

Diplomarbeit

Pharmakologische Therapie der Osteoporose

eingereicht von

Jaro Schünemann

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor 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. phil. Eckhard Beubler

Ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Dr.h.c. Irmgard Lippe

Graz, am 28.11.2022

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 28.11.2022

Jaro Schünemann eh.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	7
Zusammenfassung.....	8
Abstract.....	9
1 Einleitung.....	12
1.1 Knochen Allgemein	12
1.2 Zellen des Knochens.....	14
1.2.1 Endostale Saumzellen	14
1.2.2 Osteoblasten.....	14
1.2.3 Osteozyten.....	14
1.2.4 Osteoklasten	15
1.3 Knochenumbau	15
1.3.1 Modeling	15
1.3.2 Remodeling.....	16
1.4 Steuerung durch Zytokine und Hormone	17
1.4.1 „Receptor Activator of NF- κ B Ligand“ (RANKL).....	17
1.4.2 Osteoprotegerin (OPG).....	17
1.4.3 Monozytenkolonien-stimulierender Faktor (M-CSF).....	18
1.4.4 Wnt-Signalweg.....	18
1.4.5 Wachstumsfaktoren	18
1.4.6 Parathormon (PTH).....	18
1.4.7 PTH-related peptide (PTHrP).....	19
1.4.8 Calcitriol	19
1.4.9 Calcitonin	20
1.4.10 Östrogen	21
1.4.11 Schilddrüsen Hormone	21
1.5 Veränderung der Knochenmasse mit der Zeit.....	22

1.6 Osteoporose Entstehung	22
1.7 Definition	23
1.8 Ätiologie und Epidemiologie	23
1.8.1 Primäre Osteoporose	24
1.8.1.1 Postmenopausale Osteoporose.....	24
1.8.1.2 Senile Osteoporose	24
1.8.1.3 Idiopathische Osteoporose	25
1.8.2 Sekundäre Osteoporose und Risiko für osteoporotische Frakturen durch Medikamente	25
1.8.2.1 Glucocorticoide	25
1.8.2.2 Antikonvulsiva.....	26
1.8.2.3 Aromatasehemmer	26
1.8.2.4 Weitere Medikamente	26
1.8.3 Sekundäre Osteoporose und Risiko für osteoporotische Frakturen durch Erkrankungen	27
1.8.3.1 Endokrinologische Erkrankungen	27
1.8.3.2 Rheumatologische Erkrankungen.....	28
1.8.3.3 Gastroenterologische Erkrankungen	28
1.8.3.4 Neurologische- und psychiatrische Erkrankungen.....	28
1.8.3.5 Weitere Erkrankungen	29
1.8.4 Weitere Risikofaktoren.....	29
1.9 Klinik	29
1.10 Diagnostik	30
1.10.1 Knochendichtemessung.....	30
1.10.1.1 Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA).....	30
1.10.1.2 Quantitative Computertomografie (QCT)	31
1.10.2 Labor.....	31
1.10.3 Knochenbiopsie	33

2	Material und Methoden.....	34
3	Ergebnisse	35
3.1	Therapie.....	35
3.1.1	Behandlung von Frakturen.....	35
3.1.2	Schmerztherapie.....	35
3.1.3	Nicht medikamentöse Frakturprävention	36
3.1.3.1	Körperliche Aktivität.....	36
3.1.3.2	Hüftprotektoren	36
3.1.3.3	Body mass index	37
3.1.3.4	Einnahme von Medikamenten	37
3.1.3.5	Calcium und Vitamin-D Einnahme	37
3.1.3.6	Vitamin-K ₂	39
3.1.4	Medikamentöse Frakturprävention.....	39
3.1.4.1	Bisphosphonate	42
3.1.4.2	Denosumab	45
3.1.4.3	Calcitonin.....	47
3.1.4.4	Östrogene	47
3.1.4.5	Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs).....	48
3.1.4.6	Teriparatid	50
3.1.4.7	Abaloparatid.....	51
3.1.4.8	Romosozumab.....	53
3.1.4.9	Strontiumranelat	55
3.1.4.10	Odanacatib	57
4	Diskussion.....	58
5	Literaturverzeichnis	62

Abkürzungen

ACTIVE	The Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints
AP	Alkalische Phosphatase
BHOF	Bone Health and Osteoporosis Foundation
BMD	bone mineral density
BMI	body mass index
BMP	bone morphogenetic protein
BMU	basic multicellular unit
BRC	bone remodeling compartment
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DM	Diabetes Mellitus
DMP1	dentin matrix protein-1
DRESS	Drug rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
DVO	Dachverband Osteologie
DXA	dual-energy-x-ray-absorptiometrie
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industry Associations
EGF	epidermal growth factor
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EPOS	European Prospective Osteoporosis Study
ER	Östrogenrezeptor
FGF	fibroblast growth factor
FGF23	fibroblast growth factor 23
FRAME	fracture study in postmenopausal women with osteoporosis
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GTP	Guanosintriphosphat

i.v.	intravenös
IGF	insulin-like growth factor
IOF	International Osteoporosis Foundation
M-CSF	Monozytenkolonien-stimulierender Faktor
MGUS	Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz
MORE	Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation
mRNA	messenger ribonucleic acid
NOF	National Osteoporosis Foundation
OPG	Osteoprotegerin
p.o.	per os
PTH	Parathormon
PTHrP	PTH-related peptide
QCT	quantitative Computertomografie
RANK	Receptor Activator of NF- κ B
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
SERM	selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
STAR	Study of Tamoxifen and Raloxifene
T3	Triiodthyronin
TEN	toxische epidermale Nekrolyse
TGF- β	transforming growth factor- β
TSH	Thyrotropin
TZA	trizyklische Antidepressiva
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Knochenumbau (Quelle: AMBOSS GmbH, https://next.amboss.com/de/article/2o0TYS?q=knochengewebe&m=vQYABK#Z444ab572e7533791ae5aee8776cae0d3).....	13
Abbildung 2: Pharmakologische Beeinflussung des Knochenumbaus; Quelle: In Anlehnung an Lüllmann H, Mohr M, Wehling M, Hein L. Osteoporose. Pharmakologie und Toxikologie. 18th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016.	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Basislabor und die wichtigsten damit zu klärenden Fragestellungen; Quelle: In Anlehnung an (29).....	32
Tabelle 2: Indikation für eine medikamentöse Osteoporose-Therapie nach Risikoprofil; Quelle: In Anlehnung an (29).....	41
Tabelle 3: Bisphosphonate - Wirkstoffe, Darreichungsform und Indikationen; Quelle: In Anlehnung an (87).....	44

Zusammenfassung

Osteoporose zählt zu den häufigsten Erkrankungen unserer Gesellschaft und stellt bei einer immer älter werdenden Weltbevölkerung ein globales Gesundheitsproblem dar. Sie ist eine systemische Knochenerkrankung, gekennzeichnet durch eine verminderte Knochendichte und gestörte Mikroarchitektur, mit folglich erhöhter Frakturneigung. Die Knochenveränderungen beruhen auf einem gestörten Verhältnis von Knochenaufbau und Knochenabbau, sowie einer mangelhaften Reparatur von Mikroschäden, reguliert durch verschiedenste Zytokine und Hormone. Die postmenopausale Osteoporose und senile Osteoporose stellen mit ca. 95% die häufigsten Formen dar. Die postmenopausale Osteoporose ist durch einen Östrogenmangel bedingt und beginnt durchschnittlich im Alter von 52 Jahren. Sie ist vorwiegend durch osteoporotische Frakturen der Wirbelkörper gekennzeichnet. Senile Osteoporose stellt den natürlichen Alterungsprozess der Knochen dar und betrifft Männer und Frauen ab dem 70. Lebensjahr. Die häufigsten Frakturlokalisationen sind Femur-Schenkelhals, Humerus, Radius und Wirbelkörper. Die restlichen 5% gehen auf Osteoporose auslösende Medikamente und Erkrankungen zurück, welche häufig mit einer stark erhöhten Frakturneigung einhergehen. Wesentliche diagnostische Methoden sind, neben Anamnese und klinischer Untersuchung, die „Dual Energy X-ray Absorptiometry“-Knochendichteuntersuchung, Laboruntersuchungen, Risikomodell-Rechner und weiterführend die quantitative Computertomografie und Knochenbiopsie. Medikamentöse Frakturprävention, Frakturbehandlung, Schmerztherapie und Lifestyle-Interventionen spielen eine zentrale Rolle in der Therapie. Es gibt eine große Auswahl wirksamer Medikamente für verschiedenste Indikationen. In den letzten Jahren konnten durch neue Erkenntnisse über den Ablauf und die Regulation des Knochenmetabolismus neue Therapeutika wie Romosozumab und Abaloparatid entwickelt werden. Diese wirken im Gegensatz zu einem Großteil der schon länger bekannten Osteoporose-Mittel zusätzlich zur antiresorptiven Knochenwirkung anabol. Sie zeigen eine ausgeprägte Risikoreduktion für Frakturen und einen Anstieg der Knochendichte. Mit weiter zunehmendem pathophysiologischem Verständnis könnten zukünftig neue medikamentöse Ansätze entstehen.

Abstract

Osteoporosis is one of the most common diseases in our society and represents a global health problem as the world's population continues to age. It is a systemic bone disease characterized by decreased bone density and disturbed microarchitecture, with a consequently increased tendency to fracture. The bone changes are due to a disturbed ratio of bone formation and degradation, as well as a deficient repair of micro-damage, regulated by a wide variety of cytokines and hormones. Postmenopausal osteoporosis and senile osteoporosis are the most common forms (approx. 95%). Postmenopausal osteoporosis is caused by estrogen deficiency and begins on average at age 52. It is mainly characterized by osteoporotic fractures of the vertebral bodies. Senile osteoporosis represents the natural aging process of bones and affects men and women over the age of 70. The most common fracture locations are femoral neck, humerus, radius and vertebral body. The remaining 5% are due to osteoporosis-inducing drugs and diseases, which are often associated with a greatly increased tendency to fracture. In addition to clinical history and clinical examination, essential diagnostic methods include "Dual Energy X-ray Absorptiometry" bone density examination, laboratory tests, risk model calculator, and further quantitative computed tomography as well as bone biopsy. Medication based fracture prevention, fracture treatment, pain management and lifestyle interventions play a central role in therapy. There is a wide range of effective drugs for various indications. In recent years, new insights into the process and regulation of bone metabolism have enabled the development of new therapeutics such as romosozumab and abaloparatide. In contrast to the majority of osteoporosis agents known for some time, these have an additional anabolic effect to the antiresorptive bone effect. They show a pronounced risk reduction for fractures and an increase in bone density. As pathophysiological understanding continues to increase, additional new drug approaches could emerge in the future.

1 Einleitung

1.1 Knochen Allgemein

Das menschliche Skelett besteht aus 220 einzelnen Knochen und kann in das Rumpf- und Extremitätenskelett unterteilt werden.

Zu den wichtigsten Aufgaben des Skelettsystems gehören die Stütz- und Fortbewegungsfunktion, der Schutz innerer Organe, die Hämatopoese, die Mineraldepotfunktion und die Homöostase für den Calcium- und Phosphathaushalt. (1)

Knochen bestehen zu ca. 45 % aus anorganischem Material, insbesondere Hydroxylapatit, zu 30 % aus organischen Materialien, vor allem Fasern aus Kollagen Typ 1 und zu 25 % aus Wasser. Das Hydroxylapatit setzt sich vorwiegend aus Calcium-, Phosphat und Hydroxid-Ionen zusammen. (2)

Die spezielle Bauweise der Knochen erlaubt eine hohe Elastizität und Stabilität trotz eines geringen Gewichts. Eine wichtige Rolle dabei spielt ein zweischichtiger Aufbau, der bei reifen Knochen, auch Lamellenknochen genannt, vorkommt. Dabei wechseln sich eine Schicht aus kristallisiertem Hydroxylapatit und eine zweite Schicht aus lamellar angeordneten Kollagenfasern ab. Eine dieser durch Hydroxylapatit mineralisierten Kollagenschichten wird als Knochenlamelle bezeichnet. Die Verlaufsrichtung der Knochenlamellen ändert sich nach jeder Schicht. Der Hydroxylapatit-Anteil der Lamellen ist dabei vor allem für die Festigkeit und die Kollagenfasern für die Elastizität zuständig. Bei unreifen Knochen, also während der Entwicklung oder der Frakturheilung, sind die Kollagenfasern noch in verflochtenen Faserbündeln angeordnet und werden langsam zu hochwertigeren Lamellenknochen umgebaut.

Wichtig für die Stabilität ist eine der Belastung angepasste Verteilung von kompakten und spongiösen Knochenanteilen. Die Kompakta, auch Kortikalis genannt, bildet die Oberfläche der Knochen und liegt direkt unter dem Periost. Sie ist am Schaft der Röhrenknochen besonders stark ausgeprägt und ist aus parallel zum Knochen angeordneten Knochenzylindern, sogenannten Osteonen, aufgebaut. Diese Osteonen, auch Havers-Systeme bezeichnet, bestehen aus einem zentralen Havers-Kanal mit Havers-Gefäß und aus darum liegenden

konzentrisch angeordneten Knochenlamellen. Der Raum zwischen den Osteonen ist mit Resten von älteren, teilweise abgebauten Osteonen gefüllt. Sie werden Schaltlamellen genannt. Kleinere querverlaufende gefäßführende Verbindungen bezeichnet man als Volkmann-Kanäle. Über dieses Kanalsystem wird der Knochen versorgt.

Die Spongiosa, auch als trabekulärer Knochen bezeichnet, befindet sich im Inneren des von der Kompakta ummantelten Knochens und kommt vor allem in Schädel, Wirbelsäule, Thorax, Becken und Epiphysen der Röhrenknochen vor. Aufgebaut ist sie wie ein schwammartiges Netz aus Knochenbälkchen, auch Trabekeln genannt, welche aus parallel zu sich selbst verlaufenden Knochenlamellen bestehen. Die Dichte des Trabekelwerks und die Ausrichtung der Trabekeln entlang der Belastungslinien des Körpers sind ein entscheidender Faktor für die Stabilität der Knochen. Die Bälkchen selbst besitzen keine Gefäße und werden über Diffusion durch das in den Hohlräumen der Spongiosa liegende Knochenmark versorgt. In **Abbildung 1, [1]** wird ein Lamellenknochen schematisch dargestellt. (1,2)

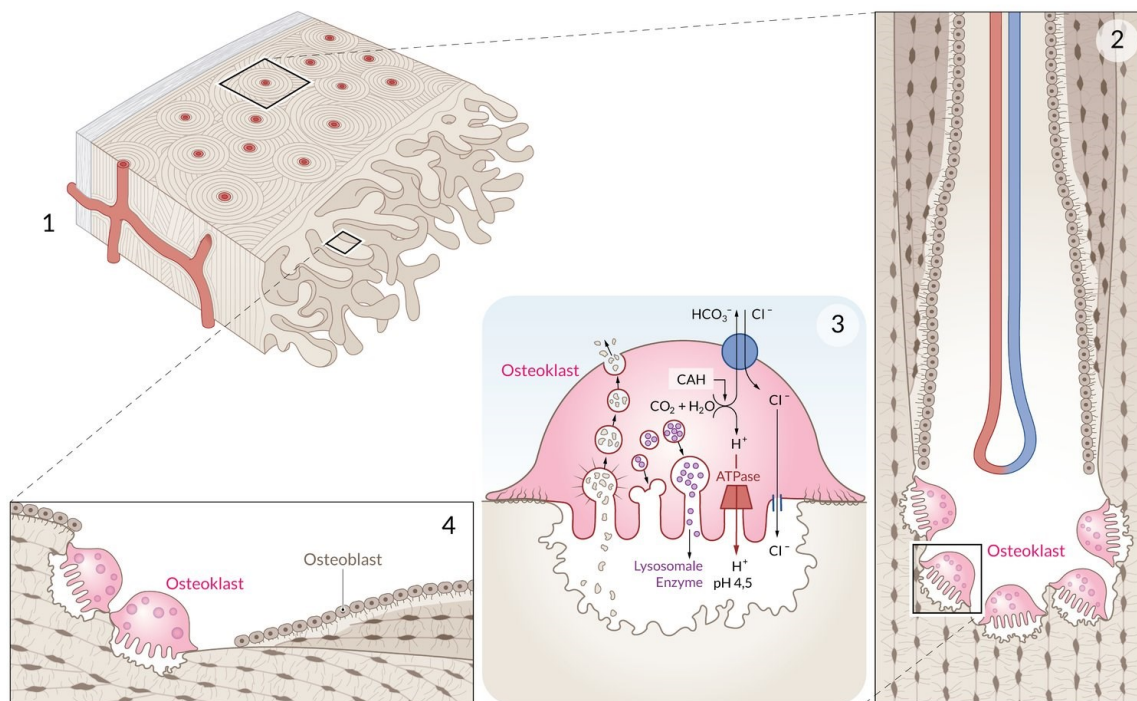


Abbildung 1: Knochenumbau (Quelle: AMBOSS GmbH, <https://next.amboss.com/de/article/2o0TYS?q=knochengewebe&m=vQYABK#Z444ab572e7533791ae5aee8776cae0d3>)

[1] Schematische Darstellung eines Lamellenknochens mit Kompakta und Spongiosa, [2] Knochenumbau in der Kompakta, [3] Knochenresorption durch einen aktiven Osteoklasten, [4] Ablauf des Knochenumbaus in der Spongiosa

1.2 Zellen des Knochens

Die knochenspezifischen Zellen lassen sich in endostale Saumzellen, Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten einteilen. Bis auf die Osteoklasten haben die genannten Zellen mesenchymale Stammzellen als Vorläufer. Die Osteoklasten dagegen stammen aus der Hämatopoese. (1,2)

1.2.1 Endostale Saumzellen

Bei den endostalen Saumzellen, auch „bone lining cells“ genannt, handelt es sich vermutlich um ruhende Osteoblasten und Vorstufen von Osteoblasten, auch Osteoprogenitur-Zellen genannt. Sie bedecken 80 % bis 95 % der Knochenoberflächen und bilden zusammen mit einer unter ihnen liegenden Schicht aus Kollagenfibrillen eine Schutzbarriere der Knochen. Außerdem sind sie über Zellverbindungen untereinander, mit aktiven Osteoblasten sowie mit den Fortsätzen der Osteozyten in Kontakt. (1,2)

1.2.2 Osteoblasten

Bei den Osteoblasten unterscheidet man zwischen inaktiven Osteoblasten und aktiven Osteoblasten. Die inaktiven Osteoblasten sind fast identisch zu den endostalen Saumzellen und liegen flach auf der Oberfläche. Im ausgewachsenen Skelett befinden sich die meisten Osteoblasten in diesem Zustand. Die aktiven Osteoblasten haben eine kubische Form und sind nur auf kurzen Abschnitten des Knochenumbaus zu finden. Dort synthetisieren sie das Kollagen für die neuen Knochenlamellen und sind zusammen mit den Osteozyten an der Mineralisierung der neuen Matrix beteiligt. Nachdem sie diese Aufgabe erfüllt haben, werden die Osteoblasten entweder durch Apoptose aussortiert, gehen in den Ruhezustand zurück oder differenzieren sich zu Osteozyten weiter. (1,2)

1.2.3 Osteozyten

Osteozyten sind also ehemalige Osteoblasten, die bei der Knochenneubildung in Osteoid eingemauert werden. Anschließend wird das umliegende Osteoid mineralisiert, sodass sie zur Gänze von mineralisierter Knochenmatrix umgeben sind. Die Zelleiber der Osteozyten liegen in kleinen Höhlen, auch Lakunen

genannt, von denen kleine Knochenkanälchen, auch Canaliculi genannt, abgehen. In den Kanälchen liegen von interstitieller Flüssigkeit umgebene dendritische Fortsätze der Osteozyten. Diese Fortsätze stellen eine Verbindung zu anderen Osteozyten, zu den endostalen Saumzellen und zu den oberflächlichen Osteoblasten her. Zusätzlich dienen kleine Fäden, welche die dendritischen Fortsätze und umliegenden Knochen miteinander verbinden, als Mechanosensoren. Durch Belastung des Knochens wird die Flüssigkeit in dem lakuno-kanalikulären System bewegt. Folglich kommt es zu Scherkräften, welche von den Osteozyten wahrgenommen werden. Als biologische Antwort sezernieren die Osteozyten Stoffe, die den Knochen- und Mineralhaushalt beeinflussen. (1,2)

1.2.4 Osteoklasten

Osteoklasten sind mehrkernige Zellen, welche durch die Fusion von einkernigen Zellen entstehen. Sie leiten sich aus derselben Linie wie Monozyten und Makrophagen ab und gehören somit zu den Zellen der Hämatopoese. Ihre Aufgabe ist der Abbau mineralisierter Knochenmatrix. Dieser liegen die aktiven Osteoklasten mit einem Teil ihrer Zellmembran direkt an. Die Membran ist an dieser Stelle zur Oberflächenvergrößerung stark gefaltet und sezerniert zur Auflösung des Minerals proteolytische Enzyme sowie Protonen und Chloridionen, die gemeinsam Salzsäure erzeugen. Der Teil der Membran wird auch „ruffled border“ bezeichnet. Die restlichen Matrix-Fragmente werden anschließend an der „ruffled border“ phagozytiert und im Zytoplasma verdaut. Reste werden auf der anderen Seite der Osteoklasten durch Transzytose wieder freigesetzt. Die Funktionsweise eines aktiven Osteoklasten wird in **Abbildung 1, [3]** dargestellt. (1,2)

1.3 Knochenumbau

1.3.1 Modeling

Modeling ist ein Prozess bei dem neue Knochenmasse gebildet und die Knochenform verändert wird. Er ist gekennzeichnet durch ein unabhängiges Arbeiten von Osteoklasten und Osteoblasten. Modeling findet vor allem im Bereich der Wachstumsfuge am distalen Knochen in der Wachstumsphase statt, wobei es zu einem Anstieg der Knochenmasse kommt. Zusätzlich spielt es eine Rolle bei

der Anpassung der Spongiosa-Anordnung und der Knochenform an veränderte Belastung. Dieser Prozess findet auch im Erwachsenenalter noch statt. (1-3)

1.3.2 Remodeling

Die Aufgaben des Remodelings sind Ausbesserungsarbeiten sowie das Freisetzen von Calcium. Ersteres beugt Materialermüdung vor und passt die Knochen an neue Belastungen an, indem es Knochengewebe mit Schäden und Mikrofrakturen erneuert. Zweiteres dient der Mobilisierung von Calcium zur Aufrechterhaltung und Regulation des Calciumspiegels. Das Remodeling findet lebenslang statt, mehr in der Spongiosa als in der Kompakta. Im Erwachsenenalter stellt es den bedeutendsten Prozess für den Knochenmetabolismus dar.

Das Remodeling wird von Baueinheiten bestehend aus Osteoklasten und Zellen der Osteoblasten-Linie durchgeführt. Eine solche Baueinheit wird auch „basic multicellular unit“ (BMU) genannt. Pro Baustelle kommt genau eine BMU zum Einsatz. Die einzelnen BMUs arbeiten unabhängig voneinander.

Initiiert wird das Remodeling von Osteozyten. Diese erkennen Schäden und abgestorbene Osteozyten in der Tiefe des Knochens und leiten ein Signal an die oberflächlichen endostalen Saumzellen weiter. Infolgedessen kommt es zu einer Aktivierung und Vermehrung von Osteoklasten und deren Vorstufen. Anschließend findet die Resorptionsphase statt. In dieser Phase bauen die Osteoklasten den Knochen ab. Die darauffolgende Umschaltphase ist durch das Verschwinden von fast allen Osteoklasten gekennzeichnet. Makrophagen wandern ein, um die Reste des Knochenabbaus zu beseitigen. Im Anschluss findet die Neubildungsphase statt. Hier produzieren aktive Osteoblasten Osteoid und füllen damit die von den Osteoklasten verursachten Defekte wieder auf. Im nächsten Schritt wird das Osteoid mineralisiert.

In der Kompakta laufen diese Prozesse in Form eines Bohrkanals ab. Die Osteoklasten fressen unabhängig von bestehenden Osteonen ein Loch in Größe eines zukünftigen Osteons in den Knochen. Die Überbleibsel der alten Osteone werden mit der Zeit zu Schaltlamellen. In das Zentrum des Kanals wandern Bindegewebe, Gefäße und Nerven ein. Von außen nach innen wird der Kanal schichtweise mit Osteoidlamellen ausgekleidet und anschließend mineralisiert, bis

nur noch der Havers-Kanal übrigbleibt. In **Abbildung 1, [2]** wird ein solcher Bohrkanal dargestellt.

In der Spongiosa läuft der Umbauprozess geschützt von einer Schicht aus endostalen Saumzellen ab, welche sich vor Beginn über die Stelle des Umbaus legen. So entsteht ein abgeschlossener Raum, auch „bone remodeling compartment“ (BRC) genannt. In der Resorptionsphase entsteht unter Einfluss der Osteoklasten eine Grube, auch Resorptionslakune genannt. Diese Phase dauert im spongiösen Knochen ca. drei Wochen an. Die anschließende Umschaltphase dauert ebenfalls einige Wochen. In der Neubildungsphase wird die Grube mit Knochenlamellen aufgefüllt, die anschließend mineralisiert werden. Diese ist mit ca. drei Monaten die längste Phase des Remodelings. Das Remodeling in der Spongiosa wird in **Abbildung 1 [4]** vereinfacht dargestellt. (1,2,4,5)

1.4 Steuerung durch Zytokine und Hormone

1.4.1 „Receptor Activator of NF- κ B Ligand“ (RANKL)

RANKL ist ein Zytokin, welches eine Schlüsselrolle in der Differenzierung und Aktivität der Osteoklasten spielt. Es wird von Osteoblasten, Osteozyten und aktivierten T-Lymphozyten gebildet und bindet an den dazu passenden Rezeptoren, auch „Receptor Activator of NF- κ B“ (RANK) bezeichnet. Dieser befindet sich auf den Osteoklasten und deren unreifen Vorläufern, den Präosteoklasten. Die Interaktion von RANK und RANKL führt zur Differenzierung durch Fusion der einkernigen Präosteoklasten sowie zur Aktivierung derselben. Folglich steigt die Knochenresorption. (2,4,6)

1.4.2 Osteoprotegerin (OPG)

OPG ist ein lösliches Protein, welches ebenfalls von den Osteoblasten produziert wird. Es bindet kompetitiv an RANKL und kann somit die RANKL/RANK-Interaktion verhindern. Infolgedessen wird die Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten verhindert und somit der Knochenabbau gehemmt. Das OPG/RANKL/RANK-System ist der wichtigste Regulator der Osteoklasten-Differenzierung. (2,6)

1.4.3 Monozytenkolonien-stimulierender Faktor (M-CSF)

Der M-CSF ist ein Zytokin welches im Körper an verschiedenen Stellen die Reifung von mononukleären Phagozyten, wie Makrophagen, Monozyten, Osteoklasten und Mikroglia, initiiert. Im Knochen findet die Bildung von M-CSF durch Osteozyten statt. Er ist bedeutsam für die Proliferation und Differenzierung von Osteoklasten. (2,7)

1.4.4 Wnt-Signalweg

Der Wnt-Signalweg, benannt nach dem Liganden und Wachstumsfaktor Wnt, spielt eine wichtige Funktion in der Entwicklung von Zellen, insbesondere in der Embryonalzeit. Außerdem wurde seine Funktion beim Wachstum maligner Zellen einiger Tumorarten beobachtet. Im Knochen scheint das Wnt-Signal einer der wichtigsten Initiatoren der Osteoblasten Differenzierung zu sein.

Ein wichtiger Inhibitor dieses Signalwegs ist das Glykoprotein Sclerostin. Es wird von Osteozyten produziert und synthetisiert. Durch die Hemmung des Wnt-Signals kommt es zu einer verminderten Osteogenese. Sclerostin wird vor allem bei länger anhaltender körperlicher Inaktivität produziert. (7,8)

1.4.5 Wachstumsfaktoren

Neben Wnt fördern noch eine Vielzahl weitere Wachstumsfaktoren die Osteogenese. Dazu gehören insbesondere „bone morphogenetic proteins“ (BMPs), „transforming growth factor- β “ (TGF- β), „epidermal growth factor“ (EGF), „fibroblast growth factors“ (FGFs) und „insulin-like growth factors“ (IGFs). (5)

1.4.6 Parathormon (PTH)

PTH ist ein Peptidhormon, bestehend aus 84 Aminosäuren, welches in den Hauptzellen der Nebenschilddrüsen gebildet wird. Hauptaufgaben sind Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase sowie endokrine Regulation der Knochenmasse. (1)

Unter Einfluss von PTH steigt der Calciumspiegel an. Dies geschieht durch die Mobilisation von Calcium aus dem Knochen durch Osteolyse, die vermehrte Calcium-Resorption im distalen Tubulus sowie durch die Induktion der Biosynthese von Calcitriol. Zusätzlich hemmt es die Phosphatresorption im

proximalen Tubulus, wodurch die Phosphatkonzentration im Blut sinkt und folglich mehr freies ionisiertes Calcium vorliegen kann. (1,2)

Auf den Knochenumbau wirkt PTH auf verschiedene Weisen. Einerseits hemmt es die Synthese von Sclerostin, welches eigentlich den Knochenabbau fördert und vermindert damit die Knochenresorption. Andererseits stimuliert es die RANKL-Synthese durch Osteoblasten und inhibiert die OPG „messenger ribonucleic acid“ (mRNA) Expression, was wiederum den Knochenkatabolismus fördert (9). Ist der PTH-Spiegel konstant erhöht, überwiegt der katabole Effekt auf den Knochen und die Knochenmasse nimmt ab. Dies kann beispielsweise durch zu geringe Calciumzufuhr oder endokrine Tumoren der Nebenschilddrüse auftreten. Bei intermittierendem Anstieg des PTH-Blutspiegels dominiert der osteoanabole Effekt. In der medikamentösen Therapie der Osteoporose wird sich dieser Effekt durch tägliche Injektionen von kleinen Dosen von PTH-Analoga zu Nutzen gemacht. (2,10,11)

1.4.7 PTH-related peptide (PTHrP)

PTHrP ist ebenfalls ein Peptidhormon, welches Ähnlichkeiten in der Genetik und Funktion zu PTH aufweist. Im Gegensatz zu PTH wird PTHrP von fast allen Geweben gebildet und wirkt vorwiegend para- und autokrin. Sowohl PTH als auch PTHrP binden an den selben Rezeptor (5). In Versuchen mit Mäusen konnte gezeigt werden, dass PTHrP eine wichtige Rolle für das Knorpel- und Knochenwachstum spielt (12). Eine intermittierende Gabe führt wie bei PTH zu einem Anstieg der Knochenmasse (13).

1.4.8 Calcitriol

Calcitriol, auch 1,25(OH)₂-Vitamin-D₃ genannt, ist die biologisch aktive Form des Vitamin-D₃. Ungefähr 80% werden vom Körper selbst synthetisiert (14). Dafür sind Herstellungsschritte in Haut und Leber notwendig. Die Aktivierung durch Hydroxylierung findet vorwiegend in der Niere statt. Angeregt wird die Calcitriolproduktion durch PTH und geringe Calcium- oder Phosphatspiegel. Hemmend wirken ein hoher Phosphatspiegel, der „fibroblast growth factor 23“ (FGF23) und Calcitriol selbst durch negative Rückkopplung. FGF23 wird vorwiegend von Osteozyten synthetisiert und spielt eine wichtige Rolle im Phosphatstoffwechsel. (1,5)

Calcitriol fungiert als wichtiger Regulator der Knochen- und Calciumhomöostase. Es wirkt über die Bindung am Vitamin-D-Rezeptor (VDR), welcher vorwiegend in Darm, Knochen, Niere, und Nebenschilddrüse vorkommt. So führt es zu einem Anstieg der Calcium- und Phosphat-Resorption im Darm, einer gesteigerten Resorption von Calcium im distalen Tubulus der Niere, einer Hemmung der PTH-Synthese sowie zur Stimulation von FGF23 und „dentin matrix protein-1“ (DMP1). DMP1 wird wie FGF23 von Osteozyten produziert und spielt eine Rolle für die Mineralisierung von Knochen und Dentin. Das größere Angebot von Calcium und Phosphat fördert die Knochenmineralisierung und das Knochenwachstum. (5,15)

Zusätzlich wirkt 1,25(OH)₂-Vitamin-D₃ auch direkt auf den Knochen. Der genaue Effekt ist noch Gegenstand der Forschung. So konnte bei Versuchsreihen mit Mäusen sowohl durch Überexpression von VDR durch Osteoblasten als auch durch Knockout von VDR ein Anstieg der Knochenmasse gezeigt werden (16,17). Calcitriol scheint einen Einfluss auf Knochenmineralisierung, Knochenneubildung und die Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten zu haben. Des Weiteren werden Calcitriol Eigenschaften wie Modulation der Immunantwort, Stimulierung der Differenzierung von epidermalen und hämatopoetischen Zellen und Unterdrückung von malignem Zellwachstum zugeschrieben. (15)

1.4.9 Calcitonin

Calcitonin ist ein Polypeptidhormon, welches vorwiegend in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet wird und neben PTH und Calcitriol eine wichtige Rolle in der Regulation des Calciumhaushalts spielt. Die Sekretion wird vor allem durch einen Anstieg der Calcium-Konzentration im Blut stimuliert. (18,19)

Der Hauptwirkort von Calcitonin ist der Knochen. Dort wirkt es direkt über einen Calcitoninrezeptor an der Oberfläche der Osteoklasten. Die Bindung an den Rezeptor regt die Osteoklasten dazu an, die für die Osteolyse essenziellen Proteine der „ruffled border“ in das Zellinnere der Osteoklasten zu transportieren. Folglich wird die Knochenresorption gehemmt und somit das frei werden von Calcium verhindert. (20)

Möglicherweise fördert Calcitonin die Knochenneubildung und schützt Osteoblasten und Osteozyten vor Apoptose durch direkte Interaktion mit Zellen der Osteoblasten-Linie (21,22).

In den Nieren führt Calcitonin zu einer reduzierten Wiederaufnahme von Calcium, Phosphat, Natrium, Kalium und Chlorid (19).

1.4.10 Östrogen

Östrogen gehört zu den hormonellen Hauptregulatoren des Knochenstoffwechsels. Es wird zwischen α und β Östrogenrezeptoren (ERs) unterschieden, die sowohl im Knochen als auch in anderen Geweben zu finden sind. Die Rezeptoren sind auf Osteoblasten sowie auf Osteoklasten zu finden. Für die Knochendichte und Knochenmasse spielt wahrscheinlich der ER α eine übergeordnete Rolle. Östrogen wirkt auf den Knochen vorwiegend indirekt über von Osteoblasten gebildete Faktoren. Es führt zur Osteocalcinsynthese, zu einem Anstieg der OPG-Produktion und zu einer Verschiebung der Zytokinsynthese von Osteoklasten aktivierenden Faktoren hin zur Synthese von antiresorptiven Faktoren. (4,23,24)

Es konnte gezeigt werden, dass Östrogen die durch RANKL und M-CSF induzierte Osteoklasten Differenzierung hemmen kann (25).

Insgesamt führt es zur Unterdrückung des Remodelings, Verminderung der Knochenresorption sowie Aufrechterhaltung der Knochenneubildung (5).

1.4.11 Schilddrüsen Hormone

Die Schilddrüsenhormone, vor allem Triiodthyronin (T3), haben Einfluss auf die Knochenentwicklung und den Knochenumsatz. Ein euthyreoter Hormonstatus scheint dabei am günstigsten für den Knochen zu sein. Er ist notwendig, um eine optimale Mineralisierung des Knochens sowie die „peak bone mass“, den Maximalwert der Knochendichte, zu erreichen. (26)

Sowohl ein hyper- als auch ein hypothyreotischer Hormonstatus erhöhen das Frakturrisiko. Eine hyperthyreotische Stoffwechsellage führt zu einer erhöhten Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität, was das Remodeling stört und eine vermehrte Knochenresorption zur Folge hat. Hypothyreotische Zustände hingegen verlängern die Phasen des Remodelings und führen zu einem verlangsamten Knochenumsatz. Dies hat eine vermehrte Mineralisierung zur Folge. Paradoxerweise ist Hypothyreose dennoch mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert. (27)

1.5 Veränderung der Knochenmasse mit der Zeit

Menschen erreichen im Alter zwischen 25 und 30 die maximale Knochendichte, auch „peak bone mass“ genannt. Als wichtigste Einflussfaktoren gelten neben Genetik und Hormonen auch Lifestyle-Faktoren. Laut der amerikanischen „National Osteoporosis Foundation“ hat der Lifestyle zu 20-40% Einfluss auf die „peak bone mass“. Die am besten untersuchten Faktoren für einen positiven Effekt auf die „peak bone mass“ sind körperliche Aktivität, Einnahme von Calcium und Vitamin-D sowie der Verzehr von Molkereiprodukten. (28)

Nach dem Erreichen der „peak bone mass“ beginnt die Knochendichte wieder abzunehmen mit einem Verlust von ca. 1% pro Jahr. Ein leicht erhöhter Verlust konnte in Wirbelkörpern und im proximalen Femur gezeigt werden. Bei Frauen steigt der jährliche Verlust nach der Menopause auf ca. 4% an. Schwangerschaften können diesen Prozess durch einen hohen Calciumbedarf beschleunigen. (1)

1.6 Osteoporose Entstehung

Osteoporose ist gekennzeichnet durch eine verringerte Knochendichte und verschlechterte Mikroarchitektur (4,29,30).

Ursächlich für die Abnahme der Knochendichte ist ein gestörtes Verhältnis zwischen Knochenaufbau und -abbau, bei dem der Abbau überwiegt. Dies kann sowohl aus einer Abnahme des Aufbaus als auch aus einem Anstieg des Abbaus resultieren.

Knochenumbau findet aufgrund der großen Oberfläche vor allem in spongiösen Knochen statt. Typischerweise ist die Spongiosa aufgrund des erhöhten Umsatzes stärker von dem Verlust der Knochenmasse betroffen. Die Trabekeln, die in Richtung der stärksten Belastung gerichtet sind, bleiben dabei am längsten erhalten. Die Kortikalis ist durch eine geringere Umbaurate weniger stark betroffen. Mit zunehmendem Alter verliert jedoch auch die Kortikalis an Stabilität.

Neben der Knochendichte spielt auch eine Abnahme der Knochenqualität eine Rolle in der Osteoporose-Entstehung. Alltägliche Belastungen führen im spongiösen Knochen zu Frakturen von Knochenbälkchen, sogenannten Mikrofrakturen. Bei mangelhafter Reparatur dieser kommt es zu einem

Verbindungsverlust der Knochenbälkchen untereinander und somit zu einer gestörten Mikroarchitektur.

Die verminderte Knochendichte und Knochenqualität haben eine erhöhte Frakturneigung zur Folge. Aufgrund des hohen Spongiosa-Anteils und einer hohen Krafterwirkung sind vorwiegend der Schenkelhals und die Wirbelkörper von Frakturen betroffen. (1,4,30)

1.7 Definition

Der Dachverband Osteologie (DVO) definiert die Osteoporose als eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine verminderte Knochendichte sowie durch eine Störung der Mikroarchitektur der Knochen gekennzeichnet ist. Infolgedessen kommt es zu einer erhöhten Frakturneigung. Liegt eine Fraktur vor, spricht man von einer manifesten Osteoporose. (29)

Laut einer etwas älteren Definition der World Health Organization (WHO) aus dem Jahre 1994 liegt eine Osteoporose vor, wenn der Wert der Knochendichtemessung mittels „dual-energy-x-ray-absorptiometrie“ (DXA), gemessen an der Lendenwirbelsäule oder am proximalen Femur, um $\leq -2,5$ Standardabweichung vom Mittelwert einer 20- bis 29-jährigen Frau abweicht (31).

1.8 Ätiologie und Epidemiologie

Es gibt verschiedenste Möglichkeiten die Osteoporose zu unterteilen. Eine der geläufigsten ist die Unterteilung in primäre und sekundäre Osteoporose. Zum primären Typ zählen postmenopausale, senile und idiopathische Osteoporose. Er macht ca. 95% der Fälle aus. Die sekundäre Form wird durch Medikamente und eine Vielzahl von erworbenen und erblichen Erkrankungen ausgelöst. Auch wenn weniger Menschen von der sekundären Form betroffen sind, sind viele Frakturen auf sie zurückzuführen. Häufig liegt eine Kombination aus primärer Osteoporose und sekundären Risikofaktoren vor. (1)

Der „European Prospective Osteoporosis Study“ (EPOS) zufolge haben in Deutschland 15% der postmenopausalen Frauen im Alter von 50 bis 60 eine osteoporotische Knochendichte nach der Definition der WHO. Bei über 70-jährigen Frauen waren bereits 45 % betroffen. Bei Männern wiesen 2,4 % der 50- bis 60-

jährigen und 17 % der über 70-Jährigen eine osteoporotische Knochendichte auf. (32)

Frakturen führen zu einer erhöhten Mortalitätsrate. Dies trifft insbesondere für proximale Femurfrakturen zu. Sie führen zu Immobilität und Hospitalisierung. In den meisten Fällen ist eine Operation notwendig. Je früher es zur operativen Sanierung kommt, desto geringer ist die Ein-Jahres-Mortalitätsrate. Die Ein-Jahres-Mortalität nach proximaler Femurfraktur beträgt 20-25%. (1)

1.8.1 Primäre Osteoporose

1.8.1.1 Postmenopausale Osteoporose

Die postmenopausale Osteoporose, auch Typ I Osteoporose genannt, tritt bei Frauen nach Ende der Menopause auf. Das durchschnittliche Alter dafür liegt bei 52 Jahren. Ursache des Auftretens ist ein Rückgang der Ovarialfunktion und damit eine Abnahme des Östrogenspiegels. Östrogen spielt, wie bereits in **Kapitel 1.4.10** beschrieben, eine wichtige Rolle für den Erhalt der Knochenmasse. Durch den Wegfall der Östrogenwirkung überwiegen die Trigger des Knochenabbaus. Vor allem in den ersten Jahren der Postmenopause kommt es zu einem starken Anstieg der Knochenresorption. Dies wird auch „high turnover“ genannt. Im Verlauf geht die Resorption meist wieder etwas zurück, sodass die Geschwindigkeit des Knochenabbaus sich verlangsamt, auch „low turnover“ genannt. Betroffen sind vor allem Knochen mit einem hohen Spongiosaanteil, wie Wirbelkörper und das Femur im Bereich des Schenkelhalses. (1,30)

Es wird davon ausgegangen, dass ca. 30% der Frauen nach der Menopause eine Osteoporose entwickeln. Der Übergang in die senile Osteoporose ist fließend. (30)

1.8.1.2 Senile Osteoporose

Die senile Osteoporose, auch Typ II Osteoporose, ist vorwiegend durch den natürlichen Alterungsprozess der Knochen charakterisiert und betrifft vorwiegend Menschen ab dem 70. Lebensjahr. Der altersbedingte Verlust der Knochenmasse beginnt jedoch bereits nach dem Erreichen der „peak bone mass“. Frauen sind aufgrund eines niedrigeren Ausgangswertes meist stärker und früher von seniler Osteoporose betroffen als Männer.

Häufig spielen neben dem natürlichen Alterungsprozess Bewegungsmangel sowie Calcium- und Vitamin-D-Defizite eine Rolle.

Der Alterungsprozess zeigt sich im Knochengewebe vorrangig durch einen Rückgang der Osteoblastendifferenzierung und damit auch eine Abnahme der Anzahl der Osteoblasten. Der Knochenverlust schreitet für gewöhnlich langsamer voran als bei der postmenopausalen Osteoporose. Deshalb spricht man bei der senilen Osteoporose auch von „low turnover“. Im Gegensatz zur postmenopausalen Osteoporose sind die Kompakta und Spongiosa gleichermaßen betroffen. Am häufigsten treten Frakturen von Femur-Schenkelhals, Humerus, Radius und Wirbelkörpern auf. (1,4,30)

1.8.1.3 Idiopathische Osteoporose

Unterteilt wird in Idiopathische juvenile Osteoporose und Idiopathische Osteoporose junger Erwachsener. Beide Formen sind äußerst selten.

Die juvenile Form tritt zwischen dem 8. und 14. Lebensjahr auf und sistiert für gewöhnlich nach Ende der Pubertät wieder. Sie ist gekennzeichnet durch Knochenschmerzen, insbesondere im Rückenbereich, Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper und einen Wachstumsstillstand.

Die idiopathische Osteoporose junger Erwachsener manifestiert sich zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr und betrifft vorwiegend Männer. Sie ist vorwiegend auf das Achsenskelett begrenzt und führt häufig zu Wirbelkörperfrakturen. Auffällig ist, dass Betroffene häufig rauchen. (1,30)

1.8.2 Sekundäre Osteoporose und Risiko für osteoporotische Frakturen durch Medikamente

Eine Vielzahl von Medikamenten kann eine Osteoporose bzw. osteoporotische Frakturen begünstigen oder auslösen. Dabei ist darauf zu achten, dass auch die behandelte Grunderkrankung Einfluss auf die Osteoporose-Entstehung haben kann. Erhöhte Risiken gehen vor allem von Substanzen aus, die den Knochenmetabolismus beeinflussen oder die Gefahr für Stürze erhöhen. (1,4)

1.8.2.1 Glucocorticoide

Eine systemische Glucocorticoide-Therapie stellen die häufigste Ursache einer medikamentös induzierten Osteoporose dar.

Sie führen vor allem über eine Verschiebung des RANKL/OPG Verhältnisses in Richtung von RANKL, einer Stimulation von M-CSF und eine vermehrte Expression von Sclerostin zu einer Hemmung der Knochenneubildung und einer, vor allem initial, zunehmenden Knochenresorption. Des Weiteren können Glucocorticoide zu Hypogonadismus, erhöhtem renalen und intestinalen Calciumverlust sowie gehemmter Produktion von GH und IGF1 führen und somit indirekt die Osteoporose-Entstehung fördern.

Glucocorticoid-induzierte Osteoporose ist gekennzeichnet durch einen schnellen, dosisabhängigen Anstieg des Frakturrisikos. Das Risiko ist insbesondere zu Beginn der Therapie erhöht. Am häufigsten treten Wirbelkörper-, gefolgt von Schenkelhalsfrakturen, auf.

Hochdosierte inhalative Glucocorticoide stellen einen mäßigen Risikofaktor dar. (33,34)

1.8.2.2 Antikonvulsiva

Antikonvulsiva erhöhen das Risiko für Osteoporose mit teils osteomalazischen Charakteristiken. Als Ursache wird eine Induktion des Enzyms Cytochrom P450 in der Leber angenommen, welches zu einem erhöhten Metabolismus von Vitamin-D führt. Folglich kann es zu einem Mangel des aktiven 1,25(OH)₂-Vitamin-D₃ kommen. (1,4)

1.8.2.3 Aromatasehemmer

Aromatasehemmer werden vorwiegend zur Behandlung des Mammakarzinoms in der Menopause eingesetzt. Sie führen zur Hemmung des Enzyms Aromatase, welches eine wichtige Rolle in der Östrogensynthese spielt. Aromatase wandelt Androstendion und Testosteron zu Östrogen um. Durch eine Hemmung kommt es zu einem Östrogenmangel und folglich zu einer Abnahme der Knochendichte mit einer erhöhten Fraktur neigung. (4,35)

1.8.2.4 Weitere Medikamente

Weitere Osteoporose-fördernde Medikamente sind Immunsuppressiva, anti-Androgen-wirkende Substanzen, Protonenpumpeninhibitoren, Antidiabetika wie Thiazolidindione, Antidepressiva wie Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

und trizyklische Antidepressiva (TZA), Opiate sowie Schilddrüsenhormone in zu hoher Dosis. (4,29)

Ein weiteres Risiko stellen sturzfördernde Medikamente dar. Dazu gehören sedierend wirkende Medikamente, orthostatische Hypotonie auslösende Medikamente sowie Antipsychotika. Insbesondere von Benzodiazepinen scheint ein erhöhtes Sturzrisiko auszugehen. (36,37)

1.8.3 Sekundäre Osteoporose und Risiko für osteoporotische Frakturen durch Erkrankungen

Unzählige Erkrankungen führen zu einem erhöhten Risiko für Osteoporose. Man kann die Erkrankungen grob in endokrinologische-, rheumatologische-, gastroenterologische-, neurologische-, psychiatrische- und andere Erkrankungen unterteilen. (1,4,29)

1.8.3.1 Endokrinologische Erkrankungen

Ein Cushing-Syndrom sowie ein subklinischer Hypercortisolismus können wie eine medikamentöse Glucocorticoid-Therapie das Risiko für Osteoporose erhöhen. Eine operative Sanierung scheint zu einem Rückgang des Risikos zu führen (38).

Ein primärer Hyperparathyreoidismus, meist ausgelöst durch ein Adenom, gefolgt von einer Hyperplasie der Nebenschilddrüse, kann über eine vermehrte Biosynthese von PTH eine Osteoporose begünstigen. Eine operative Teil- oder Total-Parathyreoidektomie scheinen das Risiko wieder zu senken. (39)

Diabetes Mellitus (DM), insbesondere Typ I, erhöht das Osteoporoserisiko. Im Gegensatz zu den meisten anderen Osteoporoseformen fällt bei der DM-induzierten Osteoporose ein höheres Risiko für proximale Femurfrakturen als für vertebrale Frakturen auf. Ausgegangen wird von einer vermehrten Umwandlung von Vorläuferzellen in Fettzellen anstatt in Osteoblasten. Zusätzlich besteht bei DM ein erhöhtes Sturzrisiko. (4)

Weitere endokrinologische Erkrankungen mit erhöhtem Osteoporoserisiko sind Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz, männlicher Hypogonadismus sowie latente und manifeste Hyperthyreose. (4,29)

1.8.3.2 Rheumatologische Erkrankungen

Rheumatoide Arthritis führt zu einem erhöhten osteoporotischen Frakturrisiko. Das Risiko scheint dabei im Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität zu stehen und weitestgehend unabhängig von der Knochendichte zu sein.

Angenommen wird eine durch systemische Entzündungsprozesse bedingte Osteopenie. Es gibt Anzeichen für eine Assoziation zwischen Schweregrad der Osteoporose und Antikörperstatus der rheumatoiden Arthritis. (40,41)

Andere rheumatische Erkrankungen wie Spondylitis ankylosans und systemischer Lupus erythematosus sind ebenfalls Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen. (4,29)

1.8.3.3 Gastroenterologische Erkrankungen

Zöliakie geht mit einer verringerten Knochendichte und einem erhöhten Frakturrisiko, insbesondere für Hüftfrakturen, einher. Eine Serologie mit positiven Transglutaminase-IgA ist mit einem höheren Osteoporoserisiko assoziiert. Eine Kombination aus verringerter Aufnahme wichtiger Nährstoffe, insbesondere Calcium, ein daraus resultierender sekundärer Hyperparathyreoidismus sowie eine erhöhte Entzündungsaktivität scheinen Ursache der erhöhten Knochenresorption zu sein. (42,43)

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) erhöhen das Risiko für Wirbelkörper- und Hüftfrakturen. Mangelernährung, Nebenwirkungen der CED-Medikation, Entzündungsprozesse sowie ein häufig bestehender Vitamin-D Mangel werden als ursächlich angesehen. (44,45)

Magenresektion, Magenteilresektion und Magenbypass-Operationen gehen mit einem erhöhten Frakturrisiko einher. Dies ist möglicherweise bedingt durch eine verminderte Nährstoffaufnahme, insbesondere von Calcium und Vitamin-D, und einem daraus resultierenden sekundären Hyperparathyreoidismus. (46,47)

1.8.3.4 Neurologische- und psychiatrische Erkrankungen

Einige neurologische- und psychiatrische Erkrankungen wie Epilepsie, Schizophrenie, Insult, Alzheimer Demenz, Morbus Parkinson und Depression können durch Faktoren wie sturzfördernde Wirkung, Immobilisation und teils

direkte Einflüsse auf den Knochenmetabolismus das Risiko für Osteoporosebedingte Frakturen fördern. (29)

1.8.3.5 Weitere Erkrankungen

Eine Vielzahl weiterer Erkrankungen können über verschiedenste Mechanismen zu einem erhöhten Frakturrisiko führen oder die Osteoporoseentwicklung fördern. Dazu gehören Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Lebererkrankungen, Anorexia nervosa, Akromegalie, Hämatologische Erkrankungen wie Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS), Multiples Myelom, Plasmozytose, Leukämie und Lymphome, hereditäre Erkrankungen wie Osteogenesis imperfecta, Marfan-Syndrom und Hämochromatose und viele weitere. (1,4,29)

1.8.4 Weitere Risikofaktoren

Neben Erkrankungen und Medikamenten gibt es weitere Faktoren, die das osteoporotische Frakturrisiko erhöhen können. Dazu gehören Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, positive Familienanamnese, hohes Alter, weibliches Geschlecht, frühe Menopause, Frakturen in der Vorgeschichte, insbesondere atraumatische Frakturen, Schwangerschaft und Stillzeit, Bewegungsmangel, Leistungssport, geringes Gewicht, Fehlernährung und weitere. (1)

1.9 Klinik

Die Osteoporose läuft häufig lange symptomlos ab. Sie manifestiert sich hauptsächlich durch Frakturen ohne adäquates Trauma, die auch pathologische- oder Fragilitätsfrakturen genannt werden. Wirbelkörper-Frakturen stellen insbesondere bei postmenopausaler Osteoporose die häufigste sowie meist die erste osteoporotische Fraktur dar. Die Ausprägung der Symptome von Wirbelkörper-Frakturen erstreckt sich von asymptomatisch über akute, einschließende Schmerzen bis hin zu chronischen Schmerzen. Die senile Osteoporose ist neben vertebrealen Frakturen durch Schenkelhals-, Humerus- und distale Radiusfrakturen gekennzeichnet. Vor allem Schenkelhalsfrakturen haben eine starke Einschränkung und Immobilisierung der Betroffenen zur Folge. Nicht selten führen osteoporotische Wirbelfrakturen zu einer Sinterung von Wirbelkörpern und im Verlauf zur Kyphosierung und Verminderung der

Körpergröße. Infolgedessen kann es zu chronischen Schmerzsyndromen, vor allem den Rücken betreffend, kommen. (1,4,48)

1.10 Diagnostik

Die Basisdiagnostik besteht aus risikofaktor- und symptomorientierter Anamnese, klinischer Untersuchung, DXA-Knochendichtemessung und Basislabor. Zur genauen Beurteilung können verschiedene Risikofaktormodelle herangezogen werden. Diese werden in **Kapitel 3.1.4** genauer beschrieben. Bei Frakturverdacht sollte eine bildgebende Diagnostik durchgeführt werden.

Weiterführende diagnostische Methoden sind quantitative Computertomografie (QCT), umfassendere Laboruntersuchungen und Knochenbiopsie. (29,49)

1.10.1 Knochendichtemessung

1.10.1.1 Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA)

Die „Dual Energy X-ray Absorptiometry“, auch DXA genannt, ist ein röntgenologisches Verfahren zur Ermittlung der Knochendichte auch „bone mineral density“ (BMD) genannt. Es stellt das Standardverfahren zur Ermittlung der Knochendichte dar. Einige Gründe dafür sind gute Verfügbarkeit, geringe Kosten, schnelle Durchführbarkeit und geringe Strahlenbelastung.

Bei der DXA-Methode wird der Knochen mit zwei unterschiedlichen Energien durchstrahlt. Aufgrund von Abschwächung der Strahlung durch das Gewebe kann die Masse des Mineralgehalts der Knochen ermittelt werden. Anschließend wird die Masse des Mineralgehalts pro Fläche berechnet. Es wird also nicht die tatsächliche Dichte gemessen.

Aufgrund der größten Aussagekraft in Bezug auf osteoporotische Veränderungen werden vorwiegend der Schenkelhals und Wirbelkörper untersucht. Prinzipiell ist die Messung aller Knochen möglich.

Die durch die Messung ermittelten Werte werden in der Regel als T-Score angegeben. Dieser ergibt sich aus der Standardabweichung des gemessenen DXA-Wertes von einem DXA-Referenz-Wert. Als Referenz Wert dient ein Mittelwert von DXA-Messwerten einer gesunden, gleichgeschlechtlichen, ca. 30-jährigen Kohorte. Diese Kohorte befindet sich also im Mittel an ihrer „peak bone

mass“. Zur Beurteilung wird der niedrigste gemessene Wert herangezogen. Wenn nur von dem T-Wert ausgegangen wird, spricht man von einer Osteoporose ab einem Wert von unter -2,5.

Die Messwerte werden zum Teil nach Körpergröße und Knochengröße korrigiert, da durch die gemessene Masse pro Fläche die Tiefe der Knochen nicht berücksichtigt wird. Dies kann zu Ungenauigkeiten führen.

Weitere potenzielle Fehlerquellen sind vor allem Osteophyten, Kalkablagerungen in der Aorta und Wirbelkörperfrakturen. Sie führen über eine vermehrte Absorption der Strahlung zu fälschlicherweise erhöhten Messwerten. So wird bei älteren Patientinnen und Patienten die Messung an der Hüfte bevorzugt, da sich in diesem Bereich meist weniger degenerative Veränderungen befinden. (1,4,49)

1.10.1.2 Quantitative Computertomografie (QCT)

Die QCT misst im Gegensatz zur DXA-Methode das tatsächliche Volumen. Sie ist weniger fehleranfällig, liefert genauere Werte und ist die beste Methode zur Früherkennung. Aufgrund von höheren Kosten, höherer Strahlenbelastung und geringerer Verfügbarkeit kommt sie jedoch weniger zum Einsatz. (1,4)

1.10.2 Labor

Ziel der Laboruntersuchung ist es, die wichtigsten erfassbaren Ursachen für sekundäre Osteoporose, Risikofaktoren und Differentialdiagnosen aufzuzeigen.

Im Folgenden eine Auflistung des von der DVO empfohlene Basislabors mit Erläuterung. (29)

Laborparameter	Fragestellungen
Serum-Calcium	↑ Primärer Hyperparathyreoidismus oder andere Ursachen einer Hyperkalzämie ↓ z.B. sekundärer Hyperparathyreoidismus, Malabsorption, Hypocalzämie als Kontraindikation für mehrere Osteoporosemedikamente
Serum-Phosphat	↑ Niereninsuffizienz Stadium IV ↑ sekundärer renaler Hyperparathyreoidismus ↓ Malabsorption
Alkalische Phosphatase (AP)	↑ z.B. Osteomalazie

(Serum)	↓ möglicher Hinweis auf das Vorliegen einer Hypophosphatasie
Gamma-GT	Zur Differentialdiagnose einer hepatisch bedingten AP-Erhöhung, Hinweis auf Zöliakie oder Alkoholabusus (Sturzrisiko)
Kreatinin-Clearance (GFR)	↓ renale Osteopathie Höhergradige Niereninsuffizienz als Kontraindikation für verschiedene Medikamente
BSG /C-Reaktives Protein	↑ Differentialdiagnose entzündlicher Ursachen von Wirbelkörperdeformitäten, entzündlich rheumatische Erkrankungen
Blutbild	Hinweise auf entzündliche und maligne Erkrankungen oder Zöliakie
TSH	<0,3 mU/L endogen oder durch L-Thyroxin-Medikation bedingt als Risikofaktor für Frakturen
Serum-Natrium optional	↓ Erhöhtes Risiko für vertebrale und nicht vertebrale Frakturen
Serum-Eiweißelektrophorese, ev. mit Immunfixation optional	Hinweise auf eine monoklonale Gammopathie oder Hypogammaglobulinämie als Hinweis auf MGUS oder Multiples Myelom bzw. auf eine systemisch inflammatorische Erkrankung.
Ggf. Testosteron bei Männern	Testosteronmangel
Ggf. 25-Hydroxy-Vitamin D3 in Einzelfällen	Vitamin D Mangel
Ggf. Knochenresorptionsparameter in Einzelfällen (inkonsistente Daten beim Mann)	hoher Knochenumbau als Frakturrisiko

Tabelle 1: Basislabor und die wichtigsten damit zu klärenden Fragestellungen; Quelle: In Anlehnung an (29)

Bei dringendem Verdacht auf eine sekundäre Osteoporose sollten weiterführende Laboruntersuchungen, wie beispielsweise Kortisol-Bestimmung aus 24-h-Sammelharn, Dexamethason-Hemmtest, Cadmium-Bestimmung aus dem Urin, Differenzialblutbild und die Bestimmung weiblicher Geschlechtshormone angeschlossen werden. (1,4,29)

1.10.3 Knochenbiopsie

Die Knochenbiopsie wird vorwiegend bei unklaren Befundkonstellationen eingesetzt und dient vorrangig zum Ausschluss seltener sekundärer Osteoporose-Formen. Sie erlaubt zusätzlich eine Beurteilung der Mineralisierung. In der Routine-Diagnostik kommt sie nicht zum Einsatz. (4,29)

2 Material und Methoden

Es wurde eine systematische Literaturrecherche zum aktuellen Wissensstand der pharmakologischen Therapie und anderen Therapieoptionen der Osteoporose durchgeführt. Verwendet wurden Studien, Metaanalysen und Reviews aus Datenbanken sowie Fachbücher und Leitlinien. Es wurden Datenbanken wie Pubmed und MEDLINE durchsucht. Als Leitlinie wurde insbesondere die Leitlinie des DVO aus dem Jahr 2017 verwendet. Sie ist die vorwiegend verwendete Leitlinie im deutschsprachigen Raum.

3 Ergebnisse

3.1 Therapie

Die Therapie setzt sich vor allem aus der Behandlung von bereits stattgehabten Frakturen, Schmerztherapie und Maßnahmen zur Risikoreduktion für osteoporotische Frakturen zusammen. Die frakturpräventive Therapie kann in allgemeine Maßnahmen wie körperliche Bewegung, Ernährung und Lifestyle-Modifikationen, sowie in medikamentöse Osteoporose-Therapie unterteilt werden. (1,4)

3.1.1 Behandlung von Frakturen

Bei symptomatischen osteoporotischen Frakturen sollte interdisziplinär abgewogen werden, ob eine chirurgische Intervention notwendig ist. Schenkelhalsfrakturen bedürfen diese in der Regel. Vertebrale Frakturen werden häufig konservativ behandelt. Immer mehr kommen Kypho- und Vertebroplastie bei akuten Kompressionsfrakturen zum Einsatz. Dabei wird der betroffene Wirbelkörper durch das Einbringen von Zement stabilisiert und wieder aufgerichtet. Die Verfahren unterscheiden sich darin, dass bei der Kyphoplastie vor Einbringen des Zements, Grund- und Deckplatte durch Aufblasen eines Ballons voneinander abgehoben werden. Die Verfahren scheinen den Schmerz zu reduzieren, insbesondere in der ersten zwei Jahren nach einer Intervention.

Bei typischen atraumatischen osteoporotischen Frakturen sollte zusätzlich eine medikamentöse Therapie begonnen werden. Mehr dazu in **Kapitel 3.1.4**.

Nach einem Frakturereignis, insbesondere nach Hüftfrakturen, sollte eine Rehabilitation angeschlossen werden. Für Mobilisation, Schmerzreduktion und Kräftigung können wirbelsäulenaufrichtende Orthesen zum Einsatz kommen. (1,4)

3.1.2 Schmerztherapie

Allgemeine Maßnahmen wie das Ausschalten von alltäglichen Stressoren, Entspannungsübungen, Kräftigung der Muskulatur und Orthesen können helfen den Schmerz zu lindern.

Bei akuten Wirbelkörperfrakturen sollten zur Schmerzreduktion Kypho- und Vertebroplastie erwogen werden.

Oft ist eine medikamentöse Schmerztherapie unabdingbar. Dabei sollte nach dem WHO-Stufenschema vorgegangen werden. (4,48)

3.1.3 Nicht medikamentöse Frakturprävention

3.1.3.1 Körperliche Aktivität

Der Knochen passt sich ständig an die auf ihn wirkenden Kräfte an. Dazu zählen vor allem die Gravitationskraft und der Muskelzug am eigenen Knochen. Es kommt zu einer Ausrichtung der Trabekeln in Richtung der Krafteinwirkung und zu einer Vermehrung derselben (50,51). So nimmt die Knochendichte bei längeren Aufenthalten in der Schwerelosigkeit oder längerer Immobilisation ab. Bei vermehrter Belastung, wie beispielsweise bei Gewichthebern oder Boxern, kommt es zu einem Anstieg der Knochendichte. Dieser Effekt ist bei Ausdauersportarten weniger stark ausgeprägt. (4)

In einer Studie mit 15 über 50-jährigen Männern und postmenopausalen Frauen konnte gezeigt werden, dass ein einjähriges „Step-“ und „Jump-Aerobic-Training“ zu einer Stärkung der Muskulatur und zu einem Anstieg der Knochendichte am proximalen Femur führen. Die Knochendichte der Lendenwirbelsäule blieb unverändert (52). Eine weitere Studie, die 50 gesunde postmenopausalen Frauen einschloss, untersuchte, welchen Effekt ein zwei Jahre langes spezifisches Training der Streckmuskulatur des Rückens auf die Wirbelsäule hat. Acht Jahre nach Ende des Trainings konnte eine verminderte Anzahl an vertebrealen Frakturen sowie eine höhere Knochendichte im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden. (53)

Eine Metaanalyse, welche 10 Studien mit insgesamt 1424 TeilnehmerInnen einschloss, zeigte eine verringerte Anzahl an Frakturen bei TeilnehmerInnen, die regelmäßiges körperliches Training betrieben (54).

Zusätzlich kann körperliches Training durch die Verbesserung von Koordination, Gleichgewicht, Muskelkraft und Ausdauer das Risiko für sturzassoziierte Frakturen senken (55).

3.1.3.2 Hüftprotektoren

Der DVO empfiehlt Hüftprotektoren für Pflegeeinrichtungen zur Prävention von Hüftfrakturen zur Verfügung zu stellen (29).

Ein systematisches Review mit gepoolten Daten von 14 Studien mit 11.808 TeilnehmerInnen aus Pflegeeinrichtungen konnte zeigen, dass Hüftprotektoren das Hüftfrakturrisiko relevant senken können. Es könnte durch das Tragen der Protektoren allerdings zu einem geringen Anstieg des Risikos für Beckenfrakturen kommen. Zusätzlich ist das Tragen der Protektoren mit einer schlechten Compliance verbunden. (56)

3.1.3.3 Body mass index

Ein geringer „body mass index“ (BMI) ist ein Risikofaktor für osteoporotische Frakturen (57). Der DVO empfiehlt den BMI nicht unter 20 kg/m² sinken zu lassen. Allerdings ist ein Anstieg bis in den Bereich der Adipositas nicht empfohlen (29). Auch wenn die Frakturinzidenz für Hüft- und Wirbelkörperfrakturen bei Übergewichtigen geringer ist, scheint Übergewicht für das gesamte Frakturrisiko keinen Vorteil zu bieten. (58,59)

3.1.3.4 Einnahme von Medikamenten

Die Einnahme einer Reihe von Medikamenten sollte kritisch überprüft werden. Dazu zählen sturzfördernde Substanzen wie Sedativa, Neuroleptika und Orthostase-auslösende Substanzen, insbesondere Benzodiazepine. Die Einnahme von Osteoporose-fördernden Medikamenten, insbesondere von Glucocorticoiden und Aromatasehemmern sollte ebenfalls hinterfragt werden. (4,29)

Medikamente mit erhöhtem Risiko für osteoporotische Frakturen werden in **Kapitel 1.8.2** genauer beschrieben.

3.1.3.5 Calcium und Vitamin-D Einnahme

Die gemeinsam von den Gesellschaften für Ernährung aus Deutschland, Österreich und der Schweiz herausgegebenen Grenzwerte liegen für Calcium bei 1000 mg und Vitamin-D bei 800 Einheiten täglich (60). Übereinstimmend werden von der DVO eine tägliche Zufuhr von 1000 mg Calcium sowie 800 bis 1000 Einheiten Vitamin-D empfohlen, sowohl als Basistherapie als auch als Mindestdosis obligat zu einer medikamentösen Osteoporose-Therapie. Das Calcium sollte, wenn möglich, über die Nahrung eingenommen werden. Eine Supplementierung sollte nur, falls dies nicht möglich ist, durchgeführt werden. (61)

In einer Metaanalyse der amerikanischen „National Osteoporosis Foundation“ (NOF), heute „Bone Health and Osteoporosis Foundation“ (BHOFF), von 2015 wurde der Effekt einer Calcium- und Vitamin-D Supplementierung als Frakturprävention untersucht. Es wurden acht randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 30.970 TeilnehmerInnen eingeschlossen. Es zeigte sich eine signifikante Risikoreduktion von 15% für die Gesamtheit von Frakturen und 30 % für Hüftfrakturen. Bei einem Großteil der untersuchten Studien lagen die tägliche Calciumdosis zwischen 1000 und 1200 mg und die tägliche Vitamin-D Dosis bei 800 Einheiten. (62)

Eine Analyse individueller Personendaten von sieben klinischen Studien sowie ein systematisches Review, welches 53 Studien einbezog, zeigten ähnliche Ergebnisse für die Risikoreduktion durch eine Supplementierung von Calcium und Vitamin-D. Für eine alleinige Substitution mit Vitamin-D zeigte sich keine signifikante Risikoreduktion für Frakturen. (63)

In einer weiteren Metaanalyse, die 17 Studien einschloss, konnte zusätzlich eine Risikoreduktion für Frakturen unter alleiniger Calcium-Supplementierung gezeigt werden. Die Risikoreduktion für die Kombination aus Calcium und Vitamin-D war grenzwertig signifikant höher als bei Calcium allein. (64)

Als häufigste Nebenwirkungen der Calciumeinnahme werden gastrointestinale Symptome wie Obstipation, Aufstoßen, Flatulenzen bis hin zu starken epigastrischen Schmerzen beschrieben. Diese treten verstärkt bei Calciumcarbonaten auf. (4,65,66)

Eine Metaanalyse, die 15 klinische Studien einbezog, untersuchte das Risiko für Myokardinfarkte und weitere kardiovaskuläre Ereignisse unter der Supplementierung von Calcium. Es zeigte sich eine signifikant erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten unter Calcium-Supplementierung. Für Schlaganfälle und andere kardiovaskuläre Ereignisse konnte kein signifikanter Anstieg festgestellt werden. (67)

Bei Nierensteinen in der Vorgeschichte sollte vor der Calciumsubstitution der Calciumgehalt im 24-Stunden-Harn untersucht werden, um eine Hypercalciurie auszuschließen (4). In zwei klinischen Studien konnte ein vermehrtes Auftreten

von Nierensteinen unter einer Supplementierung mit Calcium und Vitamin-D gezeigt werden (68,69).

3.1.3.6 Vitamin-K₂

Vitamin-K₂ ist ebenso wie Vitamin-D fettlöslich. Es ist keine einzelne Substanz, sondern eine Gruppe von Substanzen, die jeweils dasselbe Grundgerüst besitzen. Ein Mangel kommt nur selten vor, da im Normalfall genug Vitamin-K₂ über die Nahrung und durch im Darm produzierte Bakterien aufgenommen wird.

Vitamin-K₂ ist ein wichtiger Kofaktor für die Carboxylierung von Osteocalcin. Carboxyliertes Osteocalcin spielt eine wichtige Rolle für die Bindung von Calcium-Hydroxylapatit im Knochen. Vier klinische Studien mit jeweils zwischen 48 und 60 TeilnehmerInnen zeigten ein Anstieg des carboxylierten Osteocalcin-Anteils unter einer Gabe von Vitamin-K₂ (70-73). Passend dazu konnten in zwei Metaanalysen, welche je 19 und 31 randomisierte klinische Studien untersuchten, ein Anstieg der Knochendichte sowie eine leichte Reduktion des Frakturrisikos festgestellt werden (74,75).

Eine weitere wichtige Rolle scheint Vitamin-K₂ in der Kalzifikation von Gefäßen zu spielen. Einige klinische Studien zeigen eine Reduktion des Risikos für vaskuläre Kalzifikation, koronare Herzkrankheit und Mortalität durch kardiovaskuläre Endpunkte. (76-78)

3.1.4 Medikamentöse Frakturprävention

Die Basis jeder medikamentösen Therapie der Osteoporose stellt eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin-D dar. Es wird zwischen antiresorptiver und osteoanaboler Therapie unterschieden. Antiresorptiv wirkende Substanzen sind Bisphosphonate, Denosumab, Östrogene, selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERMs) und Calcitonin. Calcitonin wird aufgrund von besseren Alternativen nicht mehr empfohlen. Zu den anabol wirksamen Medikamenten gehören Parathormon-Analoga, Romosozumab und Strontiumranelat. Romosozumab und Strontiumranelat wirken zusätzlich auch antiresorptiv. Strontiumranelat wird allerdings nicht mehr produziert. (4,23)

Die Empfehlung zur medikamentösen Therapie des DVO hängt von verschiedenen gegebenen Konstellationen ab. So sollen Betroffene nach niedrigtraumatischen, einzelnen Wirbelkörperfrakturen mit $\geq 25\%$

Höhenminderung, mehreren niedrigtraumatischen Wirbelkörperfrakturen mit $\geq 20\%$ Höhenminderung oder niedrigtraumatischen proximalen Femurfrakturen medikamentös behandelt werden, falls der DXA T-Score kleiner als $-2,0$ an der Lendenwirbelsäule, dem Schenkelhals oder dem proximalen Gesamtfemur ist. Auch bei einem DXA T-Score größer als $-2,0$ sollte individuell eine medikamentöse Therapie erwogen werden. Bei Frakturen mit osteoporosespezifischen Merkmalen kann laut dem DVO auf eine Knochendichtemessung vor Einleitung der Therapie verzichtet werden.

Des Weiteren empfiehlt der DVO eine medikamentöse Therapie bei Männern und Frauen die täglich $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent erhalten. Voraussetzung ist, dass diese schon drei oder mehr Monate verabreicht wurde, eine Therapiedauer von mehr als drei Monaten vorher absehbar ist und gleichzeitig ein DXA T-Score von $\leq -1,5$ besteht oder niedrigtraumatische Wirbelkörperfrakturen bzw. mindestens 3 periphere Frakturen vorliegen. Endogene Überproduktion von Kortisol durch ein endogenes Cushing-Syndrom sollte laut dem DVO ähnlich wie eine Hochdosis-Therapie mit Glucocorticoiden gewertet werden.

Ein über 30% steigendes 10-Jahres-Risiko für Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen stellt ebenfalls eine Empfehlung der DVO zur medikamentösen Osteoporose-Therapie dar. Zur Risikoabschätzung wird die Verwendung des DVO-Risikomodells empfohlen, welches auf Schätzungen des 10-Jahres-Frakturrisikos auf der Basis von Daten zu proximalen Femurfrakturen und Wirbelkörperfrakturen beruht.

Eine Therapieindikation wird dabei anhand von Alter, Geschlecht und T-Score gestellt. Der T-Score wird dabei durch Risikofaktoren angepasst. So wird bereits eine Therapie bei einem schon um $1,0$ höheren T-Score empfohlen, falls eine tägliche orale Glucocorticoid-Therapie mit einer Dosis von $\geq 2,5$ mg und $< 7,5$ mg Prednisolonäquivalent verabreicht wird, ein Diabetes mellitus Typ 1 besteht oder drei niedrigtraumatische Frakturen im Zeitraum der letzten 10 Jahre aufgetreten sind. Für eine Behandlung ab einem um $0,5$ höheren T-Score gibt es eine Reihe von Risikofaktoren, die einbezogen werden. Dazu gehören beispielsweise singuläre Wirbelkörperfrakturen 1. Grades, Hyperthyreose, rheumatoide Arthritis und Rauchen. Die Indikationen für eine medikamentöse Therapie aufgeschlüsselt

nach Risikoprofil finden sich in nachfolgender **Tabelle 2**. Die Korrektur des T-Scores sollte vorab stattfinden. (29)

Lebensalter in Jahren		Niedrigster T-Score Mittelwert L1-L4 oder Femurhals oder Gesamtfemur				
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

Tabelle 2: Indikation für eine medikamentöse Osteoporose-Therapie nach Risikoprofil;
Quelle: In Anlehnung an (29)

In den USA liegt die empfohlene Behandlungsgrenze für eine medikamentöse Therapie bei einem 10-Jahres-Risiko $\geq 3\%$ für Hüftfrakturen und $\geq 20\%$ für schwere Osteoporose assoziierte Frakturen. Das Risiko soll dabei auf der Basis des US adaptierten „Fracture Risk Assessment Tool“ (FRAX) errechnet werden. (79)

Basierend auf Zulassungen und fraktursenkender Evidenz werden von dem DVO für postmenopausale Frauen die Bisphosphonate Alendronat, Zoledronat, Ibandronat und Risedronat, der RANKL-Inhibitor Denosumab, Östrogene, die selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) Raloxifen und Bazedoxifen, das Parathormon-Analogon Teriparatid sowie der Sclerostin Antikörper Romosozumab empfohlen. Teriparatid und Romosozumab sollten dabei vor allem bei stark erhöhtem Frakturrisiko zum Einsatz kommen. Für Männer werden Alendronat, Risedronat, Zoledronat, Denosumab und Teriparatid empfohlen. (29,80)

Die individuelle Auswahl der medikamentösen Therapie sollte nach Schwere der Osteoporose, Begleiterkrankungen, Nebenwirkungen, Kontraindikationen, Einnahmemodalität, Einnahmeschema und Kosten erfolgen. (29)

Laut einem Bericht der „International Osteoporosis Foundation“ (IOF) und der „European Federation of Pharmaceutical Industry Associations“ (EFPIA) besteht in

Europa eine große Lücke in der medikamentösen Behandlung der Osteoporose. So sollen im Jahre 2010 nur ca. 45% der Frauen mit sehr hohem Risiko für osteoporotische Frakturen eine medikamentöse Therapie erhalten haben. (81)

Eine Übersicht der wichtigsten Medikamente mit einer vereinfachten Darstellung ihrer Angriffsstellen findet sich in der folgenden **Abbildung 2**.

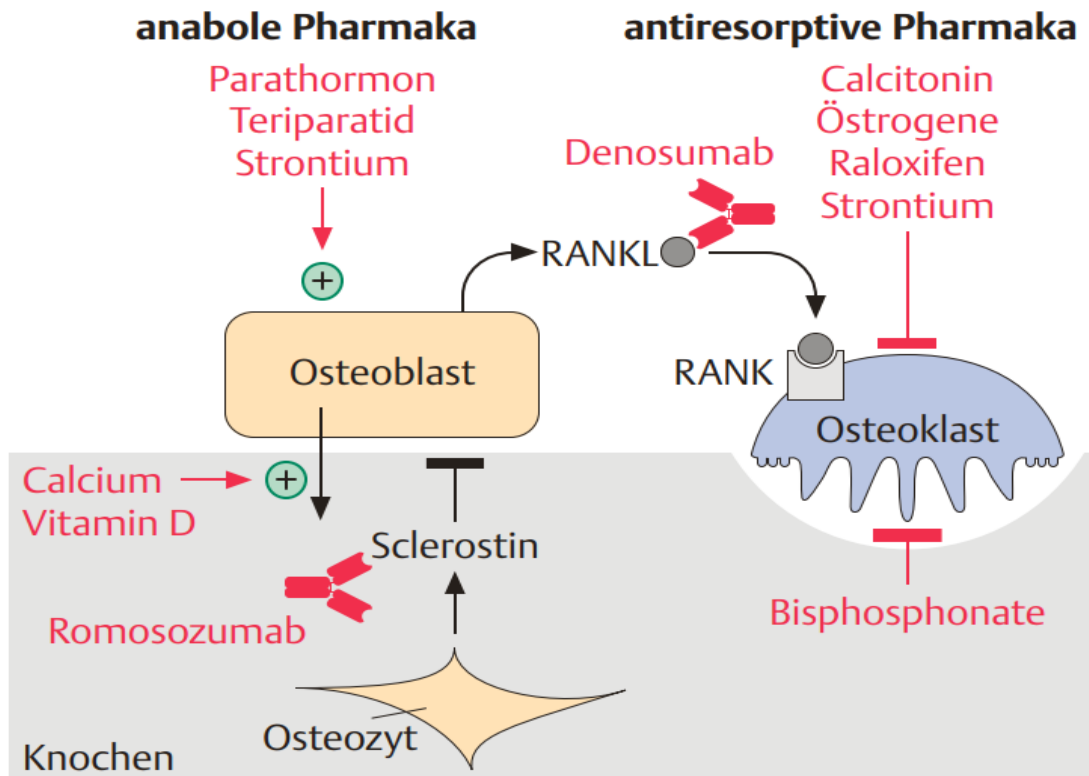


Abbildung 2: Pharmakologische Beeinflussung des Knochenbaus; Quelle: In Anlehnung an Lüllmann H, Mohr M, Wehling M, Hein L. Osteoporose. Pharmakologie und Toxikologie. 18th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016.

3.1.4.1 Bisphosphonate

Wirkmechanismus und Wirkung auf den Knochen

Bisphosphonate wirken sich initial hemmend auf die Knochenresorption und später auch hemmend auf die Knochenmineralisation aus. Man unterscheidet zwischen stickstofffreien und neueren stickstoffhaltigen Bisphosphonaten. Im Hydroxylapatit abgelagerte Bisphosphonate gelangen bei osteolytischer Aktivität in die Resorptionslakunen, in denen sie anschließend von Osteoklasten aufgenommen werden. In den Osteoklasten entfalten sie ihre Wirkung. Stickstofffreie Bisphosphonate werden in den Osteoklasten zu

Adenosintriphosphat-Analoga umgewandelt, welche die Protonenpumpen hemmen. Folglich kommt es zu einer Funktionsstörung der Osteoklasten und im weiteren Verlauf zum Zelluntergang. Stickstoffhaltige Bisphosphonate wirken über eine Hemmung der Farnesyldiphosphat-Synthase. Diese führt eigentlich zur Synthese von Farnesylpyrophosphat und Geranylgeranylpyrophosphat, welche zur Prenylierung von kleinen Guanosintriphosphat-bindenden Proteinen, auch GTP-bindende Proteine genannt, dienen. Über die Prenyl-Reste können die GTP-bindenden Proteine dann an Zellmembranen befestigt werden. Durch die Hemmung dieses Weges kommt es zu Problemen bei der Signaltransduktion und infolgedessen zur Apoptose der Osteoklasten. Stickstoffhaltige Bisphosphonate haben im Gegensatz zu den stickstofffreien Bisphosphonaten den Vorteil, dass sie vordergründig die Knochenresorption hemmen und nur wenig hemmenden Einfluss auf die Knochenmineralisation haben. Stickstofffreie Bisphosphonate haben in der Osteoporose-Therapie praktisch keine Bedeutung mehr. (82,83)

Die Risikoreduktion nach zwei- bis dreijähriger Bisphosphonat-Therapie beträgt für vertebrale Frakturen ca. 30-70% und für Hüftfrakturen ca. 30-50%. Die Abnahme des Frakturrisikos ist abhängig von der verabreichten Substanz. Zoledronat wirkt am stärksten fraktursenkend. (84,85)

Verabreichung und Pharmakokinetik

Bisphosphonate können entweder oral oder intravenös verabreicht werden. Die Abstände zwischen den Einnahmen können abhängig von den verschiedenen Wirkstoffen zwischen einem Tag und einem Jahr variieren. Bei der oralen Gabe werden ungefähr 99% wieder unverändert über den Stuhl ausgeschieden. Calcium- Magnesium- und eisenhaltige Nahrung, Getränke oder Medikamente können die Aufnahmefähigkeit noch weiter verringern oder sogar verhindern. Medikamente, die den pH-Wert des Magens steigern, können die Aufnahme fördern. Nach der Aufnahme in das Blut wird ein Teil, abhängig von der glomerulären Filtration, renal eliminiert und der nicht eliminierte Teil in Hydroxylapatit abgelagert. Bisphosphonate haben eine hohe Affinität zu Hydroxylapatit und lagern sich bevorzugt an Stellen von hohem Knochenumsatz ab. Ein Großteil wird von den trabekulären Knochen aufgenommen. (23,86)

Indikationen

Bisphosphonate sind indiziert bei Osteoporose, Morbus Paget sowie Tumor-induzierter Osteolyse, welche durch Knochenmetastasen solider Tumoren wie Mamma- oder Prostatakarzinome oder durch ein multiples Myelom ausgelöst werden. Ziel bei diesen Erkrankungen ist es den Knochen präventiv vor Stabilitätsverlust, Frakturen und Wirbelkörperkompressionen zu schützen. Weitere Indikationen sind tumorinduzierte Hyperkalzämie und durch Knochenmetastasen bedingte Schmerzen. Die genauen Indikationen der verschiedenen Substanzvertreter unterscheiden sich teils voneinander. (23) Eine Übersicht über die verschiedenen Substanzen und Indikationen findet sich in nachfolgender

Tabelle 3.

Wirkstoff	Gabe	Indikation
Alendronat	p.o.	<ul style="list-style-type: none">• Osteoporose (Postmenopausal, bei Männern, Glucocorticoid-induziert)
Risedronat	p.o.	<ul style="list-style-type: none">• Osteoporose (Postmenopausal)• Osteodystrophia deformans (Morbus Paget)
Zoledronat	i.v.	<ul style="list-style-type: none">• Osteoporose (Postmenopausal, bei Männern, Glucocorticoid-induziert)• Malignominduzierte Hyperkalzämie und Osteolysen
Ibandronat	p.o. i.v.	<ul style="list-style-type: none">• Osteoporose (Postmenopausal)• Malignominduzierte Hyperkalzämie und Osteolysen
Clodronat	p.o. i.v.	<ul style="list-style-type: none">• Malignominduzierte Hyperkalzämie und Osteolysen
Pamidronat	i.v.	<ul style="list-style-type: none">• Malignominduzierte Hyperkalzämie und Osteolysen• Osteodystrophia deformans (Morbus Paget)
Tiludronat	p.o.	<ul style="list-style-type: none">• Osteodystrophia deformans (Morbus Paget)

Tabelle 3: Bisphosphonate - Wirkstoffe, Darreichungsform und Indikationen; Quelle: In Anlehnung an (87)

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Bei oraler Einnahme kann es vor allem zu Reizungen, Entzündungen, Erosionen und Ulzerationen der Schleimhäute des Mundes, des Oesophagus und des

restlichen oberen Gastrointestinaltraktes kommen. Dies kann zu Beschwerden wie retrosternalem Brennen, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen führen. Das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen kann durch eine Einnahme 30-60 Minuten vor der ersten Mahlzeit oder dem ersten Getränk und dem anschließenden Bewahren einer aufrechten Körperhaltung für 30 Minuten reduziert werden. Des Weiteren können Kopfschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen und eine kurzzeitige Hypokalzämie sowie Hypophosphatämie auftreten. Nach intravenöser Injektion kann es vorübergehend zu einer grippeähnlichen Symptomatik kommen. (82,83)

Atypische Femurfrakturen treten vor allem bei Personen mit einer Langzeitbehandlung auf. Sie sind insgesamt aber sehr selten. (88)

Eine weitere gefürchtete Komplikation ist die Osteonekrose des Kiefers. Sie tritt insgesamt sehr selten auf und scheint vor allem bei Tumor-Therapie mit Bisphosphonaten und seltener bei der Therapie der Osteoporose in Erscheinung zu treten. Eine Zahnsanierung vor Therapiebeginn reduziert das Risiko. (29)

Eine Metanalyse aus 2009 zeigt ein häufigeres Auftreten von Vorhofflimmern unter Bisphosphonat-Therapie. Der genaue Zusammenhang ist allerdings noch nicht geklärt. (89)

Zu den Kontraindikationen für die Gabe von Bisphosphonaten zählen schwere Niereninsuffizienzen, Hypokalzämien, Schwangerschaft und Stillzeit sowie akute schwere gastrointestinale Entzündungen. (23)

3.1.4.2 Denosumab

Wirkmechanismus und Wirkung auf den Knochen

Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG₂-anti-RANKL-Antikörper, welcher sehr spezifisch und hoch affin an den von den Osteoblasten gebildeten RANK-Liganden (RANKL) bindet. Normalerweise aktiviert RANKL die auf den Osteoklasten sitzenden RANK-Rezeptoren, welche die Differenzierung und Reifung der Osteoklasten selbst einleiten. Durch die Bindung von Denosumab an RANKL wird die Interaktion zwischen RANKL und RANK unterbunden, und somit die Differenzierung und Reifung der Osteoklasten verhindert. Folglich kommt es zu einer Erhöhung der Knochendichte sowie zu einer Hemmung der

Knochenresorption, wodurch das Frakturrisiko erniedrigt werden kann. Die Wirkweise von Denosumab entspricht praktisch der des körpereigenen löslichen Rezeptors OPG. (23,83)

In einer Studie aus 2009 wurden postmenopausale Frauen untersucht, die für drei Jahre eine Denosumab-Therapie erhielten. Es konnten ein Anstieg der Knochendichte sowie eine Reduktion von vertebrealen Frakturen um 68%, Hüftfrakturen um 40% und nicht vertebrale Frakturen um 20% festgestellt werden. (90)

Auch bei Therapien die 10 Jahre andauerten, konnten im Gegensatz zu Bisphosphonaten ein kontinuierlicher Anstieg der Knochendichte aufgezeigt werden. (91)

Neben den beschriebenen Effekten auf die Knochen konnte bei Frauen mit Brustkrebs unter adjuvanter Therapie mit Aromatasehemmern zusätzlich eine Senkung des Rezidivrisikos für Mammakarzinome festgestellt werden. (4)

Verabreichung und Pharmakokinetik

Denosumab wird subkutan verabreicht. Der maximale Plasmaspiegel wird nach ungefähr 10 Tagen erreicht. Zur Therapie der Osteoporose werden alle 6 Monate 60 mg injiziert, bei Knochenmetastasen sind die Abstände kleiner und die Dosis höher. (23)

Indikationen

Indikationen für eine Therapie mit Denosumab sind Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern mit einem erhöhtem Frakturrisiko, Knochenschwund bei Männern mit hormonablativer Therapie bei Prostatakarzinom sowie Frauen mit Brustkrebs unter adjuvanter Behandlung mit Aromatasehemmern. (23)

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Als Nebenwirkungen können Überempfindlichkeitsreaktionen, Hypokalzämien, Hautreaktionen wie Dermatitisen, Exantheme und Ekzeme sowie in seltenen Fällen Osteonekrose des Kiefers und atypische Femurfrakturen auftreten (4).

Wie bei den Bisphosphonaten treten die Osteonekrosen des Kiefers bei der Therapie der Osteoporose mit Denosumab sehr selten auf. Etwas höher ist die Inzidenz für die höher dosierte Tumor-Therapie mit Denosumab. (91)

Nach dem Absetzen von Denosumab kommt es zu einem starken Rebound-Effekt, der einen raschen Knochenverlust mit sich zieht. Folge ist eine erhöhte Frakturneigung, häufig mit multiplen Wirbelkörperbrüchen. (4)

Denosumab ist bei Hypokalzämie, Schwangerschaft, sowie Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren kontraindiziert (83).

3.1.4.3 Calcitonin

Calcitonin ist ein Polypeptidhormon, welches in der Schilddrüse gebildet wird. Die Hauptwirkung besteht in einer Hemmung der Osteoklastenaktivität. In der Lendenwirbelsäule konnte ein geringer Anstieg der Knochenmasse bestätigt werden. Des Weiteren führt es zu einer Senkung des Calciumspiegels und möglicherweise zu einer Linderung von Knochenschmerzen. Es ist nicht zur Gänze geklärt, welche genaue Rolle Calcitonin bei Knochenerkrankungen spielt. Die Applikation findet entweder nasal, subkutan oder intramuskulär statt. Anwendungsgebiete sind Morbus Paget, Tumor bedingte Hyperkalzämie und Prävention eines akuten Knochenmasseverlustes nach plötzlicher Immobilisation. Häufige Nebenwirkungen sind Übelkeit und Flush im Gesicht. Im Jahre 2012 wies eine Studie auf ein vermehrtes Auftreten von Tumorerkrankungen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Calcitonin hin. Aufgrund dieser neuen Erkenntnis sowie der häufigen Nebenwirkungen ist Calcitonin nicht mehr zur Langzeittherapie von Osteoporose zugelassen. (4,23)

3.1.4.4 Östrogene

Wirkmechanismus und Wirkung auf den Knochen

Östrogen wirkt über Östrogenrezeptoren auf den Osteoblasten und Osteoklasten vorwiegend antiresorptiv und zum Teil auch anabol. (4) Die genaue Wirkung wird in **Kapitel 1.4.10** genauer erläutert.

Verabreichung und Pharmakokinetik

Östrogene werden entweder peroral, meist täglich, oder transdermal verabreicht. Da sie häufig mit Gestagenen kombiniert werden gibt es bereits einige Östrogen-

Gestagen Kombinationspräparate. Zu den wichtigsten Vertretern der Östrogene gehören konjugierte equine Östrogene, Estradiol, Estron, verestertes Östrogen und Ethinylestradiol. Estradiol und dessen Derivate haben nur eine niedrige orale Bioverfügbarkeit, da sie einem hohen First-Pass-Effekt unterliegen. Die chemisch veränderte Variante Ethinylestradiol ist durch eine Substitution eines Ethinylrests an C17 metabolisch stabiler und besitzt deshalb eine bessere orale Bioverfügbarkeit. Pflaster zur transdermalen Anwendung stellen eine weitere Möglichkeit dar, um dem Problem der geringen Verfügbarkeit zu entgehen. (4,24)

Indikationen

Es gibt viele Anwendungsgebiete für Östrogene. Zu den wichtigsten gehören hormonelle Kontrazeption und die Therapie der Ovarialinsuffizienz nach Ovariectomie, im Klimakterium oder nach der Menopause. Zur Osteoporose-Prävention sind Östrogene nur bei Frauen mit einem hohen Frakturrisiko sowie einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen Osteoporose-Präparaten zugelassen. Zusätzlich sollte eine weitere Indikation für eine Östrogen-Therapie bestehen. Für die Therapie der Osteoporose sollten sie bei nicht hysterektomierten Frauen immer mit Gestagenen kombiniert werden. Auch bei anderen Indikationen müssen häufig Gestagene dazugegeben werden. (4,24)

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Es kommt unter einer Östrogen-Gestagen-Therapie zu einem vermehrten Auftreten von thromboembolischen Ereignissen, Schlaganfällen, Myokardinfarkten und Mammakarzinomen. Aufgrund dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen muss mit der Patientin eine genaue Risiko-Nutzen-Abwägung stattfinden.

Kontraindikationen für eine Therapie sind bestehende Mamma- oder Endometriumkarzinome, vorausgegangene oder bestehende Thromboembolien sowie akute und schwere chronische Erkrankungen der Leber. (4,92)

3.1.4.5 Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs)

Wirkungsmechanismus

Die SERMs haben gewebespezifische Wirkprofile. Sie wirken teilweise agonistisch und teilweise antagonistisch an verschiedenen alpha und beta Östrogenrezeptor Subtypen. Medikamentenabhängig kommt es zu einer Veränderung der

Östrogenrezeptorkonformation, wodurch verschiedene Koaktivatoren und Korepressoren an den Rezeptoren binden. Diese wiederum führen zu Steigerung oder Unterdrückung der Gentranskription und infolgedessen zu den spezifischen Wirkungen. Die wichtigsten Wirkorte sind Mamma, Knochen, Endometrium und kardiovaskuläres System. (4)

Raloxifen

Für die Therapie der postmenopausalen Osteoporose ist Raloxifen der einzige zugelassene Vertreter der SERMs. Es führt zu keiner Endometriumhyperplasie sowie zu keinem signifikant erhöhten Risiko für koronare Herzerkrankungen. Das Risiko für invasive Mammakarzinome, vorwiegend ER-positive Karzinome, wird, wie bei Tamoxifen, laut der „Study of Tamoxifen and Raloxifene“ (STAR) um etwa 50% reduziert (93). Für osteoporotisch bedingte vertebrale Frakturen konnte in der „Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation“-Studie (MORE-Studie) eine Risikoreduktion von 30% bis 50% festgestellt werden. Für Hüftfrakturen und nicht vertebrale Frakturen konnte keine Risikoreduktion gezeigt werden (94). Auch kam es zu einem Anstieg der Knochendichte. Für die Häufigkeit von nicht vertebralen Frakturen konnte keine signifikante Senkung festgestellt werden. Raloxifen verhält sich am Knochen ähnlich wie ein Östrogen. Die Wirkung fällt jedoch etwas geringer aus als bei einer Östrogen-Therapie. (95)

Raloxifen wird oral, einmal täglich zur selben Zeit und unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen. Zugelassene Indikationen sind Prophylaxe und Therapie der postmenopausalen Osteoporose sowie Prävention von Mammakarzinomen bei Hochrisikopatientinnen. Eine Anwendung ist vorwiegend bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen Osteoporose Präparaten empfohlen.

Mögliche Nebenwirkungen sind Hitzewallungen, Beinkrämpfe und thromboembolische Ereignisse wie tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenembolien und Schlaganfälle. (95,96)

Tamoxifen und weitere SERMs

Tamoxifen gilt als Leitsubstanz der SERMs und wird aufgrund von antiöstrogener Wirkung am Brustgewebe bei Mammakarzinomen eingesetzt. Außerdem

vermindert es den Knochenverlust durch Hemmung des Knochenstoffwechsels und führt somit möglicherweise zu einer Verringerung von osteoporotischen Frakturen. Diesbezüglich gibt es allerdings nicht viele Daten. Zugelassen ist Tamoxifen bisher nur für die Therapie des Mammakarzinoms. Mögliche Nebenwirkungen sind Endometriumhyperplasien, -polypen und -karzinome, Hitzewallungen, Katarakt und thromboembolische Ereignisse.

Weitere verwendete Substanzen sind Toremifen, welches ebenfalls bei Mammakarzinomen zum Einsatz kommt und ähnliche Eigenschaften wie Tamoxifen hat, Bezadoxifen und Lasofoxifen, welche zur Prävention des Knochenverlustes eingesetzt werden sowie Clomifen, welches zur Ovulationsinduktion bei anovulatorischen Patientinnen Verwendung findet. (4,95)

3.1.4.6 Teriparatid

Wirkmechanismus und Wirkung auf den Knochen

Teriparatid ist ein PTH-Analogon, welches aus den Aminosäuren 1-34 besteht. Es wirkt ähnlich wie das körpereigene PTH. Für die Therapie mit Teriparatid wird sich der knochenaufbauende Effekt durch tägliche intermittierende Applikation zu Nutzen gemacht. In **Kapitel 1.4.6** wird die Wirkung von PTH genauer erläutert. Durch Knochenneubildung und Knochenumbau führt es zu einem Anstieg von Knochenmasse und BMD. Es kommt zu einer Verbreiterung der Kortikalis und einer Verdichtung der Spongiosa. Der DVO gibt an, dass Teriparatid zur Reduktion von Wirbelkörperfrakturen einer oralen Bisphosphonat-Therapie überlegen sei. (4,23) Eine klinische Studie, welche die tägliche subkutane Gabe von Teriparatid und eine wöchentliche orale Gabe von Risedronat bei 1360 postmenopausalen Frauen verglich, zeigte unter der Gabe von Teriparatid eine signifikante Reduktion der vertebrealen Frakturen um ungefähr 50% sowie eine fast signifikante Reduktion der nicht vertebrealen Frakturen im Vergleich zu Risedronat (97).

Ein rekombinantes humanes Parathormon, welches identisch zu dem körpereigenen Parathormon ist, zeigte in Studien ähnliche Ergebnisse wie Teriparatid. Es ist in Österreich allerdings nicht zugelassen. (4)

Verabreichung und Pharmakokinetik

Teriparatid wird über einen Fertigpen in einer Dosierung von 20µg/80µl täglich subkutan in Oberschenkel oder Bauch verabreicht. Nach Instruktion können die Patientinnen und Patienten die Injektion selbst durchführen. Die maximale Anwendungsdauer beträgt 24 Monate. Teriparatid hat eine Halbwertszeit von ungefähr einer Stunde. Wie genau es verstoffwechselt und ausgeschieden wird, ist noch nicht bekannt. (98)

Indikationen

Indiziert ist eine Therapie bei postmenopausalen Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko sowie bei Frauen und Männer mit einem erhöhten Osteoporoserisiko durch systemische Langzeit-Glucocorticoid-Therapie. (98)

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Es treten meist leichte Nebenwirkungen wie Wadenkrämpfe, Muskel- und Gliederschmerzen, Schwäche, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen und Übelkeit auf. Des Weiteren kann es zu Hyperkalzämie, Hyperkalzurie und Hyperurikämie kommen. Bei Ratten hat man nach 18-monatiger Parathormon-Therapie mit einer stark erhöhten Dosis im Vergleich zum Menschen ein häufigeres Auftreten von Osteosarkomen beobachtet. Auch wenn die bei Menschen durchgeführten Studien keine Häufung des Auftretens zeigten, ist die Therapie aus Sicherheitsgründen auf 24 Monate begrenzt. (99,100)

Kontraindikationen sind Hyperkalzämie, schwere Niereninsuffizienz, andere metabolische Konchenerkrankungen, ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase, vorausgegangen Strahlentherapie des Skeletts, Kinder und Jugendliche, maligne Skeletterkrankungen und Knochenmetastasen (4,23,98).

3.1.4.7 Abaloparatid

Wirkmechanismus und Wirkung auf den Knochen

Abaloparatid ist ein künstlich hergestelltes Analogon des humanen Parathormon-related peptide (PTHrP). Es hat ähnliche Eigenschaften wie Teriparatid und bindet an denselben Rezeptor wie dieses. Durch eine unterschiedliche ausgebildete Affinität zu verschiedenen Rezeptorkonformationen kommt es im Gegensatz zu

Teriparatid zu einer geringeren Stimulation der Knochenresorption. Der Effekt auf die Knochenneubildung der beiden Präparate ist vergleichbar. (4)

In der Phase-3 „The Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints“ (ACTIVE) wurden 2463 Frauen mit postmenopausaler Osteoporose verblindet auf 3 Gruppen aufgeteilt. Die einzelnen Gruppen erhielten Abaloparatid, Placebo oder Open-label Teriparatid für jeweils 18 Monate. Das Risiko für vertebrale und nicht vertebrale Frakturen war unter der Therapie mit Abaloparatid im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant vermindert. In der Abaloparatid-Gruppe zeigte sich eine signifikante Erhöhung der BMD im Vergleich zur Placebo-Gruppe sowie eine leichte Erhöhung im Vergleich zur Teriparatid-Gruppe. Ein genauer Vergleich der Effektivität von Abaloparatid und Teriparatid wurde in der Studie nicht angestellt. Dafür hätte laut Autoren die Stichprobengröße nicht ausgereicht. Es deutet sich jedoch an, dass Abaloparatid durch einen früheren BMD-Anstieg einen früheren Schutz vor Frakturen als Teriparatid bietet. Grund dafür ist möglicherweise eine verminderte Knochenresorption unter der Abaloparatid-Therapie im Vergleich zu der Therapie mit Teriparatid. (101)

Verabreichung und Pharmakokinetik

Abaloparatid wird einmal täglich subkutan in einer Dosis von 80µg verabreicht. Die maximale Anwendungsdauer beträgt 24 Monate. Die genaue Pharmakokinetik ist unbekannt. (4)

Indikationen

Abaloparatid ist in den USA zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko zugelassen. (4) Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) lehnte die Zulassung 2018 aufgrund möglicher kardiovaskulärer Nebenwirkungen und nicht ausreichender Daten ab. Grund für die geringe Datenmenge war der Ausschluss von Daten zweier Studienzentren aufgrund von Verstößen gegen „good clinical practice“ Vorschriften. (102)

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Unter der Gabe von Abaloparatid kommt es meist nur zu leichten Nebenwirkungen, welche vergleichbar mit denen von Teriparatid sind. Eine Hyperkalzämie als Nebenwirkung trat in der Abaloparatid-Gruppe nur ungefähr

halb so häufig auf wie in der Teriparatid-Gruppe. Die Gabe von Abaloparatid war mit einem vorübergehenden Anstieg der Herzfrequenz sowie einem Abfall des Blutdrucks assoziiert. Ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen wurde bei den bisherig durchgeführten Studien nicht festgestellt. Es gelten dieselben Kontraindikationen wie bei Teriparatid. (4,103,104)

3.1.4.8 Romosozumab

Wirkmechanismus und Wirkung auf den Knochen

Romosozumab ist ein neuerer, seit 2019 von der EMA zugelassener humanisierter monoklonaler Antikörper, welcher das vorwiegend in Osteozyten gebildete Sclerostin bindet und inhibiert. Dadurch wird die hemmende Wirkung auf den Wnt-Signalweg aufgehoben. Folglich kommt es durch das Wnt-Signal zu einer verstärkten Osteoblastendifferenzierung. (4,105)

Auf den knochenbauenden Effekt durch verminderte Sclerostinwirkung wurde man erstmals durch eine kleine Gruppe von Menschen mit einem genetisch bedingten Sclerostinmangel aufmerksam. Bei den Betroffenen zeigten sich ein übermäßiges Knochenwachstum sowie eine geringere Frakturinzidenz. (106)

In der „fracture study in postmenopausal women with osteoporosis“ (FRAME) wurden 7180 postmenopausale Frauen mit Osteoporose gleichmäßig auf zwei Gruppen aufgeteilt. Die Gruppen erhielten für ein Jahr lang monatlich Romosozumab 210 mg subkutan oder monatlich Placebo subkutan. Anschließend bekamen beide Gruppen alle 6 Monate Denosumab 60 mg subkutan für ein weiteres Jahr. Nach einjähriger Verabreichung von Romosozumab zeigten sich für das Auftreten neuer vertebraler Frakturen eine Risikoreduktion von 73% und für nicht vertebrale Frakturen und symptomatische vertebrale Frakturen eine Risikoreduktion von 36% im Vergleich zur Placebo Gruppe. Nach anschließender einjähriger Gabe von Denosumab zeigte sich weiterhin eine Risikoreduktion von 79% für vertebrale Frakturen in der Gruppe, die vorher Romosozumab erhalten hatte im Vergleich zur denjenigen, die vorher Placebo erhalten hatten. Die BMD wurde jeweils alle 6 Monate gemessen. Im ersten Jahr stieg die BMD in der Gruppe, die Romosozumab erhalten hatte in der Lendenwirbelsäule um 13,3%, in der Hüfte um 6,9% und im Schenkelhals um 5,9%. Auch nach der Umstellung auf

Denosumab stieg die BMD weiter. Der größte BMD-Zuwachs unter der Therapie mit Romosozumab zeigte sich in den ersten drei Monaten. (107)

In einer weiteren klinischen Studie wurden Romosozumab und Alendronat als Frakturprävention bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose miteinander verglichen. 4093 Teilnehmerinnen wurden gleichmäßig auf zwei Gruppen aufgeteilt und erhielten entweder 12 Monate lang monatlich Romosozumab 210 mg subkutan oder wöchentlich Alendronat 70 mg oral. Anschließend bekamen beide Gruppen wöchentlich Alendronat 70 mg oral. Nach 24 Monaten zeigte sich in der Gruppe, die zu Anfang Romosozumab erhalten hatte, ein 48% geringeres Risiko für vertebrale und ein 27% geringeres Risiko für nicht vertebrale und symptomatisch vertebrale Frakturen. (108)

Verabreichung und Pharmakokinetik

Romosozumab wird einmal monatlich für eine Dauer von maximal 12 Monaten subkutan in einer Dosis von 210 mg verabreicht. Die Dosis ist auf zwei Injektionen mit jeweils 105 mg Injektionslösung aufgeteilt und sollte in einem kurzen Abstand an zwei verschiedenen Körperstellen verabreicht werden. (98)

Die maximale Konzentration wird im Mittel fünf Tage nach der Injektion erreicht. Die Halbwertszeit beträgt ca. 13 Tage. Soweit bisher untersucht, ist bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung notwendig. (109)

Indikationen

Romosozumab ist lediglich bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und einem erhöhten Frakturrisiko zugelassen (98).

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Als häufigste Nebenwirkungen traten Nasopharyngitis und Arthralgie auf. Weitere beschriebene Nebenwirkungen sind Überempfindlichkeitsreaktionen, Sinusitis und Hypokalzämie. Atypische Femurfrakturen und Osteonekrose des Kiefers wurden selten berichtet. Einige klinische Studien zu Romosozumab, eine retrospektive Analyse von Fällen aus einer Datenbank für Pharmakovigilanz sowie eine Metanalyse für kardiovaskuläre Endpunkte, welche 6 klinische Studien zu Romosozumab einschloss, deuten darauf hin, dass eine Therapie mit

Romosozumab das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöht. (107,108,110,111)

Romosozumab ist bei Patientinnen und Patienten mit Schlaganfall oder Myokardinfarkt in der Vorgeschichte kontraindiziert. Bei Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren sollte das kardiovaskuläre Risiko gegen das Frakturrisiko abgewogen werden. (98,109)

3.1.4.9 Strontiumranelat

Wirkmechanismus und Wirkung auf den Knochen

Strontiumranelat ist das Strontiumsalz der Ranelicsäure. Strontium befindet sich unter normalen Umweltbedingungen zu geringen Anteilen in Knochen. Es verhält sich ähnlich wie Calcium und wird in die anorganische Knochenmatrix eingebaut. Durch die zusätzliche Gabe als Strontiumranelat reichert sich mehr Strontium im Knochen an. (4,82)

Strontium steigert den Knochenaufbau und hemmt den Knochenabbau. Dieser Effekt soll über verschiedene Mechanismen stattfinden. Dazu gehören Wirkungen am Calcium-Sensing-Rezeptor, auf das RANKL/OPG-System sowie direkt auf die Osteoblasten und Osteoklasten. Es konnte eine vermehrte Replikation von Präosteoblasten und Synthese von ossärem Kollagen nachgewiesen werden. Auch zeigte sich eine Abnahme von wichtigen Markern für Osteoklasten-Aktivität. (112,113)

Bei einer Gruppe von 1649 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und mindestens einer vertebrale Fraktur konnte nach 3-jähriger Therapie mit 2 g Strontiumranelat täglich eine Risikoreduktion für vertebrale Frakturen um 41% und Frakturen des proximalen Femurs um 36% aufgezeigt werden (114).

Die Risikoreduktion für Frakturen bleibt auch nach 10-jähriger Therapie erhalten (115).

Auch bei 1489 über 80-jährigen Frauen konnte eine signifikante Risikoreduktion für vertebrale und nicht vertebrale Frakturen festgestellt werden (116).

Verabreichung und Pharmakokinetik

Zur Verabreichung wird eine Suspension mit 2g Strontiumranelat-Granulat im Beutel und mindestens 30 ml Wasser hergestellt. Diese sollte einmal täglich vor dem zu Bett gehen, wenn möglich 2 Stunden nach der letzten Mahlzeit, eingenommen werden.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Strontium liegt bei 25%. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme und insbesondere die Aufnahme von Calcium verringern die Bioverfügbarkeit. Strontium besitzt eine hohe Affinität zu Knochengewebe. Nach 3 Jahren erreicht die Strontiumkonzentration im Knochen möglicherweise ein Maximum. Strontium wird über die Niere und den Magen-Darm-Trakt ausgeschieden.

Nur ein kleiner Anteil der eingenommenen Ranelicsäure wird im Darm resorbiert. Der resorbierte Teil wird unverändert über die Niere ausgeschieden. (82,117)

Indikationen

Strontiumranelat ist zur Behandlung von schwerer Osteoporose mit hohem Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen und erwachsenen Männern zugelassen, bei denen eine Behandlung mit anderen Osteoporose-Therapeutika nicht möglich ist (117). Aufgrund seltener schwerer Nebenwirkungen ist Strontiumranelat mit der Zeit in Verruf geraten (118). Seit 2017 hat der Hersteller die Produktion allerdings eingestellt (119).

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Als häufigste Nebenwirkungen treten Übelkeit und Diarrhoe auf, welche sich jedoch fast ausschließlich auf den Beginn der Einnahme begrenzen. Weitere Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Erbrechen, gastroösophagealer Reflux, gastrointestinale Schmerzen, Hepatitis, muskulo-skelettaler Schmerz und Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut. Schwere Nebenwirkungen sind Myokardinfarkt, venöse Thromboembolie und lebensbedrohliche Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und „Drug rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms“ (DRESS). (114,117,120)

Kontraindikationen für die Verabreichung sind Immobilisierung, akute Thromboembolien, Thromboembolien in der Vorgeschichte, aktuelle oder

vorausgegangene ischämische Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Erkrankungen der Hirngefäße oder unkontrollierter Hypertonus (117).

3.1.4.10 Odanacatib

Odanacatib ist ein Inhibitor des Kathepsin-K Enzyms. Kathepsin-K wird von Osteoklasten sezerniert und verstärkt die Knochenresorption. In einer klinischen Phase-3 Studie mit 16 071 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose konnte eine signifikante Reduktion von Wirbelkörper-, Hüft- und anderen Frakturen sowie ein Anstieg der Knochenmasse gezeigt werden. Aufgrund eines signifikanten Anstiegs von Schlaganfällen unter der Therapie wurde die Weiterentwicklung 2016 gestoppt. (4,121)

4 Diskussion

Osteoporose zählt zu den meist verbreiteten Erkrankungen weltweit. Das Risiko an einer Osteoporose zu erkranken und Osteoporose-bedingte Frakturen zu erleiden, steigt mit zunehmendem Alter an. Somit stellt es bei einer immer älter werdenden Bevölkerung ein zunehmendes Gesundheitsproblem dar. Osteoporotische Frakturen, insbesondere Schenkelhalsfrakturen, führen bei Betroffenen häufig zu einem Anstieg der Morbidität und Mortalität. Schmerz, Immobilisierung und Folgefrakturen können zu einer starken Abnahme der Lebensqualität führen. Auch für das Gesundheitssystem stellt die Erkrankung eine große Belastung dar. Insbesondere osteoporotische Frakturen bedürfen in vielen Fällen einer operativen Versorgung mit einer langen Nachbehandlung. Dies führt neben erheblichen wirtschaftlichen Kosten zu einer Nutzung vieler personeller Ressourcen.

Eine frühzeitige Fraktur-präventive Therapie, insbesondere mit Medikamenten, könnte viel Leid unter den Betroffenen verhindern und eine Vielzahl von Ressourcen einsparen. Dennoch wird nur ein Bruchteil der Betroffenen behandelt. Ein frühzeitiges Screening, insbesondere postmenopausaler Frauen, könnte viele Therapiebedürftige ausfindig machen und somit osteoporotische Frakturen verhindern. Hierfür wäre eine größere Aufmerksamkeit sowie mehr Wissen und Aufklärung sowohl auf Seiten des Gesundheitspersonals als auch auf Seiten der Bevölkerung notwendig. Da Osteoporose eine fachübergreifende Erkrankung ist, könnten Ärztinnen und Ärzte verschiedenster Fachrichtungen, wie Allgemeinmedizin, Traumatologie und Orthopädie, Endokrinologie und andere, einen Beitrag zur Früherkennung und Therapie leisten.

Mit dem DVO-Risikomodell oder dem US-amerikanischen Risikorechner FRAX, mit ergänzender Knochendichtemessung und Labor, bestehen bereits Möglichkeiten zur frühen Risikoeinschätzung bezüglich osteoporotischer Frakturen. Die Risikomodelle ermöglichen Ärztinnen und Ärzten ein vereinfachtes Abwägen einer medikamentösen Therapie. Hierfür ist nicht zwingend detailliertes Wissen über die Osteoporose notwendig. Mit der Kitteltaschenversion der DVO-Leitlinie besteht eine übersichtliche Zusammenfassung für Ärztinnen und Ärzte.

Es besteht eine Vielzahl an zugelassenen Substanzen mit fraktursenkender Evidenz. Zur Fraktur-präventiven Therapie einer Osteoporose reicht eine alleinige Substitution von Vitamin-D und Calcium, wie oft fälschlicherweise angenommen, meist nicht aus. Die mit am längsten bekannten Bisphosphonaten stellen eine günstige, gut verfügbare und effiziente Therapiemöglichkeit dar. Zoledronat scheint dabei am effektivsten zu sein. Orale Bisphosphonate werden oftmals durch auftretende Schleimhautreizungen des oberen Gastrointestinaltrakts nicht toleriert. Als Alternative stehen intravenöse Bisphosphonate zur Verfügung. Die Angst vor Nebenwirkungen, insbesondere der Osteonekrose des Kiefers, erschwert die Versorgung der Betroffenen. Mit ansteigendem Alter stellt die Niereninsuffizienz einen weiteren limitierenden Faktor für den Einsatz von Bisphosphonaten dar.

Als teurere Alternative steht Denosumab zur Verfügung. Es wird insbesondere bei Niereninsuffizienz oder Bisphosphonat-Unverträglichkeit eingesetzt. Die Senkung des Frakturrisikos scheint zu Beginn der Therapie mit dem am besten wirksamen Bisphosphonat Zoledronat vergleichbar zu sein. Bei einer Einnahme über einen längeren Zeitraum scheint Denosumab den Bisphosphonaten überlegen zu sein. Vorsicht ist jedoch beim Absetzen von Denosumab geboten. Es ist zwar bei auftretenden Nebenwirkungen schneller reversibel als Bisphosphonate, bringt jedoch die Gefahr eines Rebounds mit erhöhter Frakturneigung mit sich. Auch unter Denosumab tritt die seltene Nebenwirkung der Osteonekrose des Kiefers auf.

Für Frauen stehen als Alternativen zusätzlich Östrogene und SERMs zur Verfügung. Östrogene wirken effektiv fraktursenkend. Sie sollten aufgrund von erhöhtem Risiko für thromboembolische Ereignisse und Mammakarzinome nur bei einer zweiten bestehenden Indikation für Östrogene sowie Kontraindikationen oder Unverträglichkeit gegenüber Bisphosphonaten und Denosumab zum Einsatz kommen. Das einzige für die Therapie der Osteoporose zugelassene SERM Raloxifen wirkt weniger stark fraktursenkend als Östrogene, Bisphosphonate und Denosumab. Es sollte aufgrund seiner geringeren Wirksamkeit, dem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse und unangenehmen Hitzewallungen als häufige Nebenwirkung ebenfalls nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber anderen Osteoporose-Therapeutika zum Einsatz kommen. Aufgrund

einer Risikoreduktion für Mammakarzinome kann der Einsatz bei gleichzeitig notwendiger Osteoporose-Therapie und Rezidivprophylaxe nach Mammakarzinom erwogen werden.

Die zusätzlich osteoanabol wirksamen Substanzen Teriparatid, Abaloparatid und Romosozumab haben den stärksten fraktursenkenden Effekt. Teriparatid und Romosozumab werden bei hohem Frakturrisiko eingesetzt. Abaloparatid ist von der EMA aufgrund möglicher kardiovaskulärer Nebenwirkungen und nicht ausreichender Daten nicht zugelassen. Die aktuell bestehenden Daten zu Abaloparatid sind allerdings sehr vielversprechend. Es scheint zu einem schneller einsetzenden und minimal effektiveren fraktursenkenden Effekt als Teriparatid zu führen. Abaloparatid scheint wie Teriparatid sehr nebenwirkungsarm zu sein. Die Einnahme von Teriparatid ist aufgrund von gehäuftem Auftreten von Osteosarkomen bei Versuchen mit Ratten auf 24 Monate beschränkt. Romosozumab führt zu einer schnell einsetzenden Risikoreduktion für Frakturen. Die Verabreichung ist allerdings auf 12 Monate begrenzt. Eine Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse schränkt den Einsatz von Romosozumab zusätzlich ein. Außerdem kann es in seltenen Fällen wie Bisphosphonate und Denosumab zur Osteonekrose des Kiefers führen. Eine breite Anwendung von Teriparatid und Romosozumab ist vor allem durch die hohen Kosten beider Präparate stark eingeschränkt.

Es besteht also eine Vielzahl an medikamentösen Behandlungsoptionen, sodass für einen Großteil der Therapiebedürftigen eine passende Substanz gefunden werden kann. Die Auswahl sollte durch Ärztinnen und Ärzte nach Schwere der Osteoporose, Begleiterkrankungen, Nebenwirkungen, Kontraindikationen, Einnahmemodalität, Einnahmeschema und Kosten erfolgen. Um eine gute Adhärenz zu erreichen ist eine genaue Aufklärung durch Ärztinnen und Ärzte notwendig. Sie sollten versuchen, die Angst vor Nebenwirkungen wie der Osteonekrose des Kiefers zu nehmen und das Überwiegen des Nutzens der Therapie verdeutlichen.

Insbesondere in den letzten Jahren hat das Wissen über die Physiologie und Pathophysiologie des Knochenmetabolismus stark zugenommen, sodass weitere medikamentöse Therapieansätze entstehen könnten.

Die mangelhafte Versorgung von Osteoporose-Betroffenen in der Gesellschaft ist jedoch vorrangig nicht dem Fehlen wirksamer Substanzen geschuldet. Vielmehr ist es notwendig die Vielzahl noch unentdeckter Therapiebedürftige zu identifizieren und sie mit einer Therapie zu erreichen. Es ist noch viel Arbeit notwendig, um eine flächendeckende adäquate Osteoporose Versorgung in der Gesellschaft zu erreichen.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Bartl R. Osteoporose: Prävention-Diagnostik-Therapie. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2011.
- (2) Lüllmann-Rauch R, Asan E. Knochen. Taschenlehrbuch Histologie. 6th ed. Stuttgart: Georg Thieme-Verlagsgruppe; 2019. p. 182-210.
- (3) Langdahl B, Ferrari S, Dempster DW. Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2016;8(6):225-235.
- (4) Felsenberg D, Maurer L. Osteoporose. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. *Harrisons Innere Medizin Buch 4, Band 3, Deutsche Ausgabe*. 20th ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft; 2020. p. 3645-3669.
- (5) Siddiqui JA, Partridge NC. Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology (Bethesda)* 2016;31(3):233-245.
- (6) Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001;142(12):5050-5055.
- (7) Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014 July 01;142:155-170.
- (8) Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011;377(9773):1276-1287.
- (9) Lee SK, Lorenzo JA. Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: correlation with osteoclast-like cell formation. *Endocrinology* 1999;140(8):3552-3561.
- (10) Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen V, Lindsay R. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev* 1993;14(6):690-709.
- (11) Dobnig H, Turner RT. The effects of programmed administration of human parathyroid hormone fragment (1-34) on bone histomorphometry and serum chemistry in rats. *Endocrinology* 1997;138(11):4607-4612.
- (12) Lanske B, Karaplis AC, Lee K, Luz A, Vortkamp A, Pirro A, et al. PTH/PTHrP receptor in early development and Indian hedgehog-regulated bone growth. *Science* 1996;273(5275):663-666.
- (13) Miao D, He B, Jiang Y, Kobayashi T, Sorocéanu MA, Zhao J, et al. Osteoblast-derived PTHrP is a potent endogenous bone anabolic agent that modifies the therapeutic efficacy of administered PTH 1-34. *J Clin Invest* 2005;115(9):2402-2411.

- (14) Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients* 2018;10(11):1656. doi: 10.3390/nu10111656.
- (15) van Driel M, van Leeuwen JP. Vitamin D endocrine system and osteoblasts. *Bonekey Rep* 2014;3:493.
- (16) Gardiner EM, Baldock PA, Thomas GP, Sims NA, Henderson NK, Hollis B, et al. Increased formation and decreased resorption of bone in mice with elevated vitamin D receptor in mature cells of the osteoblastic lineage. *FASEB J* 2000;14(13):1908-1916.
- (17) Amling M, Priemel M, Holzmann T, Chapin K, Rueger JM, Baron R, et al. Rescue of the skeletal phenotype of vitamin D receptor-ablated mice in the setting of normal mineral ion homeostasis: formal histomorphometric and biomechanical analyses. *Endocrinology* 1999;140(11):4982-4987.
- (18) Felsenfeld AJ, Levine BS. Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? *Clin Kidney J* 2015;8(2):180-187.
- (19) Srinivasan A, Wong FK, Karponis D. Calcitonin: A useful old friend. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2020;20(4):600-609.
- (20) Horne WC, Shyu JF, Chakraborty M, Baron R. Signal transduction by calcitonin Multiple ligands, receptors, and signaling pathways. *Trends Endocrinol Metab* 1994;5(10):395-401.
- (21) Okubo Y, Bessho K, Fujimura K, Kusumoto K, Ogawa Y, Iizuka T. Effect of calcitonin on osteoinduction by recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;269(2):317-321.
- (22) Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999;104(10):1363-1374.
- (23) Mutschler E, Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P. Calciumhomöostase, Knochenstoffwechsel und Osteoporosemittel. *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. 11th ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2020. p. 695-703.
- (24) Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. Östrogene. *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. p. 393-397.
- (25) Shevde NK, Bendixen AC, Dienger KM, Pike JW. Estrogens suppress RANK ligand-induced osteoclast differentiation via a stromal cell independent mechanism involving c-Jun repression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(14):7829-7834.
- (26) Gogakos AI, Duncan Bassett JH, Williams GR. Thyroid and bone. *Arch Biochem Biophys* 2010;503(1):129-136.

- (27) Bassett JH, Boyde A, Howell PG, Bassett RH, Galliford TM, Archanco M, et al. Optimal bone strength and mineralization requires the type 2 iodothyronine deiodinase in osteoblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(16):7604-7609.
- (28) Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int* 2016;27(4):1281-1386.
- (29) Felsenberg D, Dietzel R, Begerow B, Bollert G, Kladny BK, Kwiet A. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei postmenopausalen Frauen und bei Männern. 2017; Available at: https://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017_end.pdf. Accessed 03/25, 2020.
- (30) Deuss U. herold innere medizine 2022; Osteoporose. 2022; Available at: <https://www-1pschyrembel-1de-10013b4uv002f.han.medunigraz.at/Osteoporose/L08CD/doc/>. Accessed 09/16, 2022.
- (31) WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis : report of a WHO study group. 1994; Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39142/WHO_TRS_843_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Accessed 04/09, 2020.
- (32) Reincke M, Lehnert H. Osteology in the spotlight. *Internist (Berl)* 2021;62(5):461-462.
- (33) Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine* 2018;61(1):7-16.
- (34) van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13(10):777-787.
- (35) Hadji P, Body JJ, Aapro MS, Brufsky A, Coleman RE, Guise T, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 2008;19(8):1407-1416.
- (36) Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009;169(21):1952-1960.
- (37) Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2003;17(11):825-837.
- (38) Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jørgensen JO, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(6):2277-2284.

- (39) Khosla S, Melton LJ, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon W, Riggs B. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res* 1999;14(10):1700-1707.
- (40) Adami G, Saag KG. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2019;21(7):34-019.
- (41) Tong JJ, Xu SQ, Zong HX, Pan MJ, Teng YZ, Xu JH. Prevalence and risk factors associated with vertebral osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2020;39(2):357-364.
- (42) Heikkilä K, Pearce J, Mäki M, Kaukinen K. Celiac disease and bone fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(1):25-34.
- (43) Di Stefano M, Mengoli C, Bergonzi M, Corazza GR. Bone mass and mineral metabolism alterations in adult celiac disease: pathophysiology and clinical approach. *Nutrients* 2013;5(11):4786-4799.
- (44) MacMaster MJ, Damianopoulou S, Thomson C, Talwar D, Stefanowicz F, Catchpole A, et al. A prospective analysis of micronutrient status in quiescent inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2021;40(1):327-331.
- (45) Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol* 2015;173(3):R131-51.
- (46) Krela-Kaźmierczak I, Szymczak A, Łykowska-Szuber L, Eder P, Linke K. Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases. *Adv Clin Exp Med* 2016;25(1):185-190.
- (47) Lupoli R, Lembo E, Saldalamacchia G, Avola CK, Angrisani L, Capaldo B. Bariatric surgery and long-term nutritional issues. *World J Diabetes* 2017;8(11):464-474.
- (48) Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019;30(1):3-44.
- (49) Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019;30(1):3-44.
- (50) Jacobs CR. The mechanobiology of cancellous bone structural adaptation. *J Rehabil Res Dev* 2000;37(2):209-216.

- (51) Huiskes R, Ruimerman R, van Lenthe GH, Janssen JD. Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone. *Nature* 2000;405(6787):704-706.
- (52) Welsh L, Rutherford OM. Hip bone mineral density is improved by high-impact aerobic exercise in postmenopausal women and men over 50 years. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1996;74(6):511-517.
- (53) Sinaki M, Itoi E, Wahner HW, Wollan P, Gelzcer R, Mullan BP, et al. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone* 2002;30(6):836-841.
- (54) Kemmler W, Häberle L, von Stengel S. Effects of exercise on fracture reduction in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2013;24(7):1937-1950.
- (55) Daly RM, Dalla Via J, Duckham RL, Fraser SF, Helge EW. Exercise for the prevention of osteoporosis in postmenopausal women: an evidence-based guide to the optimal prescription. *Braz J Phys Ther* 2019;23(2):170-180.
- (56) Santesso N, Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(3):CD001255. doi(3):CD001255.
- (57) De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16(11):1330-1338.
- (58) Beck TJ, Petit MA, Wu G, LeBoff MS, Cauley JA, Chen Z. Does obesity really make the femur stronger? BMD, geometry, and fracture incidence in the women's health initiative-observational study. *J Bone Miner Res* 2009;24(8):1369-1379.
- (59) Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, Cooper C, Boonen S, Greenspan S, et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med* 2011;124(11):1043-1050.
- (60) Gesellschaften für Ernährung in Deutschland (DGE), Österreich (ÖGE) und der Schweiz (SGE). Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 2021; Available at: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/>. Accessed 08/17, 2022.
- (61) Pfeil A, Lehmann G, Lange U. Update DVO guidelines 2017 on "Prophylaxis, diagnostics and treatment of osteoporosis in postmenopausal women and men" : What is new, what remains for rheumatologists? *Z Rheumatol* 2018;77(9):759-763.
- (62) Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2016;27(1):367-376.

- (63) DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010;340:b5463.
- (64) Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9588):657-666.
- (65) Lewis JR, Zhu K, Prince RL. Adverse events from calcium supplementation: relationship to errors in myocardial infarction self-reporting in randomized controlled trials of calcium supplementation. *J Bone Miner Res* 2012 M;27(3):719-722.
- (66) Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R, Reid HE, Bava U, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med* 2006;119(9):777-785.
- (67) Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691.
- (68) Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354(7):669-683.
- (69) Wallace RB, Wactawski-Wende J, O'Sullivan MJ, Larson JC, Cochrane B, Gass M, et al. Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) randomized clinical trial of calcium and vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr* 2011;94(1):270-277.
- (70) Koitaya N, Sekiguchi M, Tousen Y, Nishide Y, Morita A, Yamauchi J, et al. Low-dose vitamin K2 (MK-4) supplementation for 12 months improves bone metabolism and prevents forearm bone loss in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Metab* 2014;32(2):142-150.
- (71) Inaba N, Sato T, Yamashita T. Low-Dose Daily Intake of Vitamin K(2) (Menaquinone-7) Improves Osteocalcin γ -Carboxylation: A Double-Blind, Randomized Controlled Trials. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2015;61(6):471-480.
- (72) Nakamura E, Aoki M, Watanabe F, Kamimura A. Low-dose menaquinone-4 improves γ -carboxylation of osteocalcin in young males: a non-placebo-controlled dose-response study. *Nutr J* 2014;13:85-2891.
- (73) van Summeren MJ, Braam LA, Lilien MR, Schurgers LJ, Kuis W, Vermeer C. The effect of menaquinone-7 (vitamin K2) supplementation on osteocalcin carboxylation in healthy prepubertal children. *Br J Nutr* 2009;102(8):1171-1178.
- (74) Mott A, Bradley T, Wright K, Cockayne ES, Shearer MJ, Adamson J, et al. Effect of vitamin K on bone mineral density and fractures in adults: an updated

systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Osteoporos Int* 2019;30(8):1543-1559.

(75) Huang ZB, Wan SL, Lu YJ, Ning L, Liu C, Fan SW. Does vitamin K2 play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2015;26(3):1175-1186.

(76) Beulens JW, Bots ML, Atsma F, Bartelink ML, Prokop M, Geleijnse JM, et al. High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis* 2009;203(2):489-493.

(77) Vissers LET, Dalmeijer GW, Boer JMA, Verschuren WMM, van der Schouw, Y T, Beulens JWJ. The relationship between vitamin K and peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2016;252:15-20.

(78) Juanola-Falgarona M, Salas-Salvadó J, Martínez-González MÁ, Corella D, Estruch R, Ros E, et al. Dietary intake of vitamin K is inversely associated with mortality risk. *J Nutr* 2014;144(5):743-750.

(79) LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2022.

(80) Dachverband Osteologie e V. DVO Leitlinie Osteoporose 2017, Statement zu Romosozumab, Statement zu Teriparatid. 2020; Available at: <https://dv-osteologie.org/osteoporose-leitlinien>. Accessed 08/22, 2022.

(81) Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013;8(1):136-013.

(82) Lüllmann H, Mohr M, Wehling M, Hein L. Osteoporose. *Pharmakologie und Toxikologie*. 18th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. p. 322-326.

(83) Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. Knochenstoffwechselstörungen. *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. p. 435-443.

(84) Langdahl BL. Overview of treatment approaches to osteoporosis. *Br J Pharmacol* 2021;178(9):1891-1906.

(85) Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(11):898-907.

(86) Cremers S, Drake MT, Ebetino FH, Bilezikian JP, Russell RGG. Pharmacology of bisphosphonates. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85(6):1052-1062.

- (87) AMBOSS GmbH. Kapitel: Bisphosphonate und andere antiosteoporotische Medikamente (Bisphosphate). 2022; Available at: <https://next.amboss.com/de/article/tm0Xhg?q=bisphosphonate#Z9cf638c9dea46c5aaac3c157e2b45f0c>. Accessed 09/22, 2022.
- (88) Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011;364(18):1728-1737.
- (89) Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2009;32(3):219-228.
- (90) Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361(8):756-765.
- (91) Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(7):513-523.
- (92) Aktories K, Fröstermann U, Hofmann F, Starke K. 28.1 Estrogene. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 12th ed. München: Elsevier GmbH, Deutschland; 2017. p. 614-624.
- (93) Vogel VG. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(1):51-60.
- (94) Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282(7):637-645.
- (95) Aktories K, Fröstermann U, Hofmann F, Starke K. 28.3 Selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren (SERM). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 12th ed. München: Elsevier GmbH, Deutschland; 2017. p. 624-627.
- (96) Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355(2):125-137.
- (97) Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391(10117):230-240.
- (98) Apoverlag. Austria-Codex Schnellhilfe. 76th ed. Wien: Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft m.b.H.; 2021.

- (99) Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol* 2004;32(4):426-438.
- (100) Gilsenan A, Midkiff K, Harris D, Kellier-Steele N, McSorley D, Andrews EB. Teriparatide Did Not Increase Adult Osteosarcoma Incidence in a 15-Year US Postmarketing Surveillance Study. *J Bone Miner Res* 2021;36(2):244-251.
- (101) Leder BZ, Mitlak B, Hu MY, Hattersley G, Bockman RS. Effect of Abaloparatide vs Alendronate on Fracture Risk Reduction in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(3):938-943.
- (102) European Medicines Agency. Eladynos, abaloparatide. 2019; Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eladynos>. Accessed 10/11, 2022.
- (103) Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316(7):722-733.
- (104) Cosman F, Peterson LR, Towler DA, Mitlak B, Wang Y, Cummings SR. Cardiovascular Safety of Abaloparatide in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Analysis From the ACTIVE Phase 3 Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(11):3384-3395.
- (105) Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N, Hamersma H, Papapoulos SE, Löwik CW, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB J* 2005;19(13):1842-1844.
- (106) Balemans W, Ebeling M, Patel N, Van Hul E, Olson P, Dioszegi M, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet* 2001;10(5):537-543.
- (107) Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1532-1543.
- (108) Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* Invalid date Invalid date;377(15):1417-1427.
- (109) European Medicines Agency. Evenity : EPAR - Product Information. 2021; Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evenity-epar-product-information_de.pdf. Accessed 08/07, 2022.
- (110) Vestergaard Kvist A, Faruque J, Vallejo-Yagüe E, Weiler S, Winter EM, Burden AM. Cardiovascular Safety Profile of Romosozumab: A Pharmacovigilance Analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Clin Med* 2021;10(8):1660. doi: 10.3390/jcm10081660.

- (111) Lv F, Cai X, Yang W, Gao L, Chen L, Wu J, et al. Denosumab or romosozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: Systematic review and meta- analysis. *Bone* 2020;130:115121.
- (112) Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone* 1996;18(6):517-523.
- (113) Takahashi N, Sasaki T, Tsouderos Y, Suda T. S 12911-2 inhibits osteoclastic bone resorption in vitro. *J Bone Miner Res* 2003;18(6):1082-1087.
- (114) Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350(5):459-468.
- (115) Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, Devogelaer JP, Benhamou CL, Felsenberg D, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23(3):1115-1122.
- (116) Seeman E, Boonen S, Borgström F, Vellas B, Aquino JP, Semler J, et al. Five years treatment with strontium ranelate reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases the number and quality of remaining life-years in women over 80 years of age. *Bone* 2010;46(4):1038-1042.
- (117) European Medicines Agency. Protelos Article-20 procedure - Product information. 2014; Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/protelos-article-20-procedure-product-information_en.pdf. Accessed 08/09, 2022.
- (118) Deutsche Apotheker Zeitung. Nachruf auf Protelos Warum musste das Osteoporose-Mittel so früh von uns gehen? 2017; Available at: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2017/daz-48-2017/nachruf-auf-protelos>. Accessed 10/10, 2022.
- (119) Redaktion arznei-telegramm. Endlich - Servier stellt Vertrieb von Strontiumranelat (PROTELOS) ein. 2017; Available at: https://www.arznei-telegramm.de/html/2017_04/1704040_02.html. Accessed 08/09, 2022.
- (120) Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2816-2822.
- (121) Bone HG, Dempster DW, Eisman JA, Greenspan SL, McClung MR, Nakamura T, et al. Odanacatib for the treatment of postmenopausal osteoporosis: development history and design and participant characteristics of LOFT, the Long-Term Odanacatib Fracture Trial. *Osteoporos Int* 2015;26(2):699-712.