspiels zwischen lokalen und systemischen Hormonen und Wirkstoffen soll in diesem Kapitel auf einige physiologische Grundlagen eingegangen werden. Schwerpunkt soll vor allem auf den Knochen als Kalzium-Phosphat-Speicher und der hormonellen Regulation liegen.

#### **1.3.1 Einfluss von Hormonen auf Wachstum**

Für das Wachstum des Knochens sind vor allem Somatotropin, IGFs, Schilddrüsenhormone und Insulin entscheidend. Diese Hormone initiieren die Produktion von Proteinen, die für Hyperplasie und Hypertrophie obligat sind. Schilddrüsenhormone verstärken den Effekt von Somatotropin und die Wichtigkeit als permissiven Faktor zeigt sich bei Kindern, die an einer nicht kompensierten Hypothyreose leiden. Folglich sinkt die Proteinsynthese und es wird trotz ausreichender Wachstumshormone keine Normalgröße erreicht. Insulin hat ebenso einen permissiven Effekt auf Somatotropin, da die Proteinsynthese dadurch stimuliert wird und außerdem Glucose für den Energieverbrauch bereitgestellt wird. Analog zur Hypothyreose führt auch ein Mangel an Insulin zu einem verminderten Wachstum. (Silverthorn, 2009)

Somatotropin wird im Hypophysenvorderlappen gebildet und induziert die Bildung von IGFs, die wiederum die Proliferation von Chondrozyten und Osteoblastenvorstufen bewirken. Ebenso relevant ist das Vitamin D Hormon Calcitriol, das über intestinale Resorption und renale Rückresorption von Kalzium wesentlich zur Mineralisation beiträgt. Weitere Hormone mit Einfluss auf die Regulation sind Sexual- und Nebennierenrindenhormone. Erwähnenswert an dieser Stelle ist das weibliche Geschlechtshormon Estradiol, das sowohl bei Frauen als auch bei Männern für den Wachstumsschub während der Pubertät von großer Bedeutung ist. Allgemein schützen Estrogene und Androgene den Knochen vor dem Abbau. Sexualhormone bewirken eine verminderte Osteozyten- Apoptose, hemmen die Osteoklasten-Aktivierung sowie die Entstehung und induzieren den Abbau knochenabbauender Zellen. Ein Mangel oder Abfall, wie zum Beispiel in der Menopause, führt zum Verlust von Knochenmasse. (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019)

### **1.3.2 Regulation des Kalzium- und Phosphathaushaltes**

Die Mineralisation des Knochens erfolgt vor allem über ausgefallene Kalziumphosphatkristalle, die eine hohe Affinität zum Kollagengerüst der Extrazellulär-Matrix haben. Die wichtigste Kristallform ist Hydroxylapatit. Knochen ist trotz der starren Form ein hochdynamisches Gewebe, wo vor allem Kalzium und Phosphat ständig auf und abgebaut werden. (Silverthorn, 2009)

#### **1.3.2.1 Kalziumhaushalt**

Die Gesamtheit des im Körper befindlichen Kalziums beträgt 25000 mmol, das in etwa einem Gewicht von einem Kilogramm entspricht und lässt sich in drei Kompartimente aufteilen: Die extrazelluläre Matrix des Knochens, extrazelluläre Flüssigkeit und intrazelluläre Flüssigkeit. (Silverthorn, 2009)

Davon befinden sich 99 % als Reservoir im Knochen, um überschüssiges Kalzium aufzunehmen und bei Mangel eine rasche Abgabe zu ermöglichen. Im Plasma beträgt die Konzentration 2,5 mmol/l, wobei 38 % davon an Albumin gebunden sind und 12 % Komplexe mit Anionen, wie zum Beispiel Phosphat, bilden. Nur etwa 1,25 mmol/l liegen in freier Form vor und nur in diesem Zustand können diese Ionen ihre Aufgaben wahrnehmen. Die gemessene Konzentration hängt ferner von weiteren Faktoren ab. Zum einen konkurrieren Kalzium- und Wasserstoffionen um dieselbe Bindungsstelle am Plasmaalbumin und sind somit vom pH-Wert des Blutes abhängig. Bei einer Alkalose werden mehr Bindungsstellen für Kalzium frei und der Anteil freier Ionen sinkt. Bei einer Azidose verhält es sich genau umgekehrt und der biologisch aktive Anteil steigt. Außerdem spielt die Albumin-Konzentration eine weitere Rolle. (Pape, Kurtz and Silbernagl, 2019)

Im Schnitt werden täglich 20 mmol pro Tag über die Ernährung, und davon etwa 2 mmol pro Tag über den Dünndarm, aufgenommen. Bei diesem Vorgang spricht man von Nettoresorption, da im Darm sowohl Resorption als auch Sekretion von Kalzium möglich ist. Das überschüssige Kalzium wird direkt über die Nieren ausgeschieden. Die Aufnahme und auch die Abgabe werden hormonell reguliert. (Silverthorn, 2009; Pape, Kurtz and Silbernagl, 2019)

### **1.3.2.2 Kalzium und Phosphat Aufgaben**

Aufgrund der funktionellen Vielfaltigkeit sind Plasmakonzentrationen von Kalzium und Phosphat streng reguliert. Einige werden in diesem Kapitel erwähnt. Als Signalmolekül werden zahlreiche zelluläre Prozesse initiiert. Tritt zum Beispiel Kalzium in das Zytoplasma ein, kann Exozytose von Vesikeln, eine Kontraktion der Muskelfasern oder eine Veränderung von Enzym und Transportaktivitäten eingeleitet werden. Daher ist es ein unverzichtbares Element für Myokardkontraktion und Neurotransmitterausschüttung an der Synapse. Weiters ist es ein entscheidender Baustein bei der interzellulären Verbindung durch Tight junctions.

Bei der Blutgerinnung und Reparaturmechanismen der Membran spielt Kalzium eine Rolle als Co-Faktor. Abschließend soll der Einfluss der Konzentration auf die Funktion des Nervensystems beschrieben werden. Durch unterschiedliche Plasmaspiegel kommt es zu einer gesteigerten oder verringerten Permeabilität der Nervenfasern. Kommt es zu einer Hypocalcämie, steigt die Permeabilität für Natrium, mit der Folge, dass die Zellen depolarisieren und übererregt sind. In der Extremform kommt es zum Krankheitsbild der Tetanie mit einer Dauerkontraktion der Atemmuskulatur und folgender Erstickung. Bei einer Hypercalcämie tritt das genaue Gegenteil ein und es folgt eine gehemmte neuromuskuläre Erregbarkeit. (Silverthorn, 2009)

Intrazellulär nimmt Kalzium eine wichtige Rolle bei Second-Messenger-Pathways ein. Phosphate sind vor allem für die Erzeugung von Adenosintriphosphat (ATP) als Energieträger entscheidend. (Pape, Kurtz and Silbernagl, 2019)

### **1.3.2.3 Regulation des Kalzium- und Phosphathaushalts**

In diesem Zusammenhang spielen vor allem drei Hormone eine entscheidende Rolle: Parathormon, Calcitriol und Calcitonin, welche den Kalzium-Phosphat-Haushalt über Niere, Knochen und Darm regulieren.

#### **Parathormon:**

Sinkt der Kalzium-Plasmaspiegel unter einen gewissen Sollwert, wird aus der Nebenschilddrüse das Peptidhormon Parathormon sezerniert. In der Plasmamembran der Nebenschilddrüsen befinden sich G-Protein gekoppelte Kalziumrezeptoren, die kontinuierlich den Blutspiegel messen und bei registriertem Mangel die Parathormon Produktion einleiten. Das Peptidhormon bewirkt eine rasche Mobilisierung der Kalzium-Phosphat-Kristalle im Knochen und wirkt so einer Hypocalcämie entgegen. (Pape, Kurtz and Silbernagl, 2019)

Da Osteoklasten keine Parathormon-Rezeptoren besitzen, erfolgt die Stimulation über parakrine Wirkstoffe. Zu diesen Stoffen zählen vor allem das Osteoprotegerin und RANKL. (Silverthorn, 2009)

Des Weiteren wird über die Ernährung verstärkt Kalzium und Phosphat resorbiert, da Parathormon die Bildung von  $1,25(\text{OH})_2$ -Cholecalciferol bewirkt. Neben Darm und Knochen befindet sich der dritte Wirkort in der Niere. Hier laufen zwei gegenteilige Prozesse parallel ab. Im proximalen Tubulus wird die Reabsorption von Phosphat gehemmt, während im distalen Tubulus und der Henle-Schleife vermehrt Kalzium aufgenommen wird. Dieser gegenteilige Effekt ist nötig, da ansonsten die ständige Freisetzung von Kalzium und Phosphat durch die Spaltung von Hydroxylapatit zur Bildung von Kalziumphosphatkristallen führen würde. Durch die Verminderung der gemeinsamen Konzentration bleibt die Löslichkeit der Kalzium-Ionen unverändert und die Bildung von Nierensteinen wird dadurch vermieden. (Silverthorn, 2009; Pape, Kurtz and Silbernagl, 2019) Wird durch diese Maßnahmen der Zielwert wieder erreicht, dient der erhöhte Kalziumspiegel als negatives Feedback und es kommt zu einer gehemmten Parathormon-Produktion. (Silverthorn, 2009)

### **Calcitriol:**

Wie bereits besprochen gibt es ein VitaminD-Hormon, das  $1,25(\text{OH})_2$ -Cholecalciferol oder einfacher als Calcitriol bezeichnet, das die intestinale Kalziumresorption ankurbelt. Die Synthese erfolgt über mehrere Teilschritte: Durch UV – Bestrahlung der Haut entsteht über das Prohormon 7-Dehydrocholesterin, das sogenannte Vitamin D<sub>3</sub> (Calcidiol). Eine weitere Aufnahmeform von Vitamin D<sub>3</sub> erfolgt über die Ernährung. Anschließend kommt es zu zwei Hydroxylierungen, zuerst in der Leber dann in der Niere, bis das wirksame Calcitriol gebildet wird. Die renale Hydroxylierung wird durch den Einfluss von Parathormon beschleunigt. (Pape, Kurtz and Silbernagl, 2019)

Die Bedeutung dieses Vitamins zeigt sich bei Betracht von Pathologien, die in Zusammenhang mit Vitamin D-Mangel auftreten. Dazu zählen zahlreiche Erkrankungen des Knochens (z.B. Osteoporose), Multiple Sklerose, Typ I-Diabetes, rheumatoide Arthritis sowie mehrere Tumore. Der Mangel an Vitamin D in vielen Bevölkerungsgruppen ist bekannt, dies zeigt sich auch in einer Studie, bei denen der Vitamin-Spiegel von stationierten Patienten/Patientinnen gemessen wurde. Das Ergebnis zeigt, dass 74 % (94 von 129 Patienten/Patientinnen) einen Calcitriol-Spiegel von unter 50 nmol/L hatten und knapp 6 % sogar einen schwerwiegenden Mangel mit Werten unter 12.5 nmol/L aufwiesen.

Im Winter waren die Werte noch dramatischer. (Chatfield *et al.*, 2007)

Hauptursache für Vitamin-Mangel ist auf die unzureichende Stimulierung durch Sonnenlicht zurückzuführen. Sowohl Kinder als auch Erwachsene verbringen weniger Zeit an der Sonne und verzichten damit auf die natürliche Bildung von Calcitriol durch den Einfluss von UV-Strahlen. Außerdem gibt es nur wenige Nahrungsmittel, die ausreichend Vitamin D enthalten. Dazu zählen verschiedene Fische mit ausreichend Fischöl, Pilze und Lebertran. (Holick, 2017)

In weniger als einer Stunde nach Verabreichung von Calcitriol vervielfacht sich die intestinale Aufnahme. Diese erfolgt durch die Bindung von Calcitriol an intrazelluläre Rezeptoren mit der folgenden Öffnung von Kalzium-Kanälen. Anschließend binden die Ionen an  $\text{Ca}^{2+}$ -bindenden Proteine (Calbindin) und werden über  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher oder ATP-abhängige Pumpen in die Blutbahn übertragen. Zusätzlich werden auch die renale Kalziumresorption und die intestinale Phosphataufnahme gesteigert. Folglich kommt es zur Hemmung der Parathormon-Freisetzung und einer gesteigerten Osteoblasten-Aktivität. Die aufgenommenen Ionen werden zum Aufbau von Hydroxylapatit-Kristallen verwendet und begünstigen damit eine erhöhte Knochendichte (Pape, Kurtz and Silbernagl, 2019).

Ein weiteres Hormon mit positivem Einfluss auf die Calcitriol-Synthese ist Prolaktin. Dieses Hormon ist für die Milchproduktion bei Stillenden verantwortlich und sichert über ein erhöhtes Calcitriol die ausreichende Versorgung der Milch mit Kalzium. (Silverthorn, 2009)

### **Calcitonin:**

Aus den parafollikulären Zellen der Schilddrüse, auch als C-Zellen bezeichnet, wird das Peptidhormon Calcitonin sezerniert. Hierbei handelt es sich um den natürlichen Gegenspieler von Parathormon, der bei einem erhöhten Kalziumspiegel freigesetzt wird. Das Hormon bewirkt einen verstärkten Einbau von Kalzium in den Knochen und wird daher auch therapeutisch bei verminderter Knochendichte eingesetzt.

Während sich im Knochenmetabolismus Calcitonin und Parathormon entgegenwirken, erzielen diese Hormone in der Niere dieselbe Wirkung. Nach Anbindung mit spezifischen Rezeptoren an der Henle-Schleife und im proximalen Tubulus kommt es zu einer verstärkten Kalzium-Rückresorption bei gleichzeitig verstärkter Phosphatausscheidung.

(Pape, Kurtz and Silbernagl, 2019)

## **1.4 Osteoporose**

Es herrscht eine erhebliche Vielfalt an Skeletterkrankungen, die in unterschiedlicher Weise mit dem Kalziumhaushalt zusammenhängen. Aufgrund der pathophysiologischen Komplexität und dem stetig wachsenden Verständnis für verschiedene Signalwege und genetische Zusammenhänge werden regelmäßig neue Erkrankungen dieser Kategorie zugeordnet. In diesem Kapitel sollen daher die relevantesten Skeletterkrankungen in den westlichen Nationen beschrieben werden.

### **1.4.1 Definition**

Als Osteoporose wird eine systemische Skeletterkrankung bezeichnet, die mit einer verminderten Knochendichte sowie einer gestörten Mikroarchitektur einhergeht. Die Folge der schlechten Knochenqualität ist ein erhöhtes Frakturrisiko. (Blum and Müller-Wieland, 2018)

Die WHO definiert die Osteoporose auch über einen T-Score unter  $-2,5$  SD. Darunter versteht man eine Abweichung von über 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert einer jungen Vergleichspopulation gleicher Ethnie und gleichen Geschlechts. Die Messung des T-Scores erfolgt über eine DXA-Messung und errechnet sich durch das Verhältnis Masse pro Fläche.

Das Frakturrisiko hängt neben der Knochendichte jedoch auch von anderen Faktoren ab, wie zum Beispiel hormonellen Veränderungen oder medikamentöser Beeinflussung. Daher liegt der Fokus darauf Patienten und Patientinnen mit erniedrigter Knochendichte und mit erhöhtem Frakturrisiko zu identifizieren, die von einer medikamentösen Intervention profitieren.

(Suttorp *et al.*, 2016)

### 1.4.2 Epidemiologie und Klinik

Osteoporose ist die häufigste Skeletterkrankung und stellt somit ein schwerwiegendes Problem für das Gesundheitssystem dar. Die Erkrankung verläuft schleichend und oft unbemerkt, bis zum erstmaligen Auftreten von Frakturen, die weitere Gesundheitsprobleme nach sich ziehen und außerdem mit einer steigenden Mortalität einhergehen. (Cosman *et al.*, 2014)

Die Prävalenz steigt vor allem bei fortschreitendem Alter und bei peri- oder postmenopausalen Frauen. In beiden Fällen kommt es zum Verlust von Knochenmasse, so dass 50 % der 70 bis 80-jährigen Frauen einen T-Score  $\leq -2,5$  aufweisen. Das Verhältnis zwischen Frauen und Männern liegt bei 6,5:1,3.

Die klinisch relevante Osteoporose geht vor allem mit Schenkelhals-, Wirbel- und Unterarmfrakturen einher. Zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr kommt es vor allem zu Radiusfrakturen, während bei höherem Alter Wirbel und vor allem Hüftfrakturen dominieren.

In Deutschland kommt es jährlich zu 100.000 Schenkelhalsfrakturen, die aufgrund zahlreicher Komplikationen wie Beinvenenthrombosen und Lungenembolien, mit einer 5-20 % - 1-Jahres-Mortalität in Erscheinung treten.

Genauere Zahlen über Wirbelfrakturen lassen sich nicht angeben, da ein Drittel einen asymptomatischen Verlauf einnehmen und daher oft nur als Nebendiagnose bei Röntgenaufnahmen erkannt werden oder sogar ein Leben lang unerkannt bleiben. Häufige Folgen sind eine Reduktion der Körperlänge um mehrere Zentimeter, Kyphose und Rückenschmerzen. Außerdem kommt es zu restriktiven Lungenstörungen bei Frakturen der Brustwirbelsäule und zu abdominellen Beschwerden wie Obstipation bei betroffener Lendenwirbelsäule. Die Folge ist eine ebenso hohe Mortalität wie bei einer Hüftfraktur.

Abgesehen von diesen drei Lokalisationen können zahlreiche weitere Knochen als Folge dieser Erkrankung brechen. Typisch für die Osteoporose sind Frakturen nach einem Bagatelltrauma, wie zum Beispiel bei einem Sturz aus dem Bett (Papaioannou *et al.*, 2010).

Das Leiden unter der Knochenbruchkrankheit ist nicht auf körperliche Gebrechen beschränkt, sondern zieht auch weitreichende psychosoziale Folgen nach sich. In über 20-50 % der Fälle sind Patienten und Patientinnen nach einer Hüftfraktur auf Pflegepersonal angewiesen und geben verminderte Lebensqualität an. Dieser Abfall begründet sich vor allem auf Isolation, Depression, vermindertes Selbstbewusstsein und einem Gefühl von Abhängigkeit (Melton *et al.*, 2013).

### 1.4.3 Ätiologie

In 95 % liegt eine primäre Osteoporose vor, während sich die restlichen 5 %, meist durch Glukokortikoide und Immobilisation entstanden, als sekundäre Osteoporose manifestieren. Die primäre Osteoporose kann selten auch idiopathisch bei bereits jungen Menschen entstehen. In den meisten Fällen beruht die Ursache auf der postmenopausalen Reduktion der Sexualhormone und wird als Typ I-Osteoporose bezeichnet. Die dritte Möglichkeit der primären Osteoporose entsteht durch die mit dem Alter abnehmende Knochenmasse und wird dementsprechend auch als senile Osteoporose bezeichnet. (Typ II – Osteoporose). (Gerd, 2019)

Die sekundäre Osteoporose hat zahlreiche Ursachen mit unterschiedlichsten Wirkmechanismen. Häufig kommt es zu Fehlernährungen, Einschränkungen in der Mobilität oder zu chronischen Entzündungsprozessen, die somit sekundär zum Knochenschwund führen. Ein Beispiel ist Diabetes mellitus, bei der Vorläuferzellen zu Fettzellen statt zu Osteoblasten reifen. (Suttorp *et al.*, 2020)

Einige andere Ursachen der sekundären Osteoporose sollen in folgender Auflistung dargestellt werden:

**Endokrinologische Erkrankungen**, wie zum Beispiel: Hyperkortisolismus, Hypogonadismus, Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose.

**Gastrointestinale Störungen**, wie zum Beispiel: Malabsorptionsstörungen wie Zöliakie oder Gastrektomie.

**Medikamenteninduziert:** Kortikosteroide, Protonenpumpeninhibitoren, Aromatasehemmer, Antiandrogene oder Antiepileptika.

Weitere Risikofaktoren: Rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Typ I-Diabetes, zahlreiche hereditäre Erkrankungen, wie zum Beispiel Osteogenesis imperfecta, Ehlers-Danlos Syndrom, neoplastische Erkrankungen, wie zum Beispiel Multiples Myelom und viele weitere Faktoren. (Cosman *et al.*, 2014; Gerd, 2019)

Neben Alter, Geschlecht und Genetik gibt es aber auch zahlreiche Risikofaktoren, die durch Life-Style-Änderungen und Therapieformen beeinflussbar sind.

Zu diesen zählen vor allem häufige Stürze, Immobilität, Alkohol- und Zigarettenmissbrauch, mangelnde Kalzium- und Vitamin D- Zufuhr, Untergewicht und unzureichende Östrogenexposition. (Gerd, 2019)

Es gibt jedoch auch Ethnien, in denen kein Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt wird. Es ist also davon auszugehen, dass Ernährung, ausreichende Mobilität und Genetik den Verlauf der Knochenentwicklung mitprägen.

Einer der größten Risikofaktoren für zukünftige Frakturen ist ein bereits zurückliegender Bruch. Daher soll jede Fraktur bei Patienten und Patientinnen über 50 als Anlass dienen, eine mögliche Osteoporose diagnostisch auszuschließen. (Suttorp *et al.*, 2016)

#### 1.4.4 Pathophysiologische Ursachen

##### Remodeling

Knochengewebe unterliegt, wie im physiologischen Abschnitt besprochen, lebenslang einem dynamischen Umbau. Durch Modeling und Remodeling werden Form und Größe des Knochens ständig den inneren und äußeren Reizen angepasst, bis die Skelettreifung durch einen pubertären Anstieg der Sexualhormone induziert wird. Bis zum jungen Erwachsenenalter kommt es zum Erreichen der peak bone mass, also der maximalen Knochendichte. Ernährung, Lebensgewohnheiten, körperliche Aktivität, Geschlecht und Genetik beeinflussen das Ausmaß dieser peak bone mass. (Riggs *et al.*, 1982)

Knochengewebe wird ein Leben lang durch Resorption abgebaut und durch Formation wiederaufgebaut. Im Normalfall liegt eine ausgeglichene Bilanz vor und die Knochenmasse bleibt konstant. Mit Ende der Pubertät stagniert das Knochenwachstum, bis es ab dem 30. bzw. 40. Lebensjahr zu einem Ungleichgewicht zwischen Resorption und Formation kommt und der Knochenabbau beginnt.

Diese negative Bilanz manifestiert sich vor allem bei steigendem Alter und nach Eintritt in die Menopause und führt zu einer allmählichen Zerstörung der Mikroarchitektur. Wird erstmalig die Kontinuität der Trabekel unterbrochen, so ist der Knochen irreversibel geschädigt, da es nicht mehr möglich ist, Modeling durch Kraftübertragungen zu initiieren. In der Kortikalis führt gesteigertes Remodeling zu porösen Havers-Kanälen mit verminderter Festigkeit. (Riggs *et al.*, 1982; Suttorp *et al.*, 2016)

##### Kalzium und Vitamin D

Eine ausreichende Kalzium-Zufuhr ist für einen ausgeglichenen Knochenstoffwechsel von großer Bedeutung. Bei chronischen Mangelzuständen kommt es zur Ausbildung eines sekundären Hyperparathyreoidismus mit erheblich gesteigertem Osteoporose-Risiko. Die gesteigerte Parathormon-Freisetzung führt zu einer Dysbalance zwischen Formation und Resorption mit fortschreitendem Knochenmasseverlust. (Suttorp *et al.*, 2016)

Die DVO-Leitlinien von 2017 empfehlen eine tägliche Zufuhr von mindestens 1000mg Kalzium. Die Einnahme sollte überwiegend über die Ernährung erfolgen und nur bei mangelnder Zufuhr mit Supplementen ergänzt werden. (DVO-LEITLINIE 2017, 2017)

Calcitriol hat eine ähnlich große Bedeutung für einen ausgeglichenen Knochenstoffwechsel. Ein Mangel führt zu Rachitis, Osteomalazie und ähnlich wie bei Kalzium-Mangel zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus.

Ein Mangel an Calcitriol aufgrund einer verminderten Sonnenexposition und vermehrtem Auftragen von Sonnenschutzmitteln ist allgemein weit verbreitet in westlichen Ländern, jedoch gibt es weitere Risikofaktoren, die einen Mangel begünstigen.

Ältere Bevölkerungsgruppen, Bewohner nördlicher Länder, Malabsorptionsstörungen, Mangelernährung, chronische Leber- und Nierenerkrankungen und dunkelhäutige Menschen zählen zu diesen Risikogruppen (Suttorp *et al.*, 2016).

Die DVO-Leitlinien 2017 empfehlen daher auch hier die tägliche orale Zufuhr von 800 bis 1000 IE Vitamin D<sub>3</sub> (*DVO-LEITLINIE 2017*, 2017).

Bei Frauen in nördlichen Ländern wurde festgestellt, dass der Calcitriol-Spiegel über die Wintermonate sinkt und synchron dazu ein Verlust der Knochenmasse folgt. Der daraus resultierende saisonale Knochenschwund kann durch die Einnahme von Vitamin D<sub>3</sub> - Präparaten verhindert werden. Ein weiterer Effekt, der durch eine hohe Calcitriol- Zufuhr eintritt, ist die Zunahme der Knochenmasse. Insgesamt wird so das Gangbild verbessert und das Sturz- und Frakturrisiko reduziert.

Außerdem wurden zahlreiche extraskelettale Effekte beschrieben, die den Verlauf von Malignomen, Autoimmunerkrankungen, Diabetes und zahlreichen weiteren Erkrankungen positiv beeinflussen. Diese extraskelettalen Phänomene wurden jedoch in klinischen Studien noch nicht bestätigt. (Suttorp *et al.*, 2016)

### **Östrogenstatus**

Der Beginn der Menopause findet um das 50. Lebensjahr einer jeden Frau statt und wird durch das Ende der ovariellen Funktion eingeleitet. Aus dem damit verbundenen Abfall des Östrogen-Spiegels resultieren zwei Effekte, die zum Abfall der Knochenmasse beitragen. Es kommt sowohl zu einer vermehrten Aktivierung von neuen Remodeling-Einheiten als auch zu einem vermehrten Ungleichgewicht zwischen Formation und Resorption.

Knochenzellen besitzen Alpha- und Beta-Östrogenrezeptoren, die bei einem registrierten Mangel vermehrt RANK-Liganden exprimieren und die Bildung von Osteoprotegerin reduzieren. Außerdem beeinflusst Östrogen die Apoptose von Knochenzellen, so dass bei einem Mangel die Lebensspanne der Osteoklasten verlängert wird.

Da Remodeling an Oberflächen stattfindet, ist vor allem die Spongiosa betroffen, da hier 80 % der Oberfläche abgedeckt sind.

Folglich sind vor allem Knochen betroffen, die einen hohen Spongiosa-Anteil aufweisen. Als Resultat dieser Zusammenhänge entstehen Wirbelfrakturen oft als erste Manifestation einer Osteoporose-Erkrankung. (Suttorp *et al.*, 2016; Pape, Kurtz and Silbernagl, 2019)

### **Körperliche Aktivität**

Ein Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und der Knochendichte zeigt sich vor allem bei Gruppen mit außergewöhnlich hoher beziehungsweise außergewöhnlich niedriger Aktivität. Lange Krankenhausaufenthalte mit Bettlägerigkeit, Immobilisation und Lähmungen führen zu einem massiven Knochenabbau, während Leistungssportler und Leistungssportlerinnen zum Beispiel Sprinter/innen und Gewichtheber/innen eine erhöhte Knochendichte aufweisen. Der positive Effekt tritt vor allem auf, wenn eine regelmäßig ausgeübte körperliche Aktivität bereits im Kindes- und jungen Erwachsenenalter ausgeübt wird. (Suttorp *et al.*, 2016)

Die allgemeine Empfehlung, um den Eintritt der Osteoporose zu verhindern, lautet sich dreimal die Woche für 30 Minuten sportlich zu betätigen, obwohl Sport ab dem Erwachsenenalter zu keiner erhöhten Knochendichte führt. Die Empfehlung resultiert vielmehr aus dem damit verbundenen Muskelaufbau und der reduzierten Sturzneigung. (Gregg *et al.*, 1998) Ein weiterer Grund, bis ins hohe Alter körperliche Aktivität zu fördern, beruht auf dem verlangsamten Abbau kognitiver Leistungsfähigkeit, die wiederum für eine Sturzprophylaxe entscheidend ist. (Suttorp *et al.*, 2020)

### **Arzneimittleinnahme**

Es existiert eine Vielzahl an Wirkstoffen, die mit einem negativen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel assoziiert sind. In diesem Zusammenhang zählen Glukokortikoide zu den häufigsten Auslösern der medikamentös bedingten Osteoporose. Allerdings muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass Glukokortikoide für die Therapie zahlreicher Pathologien eingesetzt werden, die selbst Auslöser einer Osteoporose sein können.

Daher ist es bei Patienten und Patientinnen mit chronisch inflammatorischen Erkrankungen oft nicht zu klären, ob nun die Therapie oder die Grunderkrankung Auslöser einer sekundären Osteoporose ist. (Cosman *et al.*, 2014)

Eine Überdosierung von Schilddrüsenhormonen führt durch gesteigerte Remodeling-Aktivität zu einem rascheren Knochenabbau und ist daher ebenso ein medikamentöser Risikofaktor (Vestergaard and Mosekilde, 2003).

Antikonvulsiva führen zu einer gesteigerten Aktivität von Cytochrom P450 und verursachen dadurch einen rascheren Abbau von Calcitriol. Daher weisen Epileptiker oft einen gleichzeitigen Vitamin D- Mangel auf, der wiederum negative Folgen auf den Knochenstoffwechsel hat. Transplantationspatienten und Patientinnen sind besonders prädisponiert, da sie häufig von einem chronischen Leber- oder Nierenversagen begleitet wurden und Immunsuppressiva den Knochenabbau beschleunigen (Suttorp *et al.*, 2020).

Protonenpumpenhemmer sind in der Gesellschaft weit verbreitet und werden oft auch ohne Indikation als Dauertherapie verschrieben. In Beobachtungsstudien lässt sich jedoch bei einer Einnahme über fünf Jahre ein erhöhtes Frakturrisiko nachweisen (Nassar and Richter, 2018).

Aromatasehemmer inhibieren die Bildung von Östrogenen aus Androgenen und senken somit den postmenopausalen Östrogenspiegel. Diese Substanzgruppe wird zur Therapie des Mammakarzinoms eingesetzt und führt gleich wie die Anti-Androgen- Therapie während eines Prostatakarzinoms zu einer verminderten Knochendichte mit erhöhtem Frakturrisiko (Perez *et al.*, 2006).

Es gibt eine Vielzahl weiterer Wirkstoffe, die Einfluss auf Frakturrisiko und Knochendichte haben, daher sollte bei Verdacht auf Osteoporose eine ausführliche Medikamentenanamnese erfolgen.

### **Zigarettenkonsum**

Rauchen führt über verschiedene direkte und indirekte Maßnahmen zu einer verminderten Knochendichte und einem erhöhten Frakturrisiko. Hierbei spielen die Dosis und der Zeitraum der Exposition eine große Rolle. Je länger und öfter geraucht wurde, desto stärker ist der negative Effekt auf Knochendichte und Frakturrisiko (Ward and Klesges, 2001).

Chronische Raucher weisen einen verminderten Calcitriol-Spiegel auf, da der Metabolismus beschleunigt abläuft. Die Folge ist eine verminderte intestinale Kalziumaufnahme.

Durch verschiedene Ansatzpunkte im Östrogenstoffwechsel bewirkt chronischer Zigarettenkonsum einen Mangel am weiblichen Sexualhormon und bewirkt einen 1 bis 2 Jahre früheren Eintritt der Menopause. Ebenso wurden bereits zahlreiche direkte Effekte auf Knochenzellen beschrieben. Dazu zählen vor allem eine verminderte Osteoblasten-Proliferation, als auch eine Verminderung von Osteoprotegerin Freisetzung bei gleichzeitig erhöhter RANK Freisetzung aus den Osteozyten. (Yoon, Maalouf and Sakhaee, 2012; Suttorp *et al.*, 2020).

### **1.4.5 Diagnostik**

Osteoporose ist eine Erkrankung mit schleichendem Verlauf, die oft erst durch die Erstfraktur erkannt wird. Der Diagnosezeitpunkt ist für den Therapieerfolg jedoch von großer Bedeutung.

Bei Auftreten einer Fraktur an typischen Lokalisationen, wie zum Beispiel am distalen Radius, am Wirbelkörper oder am Schenkelhals ohne adäquates Trauma kann die Diagnose einer Osteoporose bereits ohne weitere Tests sichergestellt werden. Die präklinische Diagnose vor Auftreten einer Fraktur erweist sich als viel schwieriger, da die meisten Symptome wie Schmerzen sehr unspezifisch sind, oder durch Wirbeleinbrüche abnehmende Körpergröße kaum wahrgenommen werden. Hierbei ist es wichtig auf Risikogruppen und Risikofaktoren zu achten und bei Vorliegen riskanter Konstellationen eine Basisdiagnostik einzuleiten. Ebenso gilt das bei Frauen ab dem 80.- und bei Männern ab dem 70. Lebensjahr unabhängig von vorhandenen Risikofaktoren.

Zur Basisdiagnostik zählen Knochendichtemessung, konventionelles Röntgen und ein Basislabor (Braun and Müller - Wieland, 2017).

#### **1.4.5.1 Knochendichtemessung**

Zur Messung von Knochendichte haben sich mehrere nicht – invasive Methoden etabliert. Neben dem Gold- Standard der Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA), gibt es noch die periphere quantitative Computertomographie (pQCT), die quantitative Computertomographie (QCT) sowie verschiedene Ultraschallverfahren.

Prinzipiell kann die Messung jeglicher Skelettabschnitte über DXA – Messung erfolgen, jedoch haben in der Routine vor allem Hüfte und Wirbelkörper eine klinische Bedeutung. (Cosman *et al.*, 2015)

Im Grund basiert die DXA – Messung auf zwei niedrig dosierten Röntgenstrahlen, wobei ein Strahl für die Beurteilung der Knochen und der andere zur Beurteilung von Weichteilen dient. Je höher der Mineralgehalt eines Knochens, desto höher ist die Absorptionsrate und desto niedriger ist die auf der anderen Seite austretende und gemessene Strahlung. Anschließend wird die Knochenmasse durch die ausgemessene Knochenfläche geteilt, wodurch sich die Einheit  $\text{g}/\text{cm}^2$  herleiten lässt. Die Schwäche dieser Methode liegt darin, dass nur die Fläche und nicht die Tiefe berücksichtigt wird (Berger, 2002).

Die Messwerte werden in Folge in Relation zu Vergleichswerten gesetzt, wodurch sich T- bzw. Z- Scores ergeben.

**T-Score:** Vergleich mit 20 – 30-jähriger, gleichgeschlechtlicher Population derselben Ethnie. Der Wert Null entspricht hierbei den Mittelwert und der T- Score gibt die Anzahl der Standardabweichungen an, die von diesem Wert abweichen (T-Score von -2 SD, entspricht einem Wert der zwei Standardabweichungen unter dem Mittelwert liegt).

**Z-Score:** Vergleich mit Population gleichen Geschlechts und gleichen Alters.

Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte, Schenkelhals und distaler Radius sind typische Messstellen, wobei der niedrigste Wert herangezogen wird. Befindet sich der T- Score bei unter -2.5 SD ist radiologisch eine Osteoporose nachgewiesen worden. Bei einem T – Score von -1 bis -2,5 handelt es sich um die Vorstufe, die Osteopenie. Liegt der T – Score bei -2,5 SD oder sogar darunter, bei gleichzeitigem Vorliegen von mindestens einer osteoporotischen Fraktur, liegt eine schwerwiegende beziehungsweise eine manifeste Osteoporose vor (Kanis, 2007).

*Tabelle 1: Klassifikation der Osteoporose*

*Quelle: (Kanis, 2007)*

<b>Klassifikation</b>	<b>T – Score</b>
Normal	-1.0 und darüber
Osteopenie	-1.0 bis - 2.5
Osteoporose	-2.5 und darunter
Schwere (manifeste) Osteoporose	-2.5 bis darunter und zusätzlich eine oder mehrere osteoporotische Frakturen

Der Großteil der Frakturen (knapp über 50 %) ereignet sich jedoch nicht im osteoporotischen Stadium, sondern während der Osteopenie. Darin zeigt sich auch die Wichtigkeit sich nicht nur auf den BMD – Wert zu verlassen, sondern das Frakturrisiko in seiner Gesamtheit zu betrachten. (Cranney *et al.*, 2007).

Um dieses Risiko möglichst konkret darzustellen, wurden mehrere Algorithmen entwickelt, die anhand der Knochendichte und Bewertung vorhandener Risikofaktoren, die Wahrscheinlichkeit einer Fraktur möglichst genau voraussagen. Der bekannteste Algorithmus ist der FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) und beinhaltet folgende Risikofaktoren: Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, Frakturanamnese, Hüftfraktur in der Familienanamnese, rheumatoide Arthritis, Einnahme von Glukokortikoiden, andere sekundäre Ursachen und die Knochendichte des Schenkelhalses.

Nach Auswertung der Risikofaktoren wird als Endergebnis die 10 – Jahres Prognose einer schwerwiegenden osteoporotischen Fraktur errechnet (Kanis, 2007).

Leitlinien sind sich einig, dass bei einem ausreichend hoch errechnetem Risiko, die Diagnose Osteoporose auch ohne abgelaufene Frakturen oder erniedrigter Knochendichte gestellt werden kann und eine therapeutische Intervention erfolgen sollte. In den USA gelten eine 10 – Jahres Fraktur – Wahrscheinlichkeit von  $\geq 20\%$  oder eine 10 – Jahres Hüftfraktur Wahrscheinlichkeit von  $\geq 3\%$  als Indikation für eine Therapieeinleitung (Siris *et al.*, 2014). Trotz der hohen Verbreitung und der schwerwiegenden Bedeutung, wird kein generelles Screening empfohlen. Dennoch wird für Personengruppen mit erhöhtem Risikoprofil eine Basisdiagnostik empfohlen. Dazu zählen Anamnese, klinischer Befund, DXA – Knochendichtemessung, ein Basislabor sowie eine Bildgebung der Wirbelsäule, um eventuelle Degenerationen zu beurteilen. Die DVO – Leitlinien empfehlen bei einer 10 - Jahres Fraktur – Prognose von 20 % die Durchführung einer Basisdiagnostik (*DVO-LEITLINIE 2017*, 2017).

#### **1.4.5.2 Bildgebung der Wirbelsäule**

Während der Knochendichtemessung können über DXA laterale Aufnahmen der Lenden- und Brustwirbelsäule festgehalten werden. Da dieser Prozess gleichzeitig mit der Knochendichtemessung erfolgt, kommt es zur Einsparung von Zeit und Strahlung für den Patienten, sowie zur Einsparung von Kosten für das Gesundheitssystem. Diese Technik heißt Vertebral Fracture Assessment (VFA) und eignet sich trotz geringerer Genauigkeit im Vergleich zum Röntgen, ausgezeichnet zum Screening.

Die Schwierigkeit bei der Diagnose von Wirbelkörperbrüchen liegt darin, dass ein Großteil der Verläufe asymptomatisch ablaufen. Da trotz fehlender Beschwerden dieselben klinischen Konsequenzen auftreten und Schätzungen zufolge 10 bis 20 % der Bevölkerung betroffen sind, wurden klare Empfehlungen für ein Screening definiert. Frauen ab dem 65.- und Männer ab dem 70. Lebensjahr sollen sich bei einem T- Score an Wirbelsäule, Hüfte oder Schenkelhals unter -1,5, einer vertebrealen Bildgebung unterziehen. Bei Frauen ab dem 70. und Männern ab dem 80. Lebensjahr reicht ein T – Score unter -1,0, um der Indikation gerecht zu werden.

Für jüngere Patienten und Patientinnen gilt die Empfehlung bei abgelaufenen osteoporotischen Frakturen, abnehmender Körpergröße oder Langzeiteinnahme von Glukokortikoiden (Cosman *et al.*, 2014).

## **Labordiagnostik**

Für die Osteoporose gibt es klare Empfehlungen, welche Labortwerte nötig sind, um andere Differentialdiagnosen auszuschließen.

Zu diesen zählen: Blutbild, Serum Kalzium und Phosphat, BSG/CRP, Proteinelektrophorese, Kreatinin – Clearance, alkalische Phosphatase, Gamma – GT und TSH. In speziellen Situationen kann die Überprüfung von Testosteron, Calcitriol und Knochenresorptionsmarker sinnvoll sein (Suttorp *et al.*, 2020).

## **Knochenbiopsie**

Die Beurteilung von biochemischen Markern und Knochendichtemessungen haben die Notwendigkeit einer Biopsie abgelöst. Insofern findet diese Untersuchungsform in der Primärdiagnostik keinen Platz. Verwendung findet die Biopsie vor allem bei untypischen Verläufen, der Diagnose von Störungen des Mineral- und Knochenhaushaltes durch chronische Nierenerkrankungen und in der klinischen Forschung von Osteoporose-Medikamenten (Malluche, Mawad and Monier-Faugere, 2007).

## **Biochemische Marker**

Remodeling ist ein lebenslanger Prozess, bei dem Knochengewebe kontinuierlich ab- und anschließend wiederaufgebaut wird, um geschädigte oder veraltete Knochensubstanz auszutauschen. Diese ständig ablaufenden Formations- und Resorptionsprozesse können durch biochemische Marker widerspiegelt werden. Zu den Resorptionsmarkern zählen das C-terminale Telopeptid des Typ I Kollagens aus dem Serum und das N – Telopeptid aus dem Harn. Zu den Formationsmarkern zählt vor allem das N-terminale Propeptid des Typ I-Prokollagens. Diese Laborwerte spiegeln die gesamte Remodeling-Rate zu einem gewissen Zeitpunkt ab und liefern wertvolle Informationen zum Frakturrisiko und dem Ausmaß des Knochenabbaus. Diese Werte liefern zwar keine Information über zukünftige Ereignisse, jedoch rechtfertigt eine hohe nachgewiesene Resorptionsrate eine Therapieeinleitung trotz ausreichend hoher Knochendichte. Die Hauptverwendung dieser Marker liegt jedoch in der Beurteilung des Therapieerfolges von antiresorptiven Wirkstoffen. Besonders geeignet ist die Therapiekontrolle von Denosumab, Bisphosphonaten, Östrogenen, Parathormon und Teriparatid (Vasikaran *et al.*, 2011).

### **1.4.6 Nicht - medikamentöse Behandlung der Osteoporose**

Die Therapie einer Osteoporose beruht neben der pharmakologischen Intervention auf einer Änderung des Lebensstils. Eine ausreichende Calcium- und Vitamin D-Einnahme, körperliches Training, Verzicht auf Rauchen und Alkohol sowie Sturzprophylaxe sind eine Reihe von Maßnahmen, die nachweislich dem Knochenabbau entgegenwirken. Außerdem sollten Risikofaktoren, wie zum Beispiel eine Glukokortikoid-Therapie, ausgeforscht und wenn möglich eliminiert werden.

#### **Kalzium und Vitamin D**

Um einen Knochenabbau durch Kalziummangel zu verhindern, muss eine ausreichend hohe Zufuhr durch die Ernährung sichergestellt werden. Aktuelle Leitlinien empfehlen eine tägliche Zufuhr von 1000 mg pro Tag für Männer ab dem 50. Lebensjahr und 1200 mg pro Tag für postmenopausale Frauen und Männer ab dem 70. Lebensjahr (Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, 2011). Im Optimalfall sollte die Zufuhr über die Nahrung erfolgen, da die gewünschte Dosis bei den meisten Menschen jedoch nicht erreicht wird, soll die Differenz über Supplemente kompensiert werden. Lebensmittel mit besonders hohem Kalziumanteil sind Molkereiprodukte wie Milch, Käse und Joghurt, Pflanzenmilch (Soja, Mandel, Reis) und mit Kalzium angereicherte Speisen wie Kekse, Getränke und Zerealien (Suttorp *et al.*, 2020).

Kalziumpräparate sollten pro Einnahme die Dosis von 600 mg nicht überschreiten, da höhere Mengen die Aufnahmekapazitäten des Darms überschreiten würden. Mehrere klinische Studien konnten als Folge einer Kalzium- und Vitamin D- Therapie eine 20 bis 30 prozentige Reduktion des Frakturrisikos nachweisen. Daher zählen eine Kalzium- und Vitamin D-Versorgung zur Basistherapie, unabhängig davon, ob eine weitere pharmakologische Maßnahme ergriffen wird oder nicht. Die Nebenwirkungen durch tägliche Kalziumeinnahme sind gering und beschränken sich auf gelegentliches Aufstoßen, Obstipation sowie epigastrische Schmerzen. Bei bekanntem Nierensteinleiden ist der Kalziumspiegel aus einem 24- Stundenharn zu bestimmen, um eine exazerbierte Hyperkalzurie zu vermeiden. Gegenstand der Diskussion ist eine eventuelle Assoziation zwischen erhöhter Kalzium- Zufuhr und kardiovaskulären Erkrankungen und deren signifikanter Zusammenhang im Rahmen der Osteoporose-Therapie (Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, 2011; Suttorp *et al.*, 2020).

Vitamin D wird unter dem Einfluss von UV B aus dem Sonnenlicht in der Haut synthetisiert oder über die Ernährung aufgenommen. Ein ausreichend hoher Wirkspiegel ist für die intestinale Kalziumaufnahme und einen physiologischen Knochenstoffwechsel von großer Bedeutung. Da in den meisten Fällen jedoch eine unzureichende Zufuhr über die Ernährung erfolgt und Sonnenexposition durch schützende Cremes, Wintermonate oder meidendes Verhalten ebenso unzureichend ist, kann ein Serum-Vitamin D- Spiegel von mindestens 30 ng/ml meist nicht erreicht werden.

Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine tägliche Zufuhr von 800 – 1000 IE als Basistherapie für Osteoporose und zur Frakturprophylaxe. Bei höherem Alter und bei chronischen Erkrankungen werden Dosierungen über 1000 IE empfohlen. Im Falle einer manifesten Osteoporose oder erhöhtem Risiko werden sogar Dosierungen zwischen 1000 und 2000 IE angestrebt. Da die sichere Dosis bei über 4000 IE liegt, stellen all diese Werte kein Risiko für Nebenwirkungen dar. Liegt ein manifester Vitamin D- Mangel vor, erfolgt der Ausgleich über eine ein- bis dreitägige Auffüllung des Depots mit 20.000 IE pro Tag, mit anschließender Umstellung auf eine Erhaltungsdosis (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2005).

### **Andere Nährstoffe**

Kommt es im Rahmen einer Zöliakie zu einer Atrophie der Dünndarmschleimhaut, reduziert sich die Resorptionskapazität wichtiger Nährstoffe unter anderem von Kalzium. Folglich führt eine strikt glutenfreie Ernährung zu einer Regeneration der Dünndarmschleimhaut und zu einer Verbesserung der Knochendichte (Bai *et al.*, 1997).

Vitamin K<sub>2</sub> ist ein weiterer Baustein, der für die Bildung von Knochenmasse in ausreichender Menge vorhanden sein sollte. Da dieses Vitamin sowohl in zahlreichem grünem Gemüse und in Kräutern angereichert ist als auch von Darmbakterien produziert wird, kommt es nur selten zu Mangelerscheinungen. Allerdings geht eine Langzeittherapie mit Cumarinen mit einem gestörten Vitamin K<sub>2</sub>- Metabolismus einher und ist daher mit erniedrigter Knochenmasse assoziiert (Suttorp *et al.*, 2020).

Exzessiver Alkoholkonsum führt über vielseitige Mechanismen zu einer verminderten Knochenqualität und sollte daher bei Osteoporose oder erhöhtem Risiko daran zu erkranken vermieden werden. Unverhältnismäßiger Genuss von Alkohol geht mit einem erhöhten Sturzrisiko, Kalziummangel und Leberversagen mit folgendem Vitamin D- Mangel einher (Kanis *et al.*, 2005).

Ebenso hat Koffein, laut einer Studie aus 2006, einen negativen Einfluss auf die Knochendichte. Das Ergebnis war eine signifikante Verminderung der Knochendichte bei einem Konsum von vier oder mehr Tassen Kaffee pro Tag. Da diese Ergebnisse jedoch noch kontrovers diskutiert werden, gibt es keine offiziellen Empfehlungen (Hallström *et al.*, 2006). Eine ähnliche Diskussion aufgrund mehrerer Studien findet beim Cola- Konsum statt. Hier gilt ein erhöhter Konsum als mögliche Ursache für einen Knochenabbau. Verantwortlich ist hier jedoch nicht das Koffein, sondern der hohe Phosphatgehalt (Tucker *et al.*, 2006). Im Rahmen chronischer Erkrankungen wie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Zöliakie, Malnutrition und Alkoholismus ist auf einen ausreichend hohen Magnesiumspiegel zu achten (Suttorp *et al.*, 2020). An Osteoporose Erkrankte sind meist mangelernährt, daher führt eine proteinreiche Ernährung zu einer Reduktion der Hüftfrakturen. Allerdings steigt dadurch auch die Kalziumausscheidung durch die Niere, die jedoch durch erhöhte Einnahme ausgeglichen werden kann (Schürch *et al.*, 1998).

### **Körperliche Bewegung und Sturzprophylaxe**

Ausreichende körperliche Aktivität bei Kindern und jungen Erwachsenen führt zu einer höheren Spitzenknochenmasse und wirkt somit präventiv gegen Osteoporose. Außerdem ist sportliche Betätigung ein elementarer Teil der Basistherapie, da Muskelkraft einen direkten Einfluss auf die Knochendichte hat (Rizzoli *et al.*, 2010). Der Knochen passt sich seiner Funktion an und daher ist ein steigender Muskeltonus mit einer Verformung des Knochens verbunden. Diese Verformung ist für das Skelett ein wesentlicher Reiz, sich den wachsenden Kräften anzupassen. Der direkte Effekt zeigt sich besonders beim Abbau von Muskulatur. Nach längerer Immobilisation oder Bettlägerigkeit atrophiert die Muskulatur und die Verformung des Knochens nimmt ab. Die Folge ist ein Verlust der Knochenmasse in den betroffenen Arealen. Dieser Effekt zeigt sich vor allem bei kompletten Lähmungen, wo als Folge über 60 % der Knochenmasse abgebaut werden (Suttorp *et al.*, 2020). Im Gegensatz dazu weisen Sportler und Sportlerinnen mit hoher Muskelkraft eine verstärkte Knochendichte auf. Bei sportlicher Betätigung im Ausmaß von drei mal 30 Minuten pro Woche lässt sich das Frakturrisiko bei älteren Frauen bereits signifikant senken (4,8 statt 10,9 Prozent) (Kemmler, Häberle and Von Stengel, 2013). Abgesehen vom verlangsamten Knochenabbau bei älteren Generationen führt Training zu einem verbesserten Gleichgewichtssinn, verstärkter Muskulatur und schlussendlich zu einem verminderten Sturzrisiko (Kelley, Kelley and Tran, 2002).

## **Reduktion von Risikofaktoren**

Ein häufig übersprungener Baustein der Basistherapie ist die Reduktion von Risikofaktoren. Entscheidend ist hierbei eine ausführliche und vielseitige Anamnese, um mögliche Risiken zu identifizieren. Nach einer ausführlichen Medikamentenanamnese sollte der tatsächliche Bedarf und die nötige Dosis reevaluiert und wenn möglich reduziert werden. Bei bestehender Glukokortikoidtherapie sollte diese nur bei dringender Indikation und in möglichst niedriger Dosis fortgesetzt werden. Besondere Aufmerksamkeit sollte auch eine bestehende Schilddrüsenhormontherapie bekommen, da eine iatrogen induzierte Hyperthyreose ebenso zu einem gesteigertem Knochenabbau führt (Vestergaard and Mosekilde, 2003; Cosman *et al.*, 2014). Im Allgemeinen gilt es bei Unsicherheit alle Wirkstoffe auf mögliche orthostatische oder sedierende Effekte zu überprüfen, um das Sturzrisiko zu minimieren. Patienten und Patientinnen sollten über die Zusammenhänge der Erkrankung mit einem Alkohol- und Nikotinkonsum aufgeklärt und zu einem Verzicht überzeugt werden (Suttorp *et al.*, 2020). Eine häufige Ursache für Stürze ist das nächtliche Harnlassen, daher sollte eine Modifikation einer möglichen Diuretikabehandlung vorgenommen werden. Allgemeinmaßnahmen wie die Entfernung von möglichen Stolperfallen, nur in rutschfestem Schuhwerk zu spazieren und für ausreichende Beleuchtung zu sorgen, müssen offen dargestellt werden. Eine mögliche Sehschwäche muss ausgeschlossen und wenn nötig korrigiert werden. Besonderer Aufmerksamkeit bedürfen neurologische Patienten, wie zum Beispiel Schlaganfall- oder Parkinson- Patientinnen, da diese ein äußerst hohes Sturzrisiko aufweisen und somit häufig auf externe Unterstützung angewiesen sind.

## 1.5 Medikamentöse Behandlung der Osteoporose

In der Einleitung wurde bereits besprochen, dass der Knochenstoffwechsel im Grunde auf zwei Prozessen basiert, Modeling und Remodeling.

Die medikamentöse Beeinflussung des Skelettes setzt daher ebenso vor allem an jenen zwei Mechanismen an, die den Auf- und Abbau des Knochens bestimmen. Da sowohl die Behandlung als auch die Entstehung der Osteoporose eng mit diesen Mechanismen verbunden sind, soll die medikamentöse Beeinflussung des Knochens anhand der im Rahmen dieser Erkrankung angewendeten Therapeutika dargestellt werden.

### 1.5.1 Indikation für medikamentöse Osteoporosetherapie

Bevor eine Therapie eingeleitet werden kann, müssen sekundäre Ursachen der Osteoporose abgeklärt und relevante Werte der Basisdiagnostik (s.o.) beurteilt werden.

Indikationen bei Patienten und Patientinnen ab dem 50. Lebensjahr sind (Sozen, Ozisik and Calik Basaran, 2017):

- Es liegen Wirbel- oder Hüftfrakturen bei erniedrigter Knochendichte vor, wobei Patienten und Patientinnen in diesem Fall unabhängig vom T- Score durch eine medikamentöse Intervention profitieren.
- Der T- Score gemessen an Schenkelhals, Hüfte oder Wirbelsäule liegt unter -2,5 SD.
- Bei postmenopausalen Frauen mit einer oder mehreren abgelaufenen Frakturen, die unabhängig von der Knochendichte auftreten.
- Die 10- Jahreswahrscheinlichkeit für eine schwere osteoporotische Fraktur liegt bei über 20 % und die 10- Jahreswahrscheinlichkeit für eine Hüftfraktur bei über 3 %.

Die DVO- Leitlinien aus 2017 verdeutlichen anhand folgender Tabelle den Einfluss von Alter, Geschlecht und DXA- Knochendichte auf die Therapieindikation (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Indikation für Therapie nach Alter, Geschlecht und Knochendichte  
Quelle: (DVO-LEITLINIE 2017, 2017)

Lebensalter		T- Score				
Frau	Mann	-2,0 bis - 2,5	-2,5 bis - 3,0	3,0 bis - 3,5	3,5 bis - 4,0	< -4, 0
50 -60	60-70	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60-65	70-75	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65-70	75-80	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70-75	80-85	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
>75	>85	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

In den Leitlinien lassen sich zahlreiche Risikofaktoren nachlesen, die eine Therapie schon bei höheren Knochendichtewerten erlauben. Zu diesen Risikofaktoren zählen beispielsweise eine tägliche orale Einnahme von Glukokortikoiden, Diabetes mellitus I, drei niedrigtraumatische Frakturen in den letzten 10 Jahren, Rheumatoide Arthritis, Herzinsuffizienz, Zöliakie und zahlreiche weitere Erkrankungen (*DVO-LEITLINIE 2017*, 2017).

### **1.5.2 Wirkstoffe in der Osteoporosetherapie**

Die Substanzgruppen in der therapeutischen Behandlung der Osteoporose lassen sich durch zwei Wirkprinzipien unterscheiden. Der Großteil der zur Verfügung stehenden Wirkstoffe vermindert die Resorptionsrate des Knochens und diese werden als Antiresorptiva bezeichnet. Zu den Antiresorptiva zählen Östrogene, Bisphosphonate, selektive Östrogenrezeptor – Modulatoren, RANK – Ligand Inhibitoren, Strontiumranelat und Denosumab. Antiresorptiva führen zu einer dickeren Kortikalis und stärken somit den Knochen, jedoch kann keine Steigerung der Formation eingeleitet werden. Nur das Knochenanabolika- Parathormon ist in der Lage die Formationsrate positiv zu beeinflussen und dadurch die gestörte Mikroarchitektur zu regenerieren (Sozen, Ozisik and Calik Basaran, 2017).

Zahlreiche randomisierte klinische Studien mit dem klinischen Endpunkt Fraktur konnten für folgende Wirkstoffe eine signifikante Risikoreduktion nachweisen (Suttorp *et al.*, 2020).

- **Postmenopausale Frauen:** Alendronat, Bazedoxifen, Denosumab, Ibandronat, Östrogene, Teriparatid, Raloxifen, Risedronat, Strontiumranelat, Zoledronat
- **Männer:** Alendronat, Risedronat, Strontiumranelat, Zoledronat, Denosumab, Teriparatid

All diese Wirkstoffe senken das generelle Frakturrisiko und vermindern das Auftreten von Wirbelfrakturen. Jedoch sind nur Alendronat, Zoledronat, Risedronat, Denosumab und Strontiumranelat zur Prävention von Hüftfrakturen geeignet (Barrionuevo *et al.*, 2019). Diese Unterscheidung ist von hoher Bedeutung, da Hüftfrakturen im Vergleich zu anderen Frakturen mit einer kritischeren Morbidität und Mortalität einhergehen. Außerdem führen Hüftfrakturen zu größeren Belastungen im Gesundheitssystem (Sozen, Ozisik and Calik Basaran, 2017). Die Knochenanabolika Teriparatid und Denosumab weisen in Studien die höchste Effektivität auf, jedoch gibt es nur wenige vergleichbare Studien und die umständliche Applikation von Teriparatid führt aufgrund mangelnder Adhärenz zu schlechteren Resultaten (Crandall *et al.*, 2014).

## 1.5.3 Antiresorptive Wirkstoffe

### 1.5.3.1 Östrogene

Bereits bei der Beschreibung der pathophysiologischen Aspekte der Osteoporose wurde die protektive Wirkung von Östrogenen auf das Skelett beschrieben. Zahlreiche Studien konnten belegen, dass der Einfluss von Östrogenen jeglicher Art zu einer Abnahme der Remodeling-Rate führt und somit den Knochenabbau entschleunigt. Außerdem induziert der hormonelle Einfluss eine geringgradige Zunahme der Knochenmasse am proximalen Femur, den Wirbelkörpern und im Gesamtskelett. Die Hauptursache für die Manifestation der postmenopausalen Osteoporose ist der Hormonabfall nach Stagnation der ovariellen Funktion. Zur Hormonersatz- Therapie stehen daher orale als auch transdermale Östrogen- Gestagen- Präparate zur Verfügung, deren Wirksamkeit für das ganze Skelett nachgewiesen ist (Wells *et al.*, 2002).

Hormonersatztherapie senkt das Frakturrisiko der Hüfte und Wirbelkörper um 34 % und das klinische Frakturrisiko um 24 %. Den größten Effekt erreichen Frauen, die vor dem 60. Lebensjahr mit der Behandlung beginnen und langfristig fortsetzen, wobei auch in höherem Alter Knochenverlust verhindert wird (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002). Der schützende Effekt auf die Knochendichte nimmt nach Absetzen der Therapie innerhalb von 10 Jahren wieder ab (Yates *et al.*, 2004). Die groß angelegte WHI – Studie mit über 16.000 Personen lieferte auch zahlreiche Erkenntnisse über die systemischen Auswirkungen einer Hormonersatztherapie. Eine Östrogen- Gestagen Kombination erhöht das Risiko für:

- Myokardinfarkte um 29 %
- Schlaganfälle um 40 %
- Thromboembolien um 100 %
- invasiven Brustkrebs um 26 %

Allerdings wurde das Risiko für Kolonkarzinome um 37 % gesenkt (de Villiers *et al.*, 2013; Suttorp *et al.*, 2020). Diese Kennzahlen gelten jedoch nur für eine Östrogen- Gestagen- Kombinationstherapie und nicht für eine Östrogen- Monotherapie. Bei der Monotherapie kommt es zwar trotzdem in selbem Ausmaß zu Schlaganfällen und thromboembolischen Geschehen, dennoch besteht kein erhöhtes Auftreten für Herzinfarkte oder Mammakarzinome.

Aufgrund der zahlreichen systemischen Auswirkungen gilt bei vielen Leitlinien Östrogen nicht mehr als First-Line-Therapie.

Generell sollten Frauen ab dem 60. Lebensjahr auf andere Substanzen zugreifen und bei früherem Behandlungsbeginn sollte ab dem 60. Lebensjahr ebenso eine Umstellung in Erwägung gezogen werden. Bei früherem Therapiebeginn, Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Alternativen kann nach Risikoabwägung eine Hormontherapie eingeleitet werden (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002).

Im Knochengewebe lassen sich auf Osteoblasten  $\alpha$ - und  $\beta$ - Östrogenrezeptoren nachweisen, wobei nur der  $\alpha$ - Östrogenrezeptor für die protektive Funktion verantwortlich ist. Der Einfluss von Östrogen bewirkt die vermehrte Produktion von Osteoprotegerin, vermehrte Suppression von zahlreichen Zytokinen und der Osteokalzinsynthese. All diese Effekte führen zu einer verminderten Knochenresorption. Zusätzlich gibt es Hinweise auf einen direkten Einfluss auf Osteoklasten (Väänänen and Härkönen, 1996).

In Zukunft könnten sich die Richtlinien jedoch ändern, da die Anwendung der Hormontherapie mit einer sogenannten Ultra-low-Dosis steigende Beliebtheit gewinnt. In diesem Fall wird nur eine halbe oder sogar nur ein Viertel der Standarddosis verschrieben, mit dem Ziel den Knochenabbau zu reduzieren bei gleichzeitiger Vermeidung der langfristigen Nebenwirkungen. Eine groß angelegte, placebo-kontrollierte Studie demonstrierte, dass eine so geringe Dosierung den Knochenabbau verlangsamt und zusätzlich Symptomen der Menopause entgegenwirkt (Lindsay, 2002).

### **1.5.3.2 Selektive Östrogen-Rezeptormodulatoren (SERMs)**

Es werden zwei verschiedene Wirkstoffe bei postmenopausalen Frauen eingesetzt: Raloxifen und Tamoxifen. Beide Substanzen unterscheiden sich in der chemischen Struktur, und von Östrogen durch eine fehlende Steroidstruktur. Je nach Zielgewebe interagieren diese Substanzen als Agonisten oder Antagonisten mit den Östrogenrezeptoren. Während diese Medikamente ursprünglich zur Behandlung und Prävention des Mammakarzinoms zugelassen wurden, etablierte sich Raloxifen zusätzlich zur Osteoporosetherapie.

Im Gegensatz zu Raloxifen findet Tamoxifen keine Anwendung in der Osteoporosetherapie, da der Gebrauch mit dem vermehrten Auftreten von Endometriumkarzinomen, Schlaganfällen, Lungenembolien, Katarakten und Thrombosen assoziiert ist. ('Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.', 1998).

Raloxifen ist ein weltweit zugelassener Wirkstoff zur Prävention und Behandlung von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. Unter Therapie kommt es zu einer erhöhten Knochendichte und einem verminderten Knochenumsatz. Die Folge ist eine um 30 bis 50 % verminderte Wahrscheinlichkeit, eine Wirbelfraktur zu erleiden. Allerdings gibt es keinen Hinweis auf Effekte auf nicht vertebrale Abschnitte. In der Behandlung eines Mammakarzinoms weist Raloxifen dieselbe Effektivität auf wie Tamoxifen, jedoch mit einem signifikant geringeren Risiko für endometriale Hyperplasie, thromboembolische Geschehen und dem Auftreten eines Katarakts. Weitere systemische Effekte von Raloxifen sind vermehrtes Auftreten von Hitzewallungen, senkt aber auch das Lipidprofil und Fibrinogen (Grady *et al.*, 2004; Vogel, 2006).

Ein neuerer selektiver Östrogen-Rezeptormodulator der dritten Generation, Bazedoxifen, zeigt ebenso einen Zuwachs an Knochendichte am Wirbelkörper und am Femur, bei gleichzeitigem geringen Nebenwirkungsprofil. Außerdem zeigen sich keine Hinweise auf maligne Entwicklungen in der Brust oder dem Endometrium (Miller *et al.*, 2008).

Ein neuer Therapieansatz ist es, Bazedoxifen mit einem konjugierten Östrogen gemeinsam zu applizieren. Die Kombination ermöglicht es, postmenopausalen Symptomen und Knochenabbau durch Östrogenabfall entgegenzuwirken. Da Bazedoxifen die Gebärmutter Schleimhaut und das Brustgewebe vor dem Östrogeneinfluss schützt, kann auf Gestagene und die damit verbundenen Nebenwirkungen verzichtet werden (Lobo *et al.*, 2009).

### 1.5.3.3 Bisphosphonate

Bisphosphonate ist die weltweit am häufigsten verwendete Substanzgruppe in der Behandlung von Osteoporose. Die wichtigsten Wirkstoffe sind Alendronat, Risedronat, Etidronat, Ibandronat und Zoledronat. Diese werden als First-line Therapie bei postmenopausalen Frauen, bei Männern und bei glukokortikoidinduzierter Osteoporose eingesetzt. (Barrionuevo *et al.*, 2019).

**Alendronat** führt zu einer Erhöhung der Knochenmasse um bis zu 8 % an der Wirbelsäule und um bis zu 6 % im proximalen Femur. Bei einer zweijährigen Einnahme von 5 mg/d und weiteren 10 mg/d für die folgenden neun Monate senkt sich das Risiko für erneute Wirbelbrüche und proximale Femurfrakturen um 50 %. Das Auftreten von multiplen vertebrealen Frakturen reduziert sich sogar um 90 % und nach bereits 12 monatiger Einnahme von 10 mg/d reduziert sich das Frakturrisiko für alle nicht vertebrealen Frakturen (Prinsloo and Hosking, 2006). Für Alendronat gibt es sogar Studien, die auch nach einer zehnjährigen Behandlung eine hohe Wirksamkeit in Bezug auf die Knochenstärke aufweisen, bei gleichzeitiger guter Verträglichkeit und geringen Nebenwirkungen (Barrionuevo *et al.*, 2019).

Auswirkungen über diesen Zeitraum hinaus konnten noch nicht mit Sicherheit beschrieben werden, daher ist eine Langzeitanwendung nur unter strengen Indikationen empfohlen. Nach dem Absetzen kommt es zwar zu einem geringgradigen Abfall der Knochenmasse, dennoch ist nach einer Therapiedauer von vier bis fünf Jahren eine Behandlungspause im Ausmaß von 1 bis 2 Jahren empfohlen (Sozen, Ozisik and Calik Basaran, 2017) .

Um die Compliance der Patienten und Patientinnen zu erhöhen, wurden Studien durchgeführt, in denen eine tägliche Einnahme von 10 mg pro Tag mit der wöchentlich einmaligen Einnahme von 70mg verglichen wurden. Bezüglich der therapeutischen Auswirkungen auf Knochendichte und Knochenstoffwechsel zeigte sich bei der einmal wöchentlichen Einnahme ein äquivalenter Effekt, bei gleichzeitigem geringeren Auftreten von Nebenwirkungen (Simon *et al.*, 2002). Aufgrund der schlechten gastrointestinalen Resorbierbarkeit von unter 1 % bei gleichzeitiger Einnahme von Speisen wird die Einnahme dreißig Minuten vor dem Frühstück oder abends bei ausreichender Nüchternheit mit ausreichend Wasser empfohlen (Suttorp *et al.*, 2020).

Bei **Risedronat** handelt es sich um ein Pyridinylbisphosphonat, das über dieselben Mechanismen das Auftreten von vertebrealen und non-vertebrealen Frakturen um 40 % reduziert. Auch hier gilt es, dass eine einmalige wöchentliche Verabreichung zum selben Effekt wie eine tägliche Einnahme führt. Allerdings gibt es auch die Möglichkeit einer Monatstherapie. Hier werden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen 75mg Präparate eingenommen und im monatlichen Intervall wiederholt. Der Wirkstoff findet bei den gleichen Indikationen wie Alendronat seinen Gebrauch und soll laut Empfehlungen nach einer siebenjährigen Behandlung für ein Jahr pausiert werden (Eastell *et al.*, 2000). Risedronat ist das einzige orale Bisphosphonat, das unabhängig von den Mahlzeiten aufgenommen werden kann und ist somit der einzige Vertreter dessen Einnahmezeitpunkt variabel gestaltet werden kann (Suttorp *et al.*, 2020).

**Ibandronat** ist ein stickstoffhaltiger Vertreter, der sowohl oral als auch intravenös als Bolus verabreicht werden kann und gezielt für größere therapiefreie Applikationsintervalle hergestellt wurde. In klinischen Studien reduzierte sich das Risiko für Wirbelfrakturen um 60 %, jedoch konnte kein Effekt auf nicht vertebrale Frakturen erzielt werden. Erst bei schwerwiegender Manifestation führte die Applikation zu einem Effekt außerhalb der Wirbelkörper. Hinsichtlich der Intervalle erwies sich, dass die Einnahme von 150 mg oral pro Monat oder 3mg intravenös pro Quartal dem Knochenschwund erfolgreicher entgegenwirkte als eine äquivalente tägliche Verabreichung. Der Einnahmezeitpunkt muss 60 Minuten vor der Nahrungsaufnahme erfolgen (Chesnut *et al.*, 2004).

**Zoledronat** ist ein hoch wirksames Bisphosphonat, das vor allem durch die Anwendung auffällt. In diesem Fall wird nur einmal im Jahr eine Dosis von 5mg über eine Kurzinfusion über mindestens 15 Minuten verabreicht. Eine groß angelegte Studie mit über 7000 postmenopausalen Frauen, die über drei Jahre mit Zoledronat behandelt wurden, hebt die hohe Effektivität hervor. Das Risiko für Wirbelfrakturen sank um 70 % und für Hüftfrakturen um 41 %. Bei etwa einem Viertel der Patienten, die noch nie mit Bisphosphonaten vorbehandelt wurden, kam es zum Auftreten einer Akute-Phase Reaktion mit Fieber, Myalgien und Kopfschmerzen, die jedoch nach wenigen Tagen wieder vergingen.

Weiters wurde das Medikament innerhalb von drei Monaten nach akuten Hüftfrakturen verabreicht, mit dem Ergebnis, dass rezidivierende Frakturen und Mortalität um ein Drittel gesunken sind (Reid *et al.*, 2009).

## **Wirkmechanismus**

Bisphosphonate weisen bezüglich der chemischen und strukturellen Eigenschaften eine hohe Ähnlichkeit mit den Pyrophosphaten auf. Nach Resorption kommt es größtenteils zur Anlagerung auf der Knochenoberfläche. Auf diese Weise können sie von den resorbierenden Osteoklasten aufgenommen werden und über verschiedene Mechanismen deren Funktion hemmen. Stickstoffhaltige Vertreter interagieren zum Beispiel im Mevalonat-Stoffwechsel und hemmen die Funktion der Farnesyl- Pyrophosphat-Synthase, wodurch wichtige Proteine nicht gebildet werden können. Die Folge ist eine Apoptose-Induktion, wodurch die Osteoklasten-Funktion, die Aktivität und die Zahl vermindert werden (Suttorp *et al.*, 2020).

## **Nebenwirkungen**

Bei allen oralen Bisphosphonaten ist besondere Vorsicht geboten, da diese zur Reizung der ösophagealen Schleimhaut führt. Daher gelten Ösophagusstrikturen, Passagestörungen sowie Achalasie und die Unfähigkeit, für 30 – 60 Minuten eine aufrechte Haltung einzunehmen als Kontraindikationen. Als Gegenmaßnahme gibt es besondere Verabreichungsformen, wie zum Beispiel Alendronat als Brausetablette, bei denen die Reizung vermindert wird. Eine wichtige Anmerkung ist auch, dass trotz der Wirkung auf die Schleimhäute, in Studien kein vermehrtes Auftreten von gastrointestinalen Symptomen im Vergleich zum Placebo aufgetreten ist. Grippeähnliche Beschwerden mit muskuloskelettalen Schmerzen können gelegentlich nach intravenöser Applikation auftreten, vergehen jedoch nach wenigen Tagen. Intravenös verabreichte Bisphosphonate sind potenziell nephrotoxisch und bei einer GFR von unter 30-35 ml/min kontraindiziert. Bei vorliegendem Vitamin D-Mangel kann es zum Auftreten einer Hypokalzämie kommen, die aber bei Vitaminsubstitution korrigiert werden kann (Crandall *et al.*, 2014).

Zwei weitere Nebenwirkungen wurden die letzten Jahre verstärkt mit Bisphosphonaten assoziiert: Kieferosteonekrosen und subtrochanterische Frakturen.

Bei der Kieferosteonekrose handelt es sich um eine Komplikation, die vor allem nach zahnärztlichen Eingriffen mit Knochenexposition auftritt. Der freiliegende Knochen infiziert sich und führt zu einer Osteomyelitis mit einer pathognomischen Kieferosteonekrose. Diese Nebenwirkung tritt vor allem bei Krebspatienten und Patientinnen auf, die aufgrund von Knochenmetastasen, hochdosierte Bisphosphonate einnehmen. Allerdings gibt es zurzeit keine Hinweise, dass diese Erkrankung auch bei Patienten und Patientinnen mit Osteoporose häufiger auftritt als bei der Normalbevölkerung.

Schlussendlich hat es sich etabliert, Risikopatienten und Patientinnen nach zahnärztlichen Eingriffen mit einer prophylaktischen Antibiose zu behandeln (Reid, 2009).

Bei der zweiten Komplikation handelt es sich um eine atypische Fraktur, die subtrochanterisch oder distal der Trochanter minor lokalisiert ist. Der Bruch entsteht meist nach einem Bagatelltrauma, deutet sich aber teilweise Jahre davor durch anhaltende Schmerzen in diesem Bereich an. Mehrere Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen Therapiedauer und Frakturrisiko hin. Radiologisch ließ sich nachweisen, dass diese Brüche auf dem Boden einer periostalen Stressreaktion entstehen und in diesem Stadium durch die Verabreichung von Teriparatid nicht-operativ behandelt werden können. Dennoch ist das Gesamtrisiko schwindend klein, da bei der Behandlung von 1000 Patienten und Patientinnen über drei Jahre mit Bisphosphonaten auf 100 verhinderte Frakturen (Hüfte, Wirbelkörper und proximales Femur), 0,3 subtrochanterische Frakturen folgen. Trotz der Seltenheit handelt es sich um eine schwer heilende Fraktur und daher sollten Betroffene zu Beginn der Therapie dringend aufgeklärt werden und beim Auftreten der genannten Schmerzen sofort einen Arzt konsultieren. Zur Diagnose eignen sich Röntgen, MRT und Technetium- Knochenszintigraphie. Diese bildgebenden Verfahren können Auffälligkeiten wie eine verdickte Kortikalis oder Stressreaktionen nachweisen und sollen bei solchen Vorkommnissen auch auf dem zweiten Femur angewendet werden, da 50 % der Frakturen beidseitig auftreten. Als therapeutische Maßnahme sollte wenn möglich neben Gewichtsentlastung und einer eventuellen prophylaktischen Nagelung des Femurs auf eine antiresorptive Therapie verzichtet werden (Black *et al.*, 2010; Park-Wyllie *et al.*, 2011).

#### **1.5.3.4 Calcitonin**

In der Physiologie spielt Calcitonin eine wesentliche Rolle in der Regulierung des Kalziumstoffwechsels. Welche Rolle das in der Schilddrüse gebildete Peptidhormon auf den Knochenstoffwechsel hat, ist noch unklar, da noch keine Erkrankung des Knochens durch einen Mangel oder Überschuss an Calcitonin beschrieben wurde (Suttorp *et al.*, 2020). In den USA kommen injizierbares und nasal verabreichtes Calcitonin für die Behandlung von Mb. Paget, Hyperkalzämie und postmenopausaler Osteoporose zur Anwendung. Die Wirkung tritt durch direkte Andockung des Hormons an den Calcitonin-Rezeptor der Osteoklasten ein. Dadurch vermindert sich die Knochenresorption durch Osteoklasten und es kommt zu einem Knochenzuwachs an der Lendenwirbelsäule (Carstens and Feinblatt, 1991).

Die Verabreichung über Nasenspray hat zahlreiche Vorteile gegenüber der injizierbaren Applikation. Abgesehen von der vereinfachten Anwendung, die zu einer erhöhten Compliance führt, kommt es zu einem verminderten Auftreten von Nebenwirkungen wie Flush, Übelkeit und Erbrechen (Overgaard *et al.*, 1991).

In der Prävention von postmenopausalen Frauen zeigte sich nach zweijähriger Therapie ein Zuwachs der Knochendichte an der Wirbelsäule um 2,5 %, während die Knochendichte der Placebo-Gruppe um 5,7 % abgenommen hat. Außerhalb der vertebrealen Strukturen tritt kein Effekt ein (Overgaard *et al.*, 1989). Der größte Nutzen liegt jedoch in der analgetischen Wirkung nach osteoporotischen Frakturen. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht genau beschrieben, jedoch könnte die erhöhte Ausschüttung von Endorphinen eine Rolle spielen. Aufgrund der Tatsache, dass es effektivere Alternativen gibt, wie zum Beispiel Bisphosphonate, spielt Calcitonin keine Rolle in der First-line Therapie. Liegt jedoch nach akuten Wirbelfrakturen der Schmerz im Vordergrund, kann es aufgrund der analgetischen Wirkung zur Therapieeinleitung eingesetzt werden (Overgaard *et al.*, 1991).

Ein weiterer Grund, warum Calcitonin nur für akute Schmerzbewältigung zum Einsatz kommen sollte, ist neben dem Vorhandensein von effektiveren Alternativen ein möglicherweise erhöhtes Krebsrisiko. Untersuchungen der European-Medicines-Agency und der US-Food and Drug-Administration wiesen bei langjähriger Behandlung ein geringgradig erhöhtes Krebsrisiko auf. Beide Vereinigungen kamen zum Schluss, dass die geringgradigen Nutzen diesem Risiko nicht gerecht werden und raten daher von einem langfristigen Einsatz ab (Harold N Rosen, 2020).

### **1.5.3.5 Denosumab**

Bei Denosumab handelt es sich um einen voll-humanen monoklonalen Antikörper gegen RANKL, der die Interaktion zwischen diesem Liganden und den passenden Rezeptoren auf den Osteoklasten verhindert. Dadurch werden Entwicklung, Funktion und Lebensdauer der Osteoklasten erheblich eingeschränkt.

In einer dreijährigen randomisierten placebo-kontrollierten Studie wurde postmenopausalen Frauen mit Osteoporose alle 6 Monate 60 mg Denosumab subkutan verabreicht, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffes zu untersuchen. Das Ergebnis war eine erhöhte Knochendichte an Wirbelkörper, Hüfte und Unterarme. Die Frakturinzidenz sank an den Wirbelkörpern um 68 %, an der Hüfte um 40 % und um 20 % an non-vertebralen Strukturen (Bell and Bell, 2011).

Anschließend wurde die Studie mit folgender Konstellation um drei Jahre verlängert:

Die Placebo-Gruppe wurde auf Denosumab umgestellt und die Denosumab-Gruppe nahm weiterhin den Wirkstoff im selben Intervall ein.

Die ursprüngliche Placebo-Gruppe zeigte einen sehr raschen Wirkungseintritt, während der langfristige Effekt bei der Denosumab-Gruppe bestätigt wurde. Außerdem nahm bei der Denosumab-Gruppe die Knochendichte nach drei weiteren Jahren unter Denosumab erneut zu: An der Wirbelsäule um 15,2 % und um 7,5 % an der Hüfte.

Eine weitere Erkenntnis aus der Studie ist, dass kein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen durch die Langzeiteinnahme erfolgt (Bone *et al.*, 2013).

Mittlerweile gibt es zahlreiche Langzeitdaten, die belegen, dass vor allem ältere Menschen und Hochrisikofälle von einer Denosumab-Therapie profitieren, da hier das Risiko für Hüftfrakturen um 62 % gesenkt werden konnte. Auch die Sicherheit und Wirksamkeit über einen Zeitraum von zehn Jahren wurde mittlerweile bestätigt (McCloskey *et al.*, 2012). Eine weitere Besonderheit ist die ständige Zunahme der Knochendichte über den Zeitraum von zehn Jahren, ohne (wie bei den Bisphosphonaten) ein Plateau zu erreichen. Mögliche anabole Effekte werden vermutet, müssen jedoch erst genauer untersucht werden (McClung *et al.*, 2013). Neben der Behandlung postmenopausaler Frauen mit Osteoporose wird das Medikament auch zur Prävention von Hochrisikopatientinnen eingesetzt sowie bei Unverträglichkeit und Versagen alternativer Therapieformen. Außerdem zeigt dieses Medikament auch eine hohe Wirksamkeit bei Männern mit erhöhtem Risiko sowie bei Patienten und Patientinnen mit Mamma- oder Prostatakarzinomen (Suttorp *et al.*, 2020).

In ihrem Nebenwirkungsprofil zeigt sich aufgrund der Beschreibung von atypischen Frakturen und Kieferosteonekrosen eine Ähnlichkeit mit Bisphosphonaten. Auch hier kommen diese Effekte nur sehr selten vor und können durch entsprechende Prophylaxe bzw. Aufklärung vermieden werden. Weitere Nebenwirkungen sind Überempfindlichkeitsreaktionen, Abfall des Kalziumspiegels, Dermatitis, Exantheme und Ekzeme (Bone *et al.*, 2013).

Beim Absetzen von Denosumab ist Vorsicht geboten, da es beim Absetzen zu einem Rebound-Effekt kommt. Während der Therapie kommt es zu einer Ansammlung von Osteoklastenvorläuferzellen, die sich nach dem Absetzen rasch differenzieren und einen massiven Knochenabbau einleiten. Die Folge ist ein erhöhtes Frakturrisiko und führt oft zu multiplen vertebrealen Frakturen. Um diesen Rebound-Effekt zu verhindern, sollte nach Absetzen von Denosumab für einen begrenzten Zeitraum Bisphosphonat gegeben werden (McClung, 2016; Lamy *et al.*, 2017).

## 1.5.4 Anabole Wirkstoffe

### 1.5.4.1 Parathormon

Parathormon ist ein wichtiger Regulator im Kalzium-Haushalt und wird bei einem abfallenden Kalziumspiegel aus der Nebenschilddrüse synthetisiert. Eigentlich führt ein chronisch erhöhter Hormonspiegel, wie zum Beispiel bei einem Hyperparathyreoidismus, zum Verlust von Knochenmasse, allerdings kann Parathormon auch anabol wirken. Während eine erhöhte Ausschüttung zum Abbau der Kortikalis führt, kommt es zu einem protektiven Effekt auf die Spongiosa. Eine Parathormon-Behandlung führt unmittelbar zu einer beschleunigten Bildung und verlangsamten Apoptose der Osteoblasten und in weiterer Folge zu einer gesteigerten Knochenformation (Lindsay *et al.*, 1997).

Erste klinische Studien wiesen nach dreijähriger Therapie mit PTH -Analoga einen Zuwachs der Knochenmasse um 13 % nach.

Die Folge war eine Risikoreduktion für vertebrale Frakturen um 65 % und für non-vertebrale Frakturen um 53 % (Vall and Parmar, 2020). Teriparatid ist zur Zeit der einzige in Europa zugelassene Wirkstoff, der sowohl die Knochenformation fördert, als auch die Mikrobrüche der Trabekel regeneriert (Lindsay *et al.*, 2016).

Im Vergleich zu Bisphosphonaten weist das Parathormon-Analogon einen stärkeren Effekt auf die Wirbelsäule auf und wird daher bei Hochrisikopatientinnen, bei Unverträglichkeit oder Versagen alternativer Therapien, oder bei unter Osteoporose leidenden Männern angewendet. Außerdem wird der subkutan verabreichte Wirkstoff bei der Behandlung von glukokortikoidinduzierter Osteoporose vorgezogen (Neer *et al.*, 2001).

Teriparatid führt zu einem raschen Zuwachs der Knochenmasse und setzt sowohl an der Dicke der Kortikalis an als auch an der Kontinuität der Spongiosa. Dieser Effekt wird in der Hüfte bei Umstellung von Bisphosphonaten oder noch stärker bei Denosumab auf Teriparatid reduziert. Daher wird bei Vorbehandlung mit Denosumab eine Kombinationstherapie mit Teriparatid empfohlen. Die Kombination führt zu einem stärkeren Effekt als die Behandlung mit einem einzelnen Wirkstoff (Lindsay *et al.*, 2016).

Unerwünschte Wirkungen sind selten und begrenzen sich auf milde Symptome wie Muskelschmerz, Krämpfe, Schwäche, Übelkeit und Kopfschmerzen. Für Aufmerksamkeit sorgte das Auftreten von Osteosarkomen bei Ratten nach einer Teriparatid-Behandlung. Allerdings wurden diese Tiere mit der teilweise 60-fachen Dosierung eines Menschen behandelt und bei der Analyse zahlreicher Studien und Daten konnte kein erhöhtes Auftreten bei Menschen nach einer Teriparatid-Behandlung nachgewiesen werden.

Da ein potenzieller maligner Effekt immer noch Gegenstand der Forschung ist, sollten Patienten und Patientinnen mit erhöhtem Osteosarkomrisiko nicht mit Parathormon-Analoga behandelt werden. Zu diesen Risikogruppen zählen zum Beispiel Morbus Paget-Patienten und Patientinnen oder Zustände nach Bestrahlungen. Bis die Frage nach dem Osteosarkomrisiko geklärt ist, wird die Therapiedauer auf zwei Jahre begrenzt (Subbiah *et al.*, 2010).

Der Wirkmechanismus ist noch unvollständig geklärt, jedoch kommt es zur Aktivierung eines Remodeling-Prozesses, bei dem jedoch die Osteoblasten verstärkt stimuliert werden und somit die Formation gegenüber der Resorption dominiert (Suttorp *et al.*, 2020).

Eine groß angelegte Metaanalyse fordert die Aufnahme von Teriparatid als First-line-Therapeutikum. Grundlage für diese Forderung ist die Überlegenheit gegenüber Bisphosphonaten hinsichtlich der Reduktion von Wirbelfrakturen und der Zunahme der Knochendichte, bei vergleichbarem Auftreten von Nebenwirkungen.

Erkenntnisse aus der Studie (Yuan *et al.*, 2019):

- Teriparatid führt zu einer 43-prozentigen Risikoreduktion für vertebrale Frakturen. Allerdings zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Substanzgruppen bei anderen Skelettregionen.
- Die Zunahme der vertebrale Knochendichte ist nach 6-, 12-, und nach 18- monatiger Teriparatid-Therapie den Bisphosphonaten überlegen. Dieselbe Wirkung wird auch am Schenkelhals erzielt, jedoch erst nach 18 Monaten.
- Frauen mit osteoporotischen Wirbelfrakturen erlitten bei der Einnahme von Teriparatid, 50 % seltener Refrakturen als bei der Behandlung mit Risedronat.

#### **1.5.4.2 Abaloparatid**

Abaloparatid ist ein noch sehr junger Wirkstoff in der Osteoporose Behandlung, weist jedoch ein großes Potenzial auf. Dabei handelt es sich um ein synthetisch hergestelltes Analogon zu Parathormon-related peptide und bindet ident zu Teriparatid an den Parathormon-Typ I-Rezeptor. Im Prinzip gibt es zwei Rezeptorkonformationen: R0 und RG. Abaloparatid dockt analog zu Teriparatid mit hoher Affinität an RG an und initiiert dadurch die Formation, während die R0-Affinität und somit die Knochenresorption kaum stimuliert wird (Hattersley *et al.*, 2016).

In der groß angelegten ACTIVE-Studie wurden über 2500 postmenopausale Frauen mit Osteoporose in eine Teriparatid-, Abaloparatid- und eine Placebo-Gruppe aufgeteilt.

Nach eineinhalb Jahren kam es sogar zu einer leicht verbesserten Knochendichte im Vergleich zu Teriparatid.

An der Wirbelsäule kam es zu einer 11,2-prozentigen und an der Hüfte zu einer 4,2-prozentigen Steigerung der Knochendichte. Während das Parathormon-Analogon die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Wirbelfraktur um 80 % senken konnten, erreichte die Abaloparatid-Gruppe eine 86-prozentige Reduktion im Vergleich zum Placebo. Der größte Unterschied zeigte sich jedoch bei non-vertebralen Knochen, da hier das Frakturrisiko um 43 % gesenkt werden konnte (Miller *et al.*, 2016).

Eine wichtige Erkenntnis ist die hohe Verträglichkeit bei älteren Bevölkerungsgruppen. Bei Patienten und Patientinnen älter als 80 konnte eine hohe Wirksamkeit bei gleichzeitig niedrigen Nebenwirkungen nachgewiesen werden. Nach 18 Monaten kam es in dieser Altersgruppe zu folgenden Erhöhungen der Knochendichte: 3,9 % in der Hüfte, 3,6 % im Schenkelhals und 12,1 % in der Wirbelsäule.

Gleichzeitig sank das Frakturrisiko, während Nebenwirkungen im selben Ausmaß wie in der Placebo-Gruppe stattgefunden haben (McClung *et al.*, 2018).

#### **1.5.4.3 Romosozumab**

Dieser Wirkstoff wurde von der EMA erst 2020 zugelassen und ist ein humanisierter Antikörper der die Sclerostin-Produktion blockiert. Sclerostin ist ein Glykoprotein, das hauptsächlich in den Osteozyten produziert wird und den Wnt-Signalweg blockiert, der wiederum für die Knochenformation von Bedeutung ist. Folglich führt die Interaktion zwischen dem Antikörper und Sclerostin zu einer gesteigerten Knochenformation und Knochendichte.

In einer Studie mit 7180 postmenopausalen Frauen, die einem T-Score von unter -2,5 SD hatten, wurde randomisiert für 12 Monate eine Gruppe mit Placebo behandelt, während die andere Gruppe 210 mg Romosozumab subkutan erhielt. Nach einem Jahr kam es zu einer Erhöhung der Knochendichte um 13 % vertebral und um 7 % in der Hüfte. Die Wahrscheinlichkeit für erneute vertebrale Frakturen sank um 73 % und das Risiko für allgemeine klinische Frakturen reduzierte sich auf unter 40 %.

Nach 12 Monaten wurden beide Gruppen auf Denosumab umgestellt. Das Ergebnis war ein um 75 % selteneres Auftreten von nicht vertebralem Frakturen im Vergleich zu der ursprünglichen Placebogruppe. Außerdem kam es nochmal zu einem deutlicheren Anstieg der Knochendichte, wenn die Patienten mit Romosozumab vorbehandelt wurden (Cosman *et al.*, 2016).

#### 1.5.4.4 Strontiumranelat

Bei diesem Wirkstoff handelt es sich um das Strontiumsalz der Ranelicsäure, das seit 2004 in Europa zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen eingesetzt wird. Der genau Wirkmechanismus ist noch ungeklärt, jedoch gibt es Hinweise auf eine Interaktion mit dem Cation-sensing-Rezeptor und eine Beeinflussung des RANK-RANKL-OPG-Systems. Durch das Strontiumranelat wird vermehrt Osteoprotegerin synthetisiert und RANKL vermindert. Außerdem werden unter Therapie vermehrt Osteoblastenvorläuferzellen gebildet, während die Differenzierung und Aktivität der Osteoklasten gehemmt werden.

Bei Hochrisikopatienten und Patientinnen führt eine dreijährige Behandlung zu einer Risikoreduktion von 41 % für vertebrale Frakturen und 36 % am proximalen Femur. Außerdem lässt sich auch nach 10 Jahren eine Wirkung nachweisen, auch bei Altersgruppen über 80. Trotz der langjährigen Wirkung sind mit dem Wirkstoff nur harmlose Nebenwirkungen beschrieben. Zu diesen zählen Durchfall, Übelkeit, Gedächtnisstörungen und Hautveränderungen.

Zwar gibt es keine eindeutigen Hinweise auf thromboembolisches Geschehen in Verbindung mit dem Wirkstoff, dennoch gilt ein erhöhtes Thromboserisiko als Kontraindikation.

Bei der Therapiekontrolle gilt hier besondere Vorsicht, da die DXA-Messung nur bedingt aussagekräftig ist. Strontiumranelat wird teilweise in der Knochenmatrix eingebaut und absorbiert einen beträchtlichen Teil der Röntgenstrahlung.

Da nach zehn Jahren immer noch eine Zunahme der Knochendichte nachgewiesen werden konnte, aber bereits nach drei Jahren keine weitere Aufnahme von Strontium erfolgen kann, ist von einer anabolen Wirkung auszugehen. Diese Mineralapposition und Kontinuitätszunahme konnten bereits in Biopsien und quantitativen Computertomographien nachgewiesen werden (Deeks and Dhillon, 2010; Suttorp *et al.*, 2020).

#### **1.5.4.5 Glukokortikoidinduzierte Osteoporose**

Glukokortikoide sind die häufigste Ursache der sekundären Osteoporose. Zwar kann ein Hyperkortisolismus im Rahmen eines Cushing-Syndroms die Ursache sein, allerdings findet sich die Ursache am häufigsten im Rahmen einer Glukokortikoidbehandlung.

In etwa 1 bis 2 % der Bevölkerung erhalten eine Langzeittherapie, meist im Rahmen von chronischen pulmonalen Erkrankungen, rheumatischer Erkrankungen, entzündlicher Darmerkrankungen und nach Organtransplantationen. Trotz der weiten Verbreitung dieser Wirkstoffe und der klaren Evidenz, dass Therapiedauer und Dosis von Kortisol direkten Einfluss auf das Frakturrisiko haben, werden diese Fälle oft weder erkannt noch behandelt (van Staa, 2000).

Kontinuierliche orale Aufnahme von Glukokortikoiden führt vor allem in den ersten 3 bis 6 Monaten zu raschen Knochenverlusten, wobei auch andere Applikationsformen wie hochdosierte inhalative oder intraartikuläre Verabreichungen einen negativen Einfluss auf den Knochen haben. Zu Beginn werden vor allem trabekuläre Anteile abgebaut. Es zeigt sich auch ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Dosierung und dem Frakturrisiko, wobei es Hinweise gibt, dass schon geringe Mengen einen negativen Einfluss mitbringen. Auch ein Versuch nur jeden zweiten Tag therapiert zu werden, verhindert nicht den Knochenschwund. Der abbauende Effekt hält so lange an, bis das Kortison abgesetzt wird, obwohl es fraglich ist, ob der Ausgangswert danach wieder erreicht wird (Van Staa *et al.*, 2000).

In diesem Rahmen sind vor allem Wirbelkörper für Frakturen prädisponiert, wenn auch periphere Knochen von dieser Nebenwirkung nicht ausgenommen sind. Eine Studie dokumentierte bei Patienten und Patientinnen, die länger als 6 Monate unter Kortisolbehandlung standen, ein um 5,1 % erhöhtes Risiko für Wirbelfrakturen und ein um 2,5 % erhöhtes Frakturrisiko für non-vertebrale Lokalisationen (Amiche *et al.*, 2016). Eine groß angelegte Studie aus Dänemark konnte keinen negativen Effekt bei der Anwendung von topischen Steroiden erkennen (Vestergaard, Rejnmark and Mosekilde, 2005).

#### **Pathophysiologie**

Glukokortikoidinduzierte Osteoporose ist durch eine verlangsamte Knochenformation gekennzeichnet. Dafür verantwortlich sind eine gehemmte Osteoblastenfunktion und eine gesteigerte Apoptose. Außerdem kommt es zu einer verzögerten, aber leicht erhöhten Knochenresorption (Compston, 2018).

Außerhalb des Knochens kommt es zu einer verminderten Aufnahmekapazität von Kalzium durch die Ernährung, bei gleichzeitig vermehrter renaler Ausscheidung. Ferner wird die Entstehung eines sekundären Hyperparathyreoidismus begünstigt.

Auf hormoneller Ebene kommt es zu einer Suppression von Adrenalin, Östrogen und Testosteron. Eine indirekte Folge könnte auch die glukokortikoidinduzierte Myopathie spielen, die wiederum mit erhöhtem Sturzrisiko und gestörtem Kalziumhaushalt einhergeht (Mazziotti *et al.*, 2016; Sato *et al.*, 2017).

### **Untersuchung und Prävention**

Aufgrund des häufigen Eintritts der Nebenwirkung und seinem raschen Verlauf ist bei allen Patienten und Patientinnen, denen eine längere Glukokortikoid-Behandlung bevorsteht, eine Knochenuntersuchung durchzuführen.

Eine ausführliche Anamnese soll mögliche Risikofaktoren aufdecken und die aktuellen Therapeutika reevaluieren. Im Rahmen einer Basisuntersuchung sollen Muskelkraft und Körperlänge dokumentiert werden und die Kalziumausscheidung im 24h-Harn gemessen werden.

Bei allen Patienten und Patientinnen, die über drei Monate mit Steroiden therapiert werden oder bei einer Dosierung von über 7,5 mg/d Prednisolonäquivalent, ist die Knochendichte im Rahmen einer DXA-Messung oder quantitativen Computertomographie zu evaluieren. Bei älteren Patienten und Patientinnen (ab 50 Jahre) genügen schon niedrigere Dosierungen. Das Risiko des Knochenschwundes kann durch eine Mindestdosis oder lokale Verabreichungsformen reduziert werden. Als Ergänzung sollten die Basismaßnahmen der Osteoporosebehandlung angewendet werden: Alkohol und Nikotinkarenz, Sturzprophylaxe und Kalzium und Vitamin D-Präparate.

### **Behandlung**

Einige Bisphosphonate, wie Alendronat, werden standardmäßig zur Behandlung glukokortikoidinduzierter Osteoporose eingesetzt. Ein weiterer Wirkstoff, der sogar bessere Ergebnisse erzielt, ist das PTH-Analagon-Teriparatid. Seit 2019 wird Teriparatid den Bisphosphonaten als First-line-Therapie sogar vorgezogen. Ein weiterer Wirkstoff, der den Bisphosphonaten überlegen ist und eventuell eine Anpassung der Leitlinien bewirkt, ist Denosumab.

(Buckley, 1996; Suttorp *et al.*, 2020)

## 2 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine systematische Literaturrecherche. Während im ersten Teil der Arbeit physiologische und histologische Grundlagen des Knochens behandelt worden sind, fokussiert sich der zweite Teil auf die wichtigste Erkrankung des Skelettsystems, die Osteoporose und die medikamentöse Beeinflussung des Knochens. Die Arbeit fokussiert sich auf die Ausarbeitung aktueller Daten der Wirkstoffe in Bezug auf den Therapieeffekt, die Nebenwirkungen und den Einsatz bei der richtigen Indikation. Außerdem setzt sich die Arbeit mit einem Ausblick auf mögliche zukünftige Wirkstoffe mit hoher Aussicht fort.

Für die Literaturrecherche wurden vor allem Fachzeitschriften, Lehrbücher und die Datenbanken PubMed, UpToDate und Univadis verwendet.

### 3 Diskussion

In Anbetracht der Ursachen und Risikofaktoren der Osteoporose zeigt sich, dass das Management der Erkrankung eine interdisziplinäre Herausforderung darstellt. Zur Behandlung gehören neben der Umstellung der Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität und die Eliminierung von Risikofaktoren. Zur Risikoreduktion zählt vor allem eine Sturzprophylaxe und die Vermeidung von Medikamenten, die einen negativen Einfluss auf den Knochen haben. Ein wichtiger Baustein für eine optimale Versorgung ist die Früherkennung, um dem Krankheitsverlauf zu einem frühen Zeitpunkt entgegenzuwirken.

All diese Maßnahmen bewirken einen optimalen Nutzen der pharmakologischen Behandlung. Bei frühzeitigem und richtigem Einsatz der Wirkstoffe ist eine erhebliche Risikoreduktion für vertebrale und non-vertebrale Frakturen erreichbar. Eine frühe Diagnose und Charakterisierung der Pathologie hilft bei der Auswahl sicherer und wirksamer Anti-Osteoporose-Mittel unter den derzeit verfügbaren. Orale Bisphosphonate mit einer adäquaten Supplementierung von Kalzium und Vitamin D gelten aufgrund ihrer Wirksamkeit und der geringen Kosten als erste Wahl für die pharmakologische Therapie. Neuere pharmakologische Wirkstoffe wie Teriparatid, Denosumab und Raloxifen werden wahrscheinlich als Zweit- oder Drittlinienbehandlung nach einer anfänglichen Periode von Bisphosphonaten eingesetzt, um die BMD zu erhöhen, den Knochenumbau zu unterdrücken und mögliche atypische Frakturen zu verhindern.

Es hat sich gezeigt, dass diese Wirkstoffe vor allem bei der Reduktion von non-vertebralen Frakturen vorteilhaft sind und bezüglich Dosis-Wirkungsverhältnis Bisphosphonate übertreffen. Allerdings wurde ihr Einsatz aufgrund der hohen Kosten für Patienten und Patientinnen vorbehalten, die ein hohes Frakturrisiko haben oder die auf die Erstlinien-Behandlungsoptionen nicht ansprechen.

In Zukunft wird es eine größere Auseinandersetzung mit den anabolen Wirkstoffen geben müssen, da hier ein großes Potenzial vorliegt. Zum einen sind sie den Bisphosphonaten in ihrem Einfluss auf die Knochendichte überlegen und zum anderen bewirken sie einen Rückgang der Kontinuitätsverluste. Bei Beurteilung der aktuellen Studien erscheint das Risiko für Osteosarkome sehr gering und eine Überprüfung der Nutzen-Risikoverhältnisse ist angebracht.

## 4 Literaturverzeichnis

**Amiche, M. A. et al. (2016)** ‘Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials’, *Osteoporosis International*, 27(5), pp. 1709–1718. doi: 10.1007/s00198-015-3455-9.

**Bai, J. C. et al. (1997)** ‘Long-term effect of gluten restriction on bone mineral density of patients with coeliac disease’, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. Blackwell Publishing Ltd, 11(1), pp. 157–164. doi: 10.1046/j.1365-2036.1997.112283000.x.

**Barrionuevo, P. et al. (2019)** ‘Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: A network meta-analysis’, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Oxford University Press, 104(5), pp. 1623–1630. doi: 10.1210/jc.2019-00192.

**Bartl, R. (2010)** *Osteoporose*. Edited by R. Bartl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. doi: 10.1055/b-001-1073.

**Bell, A. D. and Bell, B. R. (2011)** ‘The FREEDOM trial: Is family medicine ready for biologic therapies?’, *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 57(4), pp. 438–41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21490357>.

**Berger, A. (2002)** ‘Bone mineral density scans’, *BMJ*. BMJ Publishing Group, 325(7362), p. 484. doi: 10.1136/bmj.325.7362.484.

**Bischoff-Ferrari, H. A. et al. (2005)** ‘Fracture prevention with vitamin D supplementation: A meta-analysis of randomized controlled trials’, *Journal of the American Medical Association*. JAMA, pp. 2257–2264. doi: 10.1001/jama.293.18.2257.

**Black, D. M. et al. (2010)** ‘Bisphosphonates and Fractures of the Subtrochanteric or Diaphyseal Femur’, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 362(19), pp. 1761–1771. doi: 10.1056/NEJMoa1001086.

**Bliuc, D. et al. (2014)** ‘The Impact of Nonhip Nonvertebral Fractures in Elderly Women and Men’, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(2), pp. 415–423. doi: 10.1210/jc.2013-3461.

**Blum, H. E. and Müller-Wieland, D. (eds) (2018)** *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. doi: 10.1055/b-004-132250.

**Bone, H. G. et al. (2013)** ‘The Effect of Three or Six Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension’, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(11), pp. 4483–4492. doi: 10.1210/jc.2013-1597.

**Braun, J. and Müller - Wieland, D. (eds) (2017)** *Basislehrbuch Innere Medizin*. 6. Auflage. Urban & Fischer in Elsevier.

**Buckley, L. M. (1996)** ‘Calcium and Vitamin D 3 Supplementation Prevents Bone Loss in the Spine Secondary to Low-Dose Corticosteroids in Patients with Rheumatoid Arthritis’, *Annals of Internal Medicine*, 125(12), p. 961. doi: 10.7326/0003-4819-125-12-199612150-00004.

**Carstens, J. H. and Feinblatt, J. D. (1991)** ‘Future horizons for calcitonin: A U.S. perspective’, *Calcified Tissue International*. Springer-Verlag, 49(2 Supplement). doi: 10.1007/BF02561368.

**Chatfield, S. M. et al. (2007)** ‘Vitamin D deficiency in general medical inpatients in summer and winter’, *Internal Medicine Journal*. Intern Med J, 37(6), pp. 377–382. doi: 10.1111/j.1445-5994.2007.01339.x.

**Chesnut, C. H. et al. (2004)** ‘Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis’, *Journal of Bone and Mineral Research*, 19(8), pp. 1241–1249. doi: 10.1359/JBMR.040325.

**Compston, J. (2018)** ‘Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update’, *Endocrine*. Humana Press Inc., pp. 7–16. doi: 10.1007/s12020-018-1588-2.

**Cosman, F. et al. (2014)** ‘Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis’, *Osteoporosis International*, 25(10), pp. 2359–2381. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2.

**Cosman, F. et al. (2015)** ‘Erratum to: Clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis’, *Osteoporosis International*, 26(7), pp. 2045–2047. doi: 10.1007/s00198-015-3037-x.

**Cosman, F. et al. (2016)** ‘Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis’, *New England Journal of Medicine*, 375(16), pp. 1532–1543. doi: 10.1056/NEJMoa1607948.

**Crandall, C. J. et al. (2014)** ‘Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: An updated systematic review’, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians, pp. 711–723. doi: 10.7326/M14-0317.

**Cranney, A. et al. (2007)** ‘Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women’, *Canadian Medical Association Journal*, 177(6), pp. 575–580. doi: 10.1503/cmaj.070234.

**Cummings, S. R. et al. (2009)** ‘Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis’, *New England Journal of Medicine*, 361(8), pp. 756–765. doi: 10.1056/NEJMoa0809493.

**Deeks, E. D. and Dhillon, S. (2010)** ‘Strontium Ranelate’, *Drugs*, 70(6), pp. 733–759. doi: 10.2165/10481900-000000000-00000.

*DVO-LEITLINIE 2017* (2017). Available at: <http://www.dv-osteologie.org> (Accessed: 24 June 2020).

**Eastell, R. et al. (2000)** ‘Prevention of Bone Loss with Risedronate in Glucocorticoid-Treated Rheumatoid Arthritis Patients’, *Osteoporosis International*, 11(4), pp. 331–337. doi: 10.1007/s001980070122.

**Gerd, H. (2019)** *Innere Medizin 2020*. Herold, Gerd.

**Grady, D. et al. (2004)** ‘Safety and Adverse Effects Associated With Raloxifene: Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation’, *Obstetrics & Gynecology*, 104(4), pp. 837–844. doi: 10.1097/01.AOG.0000137349.79204.b8.

**Gregg, E. W. et al. (1998)** ‘Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group.’, *Annals of internal medicine*, 129(2), pp. 81–8. doi: 10.7326/0003-4819-129-2-199807150-00002.

**Hallström, H. et al. (2006)** ‘Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women’, *Osteoporosis International*. *Osteoporos Int*, 17(7), pp. 1055–1064. doi: 10.1007/s00198-006-0109-y.

**Harold N Rosen, M. (2020)** *Calcitonin in the prevention and treatment of osteoporosis - UpToDate*. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/calcitonin-in-the-prevention-and-treatment-of-osteoporosis> (Accessed: 12 July 2020).

**Hattersley, G. et al. (2016)** ‘Binding Selectivity of Abaloparatide for PTH-Type-1-Receptor Conformations and Effects on Downstream Signaling’, *Endocrinology*, 157(1), pp. 141–149. doi: 10.1210/en.2015-1726.

**Haubeck, H. -D. (2019)** ‘Fibroblast Growth Factor 23’, in. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 868–868. doi: 10.1007/978-3-662-48986-4\_1121.

**Haubeck, H.-D. (2019)** ‘Matrix-Metalloproteinasen’, in. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 1589–1590. doi: 10.1007/978-3-662-48986-4\_2044.

**Holick, M. F. (2017)** ‘The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention’, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. Springer New York LLC, pp. 153–165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.

**Jerosch, J., Bader, A. and Uhr, G. (2002)** *Knochen : curasan Taschenatlas spezial*. Thieme.

- Kanis, J. A. et al. (2005)** ‘Alcohol intake as a risk factor for fracture’, *Osteoporosis International*, 16(7), pp. 737–742. doi: 10.1007/s00198-004-1734-y.
- Kanis, J. A. (2007) *Assessment of osteoporosis at the primary health-care level*.
- Kelley, G. A., Kelley, K. S. and Tran, Z. V. (2002)** ‘Exercise and Lumbar Spine Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis of Individual Patient Data’, *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 57(9), pp. M599–M604. doi: 10.1093/gerona/57.9.M599.
- Kemmler, W., Häberle, L. and Von Stengel, S. (2013)** ‘Effects of exercise on fracture reduction in older adults: A systematic review and meta-analysis’, *Osteoporosis International*. *Osteoporos Int*, pp. 1937–1950. doi: 10.1007/s00198-012-2248-7.
- Lamy, O. et al. (2017)** ‘Severe Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: 9 Clinical Cases Report’, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(2), pp. 354–358. doi: 10.1210/jc.2016-3170.
- Langdahl, B., Ferrari, S. and Dempster, D. W. (2016)** ‘Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis’, *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. SAGE Publications Ltd, pp. 225–235. doi: 10.1177/1759720X16670154.
- Lindsay, R. et al. (1997)** ‘Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis’, *The Lancet*, 350(9077), pp. 550–555. doi: 10.1016/S0140-6736(97)02342-8.
- Lindsay, R. (2002)** ‘Effect of Lower Doses of Conjugated Equine Estrogens With and Without Medroxyprogesterone Acetate on Bone in Early Postmenopausal Women’, *JAMA*, 287(20), p. 2668. doi: 10.1001/jama.287.20.2668.
- Lindsay, R. et al. (2016)** ‘Teriparatide for osteoporosis: importance of the full course’, *Osteoporosis International*, 27(8), pp. 2395–2410. doi: 10.1007/s00198-016-3534-6.
- Lobo, R. A. et al. (2009)** ‘Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile’, *Fertility and Sterility*, 92(3), pp. 1025–1038. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.113.
- Lüllmann-Rauch, R. and Asan, E. (2019)** *Taschenlehrbuch Histologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. doi: 10.1055/b-006-163361.
- Mackie, E. J. et al. (2008)** ‘Endochondral ossification: How cartilage is converted into bone in the developing skeleton’, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. Pergamon, pp. 46–62. doi: 10.1016/j.biocel.2007.06.009.

- Malluche, H. H., Mawad, H. and Monier-Faugere, M. C. (2007)** ‘Bone biopsy in patients with osteoporosis’, *Current Osteoporosis Reports*. Current Medicine Group LLC 1, pp. 146–152. doi: 10.1007/s11914-007-0009-x.
- Mazziotti, G. et al. (2016)** ‘Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological role of GH/IGF-I and PTH/VITAMIN D axes, treatment options and guidelines’, *Endocrine*. Humana Press Inc., 54(3), pp. 603–611. doi: 10.1007/s12020-016-1146-8.
- McCloskey, E. V et al. (2012)** ‘Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX’, *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(7), pp. 1480–1486. doi: 10.1002/jbmr.1606.
- McClung, M. R. et al. (2013)** ‘Denosumab Densitometric Changes Assessed by Quantitative Computed Tomography at the Spine and Hip in Postmenopausal Women With Osteoporosis’, *Journal of Clinical Densitometry*, 16(2), pp. 250–256. doi: 10.1016/j.jocd.2012.02.014.
- McClung, M. R. (2016)** ‘Cancel the denosumab holiday’, *Osteoporosis International*, 27(5), pp. 1677–1682. doi: 10.1007/s00198-016-3553-3.
- McClung, M. R. et al. (2018)** ‘Effects of abaloparatide on bone mineral density and risk of fracture in postmenopausal women aged 80 years or older with osteoporosis’, *Menopause*, 25(7), pp. 767–771. doi: 10.1097/GME.0000000000001080.
- Melton, L. J. et al. (2013)** ‘Long-term mortality following fractures at different skeletal sites: A population-based cohort study’, *Osteoporosis International*. *Osteoporos Int*, 24(5), pp. 1689–1696. doi: 10.1007/s00198-012-2225-1.
- Miller, P. D. et al. (2008)** ‘Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-Yr results of a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled study’, *Journal of Bone and Mineral Research*. *J Bone Miner Res*, 23(4), pp. 525–535. doi: 10.1359/jbmr.071206.
- Miller, P. D. et al. (2016)** ‘Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis’, *JAMA*, 316(7), p. 722. doi: 10.1001/jama.2016.11136.
- Nassar, Y. and Richter, S. (2018)** ‘Proton-pump Inhibitor Use and Fracture Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis’, *Journal of Bone Metabolism*. The Korean Society of Bone Metabolism (KAMJE), 25(3), p. 141. doi: 10.11005/jbm.2018.25.3.141.
- Neer, R. M. et al. (2001)** ‘Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis’, *New England Journal of Medicine*, 344(19), pp. 1434–1441. doi: 10.1056/NEJM200105103441904.

**Overgaard, K. et al. (1989)** ‘Effect of salcatonin given intranasally on early postmenopausal bone loss’, *British Medical Journal*. BMJ, 299(6697), pp. 477–479. doi: 10.1136/bmj.299.6697.477.

**Overgaard, K. et al. (1991)** ‘Dose-Response Bioactivity and Bioavailability of Salmon Calcitonin in Premenopausal and Postmenopausal Women’, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. J Clin Endocrinol Metab, 72(2), pp. 344–349. doi: 10.1210/jcem-72-2-344.

**Papaioannou, A. et al. (2010)** ‘2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: Summary’, *CMAJ*. Canadian Medical Association, pp. 1864–1873. doi: 10.1503/cmaj.100771.

**Pape, H.-C., Kurtz, A. and Silbernagl, S. (2019)** *Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. doi: 10.1055/b-006-163285.

**Park-Wyllie, L. Y. et al. (2011)** ‘Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women’, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association, 305(8), pp. 783–789. doi: 10.1001/jama.2011.190.

**Paxton, S. et al. (2003)** ‘The Leeds Histology Guide’.

**Perez, E. A. et al. (2006)** ‘Aromatase inhibitors and bone loss’, *ONCOLOGY*. NIH Public Access, pp. 1029–1039. Available at: [/pmc/articles/PMC2693896/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/163896/) (Accessed: 29 June 2020).

**Prinsloo, P. J. J. and Hosking, D. J. (2006)** ‘Alendronate sodium in the management of osteoporosis’, *Therapeutics and Clinical Risk Management*. Dove Press, pp. 235–249. doi: 10.2147/tcrm.2006.2.3.235.

**Recker, R. R. et al. (2008)** ‘Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure’, *Journal of Bone and Mineral Research*. John Wiley & Sons, Ltd, 23(1), pp. 6–16. doi: 10.1359/jbmr.070906.

**Reid, D. M. et al. (2009)** ‘Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial’, *The Lancet*, 373(9671), pp. 1253–1263. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60250-6.

**Reid, I. R. (2009)** ‘Osteonecrosis of the jaw - Who gets it, and why?’, *Bone*. Elsevier, pp. 4–10. doi: 10.1016/j.bone.2008.09.012.

**Riggs, B. L. et al. (1982)** ‘Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes’, *Journal of Clinical Investigation*. J Clin Invest, 70(4), pp. 716–723. doi: 10.1172/JCI110667.

**Rizzoli, R. et al. (2010)** ‘Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly’, *Bone*. Bone, pp. 294–305. doi: 10.1016/j.bone.2009.10.005.

**Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al (ed.) (2011)** *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, D.C.: National Academies Press. doi: 10.17226/13050.

**Sato, A. Y. et al. (2017)** ‘Glucocorticoids induce bone and muscle atrophy by tissue-specific mechanisms upstream of E3 ubiquitin ligases’, *Endocrinology*. Endocrine Society, 158(3), pp. 664–677. doi: 10.1210/en.2016-1779.

**Schünke, M. (2014)** *Topografie und Funktion des Bewegungssystems: Funktionelle Anatomie*. Available at: [https://books.google.at/books?id=X-YeAwAAQBAJ&pg=PA29&lpg=PA29&dq=80%25+20%25+compacta+spongiosa&source=bl&ots=OZ5WCdHFTP&sig=ACfU3U3jy-WxVpCap9O1TBBcNNAIXWE68A&hl=de&sa=X&ved=2ahUKewigiYG\\_qYPqAhXK6qQKHcc-DhYQ6AEwAnoECAYQAQ#v=onepage&q=80%25%20%25%20compacta+spongiosa&f=false](https://books.google.at/books?id=X-YeAwAAQBAJ&pg=PA29&lpg=PA29&dq=80%25+20%25+compacta+spongiosa&source=bl&ots=OZ5WCdHFTP&sig=ACfU3U3jy-WxVpCap9O1TBBcNNAIXWE68A&hl=de&sa=X&ved=2ahUKewigiYG_qYPqAhXK6qQKHcc-DhYQ6AEwAnoECAYQAQ#v=onepage&q=80%25%20%25%20compacta+spongiosa&f=false) (Accessed: 15 June 2020).

**Schürch, M. A. et al. (1998)** ‘Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial’, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians, 128(10), pp. 801–809. doi: 10.7326/0003-4819-128-10-199805150-00002.

**Silverthorn, D. U. (2009)** *Physiologie*. 4. Auflage. Pearson Studium.

**Simon, J. A. et al. (2002)** ‘Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: A multicenter, randomized, open-label, crossover study’, *Clinical Therapeutics*. Excerpta Medica Inc., 24(11), pp. 1871–1886. doi: 10.1016/S0149-2918(02)80085-6.

**Siris, E. S. et al. (2014)** ‘The clinical diagnosis of osteoporosis: A position statement from the National Bone Health Alliance Working Group’, *Osteoporosis International*. Springer-Verlag London Ltd, 25(5), pp. 1439–1443. doi: 10.1007/s00198-014-2655-z.

**Sozen, T., Ozisik, L. and Calik Basaran, N. (2017)** ‘An overview and management of osteoporosis’, *European Journal of Rheumatology*. AVES Publishing Co., 4(1), pp. 46–56. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.048.

**van Staa, T. P. (2000)** ‘Use of oral corticosteroids in the United Kingdom’, *QJM*, 93(2), pp. 105–111. doi: 10.1093/qjmed/93.2.105.

**Van Staa, T. P. et al. (2000)** ‘Use of Oral Corticosteroids and Risk of Fractures’, *Journal of Bone and Mineral Research*, 15(6), pp. 993–1000. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.6.993.

**Ström, O. et al. (2011)** ‘Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU’, *Archives of Osteoporosis*, 6(1–2), pp. 59–155. doi: 10.1007/s11657-011-0060-1.

**Subbiah, V. et al. (2010)** ‘Of mice and men: divergent risks of teriparatide-induced osteosarcoma’, *Osteoporosis International*, 21(6), pp. 1041–1045. doi: 10.1007/s00198-009-1004-0.

**Suttorp, N. et al. (eds) (2016)** *Harrisons Innere Medizin*. 19. Auflage.

**Suttorp, N. et al. (eds) (2020)** *Harrisons Innere Medizin*. 20. Auflage.

**‘Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group.’ (1998)** *Lancet (London, England)*, 351(9114), pp. 1451–67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605801>.

**Tucker, K. L. et al. (2006)** ‘Colas, but not other carbonated beverages, are associated with low bone mineral density in older women: The Framingham Osteoporosis Study’, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84(4), pp. 936–942. doi: 10.1093/ajcn/84.4.936.

**Väänänen, H. K. and Härkönen, P. L. (1996)** ‘Estrogen and bone metabolism’, *Maturitas*. Elsevier Ireland Ltd, 23(SUPPL.). doi: 10.1016/0378-5122(96)01015-8.

**Vall, H. and Parmar, M. (2020)** *Teriparatide, StatPearls*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32644674>.

**Vasikaran, S. et al. (2011)** ‘Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: A need for international reference standards’, *Osteoporosis International*. *Osteoporos Int*, 22(2), pp. 391–420. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1.

**Vestergaard, P. and Mosekilde, L. (2003)** ‘Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk--a meta-analysis.’, *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 13(6), pp. 585–93. doi: 10.1089/105072503322238854.

**VESTERGAARD, P., REJNMARK, L. and MOSEKILDE, L. (2005)** ‘Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids’, *Journal of Internal Medicine*, 257(4), pp. 374–384. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01467.x.

**de Villiers, T. J. et al. (2013)** ‘Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health’, *Climacteric*, 16(3), pp. 316–337. doi: 10.3109/13697137.2013.795683.

**Vogel, V. G. (2006)** ‘Effects of Tamoxifen vs Raloxifene on the Risk of Developing Invasive Breast Cancer and Other Disease Outcomes<SUBTITLE>The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial</SUBTITLE>’, *JAMA*, 295(23), p. 2727. doi: 10.1001/jama.295.23.joc60074.

**Wachtler, F. (2005)** *Histologie: Lehrbuch der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen*. Facultas. Available at: [https://books.google.com/books?id=NV0XNf\\_kFz8C&pgis=1](https://books.google.com/books?id=NV0XNf_kFz8C&pgis=1) (Accessed: 15 June 2020).

**Ward, K. D. and Klesges, R. C. (2001)** ‘A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density’, *Calcified Tissue International*. Springer New York, pp. 259–270. doi: 10.1007/BF02390832.

**Wells, G. et al. (2002)** ‘V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women’, *Endocrine Reviews*. Endocr Rev, pp. 529–539. doi: 10.1210/er.2001-5002.

**Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators (2002)** ‘Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women’s Health Initiative Randomized Controlled Trial’, *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 288(3), pp. 321–333. doi: 10.1001/jama.288.3.321.

**Yates, J. et al. (2004)** ‘Rapid Loss of Hip Fracture Protection After Estrogen Cessation: Evidence From the National Osteoporosis Risk Assessment’, *Obstetrics & Gynecology*, 103(3), pp. 440–446. doi: 10.1097/01.AOG.0000114986.14806.37.

**Yoon, V., Maalouf, N. M. and Sakhaee, K. (2012)** ‘The effects of smoking on bone metabolism’, *Osteoporosis International*. Springer, pp. 2081–2092. doi: 10.1007/s00198-012-1940-y.

**Yuan, F. et al. (2019)** ‘Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis’, *International Journal of Surgery*, 66, pp. 1–11. doi: 10.1016/j.ijssu.2019.03.004.

**Zebaze, R. M. et al. (2010)** ‘Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study’, *The Lancet*, 375(9727), pp. 1729–1736. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60320-0.