

Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. J. Eulert

Zum Potential des Bisphosphonat Clodronat
bei der zyklischen Therapie der primären Osteoporose

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät

der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Stephanie Kirschhock, geb. Preising

aus Erlangen

Würzburg, November 2002

Referent: Professor Dr. med. F. Jakob

Koreferent: Privatdozent Dr. med. E. Blind

Dekan: Professor Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 16.04.2003

Die Promovendin ist Ärztin.

FÜR MEINEN VATER

GLIEDERUNG

I Einleitung	Seite 1
1. Definition der Osteoporose	Seite 1
2. Einteilung der Osteoporose	Seite 2
2.1 primäre	
2.2 sekundäre Osteoporose	
3. Physiologie des Knochenstoffwechsels	Seite 4
3.1 Aufbau des Knochens	
3.2 Remodeling und Kopplungshypothese	
3.3 Homöostase des Calcium- und Phosphathaushalts	
4. Therapiealternativen der primären Osteoporose	Seite 9
4.1 Basistherapie mit Calcium und Vitamin D ₃	
4.1.1 Vitamin-D-Hormon	
4.2 Fluoride	
4.3 Östrogene	
4.4 Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren	
4.5 Calcitonin	
4.6 Bisphosphonate	
4.6.1 Chemie	
4.6.2 Pharmakologie und Toxikologie	
4.6.3 zelluläre Effekte	
4.6.4 allgemeine Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel	
4.6.5 Therapie der Osteoporose mit Bisphosphonaten	
4.6.6 andere Indikationen für den Einsatz von Bisphosphonaten	
4.6.6.1 M. Paget	
4.6.6.2 supportive Therapie des Multiplen Myeloms	
4.6.6.3 Therapie der malignen Hypercalciämie	
4.6.6.4 Einsatz bei Knochenmetastasen	
4.6.6.5 Therapie der Osteogenesis imperfecta	
5. Auswahl von Clodronat als Studienmedikament	Seite 26
5.1 Problem der Vergleichbarkeit verschiedener Bisphosphonat-derivate	
6. Zielpunkte der Osteoporosetherapie mit Bisphosphonaten	Seite 29
6.1 Zunahme der Knochendichte	
6.2 Abnahme der Frakturinzidenz	
6.3 Abnahme der osteoporosebedingten Schmerzen und Verbesserung des Allgemeinzustands	
6.4 Laborchemische Beurteilung der Osteoporose durch Parameter des Knochenstoffwechsels	
6.4.1 Osteocalcin	
6.4.2 CICP	
6.4.3 ALP	
6.4.4 PTH	
6.4.5 Andere Indikatoren des Knochenstoffwechsels	
6.4.6 Kontrollparameter	
6.5 Verträglichkeit	
6.6 Zusammenfassung	

II Material und Methoden **Seite 43**

1.	Beschreibung der Studie	Seite 43
1.1	Patientenkollektiv	
1.2	Vorbehandlung	
1.3	Ein- und Ausschlußkriterien	
1.4	Therapieschema	
2.	Messmethoden	Seite 45
3.	Parameter	Seite 46
3.1	Knochendichte	
3.2	Laborchemische Untersuchungen	
3.3	Übrige Untersuchungen	
3.4	Übersicht	
4.	Berechnungen und statistische Methoden	Seite 47
5.	Ziele der Ostac [®] -Studie	Seite 48

III Ergebnisse **Seite 49**

1.	Verlauf der Knochendichte	Seite 49
1.1	Spongiosa am Radius	
1.2	Corticalis am Radius	
1.3	Gesamtdichte am Radius	
1.4	Dichte an der Wirbelsäule (L1-L4)	
2.	Behandlung mit zwei unterschiedlichen Dosen Clodronat	Seite 54
3.	Osteoporosebedingte Schmerzen und Allgemeinzustand	Seite 54
4.	Frakturrate	Seite 55
5.	Laborchemische Beurteilung der Osteoporoseaktivität	Seite 56
6.	Kontrollparameter	Seite 61
7.	Korrelationen	Seite 63
8.	Vergleich von Indikatoren des Knochenstoffwechsels direkt vor und nach dem Einnahmeintervall von Clodronat	Seite 64
9.	Nebenwirkungen	Seite 64
10.	Erfassung von eventuellen Non-respondern	Seite 64

IV Diskussion	Seite 65
1. Auswahl von Clodronat als Therapeutikum	Seite 65
2. Auswahl der Patienten	Seite 67
3. Studiendesign	Seite 68
4. Diskussion der Studienergebnisse vor dem Hintergrund der aufgestellten Therapieziele und Vergleich mit der Literatur	Seite 69
4.1 Knochendichte	
4.2 Frakturnrate	
4.3 Osteoporosebedingte Schmerzen und Allgemeinzustand	
4.4 Laborchemische Beurteilung der Osteoporose durch Parameter des Knochenstoffwechsels	
4.4.1 Osteocalcin	
4.4.2 CICP	
4.4.3 Alkalische Phosphatase	
4.4.4 PTH	
4.4.5 Calcium	
4.4.6 Bewertung	
4.5 Kontrollparameter	
5. Nebenwirkungen	Seite 81

V Zusammenfassung

Seite 83

VI Literaturverzeichnis

Seite 85

Danksagung

Lebenslauf

I. EINLEITUNG

Die Osteoporose ist eine der häufigsten Krankheiten des höheren Lebensalters. Durch die in unserer Zeit angestiegene Lebenserwartung sind immer mehr Menschen davon betroffen. Die Zahl der manifest an Osteoporose Erkrankten beträgt in Deutschland etwa 6 Millionen (*Seibel 2001*).

Ca. zwei Millionen Frauen und eine Million Männer sollen von osteoporotischen Frakturen und ihren Folgen betroffen sein.

Schätzungsweise erleiden fast 50.000 Deutsche jährlich eine osteoporotisch bedingte Oberschenkelhalsfraktur, die pro Patient ca. 6.000,- Euro Therapiekosten verursacht. Damit erreichen die jährlichen Therapiekosten allein für diese Frakturform eine Gesamtsumme von knapp 300.000.000,- Euro.

Neben der Kostenanalyse mit den wirtschaftlichen Konsequenzen ist stets der Einzelne mit seinem individuellen Schicksal betroffen.

Die Hälfte aller Patienten erreicht nach einer Oberschenkelhalsfraktur nicht mehr die vorher vorhandene physische und psychische Leistungsfähigkeit und büßt ihre Eigenständigkeit ein. Knapp 30% werden bettlägerig, 20% bedürfen dauernder Pflege, 20% versterben innerhalb eines Jahres nach Fraktur.

Zudem kann Osteoporose als chronische Erkrankung einen permanenten Leidensdruck verursachen (*Naschold 2001*).

So wird die Suche nach einer effizienten Therapie immer wichtiger, was zu einer Vielzahl von Studien in diesem Bereich geführt hat.

Zum besseren Verständnis der Osteoporose soll zuerst auf Erscheinungsbild und Pathomechanismus eingegangen werden.

1. Definition der Osteoporose

Die Sektion für calciumregulierende Hormone und Knochenstoffwechsel CRHUKS der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie beschreibt die Osteoporose als ein mit Frakturen einhergehender Verlust bzw. eine mit Frakturen einhergehende Verminderung von Knochenmasse, Knochenstruktur und Knochenfunktion

(*Bottermann 1994*). Die Wertigkeit der Knochendichte im Krankheitsbild der Osteoporose wurde durch eine WHO-assoziierte Arbeitsgruppe festgelegt als eine Knochendichte $> 2,5$ Standardabweichungen unter der durchschnittlichen Knochen-

dichte einer 30-jährigen Frau an einem oder mehr Skelettabschnitten (*WHO 1994, Miller 1996*).

Die Consensus Development Conference 1991 definierte die Osteoporose als eine Skeletterkrankung, die charakterisiert ist durch niedrige Knochenmasse und Zerstörung der Mikroarchitektur des Knochens, was zu einer Zunahme der Knochenbrüchigkeit und des Frakturrisikos führt (*Borah 2001*).

2.Einteilung der Osteoporose

Die Entwicklung einer Osteoporose kann in drei Stadien unterteilt werden.

Mit zunehmendem Alter erniedrigt sich die Knochenmasse (s.u.). Es kommt zur Osteopenie, einem altersassoziierten Knochenmasseverlust. Bei Fortschreiten dieses Prozesses kommt es zur präklinischen Osteoporose mit potentieller Frakturgefährdung, die schließlich in eine manifeste Osteoporose mit Frakturen mündet (*Bottermann 1994*).

Es wird unterschieden zwischen primärer und sekundärer Osteoporose:

2.1 Primäre Osteoporose

Die primäre Osteoporose lässt sich weiter unterteilen in:

1. die idiopathische Osteoporose (juvenil, adult)
2. die postmenopausale Osteoporose (Typ I)
3. die senile Osteoporose (Typ II)

Die Einteilung kann nicht als starre Vorgabe verstanden werden. Vielmehr beschreibt die postmenopausale Osteoporose das gehäufte Auftreten der Erkrankung in einem bestimmten Lebensabschnitt und unter bestimmten hormonellen Einflüssen.

Die senile Osteoporose ist vom Entstehungsmechanismus her der idiopathischen Form zuzuordnen.

Zwischen Typ I und II der Osteoporose kann im Einzelfall die Differentialdiagnose oft nicht klar getroffen werden. Was das Erkrankungsalter betrifft, sind die Patienten meist nicht eindeutig in eine der Kategorien einzuordnen. Eine Unterscheidung zwischen Typ I und Typ II kann anhand der betroffenen Anteile des Knochens bzw. des Skeletts gemacht werden. Beim Typ I herrscht ein spongiosabetonter Knochenmasseverlust vor, der vorwiegend zu Wirbelkörperfrakturen prädisponiert, bei Typ II ist der Verlust generalisiert, Compacta und Spongiosa sind betroffen, Schenkelhals- und Radiusfrakturen sind häufig (*Bottermann 1994, Keck 2001*).

Eine Unterscheidung der beiden Formen der Osteoporose anhand ihres Pathomechanismus wird diskutiert. Nach Dambacher und nach Ritz kommt es bei der Typ I-Osteoporose zu einem erhöhten Calcium-Verlust durch Östrogenmangel postmenopausal. Hierdurch nimmt die PTH-Sekretion ab, infolgedessen auch die $1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}_3$ - Produktion, was zu einer Abnahme der intestinalen Calcium-Absorption und zu einem ansteigenden Knochenverlust führt (postmenopausaler High-turn-over).

Beim Typ II der Osteoporose fällt auf, daß ältere Menschen oft einen niedrigen Spiegel des $25\text{-Hydroxyvitamin D}_3$ im Blut aufweisen, das die Vitamin D - Versorgung widerspiegelt. Dies ist laut Ritz darauf zurückzuführen, daß zum einen die Beweglichkeit der Älteren abnimmt und sie sich weniger dem Sonnenlicht exponieren, zum anderen oft nur noch kleine Portionen essen, also mit der Nahrung nicht selten nur ungenügend Calcium und Vitamin D zu sich nehmen. Auch sinkt im zunehmenden Alter die Aktivität der $25\text{ (OH) D }1\alpha$ - Hydroxylase der Niere.

Die $1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}_3$ - Produktion und somit die Calcium - Absorption nehmen ab und es entsteht ein sekundärer Hyperparathyreoidismus, der zu einem Knochenverlust führt. Dambacher betont jedoch, daß diese Mechanismen auch parallel verlaufen oder sich ablösen können, so daß ihnen jeder Patient individuell zugeordnet werden muß (*Dambacher 1991, Ritz 1995*).

Zur Manifestation der Osteoporose trägt wohl ein Zusammenspiel aus genetischer Disposition mit ca. 60-80% genetischem Background und dem Einfluß von Umwelt und Lebensweise bei. Man geht davon aus, dass im Genom viele wenig wirksame genetische Polymorphismen vorliegen, die durch die Lebensweise des Einzelnen gelindert oder manifestiert werden.

2.2 Sekundäre Osteoporose

Für eine sekundäre Osteoporose gibt es mannigfaltige Ursachen, die im folgenden nur kurz umrissen werden sollen:

1. endokrin-metabolisch (Cushing-Syndrom, Hypogonadismus)
2. medikamentös (Glukokortikoide, Heparin)
3. myelogene / onkologische Erkrankungen (Plasmozytom, lymphoproliferative Erkrankungen)
4. Inaktivität / Immobilisation

5. parainfektios / immunogen (chronische Polyarthritis, M. Crohn)
 6. hereditäre Bindegewebserkrankungen (Osteogenesis imperfecta, Marfan-Syndrom)
 7. komplexe Osteopathien (renal, intestinal)
- (*Bottermann 1994*)

3. Physiologie des Knochenstoffwechsels

Zum besseren Verständnis der Ansatzpunkte der verschiedenen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sollen zunächst einige Grundbegriffe des Knochenaufbaus und -stoffwechsels kurz erläutert werden.

3.1 Aufbau des Knochens

Knochen setzt sich zusammen aus ca. 65 % anorganischen Mineralien, ca. 35 % organischer Matrix, den Knochenzellen, also Osteoblasten, Lining cells, Osteozyten und Osteoklasten und aus Wasser.

Hydroxyapatit liegt als anorganisches Mineral in kristalliner Form in und zwischen dem kollagenen Fasernetz. Die starke Affinität von Bisphosphonaten zu Hydroxyapatit ist die Grundlage ihres therapeutischen Einsatzes.

Die organische Matrix besteht zu 90 % aus Kollagen, zu 10 % aus verschiedenen anderen Proteinen, wie etwa Osteonectin, Osteocalcin, Osteopontin. Da einige von ihnen ausschließlich im Knochen synthetisiert werden, kann ihr Spiegel oder der ihrer Fragmente oder Abbauprodukte in Urin oder Plasma als Maß für den Knochenumsatz genutzt werden.

Die Funktion der Osteoblasten ist der Aufbau neuen Knochens in zwei Schritten, bestehend aus der Sekretion organischer Matrix und anschließend deren extrazelluläre Kalzifikation. Durch den zeitlichen Abstand zwischen diesen beiden Vorgängen entsteht jeweils eine Lage unmineralisierten Knochens, der Osteoidsaum.

Substanzen, die klinisch zur Steigerung des Knochenbaus genutzt werden, sind Calcium, Vitamin D, Fluoride und PTH.

Osteoblasten, die ohne aufbauende Funktion auf der Oberfläche des Knochens liegen, sind die Lining cells. Sie sind wichtig für eine Art Blut - Knochen - Schranke, die das innere Milieu des Knochens erhält.

Osteozyten liegen im Knochen eingemauert und sind mittels gap junctions über weite Strecken miteinander und mit Osteoblasten verbunden, was dem Knochen erlaubt, auf Stimuli großflächig zu reagieren. Ihre Funktion ist nur zum Teil geklärt. Sie spielen eine Rolle in der Calciumhomöostase des Plasmas und bei der Adaptation des Knochens auf mechanische Beanspruchung. Bei Osteoporose ist ihre Anzahl sowie ihre Lebensdauer herabgesetzt.

Osteoklasten sind myeloische Zellen.

Sie sind große mehrkernige Zellen in Howship - Lakunen auf der Knochenoberfläche oder in der Corticalis. Sie resorbieren Knochen mit Hilfe ihrer sogenannten Ruffled borders durch die Sekretion von H^+ - Ionen über Chloridkanäle und Protonenpumpen (ATPasen), die die Mineralstruktur auflösen, und durch verschiedene proteolytische Enzyme, die die organische Matrix angreifen (*David 1996*).

Therapeutisch können bei Osteoporose als Hemmstoffe der Resorption durch Osteoklasten Östrogene, Calcitonin und Bisphosphonate eingesetzt werden.

Im Knochen liegen also zwei verschiedene Zellsysteme eng verknüpft. Während die Osteoblasten mesenchymaler Herkunft sind, stammen die Osteoklasten aus der hämatopoetischen Zellreihe. Dies erklärt, weshalb sie über Zytokine besser steuerbar sind und gibt Chance für neue Therapieansätze.

3.2 Remodeling und Kopplungshypothese

Der Knochen untersteht einem ständigen Auf- und Abbau, dem Remodeling. Das bedeutet, daß ständig alter Knochen durch neuen ersetzt wird, auch wenn sich an der äußeren Gestalt des Knochens nichts ändert. Bis ungefähr zum 30. Lebensjahr steigt die Knochenmasse, erreicht die sogenannte peak bone mass (bei Männern mit höheren Werten als bei Frauen) und sinkt dann, auch physiologisch, im Laufe des weiteren Lebens ab. Ein kritischer Wert für die Entstehung von Frakturen ergibt sich also bei hohem peak später als bei einem niedrigeren Ausgangswert. Die Remodeling-

Rate beträgt 2-10% der Skelettmasse pro Jahr. Ohne diesen Turn-over würde der Knochen spröde und anfällig für Frakturen.

Das Remodeling findet statt in BSUs, bone structural units, beginnend mit der Knochenresorption durch Osteoklasten, die durch Signale der Osteoblasten stimuliert wird, gefolgt von dem zweiten Schritt, dem Auffüllen der Resorptionslakunen durch die Knochenneubildung der Osteoblasten. Neben den systemisch wirkenden Hormonen, auf die später noch eingegangen wird, spielen lokale Faktoren eine Rolle. Die Osteoblasten werden durch Signale der Osteoklasten aktiviert.

Das wesentliche Osteoklastensignal wird Kopplungsfaktor genannt.

Zu den osteoanabol wirkenden Faktoren zählt TGF- β . Es stimuliert die Proliferation von Osteoblasten-ähnlichen Zellen und hemmt gleichzeitig die Bildung von Osteoklasten.

BMP (bone morphogenetic protein), ein wachstumshormon-abhängiges, stark wirksames Lokalhormon, hat bei der Stimulation der Knochenneubildung eine besondere Bedeutung (*Ritz 1995, Keck 2001*).

Als knochenabbaustimulierende Kopplungssignale fungieren Interleukin-1, -6, -11 sowie Prostaglandine der E-Reihe, TNF- α und CSF-1 (colony- stimulating- factor) (*Baier 1995, Keck 2001*).

Als wesentliches Signal der Osteoklastogenese wurde das OPG/ RANKL/ RANK-System identifiziert.

OPG, die Kurzform für Osteoprotegerin, gehört zum TNF- Rezeptor- System. Dieser Rezeptor wird im Knochen, aber auch in anderen Geweben wie Lunge, Leber und Gastrointestinaltrakt exprimiert.

Die Rolle dort ist noch unklar, im Tierversuch wurden bei Rezeptorstimulation Sklerosierungen der größeren Gefäße und Aortendissektionen beschrieben.

Im Knochen wurde RANKL als Ligand an OPG identifiziert. RANKL (TNF- related activation induced cytokine) ist zur TNF- Liganden- Gruppe gehörig.

RANKL- mRNA wird v.a. im Knochen, aber auch in lymphatischen Geweben exprimiert.

Im Tierversuch wurden Mäuse ohne RANKL gezüchtet. Sie entwickelten eine Osteopetrosis, gekennzeichnet durch ein komplettes Fehlen von Osteoklasten, sowie Defekte in der T- und B- Zell- Differenzierung.

OPG und RANKL setzen dann am Rezeptor RANK an, der von Zellen der osteoklastären Reihe exprimiert wird.

Nach Aktivierung von RANK durch den OPG/ RANKL- Komplex kommt es zur Interaktion mit TNF- Rezeptor- assoziierten Proteinen (TRAF) und zur Stimulation der Osteoklastogenese.

Durch Steuerung der Osteoklastenbildung durch Vorläuferzellen der osteoblastären Zellreihe wird die Kopplung zwischen Knochenaufbau und –abbau möglich.

Der Osteoblasten- Differenzierungs- Faktor *cbfa1* ist für die Expression von RANKL auf der Oberfläche der Osteoklastenvorstufen notwendig (*Khosla 2001*).

Ab- und Aufbau des Knochens triggern sich wechselseitig (Kopplungshypothese). Stoppt man die Resorption des Knochens, so stagniert nach einer gewissen Latenz auch der Knochenaufbau, was für die Osteoporosetherapie mit Resorptionshemmern wie den Bisphosphonaten berücksichtigt werden muß (*Francis 1995, Fleisch 1997*).

3.3 Homöostase des Calcium- und Phosphathaushalts

An der Calciumhomöostase sind drei Hormone beteiligt:

a) Parathormon (PTH):

PTH wird in den vier Epithelkörperchen gebildet und bei Absinken des Calciumspiegels ins Blut sezerniert. Es aktiviert am Knochen Osteoklasten, stimuliert also den Knochenabbau.

Infolgedessen werden Calcium- und Phosphationen ins Blut freigesetzt. Zur Verhinderung einer Bindung zwischen Calcium und Phosphat wird die Phosphatausscheidung über die Niere stimuliert und die von Calcium vermindert. Ebenso an der Niere wird die Bildung des biologisch wirksamen $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D- Hormons stimuliert.

PTH wird gegenwärtig auch in seinem Einsatz als anaboles Agens in der Osteoporosetherapie diskutiert.

Die Anwendung erfolgt in intermittierender Gabe, evtl. in Kombination oder gefolgt von antiresorptiven Substanzen.

Es werden jedoch mehr Studien notwendig sein, um den Benefit von PTH auf Knochendichte und Frakturrate auf eine sichere Grundlage zu stellen (*Rubin 2002*).

b) Vitamin D -Hormon:

Die Vitamin-D-Versorgung erfolgt zu 60-70% über die Produktion in der Haut, der restliche Anteil wird über Nahrung und Supplemente aufgenommen.

Körpereigenes 7-Dehydrocholesterol und das in pflanzlicher Nahrung aufgenommene Ergosterol werden unter Einfluß von UV-Licht in der Haut zu Vitamin D₃ und D₂-Prohormon umgewandelt, in der Leber zu 25(OH)-Vitamin D₃ hydroxyliert. Die Aktivierung zu Vitamin-D₃-Hormon (1,25-(OH)₂ Vitamin D₃) findet in der Niere statt.

Die Bildung von 1,25- Vitamin D₃ wird stimuliert über vermehrte PTH-Sekretion der Nebenschilddrüsen bei sinkendem Calciumspiegel. Es erhöht am Dünndarmepithel die Calciumresorption und wirkt negativ rückkoppelnd auf PTH.

Therapeutisch wird vor allem Vitamin D₃ angewandt (s.u.).

Auf die Wirkungen von Vitamin D am Knochen wird in Punkt 4.1 eingegangen.

c) Calcitonin:

Calcitonin wird von den C-Zellen der Schilddrüse gebildet und bei einer Erhöhung des Calciumspiegels im Blut ausgeschüttet. Durch die resultierende verminderte Osteolyse und den vermehrten Einbau von Calcium in den Knochen ist es ein PTH-Antagonist, der auch therapeutisch eingesetzt wird.

4. Therapiealternativen der primären Osteoporose

Als Ansatzpunkte einer Therapie der Osteoporose ergeben sich aus der Beschreibung des Knochenstoffwechsels und seiner Regulation zum einen die Stimulierung des Knochenanbaus, zum anderen die Hemmung der Resorption. Aus der Reihe der Stimulantien sollen Calcium, Vitamin D und Fluoride, als Resorptionshemmer außer den Bisphosphonaten auch Östrogene, SERMS und Calcitonin vorgestellt werden.

Laut Ringe soll das ideale Osteoporosetherapeutikum

1. zu einer Vermehrung der Knochenmasse führen, so daß diese wieder oberhalb der kritischen Frakturgrenze liegt,
2. ein möglichst physiologisches Knochengewebe wieder aufbauen (*Ringe 1991*).

Therapiealternativen der Osteoporose

Stimulantien	Resorptionshemmer
Calcium (*)	Calcium
Vitamin D (*)	Vitamin D
Vitamin D-Hormon	Vitamin D-Hormon
	Östrogene
	Calcitonin
Fluoride	
PTH (**)	
SERMs (***)	SERMs
Bisphosphonate	Bisphosphonate
im experimentellen Ansatz:	
Testosteron / anabole Steroide	
Wachstumshormon	
Zytokine	
Strontium	Strontium

(*) Calcium und Vitamin D: Stimulus im Calcium-Mangelzustand

(**) PTH: bei intermittierender Gabe anabol

(***) SERMs: strukturelektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren, stimulierende Funktion noch nicht genügend belegt.

4.1 Basistherapie mit Calcium und Vitamin D₃

Die unumstrittene Grundlage der Osteoporosetherapie ist die reichliche Zufuhr von Calcium als Substrat für den Knochenaufbau. Der Bedarf älterer, osteoporosegefährdeter Menschen an Calcium wird mit 1000-1500mg pro Tag angegeben. So wird eine tägliche medikamentöse Calciumzufuhr von 1000mg/ Tag empfohlen, die additiv zu einer individuell gewählten, möglichst calciumreichen Ernährung gegeben werden soll

(*Dawson-Hughes 1987, Heany 1991, Naschold 2001*).

In Verbindung mit einer Bisphosphonattherapie soll die Calciumsubstitution als weiteren Effekt die Entstehung einer Hypocalciämie verhindern.

Zusätzlich werden zur Resorptionsverbesserung des Calciums und zur Steigerung des Knochenumsatzes täglich geringe Mengen Vitamin D in einer Dosis von 500-1000 IE gegeben

Zur Supplementierung werden Vorstufen des Hormons, also Vitamin D₃ verwendet. Zum einen kann bei einer reinen Vitamin D₃-Mangelsituation davon ausgegangen werden, daß die enzymatische Umwandlung im Körper ungestört abläuft, zum anderen sind Vorläufersubstanzen und Vitamin D₃ erheblich kostengünstiger als 1alpha-hydroxylierte Substanzen.

Die Supplementierung mit Vitamin D muß als reine Präventionsmaßnahme betrachtet werden.

Es ist davon auszugehen, dass eine therapeutische Wirkung im engeren Sinne nur bei hohem Risiko und im Mangelzustand eintritt.

Studien hierzu wurden vor allem an Kollektiven mit hohen Risikoprofilen, beispielsweise an Alten- oder Pflegeheimbewohnern durchgeführt.

In einer Untersuchung von Radspieler und Dambacher konnte ein positiver Effekt einer alleinigen Calcium-Vitamin- D₃ Supplementation auf die Knochendichte der Spongiosa gesunder und vor allem osteoporosekranker Frauen nachgewiesen werden. Bei gesunden Frauen und bei leichter postmenopausaler Osteoporose ließ sich nur durch Gabe von 1000 mg Calcium und 1000 IE Vitamin D₃ ein Knochenmasseverlust fast vollständig vermeiden (*Radspieler 2001*).

Chapuy diskutierte bei Patienten im Mangelzustand konstante Knochendichtewerte über drei Jahre im Vergleich zu Verlusten in der Placebogruppe von 2,65%

(*Chapuy 2002*).

Er zeigte, daß tägliche Einnahme von Vitamin D und Calcium das Risiko für Schenkelhals- und andere extravertebrale Frakturen um 30% senken. Allerdings fand auch diese Studie an Bewohnern von Pflegeheimen statt, von denen viele einen Vitamin D-Mangel und eine niedrige Calciumzufuhr aufwiesen (*Chapuy 1992*).

Harris kommt in seiner Studie zu dem Schluß, dass die alleinige Substitution von Calcium und Cholecalciferol in der jeweils empfohlenen Dosierung keine ausreichende Therapie darstellt. Er stellte bei manifester Osteoporose ein Absinken der Dichte unter Calcium und Vitamin-D-Substitution fest (*Harris 1999*).

Calcium und Vitamin D sind aber eine gute und notwendige Ergänzung des Therapieschemas und finden in allen großen Studien Verwendung.

4.1.1 Vitamin-D-Hormon

Vom Einsatz des oben beschriebenen Vitamin-D als Ausgleich bzw. Supplementation eines Mangelzustandes muß die Gabe von Vitamin-D-Hormon deutlich abgegrenzt werden.

Aktive Vitamin-D-Metabolite greifen als hormonell wirksames Prinzip an den Zielorganen Knochen, Darm und Immunsystem an. Es kommt zur Steigerung der enteralen Calcium-Absorption und zur gesteigerten Knochenmineralisierung (*Lempert 1991, Fleisch 1997*).

Vitamin-D-Hormon supprimiert direkt die Bildung und Sekretion von PTH und hemmt damit indirekt die Knochenresorption.

Die osteoblastäre Funktion wird stimuliert und die Sekretion von Wachstumsfaktoren (IgF II und TGF β) gesteigert (*Beresford 1986*).

1,25(OH)₂-Vitamin D₃ stimuliert die Differenzierung und die Funktion von Osteoblasten und begünstigt ein parakrines Signal des Osteoblasten für die Rekrutierung von Osteoklasten. Gleichzeitig fördert es die Differenzierung von Osteoklasten-Vorläufern und damit deren Rekrutierung, sowie die Fusion von Präosteoklasten zu mehrkernigen reifen Osteoklasten. Es werden also sowohl Mechanismen des Knochenaufbaus als auch des Abbaus und Umbaus stimuliert. Eine vorbestehende erhöhte Knochenresorption wird jedoch verhindert durch die 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ - vermittelte Hemmung der Parathormonsekretion (*Jakob 1999*).

Des weiteren stimuliert Vitamin D die Bildung von Osteocalcin, das als Maß für die Aktivität der Osteoblasten beurteilt werden kann (*Howard 1995*).

Vitamin-D-Hormonpräparate greifen also in den physiologischen Regelkreis ein und können bei falscher Dosierung diesen dadurch aus dem Gleichgewicht bringen.

Als Nebenwirkung tritt häufiger als bei reiner Vitamin-D-Substitution eine Hypercalciämie auf.

4.2 Fluoride

Fluoride gehörten noch vor zehn Jahren zu den Stoffen, die am häufigsten in der Osteoporosetherapie eingesetzt werden.

Die klassische Indikation lag bei der manifesten Osteoporose der älteren Frau mit Wirbelkörperfrakturen (*Ringe 1997*).

Ihr Haupteffekt liegt in der direkten Stimulation der Osteoblasten (*Farley 1983*).

In vitro konnte gezeigt werden, daß Fluorid DNS-Synthese und Zellproliferation der Osteoblasten steigert und ihr Gehalt an alkalischer Phosphatase zunimmt (*Ringe 1991*).

Das Fluoridion verstärkt in den Osteoblasten durch Enzymhemmung (Phosphotyrosin-Phosphatase) den stimulierenden Effekt bestimmter Zytokine. Zusätzlich begünstigt es wohl die Rekrutierung neuer Osteoblasten (*Svetnikar 1995, Ringe 1997*).

Eine weitere Wirkung von Fluorid beruht auf der Reduzierung des Knochenabbaus, dadurch daß sich Fluoridionen isomorph in das Hydroxyapatit des Knochens einbauen und so statt Calciumphosphat Fluorapatitkristalle bilden. Diese Kristalle sind größer und stabiler gegen Osteoklasten (*Ringe 1991 und Svetnikar 1995*).

Als Marker für die Effektivität einer Fluoridtherapie kann der Anstieg der alkalischen Phosphatase benutzt werden, der jedoch in Höhe und Zeitpunkt sehr variabel auftritt.

Aus einer Literaturübersicht über 39 Therapiestudien mit Natriumfluorid (1960-1986) sind insgesamt positive Effekte von Fluorid auf die Knochendichte ersichtlich (*Eriksen 1988, Ringe 1991*).

Dies wurde 1995 in einer Untersuchung von Ringe bestätigt. Es trat ein kontinuierlicher dosisabhängiger hochsignifikanter Anstieg der Knochendichte an der LWS ein (*Ringe 1995*).

Was die Frakturrate anbelangt, sind die Ergebnisse sehr widersprüchlich. Berichte über eine Zunahme extravertebrale Frakturen verunsicherten, andere Studien nennen keine signifikante Erhöhung des Frakturrisikos

(*Mamelle 1988, Riggs 1990, Ringe 1991 B, Farley 1992, Riggs 1994*).

Wichtig bei einer Fluoridtherapie ist, daß zu hohe Dosen zwar zu einem raschen Anstieg der Knochendichte, nicht aber zum Aufbau stabilen Knochens, also zu einer Abnahme des Frakturrisikos führen. Der Knochendichteanstieg sollte 4-6% / Jahr nicht übersteigen. Auch die Gesamtfluoridmenge im Skelett sollte 4-6% bezogen auf den Calciumgehalt nicht überschreiten. (Die normale Fluorkonzentration im Knochen liegt bei 0,01 bis 0,03%, beim älteren Menschen bis zu 0,1%.)

Bei einer täglichen Dosis von 15-20 mg Fluorid ist die Therapiedauer also auf 4-6 Jahre limitiert, bei (wie bei Ringe angegebenen) höheren Dosierungen von 2x 25mg/ die sogar noch auf einen kürzeren Zeitraum. Ein röntgenologisches Zeichen, das auf eine zu lange Therapie hindeutet, sind trabekuläre Sklerosierungszeichen im Sinne einer leichten Fluorose (Stadium I nach Roholm) (*Bottermann 1994*).

Bei Überdosierung kommt es schon früher zur iatrogenen Fluorose.

Als typische Nebenwirkung der Therapie gelten außerdem epigastrische Beschwerden und schmerzhafte Schwellungen und Rötungen im Bereich der Sprunggelenke als Folge intraossärer Kallusbildung bei Mikrofrakturen der Spongiosa. Die Beschwerden lindern sich nach einigen Wochen Therapiepause.

Als wichtiger Nachteil einer Fluoridtherapie erweist sich also das enge Fenster in der Dosierung. Ein Ausweg wurde hier in der Entwicklung von slow-release Präparaten gesucht, die eine Stimulation hervorrufen sollen, die klein genug ist, um die Frakturrate nicht negativ zu beeinflussen (*Pak 1995*).

Insgesamt spielen heute die Fluoride nur noch eine geringe Rolle in der Osteoporosetherapie. Ihr Einsatz muß vor allem wegen des eventuell negativen Einflusses auf die Frakturrate kritisch gesehen werden.

4.3 Östrogene

Im Punkt 2.1 wurde der Pathomechanismus der Typ I Osteoporose beschrieben. Ursächlich ist hier ein postmenopausaler Östrogenmangel, der bei einem Teil der Patientinnen zu einem High-turnover mit negativer Calciumbilanz im Knochenstoffwechsel führt (*Dambacher 1991*). Das bedeutet, es kommt direkt postmenopausal zu einer Phase beschleunigten Umbaus, die in den meisten Fällen nach etwa einem Jahrzehnt beendet ist (*Ritz 1995*).

Durch Östrogenmangel kommt es zur Hochregulation verschiedener Zytokine und konsekutiv zu einer gesteigerten Knochenresorption. Hier sind vor allem IL-1, IL-6, IL-11 und TNF zu nennen (*Hosam 2001*). Außerdem wird im Zustand des Östrogenmangels bei gleichem Vitamin-D-Status weniger Calcitriol gebildet, was eine verminderte Calciumabsorption zur Folge hat (*Ritz 1995*).

Die Substitution von Östrogenen vermindert die Knochenresorption, auch durch die Suppression obengenannter Zytokine (*Fleisch 1997*).

Die Bedeutung von Nitrattoxiden als Mediatoren der Östrogenwirkung wird diskutiert (*Das 2002*).

Eine große Nachweisstudie zur Effektivität der Östrogentherapie in der frühen Postmenopause war die PEPI- Studie (Postmenopausal estrogen/ progestin interventions trial).

Über drei Jahre wurden multizentrisch, randomisiert, placebokontrolliert und doppelblind 875 Frauen, max. zehn Jahre postmenopausal, untersucht.

Es wurden Anstiege der Knochendichte vertebral zwischen 4 - 5%, an der Hüfte um 2% beschrieben. Allerdings gab es keine signifikanten Unterschiede in der Frakturrate zwischen hormonsubstituierten und placebobehandelten Frauen, was sich nach Ansicht der Autoren aus der kurzen Laufzeit der Untersuchung begründet (*Marcus 1995, Kamel 2001*).

Prospektive Daten bezüglich der dauerhaften Reduzierung der Frakturinzidenz existieren derzeit wenige.

Wegen ihrer Kanzerogenität werden Östrogene in Kombination mit Gestagenen verabreicht.

Eine hormonelle Substitution sollte mindestens 5-10 Jahre durchgeführt werden, um einen ausreichenden Effekt auf das Frakturrisiko zu erreichen. Immer öfter werden Östrogene auch jenseits des 60.Lebensjahres als Dauertherapie verabreicht (*Francis 1995*).

4.4 Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren

Problem bei der Östrogentherapie der Osteoporose war lange Zeit, dass der positive Einfluß auf den Knochen mit unerwünschten Wirkungen auf Brust- und Endometrium erkauft werden musste.

Aus der Beobachtung, dass bei Patientinnen, die wegen eines Mamma-Ca mit Antiöstrogenen behandelt wurden, statt des gefürchteten Abfalls eine Zunahme der Knochendichte eintrat (*Ward 1993, Bottermann 1994*), entwickelte man die Selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM), von denen insbesondere Raloxifen für die Osteoporosetherapie zum Einsatz kommt.

Raloxifen wirkt auf das Skelett und das kardiovaskuläre System wie ein Östrogen-Agonist, an Brust und Endometriumgewebe jedoch als Antagonist.

Durch die antiöstrogenen Wirkung sinkt das Risiko eines Mamma- oder Endometrium-Ca. Dagegen erhöht Raloxifen das Risiko thrombembolischer Ereignisse in etwa im selben Maß wie eine Hormonersatztherapie.

Auf vegetative oder psychische klimakterische Beschwerden haben SERMs keinen Einfluß Sie können nur bei postmenopausalen Frauen zum Einsatz gebracht werden (*Ringe 2000*).

Unter Raloxifen wird eine signifikante Zunahme der Knochendichte an LWS, Hüfte und Gesamtskelett nach einer Therapiedauer von 24 Monaten beschrieben (2,4% LWS, 2,4% Hüfte und 2,0% Gesamtskelett) (*Delmas 1997*).

Unter 36-monatiger Raloxifentherapie zeigt sich eine Reduktion des vertebrale Frakturrisikos sowohl bei Vorliegen prävalenter Frakturen als auch bei Frauen ohne Fraktur in der Anamnese (*Harris 1999*).

Das extravertebrale Frakturrisiko unterscheidet sich nicht signifikant zur Placebogruppe (*Ettlinger 1999*).

Daten für eine sigifikante Wirkung auf das extravertebrale Skelett existieren bislang nicht.

Für Tibolon, einen weiteren SERM-Abkömmling, sind Erhöhungen der Knochendichte beschrieben, jedoch liegen keine Frakturdaten vor.

Es kann angenommen werden, dass bei Verbesserung der Datenlage und weiter positiven Studienergebnissen mit SERMs deren Bedeutung in der Osteoporosetherapie noch zunehmen wird (*Kamel 2001*).

4.5 Calcitonin

Die Wirkung von Calcitonin auf Knochenstoffwechsel und Calciumhomöostase wurde bereits in 3.3 besprochen. Seine Wirkkomponenten bestehen in einer direkten Hemmung der Osteoklasten und dem analgetischen Effekt des Calcitonins.

Calcitoninmangel als pathogenetischer Faktor der Osteoporose und eine Stimulation der Osteoblasten durch Calcitonin werden diskutiert (*Stevenson 1981, Ringe 1991*).

Die Analgesie ist der herausragendste Effekt von Calcitonin.

Sie wird unabhängig von den Knocheneffekten vermittelt und bietet zwei Vorteile. Zum einen kann Calcitonin zur Schmerzlinderung bei frischen Frakturen ausgenützt werden, zum anderen verhindert es eine schmerzbedingte Immobilisation des Patienten, die zu einem Fortschreiten des Knochenabbaus führen würde. Dies erklärt, daß Calcitonin zur Zeit überwiegend im akuten Schub der Osteoporose mit starken Schmerzen für Wochen bis Monate eingesetzt wird. Laut Ringe kommt es zu einer deutlichen Schmerzreduktion und Verminderung des Analgetikagebrauchs unter Calcitonin (*Ringe 1989*).

Calcitonin hemmt die Osteoklasten über spezifische Zellmembranrezeptoren

Bei längerer Anwendung von Calcitonin nimmt auch die Zahl der Osteoklasten ab. Eine Steigerung der Osteoblastenleistung wurde in verschiedenen Studien in vitro nachgewiesen (*Farley 1989*).

Auf der Grundlage der Kopplungshypothese läuft der Knochenanbau durch Osteoblasten zuerst noch weiter, nach einiger Zeit kommt es jedoch zum Stillstand des Knochenumbaus. Dies wird für das Nachlassen der Calcitoninwirkung bei Daueranwendung verantwortlich gemacht und kann durch zyklische Gabe umgangen werden.

In einer placebokontrollierten Studie über 28 Monate an 50 Frauen mit postmenopausaler Osteoporose wurde eine leichte Zunahme der Knochenmasse erreicht, deren Werte jedoch im 2. Therapiejahr abflachten, bzw. wieder abfielen (*Chesnut 1981*).

Daten zur Entwicklung der Frakturnrate unter Calcitonin zeigten sich inkonsistent. Dies und auch der unökonomische Einsatz des Medikaments lassen Calcitonin derzeit eher in den Hintergrund treten.

Empfohlen wird eine Dosis zwischen 3 x 50 E/ Woche bis 50-100 E/ d subkutan oder die Anwendung eines Calcitonin-Nasalsprays.

Als Nebenwirkung müssen Nausea und Erbrechen sowie vaskuläre Effekte wie Wärmegefühl und Flush genannt werden. Sie können durch streng subkutane Injektion und vorherige Gabe von Metoclopramid gelindert werden. Calcitonin zeigt auch bei Langzeitanwendung keine toxischen Effekte.

4.6 Bisphosphonate

4.6.1 Chemie

Bisphosphonate sind seit den 60er Jahren als Stoffe bekannt, die Inhibitoren der Kalzifikation sind und die Auflösung einmal kristallisierter Calciumphosphate verhindern

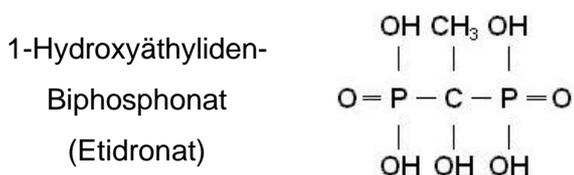
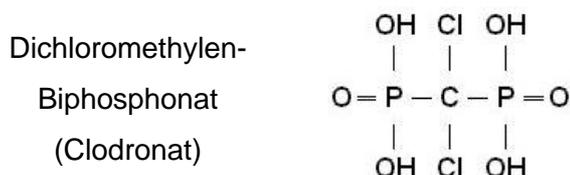
(*Fleisch 1969, Baier 1995, Jakob 1997 B*).

Sie sind Analoga der Pyrophosphate. Diese werden im Körper sehr schnell durch Phosphatasen inaktiviert.

Bei den Bisphosphonaten wurde in der Kernstruktur das Sauerstoffatom, das die beiden Phosphoratome verbindet (P-O-P), durch Kohlenstoff ersetzt (P-C-P), so daß sie keine Substrate für Phosphatasen mehr sind und im Organismus in ihrer Grundstruktur nicht mehr verstoffwechselt werden.

Dabei ist die chemische Grundstruktur für die hohe Knochenaffinität verantwortlich. Die biologische Wirkung der verschiedenen Bisphosphonate allerdings ist von den beiden Substituenten am C-Atom abhängig. Daher zeigt jedes der verschiedenen Bisphosphonate, trotz nur geringer Strukturveränderungen, seine eigenen spezifischen chemisch-physikalischen, biologischen und therapeutischen Eigenschaften

(*Fleisch 1989, Baier 1995*).



4.6.2 Pharmakologie und Toxikologie

Bisphosphonate haben eine hohe und sehr spezifische Affinität zu anorganischen Calciumverbindungen (*Geddes 1994*).

Sie binden also zum Großteil an den Knochen, je nach aktuell offenliegender anorganischer Knochenoberfläche bis zu 20-70% der applizierten Dosis, teilweise noch an Makrophagen und Calciumverbindungen arteriosklerotischer Plaques (*Francis 1995*).

Im Organismus werden sie, wie oben erwähnt, nicht verstoffwechselt und rasch durch Filtration und wahrscheinlich auch Sekretion über die Niere ausgeschieden.

Ihre Halbwertszeit im Plasma beträgt zwischen 20 und 120 Minuten, über die Halbwertszeit im Knochen liegen keine genauen Erkenntnisse vor, sie wird jedoch im Bereich von Jahren angenommen und ist abhängig von der Aktivität des Knochenstoffwechsels (*Geddes 1994, Kanis 1995 A*).

Die intestinale Resorption liegt unter 5%, für die modernen Bisphosphonate unter 1%. Sie wird vermindert durch die gleichzeitige Aufnahme von Milch und Milchprodukten sowie durch Nahrungsmittel mit hohem Calciumgehalt, Eisen, Magnesium oder Antazida. Eine Nüchterneinnahme ist also nötig (*Geddes 1994, Baier 1995, Francis 1995*).

Bisphosphonate sind relativ nebenwirkungsarm. Als unangenehme Begleiterscheinungen sind vor allem intestinale Beschwerden zu nennen, die bei höherpotenten Derivaten häufiger auftreten: Druckgefühl im Oberbauch, Übelkeit bis hin zu Ösophagitis und Ösophagusulzerationen bei Nichtbeachten der Einnahmевorschriften durch eine lokale chemische Irritation. Bei Aminobisphosphonaten werden nach iv-Applikation Zytokine freigesetzt, die zu einer „Akute-Phase-Reaktion“ mit leichtem Fieber und bei einem kleinen Teil der Patienten zu einem grippeähnlichen Syndrom führen können (*Baier 1995*).

Akuttoxizität, Teratogenität und Karzinogenität bestehen nicht in relevantem Ausmaß. Allerdings sollten Bisphosphonate nicht in Schwangerschaft und Stillzeit verordnet, und während ihrer Anwendung Kontrazeption betrieben werden. Sie sind placentagängig. Im Wachstumsalter können Störungen der Zahnschmelzbildung verursacht werden.

In hohen Konzentrationen kann es bei i.v.-Gabe zur Komplexbildung und renaler Ausfällung mit Proteinurie und Nierenschädigung kommen, was sich durch langsame Infusion verhindern läßt. Bei den modernen Bisphosphonaten sind die

Wirkstoffkonzentrationen so gering, daß man z.B. Ibandronat bis zu 2mg auch als Push-Injektion geben kann (*Pecherstorfer 1996, Jakob 1997 A und B*).

4.6.3 Zelluläre Effekte

Bisphosphonate binden im Knochen insbesondere an Zonen hoher Osteoklastenaktivität.

Als Substanzen mit hoher Affinität zu Calciumionen gelangen sie dorthin. In der sauren Umgebung der osteoklastären Resorptionslakunen lösen sie sich aus der Calciumbindung und es kommt zu einer hohen Bisphosphonatkonzentration am Wirkort.

Durch die hohe Endozytosekapazität der Osteoklasten während des Prozesses der Knochenresorption werden Bisphosphonate aufgenommen.

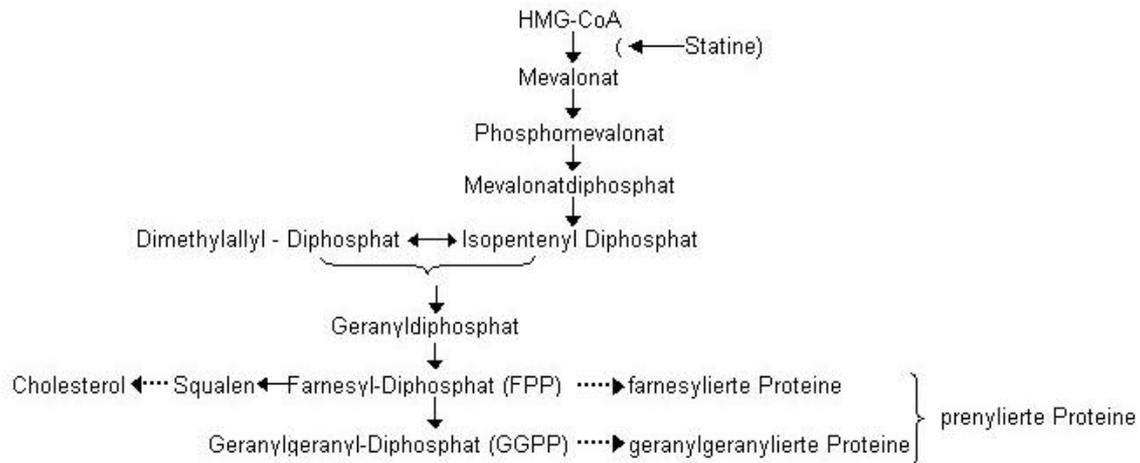
Bei der Beschreibung des Wirkmechanismus der Bisphosphonate innerhalb des Osteoklasten muß man berücksichtigen, dass, abhängig von der chemischen Struktur und insbesondere vom Aufbau der Seitenketten, zwei große Gruppen von Derivaten mit jeweils unterschiedlichem Wirkansatz existieren.

Die „alten“ Derivate, unter denen Clodronat und Etidronat als wichtigste Vertreter zu nennen sind, besitzen nur kleine Seitenketten und ähneln in ihrer Grundstruktur den Pyrophosphaten.

Über diese Analogie tritt die Wirkung ein. Die Derivate werden in bestimmte Formen des ATP (AppCp- Typ) eingebaut.

Das veränderte ATP ist in der Zelle nicht hydrolysierbar und blockiert so zahlreiche Enzyme und Metabolisierungswege. Dies schränkt die Funktion des Osteoklasten ein und führt schließlich zur Apoptose (*Rogers 2000*).

Die modernen Derivate wie Alendronat, Pamidronat oder Risedronat entfalten ihre Wirkung über Eingriffe in den Mevalonatstoffwechsel der Osteoklasten, agieren also als spezifische Enzymhemmstoffe.



Dieser Stoffwechselweg ist zuständig für die Produktion von Cholesterin und Isoprenoiden.

Durch Störungen v.a. der Farnesyl- Pyrophosphat- Synthetase und der IPP- Isomerase fallen wichtige Signalproteine für die Osteoklastenformation und –funktion aus.

Auch eine Inhibition der ATPase an der Protonenpumpe des Ruffled-borders der Osteoklasten wird diskutiert, so dass keine Ansäuerung des Milieus in der Resorptionslücke mehr erfolgen kann (*Rogers 2000*).

Bei in- vitro- Studien wird auch eine indirekte Osteoklastenhemmung über die osteoblastäre Zellreihe über Stimulation eines Osteoklastenhemmstoffs beschrieben (*Geddes 1994, Parfitt 1996, Vitté 1996, Rogers 2000*).

Ergebnis beider Mechanismen ist neben der Zerstörung des Zytoskeletts und einer Induktion der Apoptose, daß die Osteoklasten ihrer Ruffled-border und somit ihre Fähigkeit zur Anheftung am Knochen und zur Ausbildung extrazellulärer Lysosomen verlieren. Die Protonenpumpe ist außer Funktion und die Resorption von Knochen nicht mehr möglich.

Somit ergibt sich eine Abnahme der Resorptionstiefe am Knochen und gleichzeitig eine verminderte Anzahl an Osteoklasten (*Kanis 1995 A*).

4.6.4 Allgemeine Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel

Unter Bisphosphonattherapie sinkt der Knochenumsatz ab. Dies läßt sich anhand der Erniedrigung der Calciumausscheidung im Urin und der Knochenumbau- und Anbauparameter in Serum und Urin nachweisen.

Die Tiefe der Resorptionslakunen nimmt nachweislich ab. Diese können also schneller und effizienter aufgefüllt werden (*Bottermann 1994*).

Die Kopplung zwischen Osteoklasten- und Osteoblastentätigkeit führt nach einer gewissen Latenz auch zum Absinken des Knochenaufbaus. Dieser scheint jedoch nicht vollständig zu sistieren, so daß es nach längerer Anwendung der Bisphosphonate zusätzlich zur Verminderung der Resorption zu einer positiven Calciumbilanz und einem Gewinn an Knochenmasse kommt. Der neugebildete Knochen ist nach bisherigen Erfahrungen von ausreichender Qualität.

Bei den frühen Bisphosphaten ist im klinisch angewandten Dosierungsbereich auch eine hemmende Wirkung auf die Mineralisation relevant. Sie können auch zur Therapie extraossärer Verkalkungen eingesetzt werden. Bei den neueren Derivaten konnte man die beiden Wirkkomponenten trennen, so daß eine Mineralisationshemmung im therapeutischen Bereich keine Bedeutung hat (*Jakob 1997 A*).

4.6.5 Therapie der Osteoporose durch Bisphosphonate

Für die Indikation Osteoporose sind derzeit in Deutschland Etidronat und Alendronat p.os sowie Risedronat p.os zugelassen (*Bottermann 2001*).

Alle anderen klinisch verfügbaren Bisphosphonate und Darreichungsformen können nur in klinischen Studien mit dem informierten Einverständnis des Patienten verabreicht werden.

Meist wird zusätzlich als Basismedikation Calcium und Vitamin D gegeben sowie bei Frauen in der Postmenopause eine Hormonsubstitution durchgeführt.

Man muß unterscheiden zwischen einer kontinuierlichen und einer zyklischen Gabe der Bisphosphonate. Die zyklische Gabe geht von der Kopplung zwischen Ab- und Anbau am Knochen aus.

Ihre Sonderform ist das ADFR-Schema:

A= Aktivierung der Osteoklasten durch Phosphat oder PTH

Dadurch sollen über die Kopplung die Osteoblasten ebenfalls aktiviert werden

D= Depression der Osteoklasten durch Bisphosphonate

F= freies Intervall, in dem die sekundär stimulierten Osteoblasten neuen Knochen aufbauen

R= Repetition des Zyklus, der sich über ca. ein Vierteljahr erstreckt

Stimulierung von Ab- und Anbau soll so zu einer überschießenden Knochenneubildung führen (*Ziegler 1991 und Ritz 1995*).

Es zeigte sich aber, daß gleiche Effekte auch mit einer alleinigen zyklischen Gabe von Bisphosphonaten ohne Phase A möglich sind. (s.u.)

Wie oben erwähnt, sind nur einige Präparate für die Osteoporosetherapie mit Bisphosphonaten in Deutschland zugelassen. Alle anderen Derivate müssen also im Rahmen klinischer Studien verabreicht werden. Durch die durchwegs positiven Ergebnisse dieser Studien nahm die Bedeutung von Bisphosphonaten in der Osteoporosetherapie in der Zeit seit der vorliegenden Untersuchung noch zu.

Ein wichtiger Schritt hierbei war die Trennung von mineralisationshemmender Wirkung und dem Effekt auf die Resorption. Während Etidronat, eines der frühen Derivate, noch eine relevante mineralisationshemmende Wirkung im therapeutischen Bereich aufweist, ist diese bei neueren Derivaten zu vernachlässigen, was die Anwendung sicherer macht. Auch eine kontinuierliche Anwendung, mit der man mit den älteren Derivaten zurückhaltend war, wird möglich.

Dagegen weisen die modernen Bisphosphonate ein anderes Problem auf: Ihre intestinale Resorption liegt unter 1%, was die orale Therapie erheblich erschwert und nur zum Teil durch ihre höhere Potenz ausgeglichen werden kann.

Der wichtigste Pluspunkt in der Osteoporosetherapie mit Bisphosphonaten ist jedoch der Gewinn von Knochenmasse guter Qualität, und daß ein „Einfrieren“ des Knochenstoffwechsels nicht beobachtet wurde (*Jakob 1997 A*).

4.6.6 Andere Indikationen für den Einsatz von Bisphosphonaten

Im Folgenden sollen kurz andere Indikationen für den Einsatz von Bisphosphonaten umrissen werden.

4.6.6.1 M. Paget

Beim M. Paget bestehen regellos Knochenaufbau- und Abbauvorgänge nebeneinander, die Folge ist ein mechanisch instabiler Knochen mit Verformungen. Der Knochenumsatz ist erhöht durch unkontrollierte Stimulation der Osteoklasten und eine sekundär überschießende Osteoblastenaktivität. Die Krankheit manifestiert sich am häufigsten am Becken, kann jedoch mono- oder polyostotisch prinzipiell jeden Anteil des Skeletts befallen. Eine Behandlungsindikation ergibt sich aus funktionellen Störungen (Gelenke, Nervenirritation), aus Schmerzen oder kosmetischen Beeinträchtigungen etwa des Gesichtsschädels.

Die Pathogenese ist ungeklärt; als mögliche Ursache wird eine Assoziation mit mutierten Masernviren diskutiert.

Die Therapie mit Bisphosphonaten erfolgt meist im Rahmen von Studien, eingesetzt werden Etidronat (wegen seiner niedrigen Potenz bei leichteren Formen), Clodronat, Pamidronat und Alendronat unter Basismedikation mit Calcium und Vitamin D (*Meunier 1995, O'Doherty 1995, Reginster 1995, Jakob 1997 C*).

Bisphosphonate reduzieren den erhöhten Knochenumsatz, hemmen den Abbau von Knochen und führen so schon nach kurzzeitiger Anwendung zu einer Remission auf Monate bis Jahre (*Jakob 1997 C*).

4.6.6.2 Supportive Therapie des Multiplen Myeloms

Ein Plasmozytom kann den Knochen auf zwei Arten schädigen. Zum einen kann es zu diffusem Mineralverlust des Knochens und damit zu einer Osteoporose mit Fraktur neigung führen, zum anderen verursacht es osteolytische Absiedlungen. Ziel einer Therapie in Hinsicht auf den Knochen ist die Stabilisierung, eine Reduzierung der Schmerzen und damit eine größere Mobilität des Patienten. Dies gelingt mit Bisphosphonaten recht gut, wie Studien mit Clodronat oral und Pamidronat i.v. belegen (*Lahtinen 1992, Berenson 1996, Jakob 1997 C*).

4.6.6.3 Therapie der malignen Hypercalciämie

Als paraneoplastisches Syndrom von Tumoren können Tumorzellen osteoklastenstimulierende Faktoren produzieren (z.B. parathormone-related peptide PTHrP). Diese Faktoren führen zu einer Steigerung der Knochenresorption und konsekutiv zu einer Hypercalciämie durch die gesteigerte Calciumfreisetzung aus dem Knochen. Als Symptome hierbei sind vor allem Herzrhythmusstörungen, gastrointestinale Beschwerden und eine Exsikkose durch einer Polyurie sowie psychotische oder komatöse Zustände zu nennen.

Als Therapieansatz steht neben der Rehydratation die ursächliche Behandlung des Tumors im Vordergrund, gefolgt von einer Hemmung der Knochenresorption durch Bisphosphonate.

Hierfür sind in Deutschland Präparate aus Clodronat, Pamidronat und Ibandronat zugelassen, die man akut je nach Höhe des Calciumspiegels dosiert. Wenn eine spezifische Therapie gegen den Tumor nicht (mehr) möglich ist, können Bisphosphonate wiederholt oder als orale Erhaltungstherapie gegeben werden (*Jakob 1997 C*).

4.6.6.4 Einsatz von Bisphosphonaten bei Knochenmetastasen

Viele Tumoren metastasieren in den Knochen. So kommt es bei über der Hälfte aller Patientinnen mit Mammakarzinom im Laufe der Erkrankung zu Knochenmetastasen. Schmerzen, pathologische Frakturen und schmerzbedingte Immobilisierung prägen das klinische Bild dieser Metastasenlokalisierung (*Possinger 1995*).

Der Einsatz von Bisphosphonaten in klinischen Studien zeigte, daß sich gegenüber einer Placebogruppe tumorbedingte Knochenschmerzen, dadurch bedingte Immobilisierung, pathologische Frakturen und kritische Hyperkalziämieentwicklungen signifikant vermindern (*Possinger 1995*).

Die Progression von Knochenmetastasen ist unter vergleichbarer Chemotherapie bei zusätzlich mit Bisphosphonaten behandelten Patient(inn)en geringer. Solche Ergebnisse konnten für Clodronat (1600mg/die p.o.) und Pamidronat (9mg i.v. 4-wöchentlich) gezeigt werden (*Paterson 1993, Diel 1994, Houston 1995, Robertson 1995, Lipton 1996, Jakob 1997 C*).

4.6.6.5 Therapie der Osteogenesis imperfecta

Die sogenannte Glasknochenkrankheit ist eine vererbte, generalisierte, heterogene Bindegewebserkrankung. Das im Bindegewebe wichtigste Stützprotein Kollagen Typ I wird vermindert produziert oder ist von abnormer Struktur.

Symptomatisch entwickeln sich am Knochen Osteoporose, Verkrümmungen, pathologische Frakturen und Minderwuchs.

Bisphosphonate werden derzeit bei Kindern in Therapiestudien eingesetzt.

5. Auswahl von Clodronat als Studienmedikament

Ziel des Studiendesigns war eine gut verträgliche, sichere und gut durchführbare Therapie der Osteoporose.

Unter diesem Gesichtspunkt erfolgte die Auswahl von Clodronat als Studienmedikament.

Vor Studienbeginn waren bereits positive Ergebnisse vor allem für Etidronat, Alendronat und Clodronat beschrieben, insgesamt muß man aber sagen, daß die Osteoporosetherapie mit Bisphosphonaten 1991 noch lange nicht so abgesichert und etabliert war wie heute.

Clodronat ist ein Bisphosphonat der frühen Generation, das nur eine mäßige antiresorptive Potenz aufweist. Ausgehend von einer Potenz von Etidronat = 1 ist für Clodronat wie oben beschrieben ein Wert von 10 angegeben.

Die Auswahl von Clodronat als Studienmedikament stellt einen Kompromiß zwischen Potenz und intestinaler Resorption dar, die mit Anstieg der Potenz bei den modernen Derivaten auf unter 1% abnimmt (*Jakob 1997 A*).

Dieser Mittelweg wurde zugunsten einer leichteren Durchführbarkeit gewählt.

Bei modernen Derivaten war zum damaligen Zeitpunkt wegen der geringen intestinalen Resorption eine parenterale Gabe unumgänglich, was einen erhöhten Aufwand an Mühe, Zeit und Kosten für Patient und Arzt beinhaltete.

Durch die orale Gabe konnte mit einem relativ gleichmäßigen Wirkstoffspiegel eine kontinuierliche Wirkung auf den Knochen erreicht und die Nachteile der iv-Gabe, hoher peak und schnelle Ausscheidung, umgangen werden.

Probleme bei einer oralen Gabe können sich daraus ergeben, daß die Bisphosphonate Verbindungen mit dem Calciumphosphat der Nahrung eingehen und so mit dem Stuhl ausgeschieden werden statt am Knochen zu binden (*Jakob 1997 A*).

In der Studie der Medizinischen Poliklinik Würzburg versuchte man, dies durch Nüchterngabe und Aufklärung der Patienten über die Problematik zu verhindern

Die Anwendung erfolgte zyklisch, wie oben beschrieben in Anlehnung an die physiologische Regelung des Knochenstoffwechsels.

Dieses patientenfreundliche Einnahmeschema begünstigt die Compliance und bietet bei Reduktion der möglichen gastrointestinalen Nebenwirkungen (Ösophagus-ulzerationen) eine größtmögliche Lebensfreiheit für den Patienten. Inzwischen liegen für Alendronat Ergebnisse vor, nach denen eine wöchentliche Gabe der siebenfachen Tagesdosis vergleichbare Ergebnisse zu einer zyklischen Darreichung zeigt (*Schnitzer 2000*).

Die beiden unterschiedlichen Dosierungen innerhalb dieser Studie, 800 mg bzw. 1600 mg, wurden je nach Schwere des Krankheitsbild und Progredienz des Verlaufs gewählt. Bei der statistischer Auswertung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen, so daß bei der weiteren Berechnung von einem in diesem Punkt einheitlichen Patientenkollektiv ausgegangen werden konnte.

Das gesamte Patientenkollektiv wurde mit Clodronat behandelt. Eine placebo-behandelte Kontrollgruppe fehlte.

Ihre Einrichtung war aus ethischen Gründen nicht möglich, da die rekrutierten Patienten allesamt schwerkrank und therapiebedürftig waren - und sich so auch schlichtweg geweigert haben, in eine Placebogruppe randomisiert zu werden.

Dies erhöht auf der einen Seite die Zahl der tatsächlich mit Clodronat Behandelten und festigt die Aussagekraft der statistischen Berechnungen, schwächt andererseits die Aussagekraft der durchwegs positiven Rückmeldung bezüglich der Wirkung auf Allgemeinzustand und Schmerz, da man nicht weiß, wie viel von dem Effekt des Medikaments placebobedingt ist.

5.1 Problem der Vergleichbarkeit verschiedener Bisphosphonatderivate

Der Vergleich mit der Anwendung anderer Bisphosphonatderivate kann sich bislang nur am Vergleich der oral oder i.v. verabreichten Dosierungen, ihrer Äquipotenz und ihrer Resorptionsquote orientieren.

Die Dosis, die tatsächlich am Knochen ankommt, kann bei allen Derivaten nur geschätzt werden, ebenso die Dauer ihrer Speicherung im Knochen.

Auch ist nicht klar, ob für die Wirksamkeit eine kumulative Dosis am Knochen oder ein kontinuierlicher Spiegel ausschlaggebend ist.

Für den M. Paget konnte festgestellt werden, daß die kumulative Dosis zählt, da unter sechsmonatiger Gabe von Clodronat (800-1600 mg/die) eine Remission für 9-12 Monate beschrieben wurde, die bei kürzerer Anwendung des gleichen Schemas weniger ausgeprägt war.

Für die Osteoporose scheint sich ein anderes Wirkverhalten abzuzeichnen. Die Ergebnisse von Liberman weisen darauf hin, die Veränderungen der Knochendichte auf die laufend gegebene Dosis, nicht auf die totale bzw. kumulative Dosis zurückzuführen sind (*Liberman 1995*).

Der Vergleich zwischen den Dosen verschiedener Bisphosphonate wird erschwert durch ihren oben bereits beschriebenen unterschiedlichen Wirkmechanismus.

6. Zielpunkte der Osteoporosetherapie mit Bisphosphonaten

Bevor man über die Wirksamkeit einer Therapie spricht, ist es nötig zu diskutieren, mit welchen Parametern ihre Effizienz gemessen wird.

Ziel der Osteoporosetherapie mit Clodronat ist laut Studiendesign, eine signifikante und wesentliche Zunahme der Knochendichte zu erreichen und das Auftreten von Frakturen zu verhindern.

6.1 Zunahme der Knochendichte

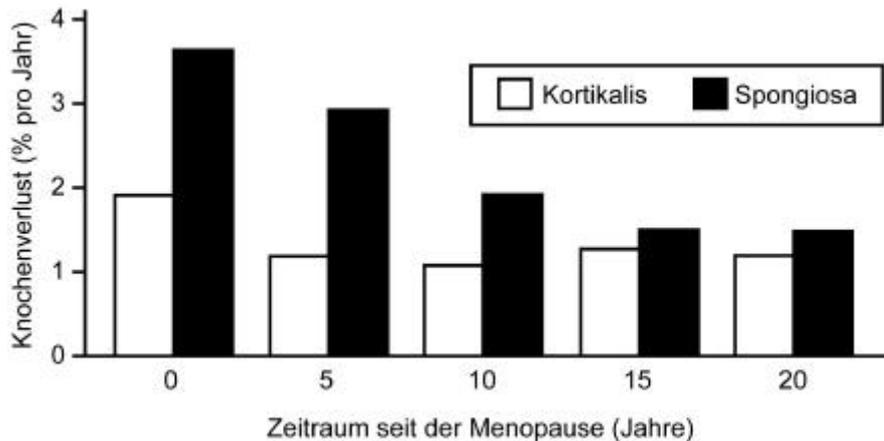
Die Zunahme der Knochendichte stand zum Zeitpunkt des Studiendesigns als Parameter für den Erfolg der Therapie in allen Studien an erster Stelle und erfuhr überall große Hervorhebung in der Diskussion.

Doch muß beachtet werden, daß eine rein zahlenmäßige Zunahme dieser Meßwerte noch nicht gleichbedeutend damit ist, daß der Patient von der Therapie profitiert. Vielmehr ist die Qualität des neugewonnenen Knochens ausschlaggebend. Klassisches Beispiel sind hier die Fluoride, die in hohen Dosen einen zwar raschen, aber minderwertigen Knochenanbau hervorrufen (*Bottermann 1994*).

In neueren Untersuchungen rücken Ergebnisse auf die Knochendichte deshalb in den Hintergrund der Frakturdaten.

Entsprechend dem Studienaufbau soll hier zunächst die Wirksamkeit von Bisphosphonaten auf die Knochendichte beschrieben werden.

Die Abbildung zeigt den durchschnittlichen Knochenverlust bei postmenopausalen Frauen an Corticalis und Spongiosa



Durchschnittlicher Knochenverlust bei postmenopausalen Frauen im kortikalen Bereich (Radiusmitte, Metakarpalknochen) und im vorwiegend spongiösen Bereich (Wirbelsäule, distaler Radius)

(Tabelle nach Kanis 1995 A S.57)

Obige Abbildung verdeutlicht die Entwicklung der Knochendichte bei gesunden (!) postmenopausalen Frauen. Unter den Voraussetzung einer manifesten Osteoporose imponiert der Verlauf der Knochendichte ungleich dramatischer.

Konstante Knochendichtewerte unter Therapie müssen vor diesem Hintergrund als Therapieerfolg angesehen werden.

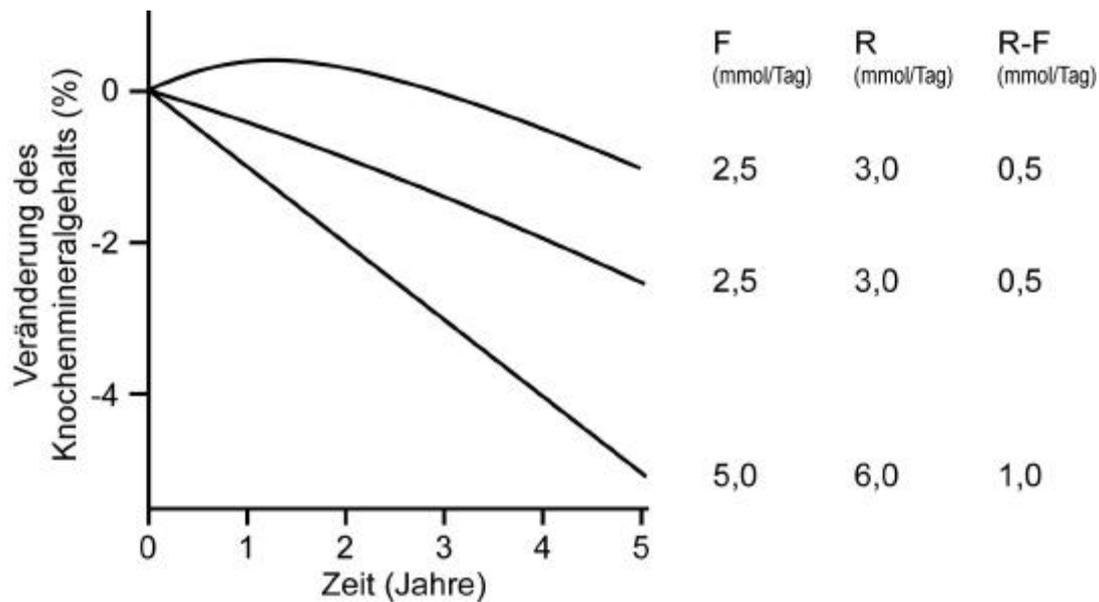
Die Wirkung von Inhibitoren des Knochenumsatzes wie den Bisphosphonaten besteht vor allem darin, nach einer ersten Konsolidierung die Geschwindigkeit des Knochenverlustes zu bremsen und nicht die Knochenmasse wiederaufzubauen.

Eine Steigerung der Knochendichte unter Bisphosphonattherapie kann durch die Kopplungshypothese erklärt werden.

Inhibitoren des Knochenumsatzes, also auch Bisphosphonate, können eine Zunahme der Knochendichte dadurch bewirken, daß nach Behandlungsbeginn und Stop der Abbauvorgänge die Knochenneubildung an den vorher bereits aktivierten Umbaueinheiten fortgesetzt wird, so daß die Knochenmasse zunächst zunimmt bevor ein neues Fließgleichgewicht erreicht ist. (Parfitt 1980)

Verschiebt die verwendete Substanz nicht auf Dauer das Gleichgewicht zwischen Knochenneubildung und Resorption in Richtung Neubildung, sondern beeinflusst nur die Umsatzrate, wird es nach Erreichen eines neuen Gleichgewichts wieder zu einem

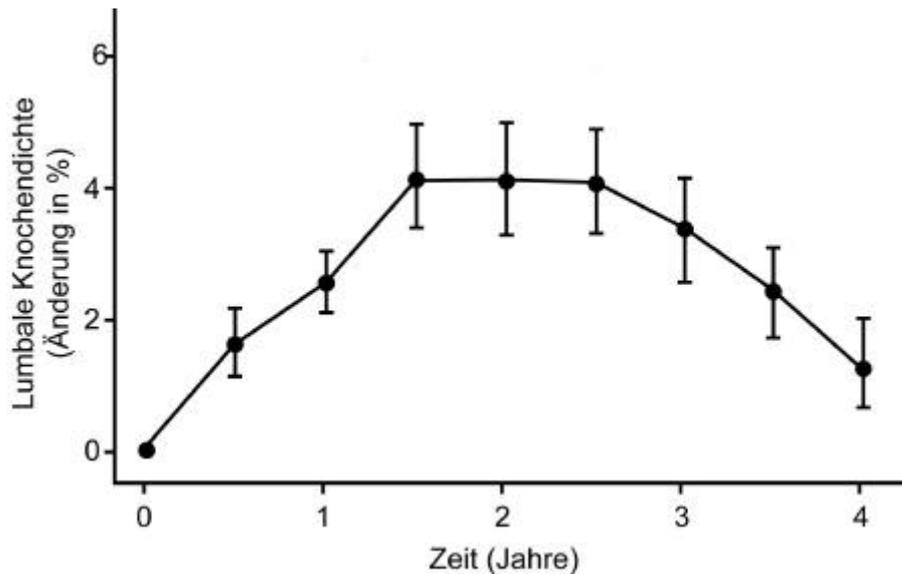
Knochenverlust kommen, wenngleich mit geringerer Geschwindigkeit als vor der Behandlung.



Auswirkungen von Veränderungen des Knochenumsatzes auf den Knochenmineralgehalt bei Osteoporose. Die Entwicklung des Mineralgehalts ist für einen Patienten dargestellt, der aufgrund einer negativen Knochenbilanz im Bereich der Umbauzonen pro Jahr 1% seiner Knochenmasse verliert. Unter dem Gesichtspunkt des Kalziumflusses bedeutet das, daß mehr Kalzium bei der Knochenresorption frei wird (R; 6 mmol/Tag) als bei der Knochenneubildung verbraucht wird (F; 5 mmol/Tag), wobei ein Nettodefizit von 1 mmol/Tag einen Knochenverlust von 1 % pro Jahr entspricht. Wird der Knochenumsatz halbiert, ohne dass die negative Bilanz von gebildeter und resorbierter Knochenmasse verändert wird, halbiert sich auch die Geschwindigkeit des Knochenverlusts. Werden Knochenresorptionshemmer verabreicht, ist allerdings eine weitere Knochenneubildung an den bereits bestehenden Resorptionsstellen möglich, so daß der Knochenmineralgehalt durch die Auffüllung der Resorptionshöhlen zunimmt. Nimmt die Knochenneubildung entsprechend der jetzt bestehenden Knochenresorptionsrate ebenfalls ab, kommt es erneut zu einem Knochenverlust, allerdings mit geringerer Geschwindigkeit als vor der Behandlung.

(Tab. nach Kanis 1995 A S.206-207)

Daß die anfängliche Zunahmerate, wie sie in vielen Untersuchungen beschrieben ist, nicht von Dauer ist, zeigt sich bei vierjähriger Beobachtung der lumbalen Knochendichte unter intermittierender Clodronatbehandlung



Einfluß von intermittierend verabreichtem oralem Clodronat (800 mg/Tag über 3 von 6 Monaten) auf die lumbale Knochendichte (Änderung in % +/- SEM).

(Tab. nach Kanis 1995 A S. 231)

Auch Filipponi beschreibt eine Plateaubildung der Knochendichtewerte im vierten Jahr der Behandlung mit Clodronat (Filipponi 1996).

Kleine Veränderungen des Knochenbaus können aber aus dieser Sicht langfristig nutzbringend sein, denn die Behandlung verlängert die Zeit, bis ein Osteoporosepatient eine bestimmte Frakturwahrscheinlichkeit erreicht.

Problem der röntgenologischen Knochendichtemessung bleibt: Durch degenerative Veränderungen, Sinterung oder Wirbelkörperfrakturen kann durch Kompression des Knochengewebes eine falsch hohe Knochendichte vorgetäuscht werden

(Kanis 1995 A).

So könnte die Progredienz der Erkrankung mit oben genannten Komplikationen fälschlicherweise als Anstieg der Messergebnisse imponieren.

In vorliegender Arbeit erfolgte die röntgenologische Kontrolle der Knochendichte vierteljährlich. Mittlerweile ist man zu längeren Intervallen zwischen den Messungen übergegangen. Dies wegen der Strahlenbelastung für den Patienten und weil sich Veränderungen auch mit größeren Messabständen abbilden lassen.

6.2 Abnahme der Frakturinzidenz

Das Risiko einer heute 50-jährigen Frau, bis zu ihrem Tod eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, wird von Kanis auf ca. 40% geschätzt (*Kanis: 1995 A*).

Frakturstelle	Frauen	Männer
Proximaler Femur	17,5 (16,8-18,2)	6,0 (5,6-6,5)
Wirbelkörper	15,6 (14,8-16,3)	5,0 (4,6-5,4)
Distaler Unterarm	16,0 (15,7-16,7)	2,5 (2,2-3,1)
Eine der oben genannten Lokalisationen	39,7 (38,7-40,6)	13,1 (12,4-13,7)

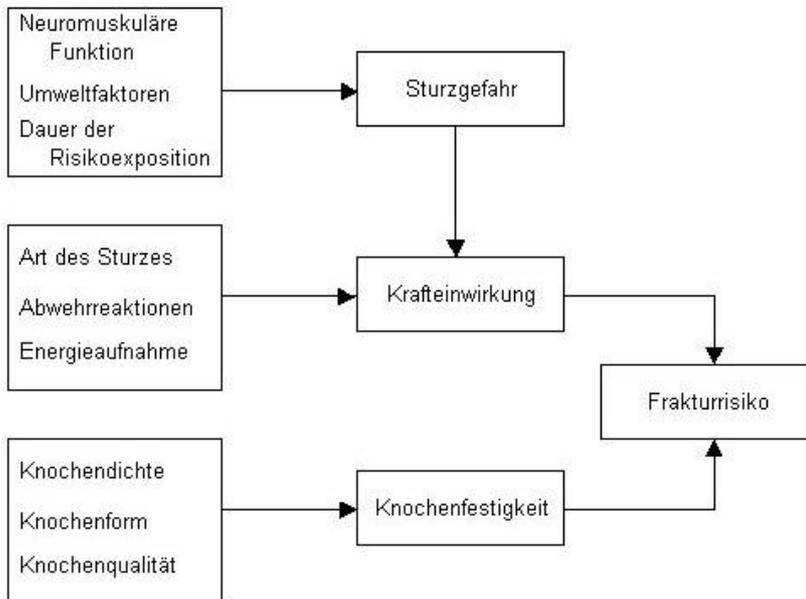
Geschätztes Lebenszeitrisko für Frakturen bei 50-jährigen Frauen
(95%-Konfidenzintervall)

(*Tab. nach Kanis 1995 A S. 3*)

Miller geht in seinen Schätzungen sogar bis auf fast 50% für das Risiko einer Fraktur von Wirbelsäule, Handgelenk oder Hüfte bei weißen Frauen über 50 Jahre
(*Miller 1996*).

Unabhängig von der Knochenmasse steigt das Frakturrisiko bei älteren Menschen aufgrund der erhöhten Sturzneigung und der geringeren Fähigkeit, bei einem Sturz adäquat zu reagieren und die Sturzfolgen dadurch gering zu halten.

Eine schematische Darstellung der Determinanten für das Frakturrisiko gibt Kanis:

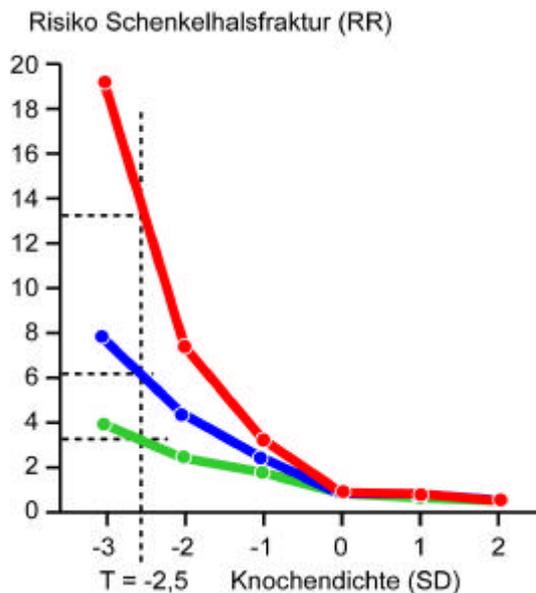


(Tab. nach Kanis: 1995 A Abb. 1, S.4)

Das hier beschriebene Risikoprofil verschärft sich bei Osteoporosepatienten um ein Vielfaches:

Bei der Osteoporose verändert sich die Knochenqualität zum Negativen, die Knochendichte nimmt ab. Durch die geringere Knochenumsatzrate können Ermüdungsschäden und Mikrofrakturen ungleich langsamer behoben werden.

Je Absinken der Knochendichte um eine Standardabweichung erhöht sich laut Miller und Francis das Frakturrisiko um den Faktor 2,0-2,5, laut Seibel um den Faktor 2 bis 3 (Miller 1996, Francis 1995, Seibel 2001).



Frakturrisiko (relatives Risiko, RR) am proximalen Femur und Knochendichte (gemessen am Radius [grün], Calcaneus [blau] und Schenkelhals [rot]).

Bei einem T-Wert von $-2,5$ SD (entspricht der WHO-Definition der Osteoporose) ist das Frakturrisiko an der Hüfte gegenüber einer normalen Knochendichte ($T=0$ SD) je nach Messort um den Faktor 3 bis 13 gesteigert (SD, Standardabweichung)

(Tab nach Seibel 2001 S. 1340)

Kanis gibt eine Steigerung des Frakturrisikos um den Faktor 2 bis 4 an, je nach Meßstelle und Untersuchungsverfahren (Kanis, 1995 A).

Typische Frakturen bei Osteoporotikern sind Frakturen von Wirbelkörpern, Schenkelhals und Unterarm bzw. Handgelenk (Francis 1995).

Bei jeder Qualitätsbeurteilung einer Osteoporosetherapie muß also auch die Frakturinzidenz berücksichtigt werden.

Dieser Parameter ist nicht so leicht zu erfassen wie eine vierteljährliche Knochendichtemessung. Nach Leidig 1990 muß man bei einem unbehandelten Osteoporosepatienten im Jahr durchschnittlich mit einer Fraktur rechnen

(Leidig 1990). Es ergibt sich also insgesamt eine wesentlich geringere Anzahl von Variablen, so daß eine statistisch signifikante Auswertung bei kleinen Fallzahlen und besonders bei kurzer Laufzeit der Studie schwierig ist (Liberman 1995, Francis 1995).

In früheren Studien wurde zum Teil die Entwicklung der Frakturinzidenz erst an zweiter Stelle und relativ kurz abgehandelt (*Storm 1990*).

Inzwischen rückte die Verhinderung der osteoporotischen Fraktur als erstes Therapieziel immer mehr in den Vordergrund der Untersuchungen.

Ringe beschreibt die Fraktur als den Endpunkt der Erkrankung, der letztlich das klinische Bild der Osteoporose bestimmt und damit den entscheidenden Faktor für die Minderung der Lebensqualität der Patienten darstellt. Die Frakturen von Wirbelkörper, Schenkelhals und distalem Radius sind gleichzeitig die Krankheitsmanifestationen, die entsprechenden Folgekosten für die Gesellschaft verursachen.

Damit wird der eindeutige Nachweis der Reduktion von Frakturen zum entscheidenden Endpunkt, der heute für moderne Osteoporosestudien gefordert wird. Die günstige Beeinflussung von Surrogatparametern für den Therapieerfolg, etwa der Anstieg der Knochendichte oder eine Reduktion von Knochenstoffwechselmarkern ist ohne entsprechende Daten zur Frakturreduktion nicht mehr ausreichend, um ein Medikament als wirksam einzustufen (*Ringe 2000 A*).

Liberman berichtet bereits 1995 sehr ausführlich über die Anzahl und Art neu unter Therapie aufgetretener Frakturen. Er nimmt auch eine Trennung zwischen vertebrealen und nicht-vertebralen Frakturen vor (*Liberman 1995*).

Diese Differenzierung ist wegen des Ausmaßes an Folgeschäden bei vertebrealen Frakturen und zu einer differenzierteren Betrachtung der Wirkweise auf zentrales versus peripheres Skelett sinnvoll.

Bei der vorliegenden Auswertung unterblieb jedoch wegen zu kleiner Fallzahlen eine aufspaltende statistische Berechnung

Liberman benutzte 1995 in seiner Studie mit Etidronat als Maß für die Frakturinzidenz nicht die Anzahl der neu aufgetretenen Frakturen selbst, sondern die Zahl der Patienten mit neuen Frakturen (*Liberman 1995, Windeler 1995*).

Jede osteoporotische Fraktur zieht mit hoher Wahrscheinlichkeit weitere Frakturen nach sich. Hierbei ist der Frakturtyp von sekundärer Bedeutung, das heißt, Patienten mit vertebrealen Frakturen besitzen ein erhöhtes Risiko sowohl für spätere vertebrale als auch für nicht vertebrale Frakturen.

Das Risiko für neue osteoporotische Wirbelkörperfrakturen nimmt mit der Zahl prävalenter vertebrealer Frakturen zu. Als Regel gilt laut Seibel, daß sich das relative Risiko für weitere Wirbelkörperfrakturen mit jeder prävalenten vertebrealen Fraktur verdoppelt bis verdreifacht. Osteoporotische Frakturen weisen eine erhebliche

Dynamik auf. Von 100 Frauen, die heute eine inzidente vertebrale Fraktur erleiden, werden 20 Frauen innerhalb der nächsten zwölf Monate eine weitere vertebrale Fraktur entwickeln (Seibel 2001).

Die persönlichen, aber auch die finanziellen Folgen osteoporotischer Frakturen für das Gesundheitssystem sind nicht überschaubar.

Nach einer Schenkelhalsfraktur sind 30% der Patienten hinterher auf fremde Hilfe angewiesen, zwei Drittel dieser Patienten in einer stationären Pflegeeinrichtung

Sowohl vertebrale als auch periphere Frakturen als Komplikation der Osteoporose haben also enorme Folgen für den Patienten selbst, aber auch hinsichtlich der Kosten für das Gesundheitssystem. Umso wichtiger ist es, festzustellen, ob ein Osteoporosemedikament auch tatsächlich die Frakturrate senkt.

6.3 Abnahme der osteoporosebedingten Schmerzen und Verbesserung des Allgemeinzustands

Durch die Auswertung der in II.2 beschriebenen visuellen Analogskala wurden die Auswirkungen der Therapie auf das subjektive Befinden der Patienten erfaßt.

Ein Hauptproblem im täglichen Leben mit der Krankheit sind sicher die osteoporosebedingten Schmerzen und ihre Folgen.

Sie ergeben sich oft aus Frakturen und deren Komplikationen und haben weitreichende Folgen auf den gesamten Stütz- und Bewegungsapparat und andere Organsysteme.

Am Beispiel vertebraler Frakturereignisse soll dies näher ausgeführt werden. Nach einer Wirbelkörperfraktur kommt es zur Kyphose und zu Rückenschmerzen besonders beim Sitzen und Stehen. Es ergibt sich eine Bewegungseinschränkung vor allem bei Rückbeugung, einerseits durch die Kyphose selbst, andererseits aus Angst vor neuen, stärkeren Schmerzen bei einer „falschen“ Bewegung.

Durch die Kyphose muß zum Geradeausblick der Hals hyperextendiert werden. Es kommt dadurch zu Nackenschmerzen und bei Ermüdung der Muskulatur sinkt das Kinn auf die Brust. Das Thoraxvolumen nimmt ab, dadurch sinken Vitalkapazität und Belastbarkeit des Patienten. Kyphose und Höhenminderung der Wirbelkörper können soweit fortschreiten, daß der Brustkorb auf dem Beckenkamm aufsitzt. Dadurch entstehen wieder Schmerzen und das abdominelle Volumen nimmt ab.

Es kommt zu den charakteristischen Bauchfalten und Hiatushernien. Die Deformierungen des Rumpfes haben fatale Folgen. Zum einen machen sie selbst einfache Handgriffe, z.B. Schuhe anziehen oder auch nur das flache Liegen im Bett, sehr schwierig. Zum anderen sind sie eine starke kosmetische Beeinträchtigung, die bei vielen Menschen gemeinsam mit der Immobilität zum Rückzug aus sozialen Kontakten führt.

Oftmals ist es jedoch einfach die Angst des Patienten vor einem erneuten Sturz, die den Lebensbereich einschränkt (*Kanis 1995 A*).

An diesen Ausführungen zeigt sich, wie wichtig es ist, bei der Qualitätserfassung einer Osteoporosetherapie die Auswirkungen auf Schmerzen, psychosoziale Faktoren und die alltägliche Lebensqualität des Patienten mit einzubeziehen.

6.4 Laborchemische Beurteilung der Osteoporose durch Parameter des Knochenstoffwechsels

Ein beschleunigter Knochenumbau erhöht das Risiko von Frakturen.

Das Risiko einer osteoporotischen Fraktur steigt mit jeder Zunahme des Knochenumsatzes um eine Standardabweichung über den Mittelwert prämenopausaler Frauen um den Faktor 2. Dies bedeutet, dass bereits ein Messwert im Bereich der oberen Norm statistisch mit einem vierfach gesteigerten Frakturrisiko assoziiert ist (*Seibel 2001*).

Seibel postuliert Knochendichte und Knochenumsatz als gleichwertige Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen (*Seibel 2001*).

Für die Knochenumsatzrate können Indikatoren der funktionellen Aktivität der Knochenzellen, der endokrinologischen Regelung und des Calciumstoffwechsels bestimmt werden.

Parameter des Knochenstoffwechsels lassen sich unterteilen in Osteoblasten-, also Aufbau-Parameter wie Osteocalcin und CICP, und Resorptionsparameter, von denen in der Würzburger Studie die Alkalische Phosphatase gemessen wurde.

Heute stehen noch andere Meßwerte zur Abschätzung der Aktivität zur Verfügung, beispielsweise die Pyridinoline und Desoxypyridinoline.

Eine Übersicht über laborchemische Indikatoren der Krankheitsaktivität gibt folgende Tabelle:

Parameter	Herkunft	Osteoporose
<u>Knochenneubildung</u>		
Osteocalcin	Knochen: Osteoblasten	erhöht
Prokollagenpeptide (C1CP)	Knochen: Osteoblasten	erhöht
<u>Knochenresorption:</u>		
Alkalische Phosphatase	Leber/ Knochen/ Darm	erhöht
Alkalische Knochenphosphatase	Knochen: Osteoblasten	erhöht
PTH	Epithelkörperchen	erhöht
Tartat- resistente saure Phosphatase	Osteoklasten	erhöht
Desoxypyridinolin und Pyridinolin	Kollagen- Crosslinks	erhöht

(Tab nach Kanis 1995 A S.158)

Im Folgenden soll näher auf die in der vorliegenden Studie ausgewerteten Parameter eingegangen werden.

6.4.1 Osteocalcin

Osteocalcin ist das im Knochen am reichlichsten vorkommende Protein außer Kollagen. Seine Produktion soll ausschließlich durch Osteoblasten erfolgen. In Studien wurde eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Knochenbildungsrate und Serum-Osteocalcinspiegeln festgestellt (*Brown 1984, Kanis 1995 A*).

6.4.2 C1CP

C1CP ist die Kurzform für Carboxy-terminales Prokollagen Typ I Propeptid. Im Knochen wird Kollagen Typ I, das 90% der Proteinfraction im Knochen entspricht, von Osteoblasten gebildet. Es ist charakterisiert durch eine Signalsequenz und die beiden terminalen Peptide, amino-terminal PINP, carboxy-terminal C1CP. Nach Sekretion in den Extrazellulärraum wird C1CP in den Kreislauf freigesetzt und kann als Marker des Knochenaufbaus gemessen werden.

6.4.3 ALP

Die Aktivität der Alkalischen Phosphatase ist der am häufigsten verwendete Indikator der Osteoporoseaktivität. Bei erhöhtem Knochenumsatz steigen ihre Meßwerte an. Dies ist unmittelbar nach der Menopause der Fall, aber auch nach einer Fraktur, die eine fokale Störung des Knochenstoffwechsels darstellt (*Kanis 1995 A*).

Die Alkalische Phosphatase wird in zwei Isoenzymen vor allem im Knochen und in der Leber synthetisiert.

Während jetzt zunehmend Tests entwickelt werden, die das Isoenzym aus dem Knochen isoliert erfassen, wurde bei der Würzburger Studie noch die Gesamtaktivität gemessen.

Durch Gegenüberstellung mit anderen Leberenzymen lässt sich aber ein Trend herauslesen, ob Veränderungen des Gesamtzyms eher auf das Isoenzym aus dem Knochen oder der Leber herzuführen sind. Während des gesamten Studienverlaufs wurden deshalb GOT, GPT und GGT regelmäßig gemessen.

6.4.4 PTH

PTH als aktivierender Faktor, der die Häufigkeit der Ansammlung von Osteoklasten auf der Knochenoberfläche triggert, steigt bei erhöhter Abbaufrequenz an.

(*Kanis 1995 A*).

6.4.5 Andere Indikatoren des Knochenstoffwechsels

Außer den in der Würzburger Studie verwendeten Parametern gibt es, wie oben bereits erwähnt, noch andere Indikatoren für die Aktivität des Knochenstoffwechsels.

Hier soll kurz auf die Hydroxyprolinausscheidung im Urin eingegangen werden.

Endogenes Hydroxyprolin stammt zu 90% aus Knochen und Haut, so daß man bei gesteigertem Knochenumsatz eine relative Erhöhung des Skelettanteils im Verhältnis zur Gesamtmenge findet. Nach der Menopause werden bis aufs Doppelte ansteigende Werte gemessen (*Crilly 1980*).

Laut Kanis lässt sich ein früher Behandlungseffekt der Bisphosphonate in einer erniedrigten Hydroxyprolinausscheidung aufzeigen (*Kanis 1995 A*).

Es gibt jedoch Schwierigkeiten bei der Anwendung dieses Parameters. Zum einen wird Hydroxyprolin mit einem aufwendigen chemischen Meßverfahren bestimmt, zum

anderen hängt seine Ausscheidung wesentlich von der exogenen Zufuhr aus der Nahrung ab. Zur genauen Bestimmung muß vorher die Kollagen- und Gelatinezufuhr des Patienten eingeschränkt werden, was einen Verzicht auf viele Nahrungsmittel erfordert. Dies läßt einen routinemäßigen Einsatz kaum zu. Eine Bestimmung näherungsweise ist durch die Auswertung der morgendlichen Nüchternurinprobe nach nächtlicher Nahrungskarenz möglich. Hier ist das Problem jedoch, daß die Proben zu einem festgelegten Zeitpunkt entnommen werden müssen, da die Hydroxyprolinbestimmung in Abhängigkeit zur Kreatininkonzentration erfolgt (*Kanis 1995 A*).

Eine Erniedrigung des Desoxypyridinolin-Kreatinin-Quotienten um 38% nach sechsmonatiger Risedronattherapie im Vergleich zu -8% in der Placebogruppe ergibt sich bei Harris (*Harris 1999*).

6.4.6 Kontrollparameter

Kontrollparameter wurden aus mehreren Gründen erfasst.

Zum einen sollten Faktoren ausgeschlossen werden, die der Therapie entgegenwirken könnten, wie beispielsweise ein Mangel an Sexualsteroiden und Vitamin D.

Zum zweiten sollten Nebenwirkungen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen erfasst werden, dies durch Kontrolle von Routinelaborwerten wie Kreatinin oder Transaminasen.

Zum dritten konnte die Compliance der beteiligten Probanden abgeschätzt werden, dies beispielsweise durch die Kontrolle des Vitamin- D- Spiegels unter Substitution.

6.5 Verträglichkeit

Eine adäquate Therapie soll über nur geringe Nebenwirkungen verfügen.

Gerade bei einer chronischen Erkrankung wie der Osteoporose, die einer andauernden Behandlung bedarf, ist zur Sicherung der Compliance eine möglichst nebenwirkungsarme Therapie zu wählen.

6.6 Zusammenfassung

Zusammenfassend lassen sich also folgende Zielparameter für die Ostac[®]-Studie formulieren:

- Zunahme der Knochendichte durch Hemmung des Knochenabbaus
- Produktion eines qualitativ hochwertigen Knochens,
die zu einer Abnahme der Frakturinzidenz führt
- Abnahme der Schmerzen und Besserung des Allgemeinzustands
- wenig Nebenwirkungen und gute Verträglichkeit

Diese Parameter sollen in Kapitel IV diskutiert werden.

II. MATERIAL UND METHODEN

1. Beschreibung der Studie

Die Studie wurde 1991 konzipiert und über den Zeitraum von zwei Jahren durchgeführt und ausgewertet.

1.1 Patientenkollektiv

Zu Studienbeginn waren 42 Patienten mit primär therapierefraktärer oder rasch progredienter Osteoporose in die Studie einbezogen, davon 35 Frauen und 7 Männer.

Im Laufe des ersten Behandlungsjahres mußten 15 Drop-outs verzeichnet werden. Hierfür wurden folgende Gründe angeführt: schnelle Besserung, Arztwechsel, DXA-Fehlmessungen, ein Non-responder sowie ein Fall von Nephrolithiasis.

Von vier Patienten konnten die Ergebnisse wegen fehlender Daten nicht ausgewertet werden.

Statistisch ausgewertet wurden die Daten von 23 Patienten, davon 18 Frauen und 5 Männer. Das mittlere Alter bei Therapiebeginn betrug 54,7 Jahre, mit einer Spannweite von 29-71 Jahren. Von den 23 Patienten wurden 12 über 1 Jahr, 11 über 2 Jahre nach unten aufgeführtem Schema behandelt. 3 der Frauen waren prämenopausal mit ausreichenden Hormonspiegeln, die übrigen postmenopausal.

in die Studie aufgenommen	n=42, davon 35 w, 7 m
1 Jahr Ostac [®] - Behandlung (inclusive Patienten mit 2 Jahren Therapie)	n=23, davon 18 w, 5 m
2 Jahre Ostac [®] - Behandlung	n=11, davon 9 w, 2 m
drop-out vor Ende des ersten Therapiejahres oder Daten nicht auswertbar	n=19

1.2 Vorbehandlung

Bei 18 der ausgewerteten Patienten lag eine rasch progrediente Osteoporose vor, davon bei 3 der Patienten so gravierend, dass das Tragen eines Stützkorsetts nötig war.

5 Probanden waren in unterschiedlichem Mass mit Calcitonin (n=2) und (n=1) / oder Fluoriden (n=2) vorbehandelt, die angewendeten Therapiemassnahmen hatten jedoch entweder keine Wirkung oder gravierende Nebenwirkungen gezeigt.

1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit einer Knochendichte von mindestens 2 Standardabweichungen unter der Norm für 20-50 Jährige an mindestens einem Messort.

Die konventionellen Aufnahmen der Brust- und Lendenwirbelsäule sollten zu Studienbeginn keine sekundären Folgen der Osteoporose zeigen.

Frauen in der Postmenopause sollten adäquat mit Hormonen substituiert sein.

Die Patienten wurden mit einem Gespräch und einem Aufklärungsbogen über das geplante Vorgehen informiert.

Ausschlusskriterien waren eine Niereninsuffizienz jeglichen Grades (Kreatinin-Clearance unter 80 ml/min) sowie Erkrankungen, die zu einer sekundären Osteoporose führen können: Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenfunktionsstörungen, maligne Erkrankungen, Diabetes mellitus, chronisch entzündliche Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises inklusive Kollagenosen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Vitamin D-Mangel, granulomatöse Erkrankungen, Leberfunktionsstörungen, laufende Kortikoidtherapie und M. Paget des Skeletts.

1.4 Therapieschema

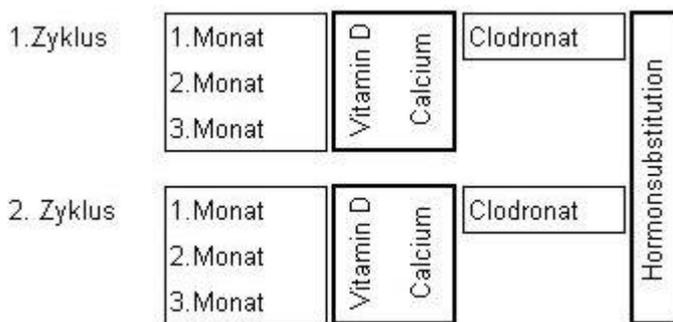
Die Patienten erhielten während des gesamten Behandlungszeitraums pro Tag 1000 mg Calcium und 1000 U Cholecalciferol.

Über 4 Wochen pro Quartal wurden zusätzlich, je nach Schwere und Progredienz des Beschwerdebilds, 800 oder 1600mg, bei einer Patientin 1200mg Clodronsäure (Ostac[®])/ d eingesetzt.

Ein Behandlungszyklus bestand also aus 1 Monat Ostac[®]-Behandlung und 2 Monaten freiem Intervall mit Gabe von Calcium und Vitamin D.

Bei Gabe von 800 mg/d wurde die Einnahme ein bis zwei Stunden nach dem Abendessen angeordnet, bei 1600 mg/d eine weitere Dosis morgens vor dem Frühstück.

Zusätzlich wurde bei Frauen in der Postmenopause eine Sexualhormonsubstitution durchgeführt. (Presomen comp. 0,6[®] / Kliogest[®])



2. Messmethoden

Nach jedem Behandlungszyklus wurden die Patienten zu einem Gespräch, einer körperlichen Untersuchung und einer Blutabnahme einbestellt.

In der Poliklinik für Nuklearmedizin wurden Messungen der Knochendichte vorgenommen.

Nach Abschluß der Studie erhielten die Patienten einen Fragebogen zu Allgemeinzustand und Schmerzen, in dem sie retrospektiv in eine visuelle Analogskala die beiden Parameter für den Zeitpunkt des Therapiebeginns, nach 1 und nach 2 Jahren eintrugen

3. Parameter

3.1 Knochendichte

Die Knochendichte wurde am Radius (pQCT Fa. Stratec) als Gesamtdichte, Dichte der Spongiosa und der Corticalis, und an der Wirbelsäule an L1-L4 p.a. gemessen. (Lunar DPX) Die Standardisierung zur Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit aller drei Meßverfahren erfolgte innerhalb der Europäischen Vergleichsstudie mit Standardisierung an einem einheitlichen Phantom (COMAC-BME).

3.2 Laborchemische Untersuchungen

Serum-Calcium, alkalische Phosphatase, Kreatinin, Harnstoff-Stickstoff, GOT, GPT, GGT, LDH, LAP wurden über einen Laborautomaten (Hitachi) bestimmt,.

Immunchemische Messungen wurden für PTH, Vitamin D und Osteocalcin vorgenommen.

Weiterhin wurde CICP bestimmt.

3.3 Übrige Untersuchungen

Die retrospektive Auswertung von Schmerzempfinden und Allgemeinzustand wurde durch oben genannte visuelle Analogskala durchgeführt.

Während der Studie aufgetretene Nebenwirkungen sowie Frakturereignisse wurden im Rahmen der vierteljährlichen Untersuchungen in den Krankenakten dokumentiert.

3.4 Übersicht

Knochendichte	Corticalis am Radius
	Spongiosa am Radius
	Gesamtdichte am Radius
	Dichte an der Wirbelsäule(L1-L4)
Laborparameter im Serum	Calcium
	Alkalische Phosphatase
	Kreatinin
	GOT
	GPT
	GGT
Im Hormonlabor bestimmt	Osteocalcin
	PTH
	Vitamin D
	CICP
	LH
	FSH
Im vierteljährlichen Arztgespräch	Östradiol
	Erfassung und Dokumentation von Nebenwirkungen und Frakturereignissen
Retrospektive Auswertung	Allgemeinzustand und Schmerz

4. Berechnungen und statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit PC-MEDAS, einem System zur statistischen und graphischen Datenverarbeitung der Grund -EDV-Systeme Margetshöchheim unter Beratung von Frau Dr. Haubitz vom Rechenzentrum der Universität Würzburg.

Folgende Tests wurden angewandt:

EINZEL, EWAN, ZWAN, MEDIAN, MITTEL und PASS für den zeitlichen Verlauf von Werten und der Bestimmung einer signifikanten Änderung derselben im Verlauf

KORAN G zur Abschätzung, ob sich niedrige Ausgangswerte im Verlauf anders verhalten als hohe

XY-PASS für Korrelationen zwischen zwei Werten

WILCOXON zum Vergleich zweier Listen von Werten

5. Ziele der Ostac[®] - Studie

In der Studie der medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg sollte die Wirksamkeit einer zyklischen oralen Clodronatgabe in der Osteoporosetherapie aufgezeigt werden. Parameter für die Wirksamkeit der Therapie waren eine Verminderung des Knochenabbaus, ein Gewinn an Knochenmasse von ausreichender Qualität, ein Absinken der Frakturrate und die Verbesserung des Allgemeinzustands sowie die Linderung von osteoporosebedingten Schmerzen.

Diese Ziele sollten im Rahmen einer Therapie verwirklicht werden, die nebenwirkungsarm ist und den Patienten nicht durch komplizierte Einnahmевorschriften in seinem täglichen Leben beeinträchtigt.

Studienziele:

Konsolidierung der Knochendichte

Absinken der Frakturrate

positiver Einfluß auf den Allgemeinzustand

Linderung von osteoporosebedingten

Schmerzen

geringe Nebenwirkungen

III. ERGEBNISSE

1. Verlauf der Knochendichte

Für das erste Therapiejahr wurden die Daten von 23 Patienten ausgewertet, die nach obenstehendem Therapieschema behandelt wurden.

Für das zweite Therapiejahr lagen Daten von 12 Patienten vor.

Die Knochendichte wurde zu Beginn der Studie sowie jedes Vierteljahr gemessen, also nach jedem Zyklus Ostac[®] im Anschluß an das Intervall mit alleiniger Calcium- und Vitamin D-Behandlung.

Meßorte waren Spongiosa, Corticalis und Gesamtdichte am Radius mit Q-CT sowie die Knochendichte an der Wirbelsäule über DXA-Messung.

1.1 Spongiosa am Radius

Beim Verlauf der spongiosen Knochendichte des Radius zeigen sich keine statistisch signifikanten Änderungen.

Dies trifft für beide Therapiejahre zu. (1.Jahr: $p = 0,22$, 2.Jahr: $p = 0,23$)

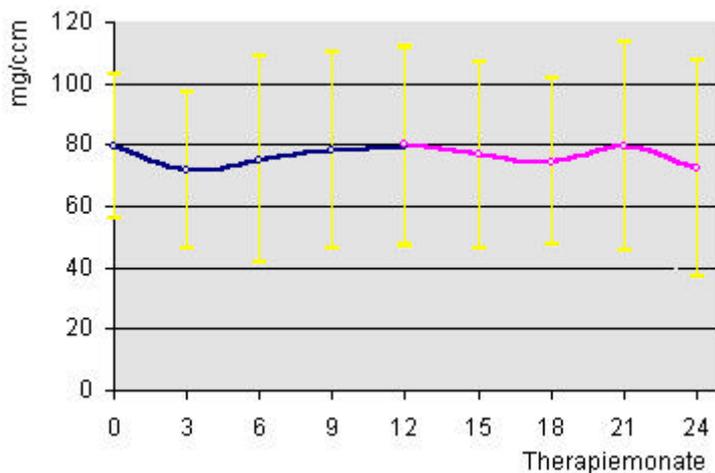


Abb.1
Knochendichteverlauf der Spongiosa
am Radius
(Mittelwerte + Standardabweichung)

1. Jahr $p = 0,22$
2. Jahr $p = 0,23$

1.2 Corticalis am Radius

Im Verlauf der corticalen Dichte zeigen sich im ersten und zweiten Jahr statistisch signifikante Schwankungen einzelner Patienten ($p=0,011$)*, im Durchschnitt zeigt sich auch hier kein signifikanter Trend ($p=0,022$)* zur Verbesserung oder Verschlechterung der Werte.

In der Berechnung der prozentualen Abweichung der Messwerte vom Ausgangswert bei Therapiebeginn zeigten sich im ersten und zweiten Jahr keine signifikanten Änderungen.

($p=0,081$ / $p=0,49$)

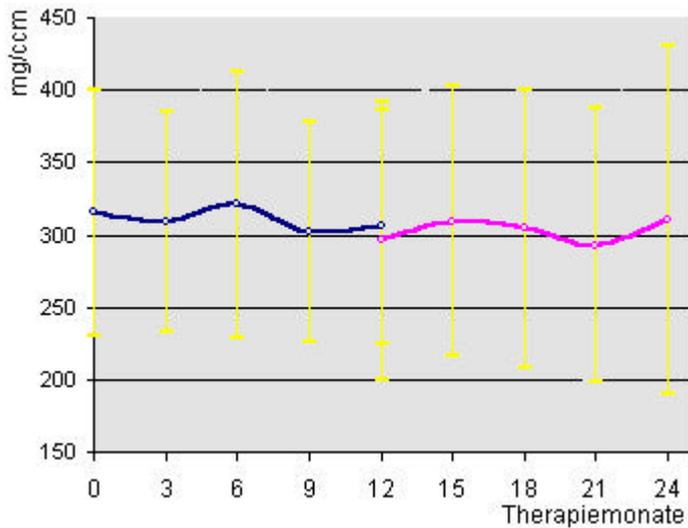


Abb.2
Knochendichteverlauf der Corticalis
(Mittelwerte und Standardabweichungen)

1.Jahr: signifikante Schwankungen
($p = 0,011$) *
ohne einheitlichen Trend
($p = 0,022$) *
2.Jahr: $p = 0,14$

1.3 Gesamtdichte am Radius

Auch bei der Gesamtdichte am Radius ist in beiden Studienjahren eine signifikante Schwankung (1.Jahr: $p=0,00099^{***}$ / 2.Jahr: $p=0,0078^{**}$ bei prozentualer Berechnung, $p=0,00031^*$ / $p=0,0035^{**}$ bei Berechnung mit den Absolutwerten) ohne einheitlichen Trend ($p=0,037^*$ / $p=0,0035^{**}$) zu verzeichnen.

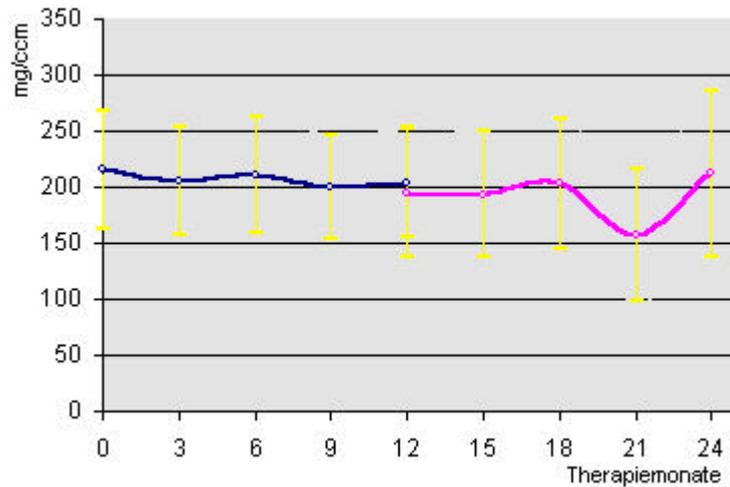


Abb.3

Verlauf der Gesamtdichte am Radius (QCT)
(Mittelwerte und Standardabweichungen)

1.Jahr: signifikante Schwankungen
($p = 0,00031$) *
ohne einheitlichen Trend
($p = 0,037$) *
2.Jahr: signifikante Schwankungen
($p = 0,0035$) **
ohne einheitlichen Trend
($p = 0,0035$) **

1.4 Dichte an der Wirbelsäule (L1-L4)

Bei der Dichtemessung an der Wirbelsäule tritt eine statistisch signifikante Änderung im Verlauf ein ($p=0,00002^{***}$), deren Trend im ersten Jahr nicht einheitlich ist ($p=0,0032^{**}$).

Auch wenn bei einem Großteil der Patienten der Wert ansteigt, gibt es doch einige, bei denen sich die Dichte an der Wirbelsäule verringert oder nicht ändert.

Im Zweijahresverlauf ergibt sich eine signifikante Zunahme der Messwerte.

($p=0,00001^{***}$ / $p=0,00000^{***}$)

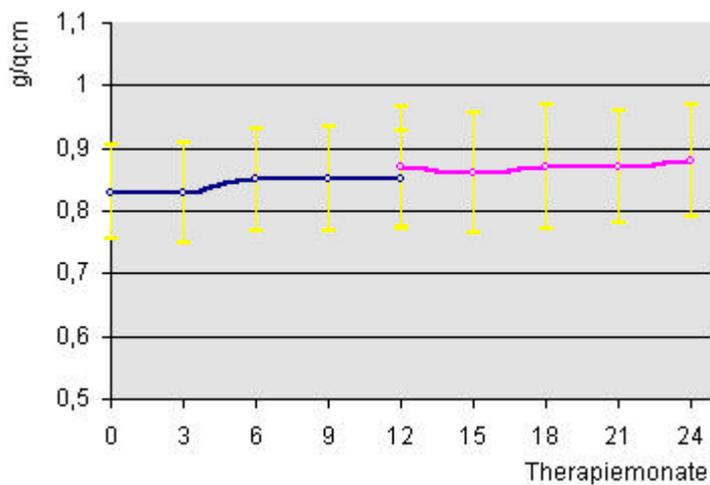


Abb.4
Knochendichteverlauf an der Wirbelsäule
(Mittelwerte und Standardabweichungen)

1.Jahr: signifikante Schwankungen
($p = 0,00002$) ***
ohne einheitlichen Trend
($p = 0,0032$) **
2.Jahr: signifikante Zunahme der Meßwerte
($p = 0,00000$) ***

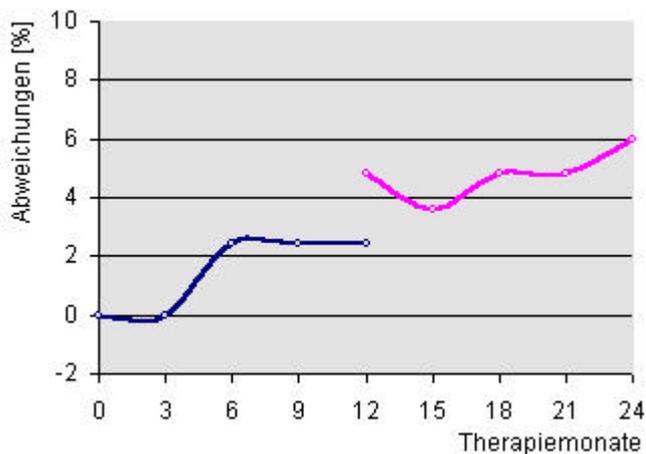


Abb.5
Knochendichteverlauf an der Wirbelsäule
Prozentuale Abweichung vom Ausgangswert vor
Therapiebeginn

1.Jahr: signifikante Schwankungen
($p = 0,00002$) * * *
ohne einheitlichen Trend
($p = 0,0032$) * *
2.Jahr: signifikante Zunahme der Messwerte
($p = 0,00001$) * * *

Im zweiten Therapiejahr wurden nur die Daten der auch tatsächlich über zwei Jahre behandelten Patienten erfasst, während in die Auswertung des ersten Therapiejahres beide Patientengruppen eingehen. Wert „12 Monate“ der ersten Kurve erfasst also alle Daten, während Wert „12 Monate“ der zweiten Kurve sich alleine aus den Daten der Zweijahrespatienten errechnet. Diese weisen bereits zu diesem Zeitpunkt der Therapie einen höheren Zuwachs an Knochendichte auf.

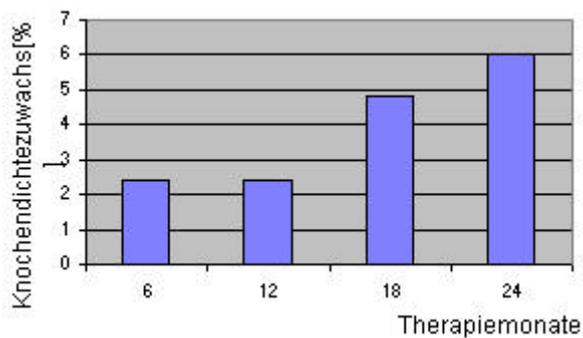


Abb.6
Knochendichtezuwachs
an der Wirbelsäule [%],
Darstellung der gleichen Werte als
Säulendiagramm

2. Behandlung mit zwei unterschiedlichen Dosen Clodronat

Für die Behandlung mit 800mg Clodronsäure wurden die Daten von 9 Probanden ausgewertet, für 1600mg von 7 Patienten.

Es zeigte sich weder am Radius noch an der Wirbelsäule ein signifikanter Unterschied des Verlaufs der Knochendichte zwischen der Gruppe mit höherer und der mit niedrigerer Dosierung des Medikaments im ersten Therapiejahr. ($p=0,30$)

3. Osteoporosebedingte Schmerzen und Allgemeinzustand

Für Schmerzen und Allgemeinzustand wurden mittels einer visuellen Analogskala (s.o.) die Daten von 15 Patienten ausgewertet.

Hier zeigt sich eine signifikante Abnahme der Schmerzen auf einer Skala von 0 bis 10.

($p=0,00023^{***}$)

(0= keine Schmerzen, 10= unerträgliche Schmerzen)

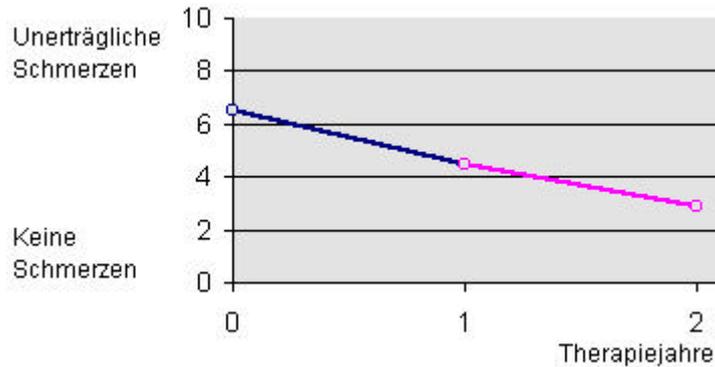


Abb.7
Entwicklung des subjektiven
Schmerzempfindens während
der Therapie
($p = 0,00023$) * * *

Der Allgemeinzustand besserte sich signifikant, ebenfalls aufgetragen auf einer Skala von 0 bis 10. ($p=0,0066^{**}$)

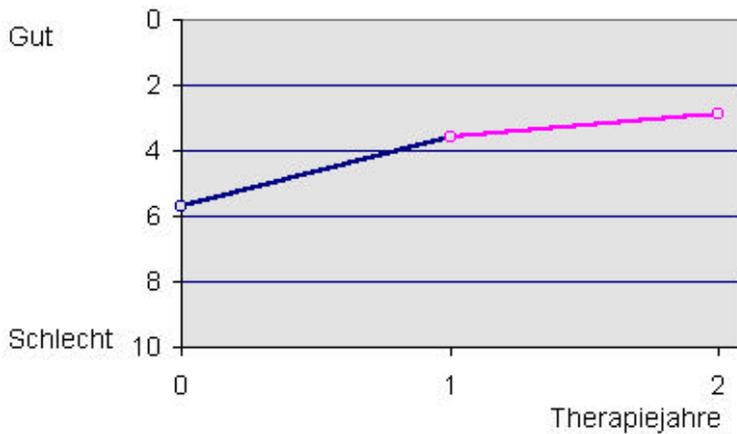


Abb.8
Entwicklung des Allgemeinzustands während der Therapie (Mittelwerte)
($p = 0,0066$) **

4. Frakturrate

Bei 15 der 23 Patienten trat im Zeitraum der Behandlung mit Ostac keine neue Fraktur auf. Insgesamt ereigneten sich 12 neue Frakturen innerhalb der Studie. Sie verteilen sich wie folgt auf das Skelett:

Lokalisation der Fraktur-	Anzahl
Wirbelsäule	5
Radius	3
Oberschenkelhals	1
Rippe	1
Os naviculare	1
Schambeinast	1

Eine der Radiusfrakturen und die Fraktur des Os naviculare ereigneten sich beim selben Sturz. Ob die Schwere des Traumas mit dem Ausmaß der Verletzungen

korrelierte oder ob es sich um ein Bagatelltrauma handelte, ist im Nachhinein nicht mehr feststellbar.

Allein drei der Frakturen ereigneten sich bei einem Patienten, der vor Beginn der Therapie bettlägrig war und im Verlauf zunehmend mobiler wurde. (Wirbelsäule, Oberschenkelhals und Radius)

7 der Frakturen entstanden im ersten Therapiejahr, fünf im zweiten Jahr, davon zwei bei oben erwähntem Patienten. So läßt sich hier eine Abnahme der Frakturinzidenz im Therapieverlauf verzeichnen.

Die Wirkung der Therapie auf das zentrale Skelett zeigt sich deutlich in der Abnahme der Anzahl der Wirbelkörperfrakturen, die von vier auf eine im zweiten Jahr zurückging.

5. Laborchemische Beurteilung der Osteoporoseaktivität

Als Parameter der Aktivität des Knochenumbaus wurden herangezogen:

Osteocalcin, CACP, ALP, PTH und Calcium

Osteocalcin als Marker für die Osteoblastenaktivität ändert sich im Laufe des ersten Jahres nicht. ($p=0,60$)

Im zweiten Therapiejahr läßt sich eine signifikante Schwankung der Osteocalcinwerte nachweisen. ($p=0,023^*$) Diese entspricht vorwiegend einer Abnahme der Werte, jedoch nicht bei allen Patienten.

Der Wiederanstieg am Ende der zwei Jahre kann durch die abnehmende Zahl der Meßwerte bedingt sein. Bei den beiden letzten Messungen standen nur noch Werte von 7 bzw. 6 der ursprünglich 10 ausgewerteten Patientendaten zur Verfügung.

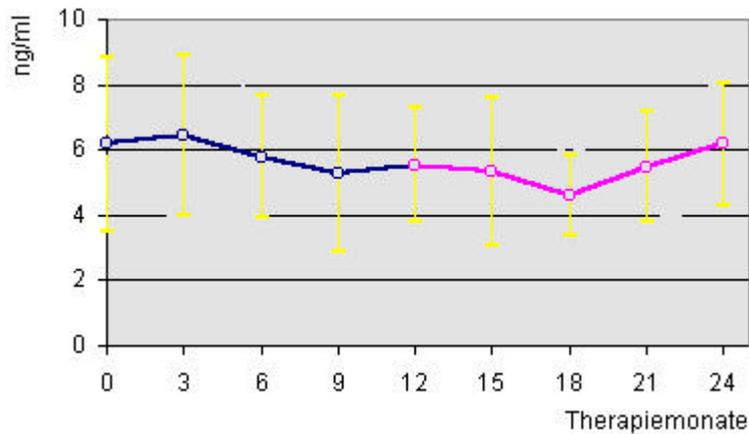


Abb.9

Osteocalcin
(Mittelwerte und Standardabweichungen)

- 1.Jahr: keine signifikante Änderung
($p = 0,60$)
2.Jahr: signifikante Schwankungen ohne
einheitlichen Trend ($p = 0,023$) **

Die Messungen von CICP ergaben für das erste Jahr signifikante Schwankungen ($p=0,015^*$) mit der Tendenz zur Erniedrigung der Werte ohne einheitlichen Trend ($p=0,0013^{**}$). Es gibt sowohl Patienten, bei denen das CICP abnimmt, als auch Patienten, bei denen die Werte ansteigen.

Eine signifikante Abnahme ergibt sich für die Streuung ($p=0,00043^{***}$), so daß man davon sprechen kann, daß sich CICP und damit der Knochenumsatz auf einen mittleren Bereich einpendelt.

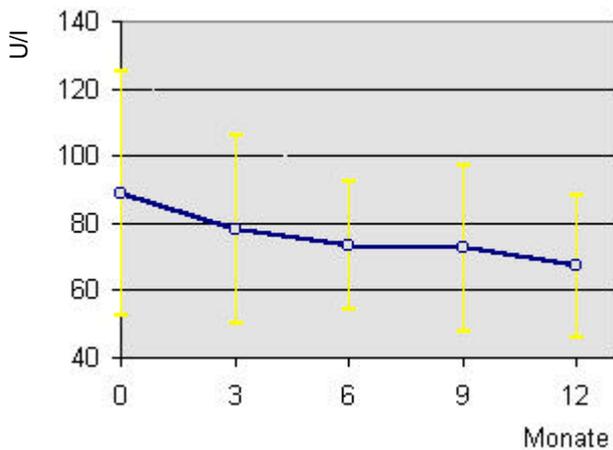


Abb.10
C/CI
(Mittelwerte und Standardabweichungen)

Signifikante Schwankungen ($p=0,015$) *
ohne einheitlichen Trend ($p=0,0013$) **
Signifikante Abnahme der Standardabweichung
($p=0,00043$) ***

Die Alkalische Phosphatase ändert sich im ersten wie im zweiten Therapiejahr nicht signifikant. ($p=0,51$ / $p=0,17$)

Ihre Standardabweichung nimmt ohne Signifikanz etwas ab, der Anstieg in der letzten Messung ist durch einen fehlerhaft hohen Meßwert bedingt.

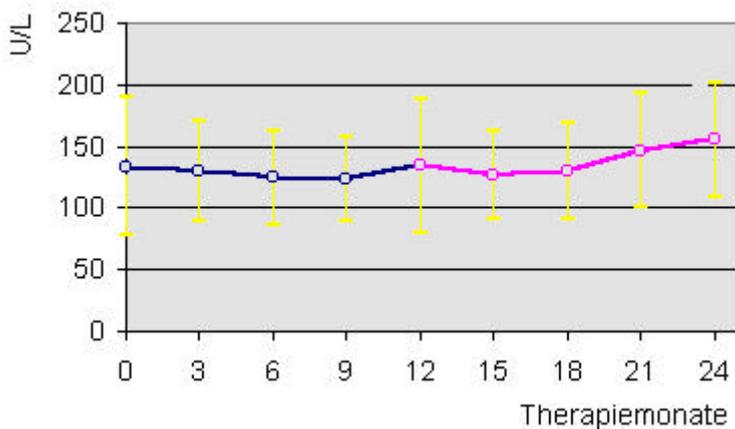


Abb.11
Alkalische Phosphatase
(Mittelwerte und Standardabweichungen)

1.Jahr: keine signifikante Änderung
($p = 0,51$)
2.Jahr: keine signifikante Änderung
($p = 0,17$)

Für PTH, einen osteoklastenaktivierenden Faktor, stellt sich sowohl im ersten ($p=0,11$) als auch im zweiten Jahr keine signifikante Änderung dar. Im zweiten Jahr gibt es im Verlauf signifikante Schwankungen ($p=0,031^*$) mit einer Tendenz zur Abnahme, die nicht signifikant ist.

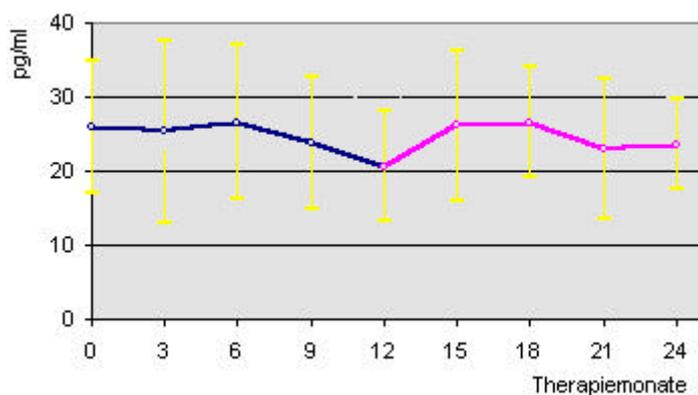


Abb.12
PTH
(Mittelwerte und Standardabweichungen)

1.Jahr: keine signifikante Änderung
($p = 0,11$)
2.Jahr: signifikante Schwankungen ohne einheitlichen Trend
($p = 0,051$) *

Die für Calcium im Serum gemessenen Werte änderten sich im Verlauf nicht signifikant.

($p=0,82$ / $p=0,13$)

Es kommt zu keiner Hypo- oder Hypercalciämie.

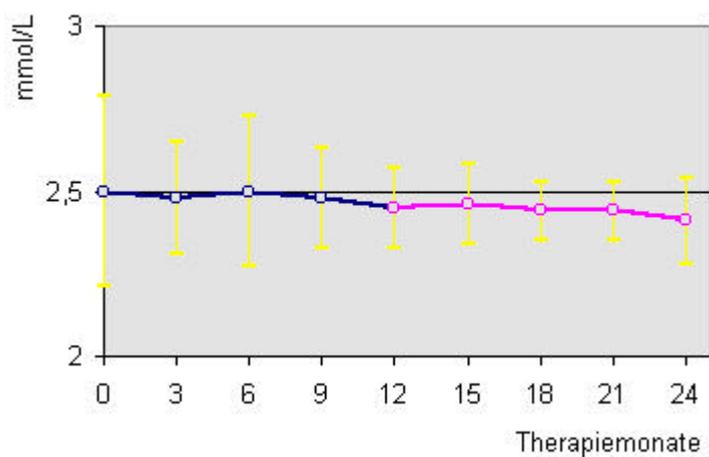


Abb.13
Calcium
(Mittelwerte und Standardabweichungen)

1.Jahr: keine signifikante Änderung
($p = 0,82$)

2.Jahr: keine signifikante Änderung
($p = 0,13$)

6. Kontrollparameter

Die Werte für Vitamin D zeigen im ersten Jahr einen signifikanten Anstieg unter Substitution

($p=0,00003^{***}$) mit einheitlichem Trend ($p=0,15$)

Im zweiten Jahr der Therapie ergeben sich signifikante Schwankungen. ($p=0,0003^{***}$)

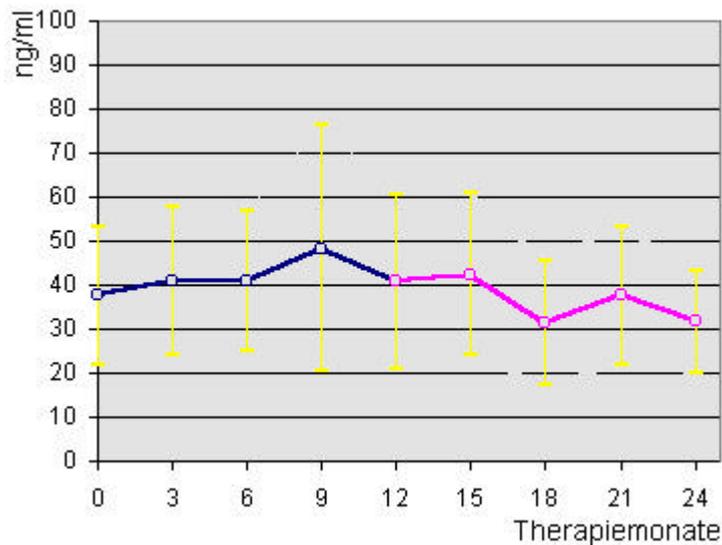


Abb.14
Vitamin D
(Mittelwerte und Standardabweichungen)

1.Jahr: signifikanter Anstieg ($p=0,00003$)^{***}
mit einheitlichen Trend ($p=0,15$)

2.Jahr: signifikante Schwankungen
ohne einheitlichen Trend
($p = 0,0003$)^{***}

Der Verlauf der Meßwerte für anorganisches Phosphat zeigt signifikante Schwankungen

($p=0,0044^*$ / $p=0,00025^{***}$) ohne einheitlichen Trend ($p=0,0021^{**}$), so daß sich im Durchschnitt keine signifikante Änderung ergibt.

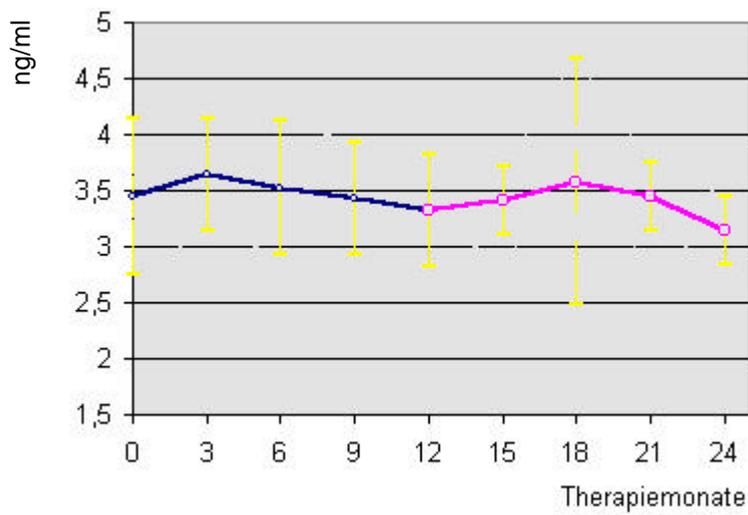


Abb.15
Anorganisches Phosphat
(Mittelwerte und Standardabweichungen)

1.Jahr: signifikante Schwankungen
($p=0,044$) *
2.Jahr: signifikante Schwankungen
($p=0,0002$) * * *
ohne einheitlichen Trend
($p = 0,0021$) * *

Kreatinin bleibt bei allen Patienten ohne Änderung im Normbereich.
($p=0,26$ / im 2.Jahr Schwankungen: $p=0,013^*$)

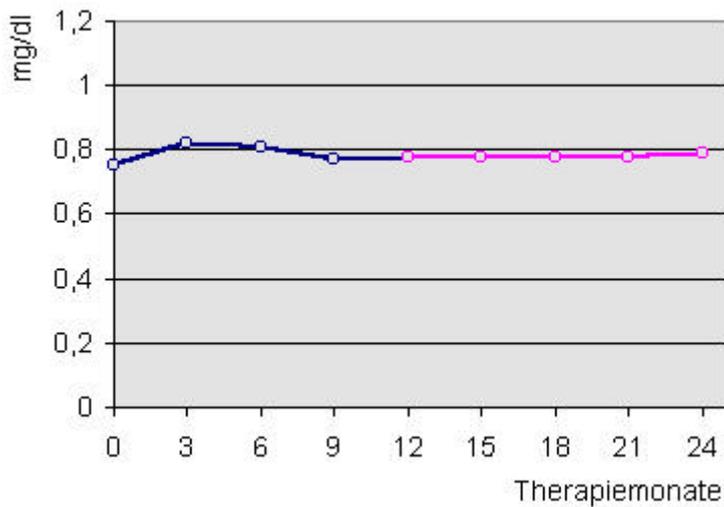


Abb.16
Kreatinin
(Mittelwerte)

1.Jahr: keine signifikanten Änderungen ($p=0,26$)
2.Jahr: signifikante Schwankungen
ohne einheitlichen Trend
($p=0,013$) *

Die Auswertungen des gynäkologischen Hormonstatus (LH und FSH sowie Östradiol) änderten sich nicht signifikant. Im Zweijahresverlauf ergeben sich signifikante Schwankungen ohne Tendenz.

LH: $p=0,43$ / $p=0,0028^{**}$

FSH: $p=0,18$ / $p=0,00001^{***}$

Östradiol: $p=0,82$ / $p=0,24$

In der Kontrolle der Transaminasen zeigen sich keine pathologischen Normabweichungen.

Im Zweijahresverlauf ergeben sich Schwankungen für GOT und GPT, die durch vereinzelt leicht erhöhte Werte bedingt sind.

GOT: $p=0,23$ / $p=0,036^*$

GPT: $p=0,23$ / $p=0,038^*$

GGT: $p=0,37$ / $p=0,28$

7. Korrelationen

Es wurde statistisch geprüft, ob sich bei Wertabweichungen von PTH auch Abweichungen der ALP oder des Osteocalcin zeigen, ob sich Korrelationen zwischen der Entwicklung von Osteocalcin und ALP auftreten und ob Veränderungen des Calciumhaushaltes Auswirkungen auf den Phosphatspiegel haben.

Bei der Prüfung auf Korrelationen ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang aufzeigen zwischen

PTH und Alkalischer Phosphatase

($p=0,15$ für erkennbar verschiedene Steigungen, $p=0,36$ für erkennbar von Null verschiedene gemeinsame Steigungen)

PTH und Osteocalcin ($p=0,43$ / $p=0,37$),

Osteocalcin und Alkalischer Phosphatase ($p=0,18$ / $p=0,67$) sowie

Calcium und Phosphat ($p=0,69$ / $p=0,36$).

8. Vergleich von Indikatoren des Knochenstoffwechsels direkt vor und nach dem Einnahmeintervall von Clodronat

Es ergab sich im Vergleich keine statistisch signifikante Änderung für PTH, Osteocalcin und Calcium im Vergleich der Werte vor und nach der Einnahme von Ostac[®] für 30 Tage.

Im Vorzeichentest kam man bei PTH zu 3 Abnahmen / 5 Zunahmen, bei Osteocalcin zu 5 Abnahmen / 4 Zunahmen, bei Calcium zu je 2 ohne Zählung der gleichbleibenden Werte. ($p=1,0$)

9. Nebenwirkungen

Zweimal im Studienverlauf wurden gastrointestinale Beschwerden angegeben, deren Ursache man auf die Therapie mit Clodronat zurückführen kann.

10. Erfassung von eventuellen Non-Respondern

Im Einjahresverlauf der Knochendichte fiel auf, daß einige Regressionsgeraden eine negative Steigung aufwiesen, also bei diesen Probanden die Knochendichte abnahm. Anhand von Laborparametern wurden 3 Patienten selektiert, bei denen im Verlauf Vitamin D ab, sowie ALP und PTH zunahmen. Diese Konstellation von Laborwerten stellt einen Indikator für fehlendes Ansprechen auf die Therapie dar.

Jedoch ist auch bei diesen Patienten ein Gewinn zu verzeichnen, was Schmerzen und Allgemeinzustand anbelangt.

Bei einer statistischen Berechnung ohne die Daten dieser 3 Probanden ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zur Berechnung mit dem gesamten Datenpool.

Die übrigen statistischen Tests wurden mit den Daten aller Patienten durchgeführt.

IV. DISKUSSION

Im Folgenden sollen die vorliegende Studie und ihre Ergebnisse diskutiert und mit den Auswertungen anderer Autoren verglichen werden.

Zuerst soll das Studiendesign, also Clodronat als verwendetes Therapeutikum, die Auswahl der Patienten und die Zielparameter der Studie untersucht werden.

Dann soll dargelegt werden, ob und wie die Zielparameter hinsichtlich einer kompetenten Therapie der Osteoporose erreicht werden.

Hierbei soll auf die Veränderung der Knochenmasse, der Häufigkeit der Frakturereignisse, die Besserung des Allgemeinzustands, auftretende Nebenwirkungen und die laborchemischen Parameter eingegangen werden.

1. Auswahl von Clodronat als Therapeutikum

Clodronat wurde 1991 als Studienmedikament ausgewählt, als die Osteoporosetherapie mit Bisphosphonaten noch lange nicht so sicher und etabliert war wie heute.

Inzwischen wurde die Generation der "alten" Derivate zugunsten der Aminobisphosphonate verlassen und Clodronat findet in neueren großen Studien zur Osteoporosetherapie keine Verwendung mehr.

Aus der Befürchtung einer mineralisationshemmenden Wirkkomponente entschied man sich mit 800 mg bzw. 1600 mg Clodronat zyklisch für einen Monat pro Vierteljahr für eine niedrig dosierte Gabe.

Andere Studien setzen wie unten ersichtlich wesentlich höhere Dosen ein. Berücksichtigt werden muß hier auch die unterschiedliche Potenz der verschiedenen Derivate.

Beispiele erfolgreicher Therapieschemata sind folgende:

- Clodronat 800-1600 mg p.o.
über 28 Tage / 90 Tagen
- Clodronat p.o. 400 mg kontinuierlich
- Clodronat 200- 800 mg i.v. alle 21-28 Tage
- Clodronat 1800 mg i.v. alle 6 Monate
- Clodronat i.v. 6x 300 mg alle 6 Monate
- Clodronat i.m. 100 mg alle 10 Tage
- Etidronat 400 mg p.o. über 14 Tage / 90 Tage
- Alendronat 5-20 mg p.o. kontinuierlich
- Alendronat 70 mg p.o. 1 x wöchentlich
- Alendronat 10 mg i.v. alle 3 Monate
- Risedronat 2,5- 5 mg p.o. kontinuierlich
- Risedronat 5mg p.o. über 14 Tage / 30 Tage
- Pamidronat 30 mg i.v. alle 90 Tage
- Pamidronat 150 mg p. o. kontinuierlich
- Ibandronat 0,5 – 2 mg i.v. alle 90 Tage

Autoren siehe Tabelle in 4.1

Aus heutiger Sicht, zu einem Zeitpunkt, wo die Osteoporosetherapie mit modernen Bisphosphonaten etabliert ist, erweist sich ein Vergleich mit den Anfängen der Bisphosphonattherapie als sehr interessant.

Wie unten ausgeführt, lassen sich die Ergebnisse dieser Studie und insbesondere die Ergebnisse bei i.v.- Applikation von Clodronat von Filippini 1996 durchaus mit denen anderer Untersuchungen - mit höherdosierten Bisphosphonaten und zum Teil auch mit modernen Derivaten - vergleichen.

Ein mit anderen Untersuchungen vergleichbares Therapieergebnis (s.u.) mit Clodronat lässt möglicherweise darauf schließen, dass bei diesem Derivat schon bei einer niedrigdosierten – also nebenwirkungsarmen, zyklischen – also physiologisch angepassten (und auch kostengünstigeren) und oralen – also aufwandsärmeren

Therapieform eine im Vergleich zu den damals zur Verfügung stehenden Präparaten adäquate Wirkung erzielt werden konnte.

Vielleicht ein Weg, den man in der Osteoporosetherapie mit Bisphosphonaten hätte weitergehen können.

Verlassen wurde er vermutlich auch deshalb, weil man zur weiteren Verbesserung der Ergebnisse die orale Dosis erheblich hätte steigern oder auf eine i.v.- Applikation hätte ausweichen müssen.

Im Rückblick stellt sich die Frage des Wirkprinzips der Bisphosphonate. Ist hier der spezifische molekulare Wirkmechanismus entscheidend oder lediglich eine generelle Osteoklasteninhibition? Die besseren Daten bezüglich Entwicklung von Knochendichte und Frakturrate bei modernen Derivaten wurden bisher ihrem Mechanismus der spezifischen Enzymhemmung zugeschrieben. Die vorliegende Untersuchung und die Daten von Filipponi (*Filipponi 1996 und 2000*) zeigen jedoch auch für Clodronat, das wie oben beschrieben über Bildung eines toxischen ATP wirkt, befriedigende Ergebnisse.

2. Auswahl der Patienten

Behandelt werden sollten generell alle Patienten mit bereits prävalenten Frakturen und/ oder erniedrigter Knochendichte ($> -2,5$ Standardabweichungen) sowie alle Patienten mit einem hohen individuellen oder familiären Osteoporoserisiko.

In diese Studie aufgenommen wurden Patienten, die eine Knochendichte > 2 Standardabweichungen unter der Norm für 20-50jährige und entsprechende osteoporosebedingte Beschwerden hatten.

Dies deckt sich mit den Aufnahmekriterien großer Studien (*Liberman 1995, Black 1996 B*)

3. Studiendesign

Was zeitliche Dauer und Art der medikamentösen und physikalischen Vorbehandlung angeht, sind andere Studiendesigns meist enger gefasst als das der vorliegenden Studie.

So wird in anderen Arbeiten ein gewisser Mindestabstand zu vorausgegangenen Therapien gefordert, um positive wie auch negative Nachwirkungen und Interaktionen auszuschließen.

Ein Fehlen solcher Ausschlusskriterien ergab sich aus der dringenden Behandlungsbedürftigkeit aller in die Studie eingeschlossenen Patienten.

Auffallend ist, dass im Gegensatz zur Würzburger Studie viele der großen Studien fordern, daß Patientinnen schon postmenopausal sind; teils mindestens 12 Monate, teils bis zu fünf Jahren. Dies könnte auch der Fall sein, um den High-turnover direkt nach der Menopause weitgehend aus den statistischen Berechnungen des Verlaufs der Knochendichte herauszuhalten (*Dambacher 1991*).

Bei der Ostac[®]-Studie wurde versucht, den Einfluß der Sexualsteroiden durch adäquate Hormonsubstitution der peri- und postmenopausalen Patientinnen zu vereinheitlichen. Die statistische Auswertung zeigte keine Änderungen von LH, FSH und Östrogenen während des Studienverlaufs. Trotzdem kann eine eventuelle Verschlechterung der Ergebnisse durch einzelne Patienten mit perimenopausalem High-turn-over nicht ausgeschlossen werden.

Aus der niedrigen Patientenzahl von 23 im ersten und 11 im zweiten Therapiejahr ergeben sich gewisse Schwierigkeiten bei der statistischen Berechnung. So war eine Auswertung des Verlaufs nach Studienende wegen eines zu kleinen und unvollständigen Datenpools nicht möglich. Auch innerhalb der Studie ist es problematisch, etwa die Abnahme der Frakturinzidenz bei einer Gesamtzahl von 12 neu aufgetretenen Frakturen prozentual anzugeben.

Insgesamt ist eine Studienlaufzeit von zwei Jahren als ausreichend für eine erste Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie anzusehen, da von anderen Autoren mehrfach ein rascher Wirkungseintritt der Bisphosphonate innerhalb des ersten Jahres beschrieben wurde (*Harris 1999, Black 2000*).

Leider stehen aufgrund der niedrigen Fallzahlen keine Daten für den Zeitraum über zwei Jahre hinaus zur Verfügung.

Von anderen Autoren wird das Problem der Plateaubildung, d.h. der Abschwächung der Wirkung nach einem ersten Therapieerfolg beschrieben
(Storm 1990, Kanis 1995 A) Oben (4.7) wurde bereits darauf eingegangen.

4. Diskussion der Studienergebnisse vor dem Hintergrund der aufgestellten Therapieziele und Vergleich mit der Literatur

Folgende Zielparameter für die Ostac[®]-Studie wurden formuliert:

- Zunahme der Knochendichte durch Hemmung des Knochenabbaus
- Produktion eines qualitativ hochwertigen Knochens,
die zu einer Abnahme der Frakturinzidenz führt
- Abnahme der Schmerzen und Besserung des Allgemeinzustands
- wenig Nebenwirkungen und gute Verträglichkeit

Diese Parameter sollen im Folgenden diskutiert werden.

4.1 Knochendichte

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der vierteljährlichen Knochendichtemessungen beurteilt und ausgewertet sowie mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen werden.

Trotz der geringen Anzahl und dem oft gravierenden Krankheitszustand der Patienten lassen sich die Auswertungen der vorliegenden Studie durchaus in die anderer Autoren einreihen.

Für den Verlauf der spongiösen Knochendichte am Radius in beiden Therapiejahren zeigten sich keine signifikanten Änderungen im Durchschnitt.

Bei der corticalen Dichte verzeichnet man im ersten und bei der Gesamtdichte im ersten und zweiten Jahr signifikante Schwankungen der Werte ohne einheitlichen Trend.

Das Stagnieren der Werte am peripheren Skelett ist durchaus als Therapieerfolg zu werten.

Dies verdeutlicht der Vergleich mit dem physiologischen Verlauf der Knochenmasse (s.o.).

Gleichbleibende Knochendichtewerte stellen also einen Therapieerfolg gegenüber einem schon physiologisch vorhandenen – und pathologisch noch weit gesteigerten- Knochenverlust dar.

Es fällt auf, dass die Wirkung von Clodronat auf die spongiösen Anteile des peripheren Knochens prompter und konstanter einzutreten scheint als auf die Corticalis.

Gleiches beobachtet Watts für Etidronat. Er beschreibt eine Zunahme der spinalen Knochendichte an der Wirbelsäule und ein Stagnieren der Werte am Radius mit vorwiegend corticaler Struktur (*Watts 1990*).

Bereits frühere Studien zur Osteoporosebehandlung zeigten, daß Skelettanteile mit unterschiedlicher Zusammensetzung aus trabekulärer und kortikaler Knochenmasse verschieden auf die Therapie ansprechen.

Dies weist darauf hin, daß die Reaktion auf die Behandlung an den einzelnen Skelettanteilen heterogen ist (*Gruber 1984, Chesnut 1983 nach Watts 1990*).

Ein Erklärungsansatz hierfür ist, dass auch der Knochenumsatz und die Manifestation der Osteoporose nicht am ganzen Skelett mit der gleichen Aktivität abläuft. Laut Kanis ist die Aktivität des Knochenumsatzes wegen der größeren Oberfläche im spongiösen Bereich höher als an kortikalen Oberflächen. Dies ist einer der Gründe, warum sich die Osteoporose deutlicher und früher am spongiösen als am kortikalen Knochen manifestiert (*Kanis 1995 A*).

Es besteht also ein direkter Zusammenhang zwischen der Aktivität des Knochenstoffwechsels, der Aktivität der Osteoporose und der Wirkung der Bisphosphonattherapie. Es lässt sich sagen, dass der Grad der Wirksamkeit von Clodronat mit der Aktivität des Knochenstoffwechsels korreliert; denn nur der Teil der applizierten Dosis kann wirken, der an aktive Umbauzonen im Knochen gebunden ist (*Geddes 1994*).

Die stabilen Werte der Spongiosa-Dichte sprechen dafür, daß sich nicht nur die Osteoporose selbst, sondern auch eine Resorptionshemmung durch Bisphosphonate zuerst und deutlicher an der aktivitätsreicheren Spongiosa zeigt.

Bei der Dichte der Wirbelsäule ergibt sich über zwei Jahre eine statistisch signifikante Zunahme bis zu 6% vom Ausgangswert aus.

Im ersten Jahr ist der Trend nicht einheitlich, das bedeutet, es gibt auch Patienten, deren Werte sich verschlechtern oder nicht ändern, im zweiten Jahr zeigt sich eine einheitliche Zunahme.

Die Wirkung von Clodronat war also am stärksten an der Wirbelsäule ausgeprägt, wo sich insbesondere trabekulärer Knochen findet. Dort wo der Knochenumbau perimenopausal rascher als am peripheren Skelett verläuft, ist also die Hemmung der Resorption unter Clodronattherapie besonders effektiv.

Eine initiale Abnahme der Knochendichte an Corticalis und Gesamtdichte bei einigen Patienten kann auch durch Verfälschung der Messwerte infolge von Osteoidbildung bedingt sein. Das Auftreten von Osteoid erklärt sich aus der Verzögerung zwischen Beginn der Matrixsynthese beim Auffüllen der Resorptionslakunen durch Osteoblasten und der nachfolgenden Mineralisation (*Kanis 1995 A*).

Osteoid weist durch die fehlende oder noch unvollständige Mineralisation der neugebildeten Knochenanteile eine geringere Knochendichte auf, so dass sich trotz Knochenneubildung in der röntgenologischen Diagnostik die Dichtewerte zu erniedrigten scheinen.

Eine Bisphosphonatbehandlung schlägt nicht bei allen Patienten mit Osteoporose gleich gut an. Es fällt bei der Betrachtung der Einzelverläufe auf, daß es einige Non-Responder zu geben scheint, was den Verlauf der Knochendichte anbelangt. Die mangelnde Beeinflussung des Knochenstoffwechsels zeigt sich laborchemisch in einem Abfall von Vitamin D sowie einem Anstieg der Alkalischen Phosphatase und von PTH.

Anhand dieser Konstellation wurden drei Patienten identifiziert, bei denen auch anhand der Daten für die Knochendichte keine Besserung auftrat. Was Schmerzen und Allgemeinzustand betrifft, profitieren jedoch auch diese Patienten von der Therapie. Inwieweit diese Effekte placebobedingt sind, läßt sich nicht sagen.

Schwer abzugrenzen bleibt das Problem des Therapieversagens von der Non-Compliance einzelner Patienten, die sich laborchemisch in gleicher Weise manifestieren kann, etwa durch sinkende Vitamin-D-Spiegel bei fehlender Einnahme des Präparats.

In den meisten Veröffentlichungen wird das Problem des Therapieversagens eher zurückhaltend behandelt.

Erahen lässt es sich, wenn beispielsweise Liberman von einem 47%-igen Rückgang von Patientinnen mit neuen Frakturereignissen berichtet. Das bedeutet im Umkehrschluß, dass bei 51% der Patientinnen trotz Therapie neue Frakturen auftraten (Liberman 1995).

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sind nur bedingt miteinander vergleichbar, denn die Patientenkollektive unterscheiden sich im Bezug auf Alter, Ausgangswerte der Knochendichte und Anzahl der vorausgegangenen Frakturen.

Studien verzeichnen bis auf eine Ausnahme eine signifikante Erhöhung der Knochendichte an der LWS unter Therapie mit Bisphosphonaten zwischen 1,4% und 10,1%.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen sich also mit neueren Untersuchungen, auch mit modernen Bisphosphonatderivaten vergleichen.

Folgende Tabelle soll einen Überblick über die Derivate, ihre Dosierung und ihre Wirkung geben.

Autor und Erscheinungsjahr	Vertebraler Knochen-dichte-zuwachs	Frakturereduktion VF (vertebrale Frakturen) PmF (Patienten mit neuen Frakturen)	Präparat und Dosierung
Storm 1990	5,3 %	Woche 1-130: keine Differenz zw. Placebo u. Etidronat Woche 60-150: 6 (Etidronat) bzw. 54 (Placebo) Frakturen / 100 Patientenjahre	Etidronat 400 mg/d zyklisch über 14 d/ 90 d
Watts 1990, nach 2 Jahren	4,2 %	-50% (VF)*	Etidronat 400 mg/d Zyklisch über 14 d/ 90 d
nach 2 Jahren	5,2 %		+ Phosphat
nach 3 Jahren	5,1%	-60% (VF)*	
nach 7 Jahren	8%		
Passeri 1991	9%		Alendronat i.v. 10 mg alle 3 Monate
Giannini 1993	4,0 %		Clodronat 400 mg/d über 30 d/ 90 d
Thiebaud 1994	10,1 %		Pamidronat 30 mg i.v. alle 3 Monate
Watts 1995	8 %	Inzidenz von VF: nach 2 Jahren: 19% nach 4 Jahren: 8% nach 5 Jahren: 10% nach 7 Jahren: 2%	Clodronat 400 mg/d über 30 d/ 90 d
Chesnut 1995	7,2 %		Alendronat 5- 10 mg/d kontinuierlich
Liberman 1995	8,8 %	-47% (PmVF)*	Alendronat 10 mg/d kontinuierlich

Black 1996 B	6,2 %	45% (VF)** 72% (Frakturen insges.)**	Alendronat 10 mg/d kontinuierlich
Devogelaer 1996	5,4 % 7,4 % 8,4 %		Aledronat 5 mg/d über 3 Jahre Aledronat 10 mg/d über 3 Jahre Aledronat 20 mg/d über 2 Jahre 5 mg/d über 3. Jahr
Filipponi 1996	5,7%	-55% (PmF)*	Clodronat 200 mg i.v. alle 21 Tage
Storm 1996	6,9 %		Etidronat 400 mg/d zyklisch über 14 d/ 90 d
Cummings 1998	6,2%	47%(mit)** 44%(ohne prävalente Frakturen)**	Alendronat 5 mg/d über 2 Jahre, dann 10 mg/d über 2 Jahre
Mortensen 1998	1,4 % keine Änderung		Risedronat 5 mg/d 5 mg für 2 Wochen/ 1Monat
Harris 1999	5,4 %	59%(VF)** 60% (nonVF)**	Risedronat 5 mg/d
Pols 1999	5%	47% (nonVF)	Alendronat 10 mg/d
Black 2000		46% VF (mit. präval. Fr.)** 84% VF (ohne präv. Fr.)** 13% (multiple VF)**	Alendronat 5 mg/d über 2 Jahre, dann 10 mg/d über 6 Monate
Filipponi 2000	0,53% 1,22% 3,07% 2,69%		Clodronat 1800mg i.v. alle 6 Monate 6 x 300 mg i.v. alle 6 Monate 100 mg i.m. alle 10 Tage 400 mg/d p.o.
Orwoll 2000	7,1 %		Aledronat 10 mg/d bei Männern
Reginster 2000	5,9 %	49% (VF)** 33% (nonVF)**	Risedronat 5 mg / d

Der Vergleich der Ergebnisse wird durch die unterschiedliche statistische Berechnung der einzelnen Autoren erschwert:

- *: Berechnung als Reduktion der Frakturereignisse um einen Prozentsatz
- **: Berechnung als Reduktion auf einen Prozentsatz

Bei Pacifici et al. kam es 1988 zu deutlich schlechteren Behandlungsergebnissen mit Etidronat.

Es stellte sich heraus, dass sich dies in einer gleichzeitigen Einnahme von Etidronat und Calcium begründete, die zu einer Resorptionshemmung des Etidronats führte (Francis 1995).

Im Kontext anderer Untersuchungen mit Clodronat stehen die vorliegenden Untersuchungen recht gut.

Giannini erreichte 1993 mit Clodronat 400mg/d über 30 Tage alle drei Monate einen Knochendichtezuwachs von 4% (*Giannini 1993*).

Von Watts wurden mit dem gleichen Therapieschema 8% beschrieben (*Watts 1995*).

Filipponi berichtete über einen Dichtezuwachs von 5,7% unter 200mg i.v. alle 21 Tage (*Filipponi 1996*).

Neuere Untersuchungen von Filipponi kamen zu schlechteren Ergebnissen. Hier verglich er die Einnahme von insgesamt 1800mg Clodronat in sechs Monaten, wie in obiger Tabelle aufgeführt in unterschiedlichen Einnahmemodi (*Filipponi 2000*).

Auffallend ist hier, dass bei kontinuierlicher oraler Therapie oder 10-tägiger i.m. Applikation die Therapie am effektivsten war. (2,69% bzw. 3,07% Knochendichtezuwachs)

Hier scheint sich die oben bereits diskutierte Frage, ob sich die Wirkung der Bisphosphonate auf eine Kumulationsdosis oder die laufende Dosis bezieht, in der Richtung zu beantworten, dass wohl die kontinuierlich zugeführte Dosis zur Wirkung führt.

Filipponi sieht auch im Jahr 2000 Vorteile der Anwendung von Clodronat.

Er diskutiert die Anwendung von Clodronat zur Prävention der Osteoporose oder in der i.v.- Anwendung für den Einsatz bei Patienten mit gastrointestinalen Nebenwirkungen auf die modernen Derivate. Auch bei fehlender Compliance sieht er Anwendungsgebiete einer intravenösen Clodronattherapie. Als Dosis werden von ihm 1200mg alle 4 Monate favorisiert (*Filipponi 2000*).

4.2 Frakturrate

Die Betrachtung der Frakturinzidenz als Endpunkt im Design von Osteoporosestudien gewinnt immer mehr Bedeutung. Zahlreiche neuere Veröffentlichungen legen ihren Schwerpunkt auf diesen Aspekt – weg von der Betonung des Knochendichtezuwachses.

In der Ostac[®]-Studie wurde bereits 1991 der Schwerpunkt auch auf die Reduktion des Frakturrisikos gelegt.

Bei 23 Patienten wurden in zwei Therapiejahren 12 Frakturen diagnostiziert, davon sieben im ersten und fünf im zweiten Jahr der Behandlung.

Hier zeigt sich also zum einen eine niedrigere Gesamtzahl an klinisch apparenten Frakturen als bei einem unbehandelten Kollektiv an Osteoporosepatienten zu erwarten wäre (vgl. oben).

Zum anderen ergibt sich innerhalb des Studienverlaufs eine Abnahme der Inzidenz, die insbesondere bei der gesonderten Betrachtung der klinisch apparenten vertebrealen Frakturen imponiert, die von vier Frakturen im ersten Jahr auf nur eine im zweiten Therapiejahr zurückgingen.

Hinzu kommt, daß zwei der fünf Frakturen im zweiten Jahr einen Patienten betreffen, der durch die Bisphosphonattherapie erst wieder soweit mobilisiert wurde, daß er selbständig aufstehen konnte.

Eine erst langsam im Studienverlauf imponierende Verbesserung der Frakturdaten beschreibt auch Filipponi. Als mögliche Erklärung gibt er, dass sich in einer durch prävalente Frakturen zerstörten Knochenstruktur erst langsam wieder eine stabile Trabekelstruktur aufbauen könne, die dann – ebenfalls erst langsam – stabil gegen Frakturereignisse werde (*Filipponi 1996*).

Dem gegenüber stehen Ergebnisse anderer Autoren, die gerade für das erste Therapiejahr gute Frakturdaten liefern. So beschreibt Reginster unter Risedronat eine Senkung der Inzidenz vertebraler Frakturen im ersten Jahr um 61%, im Dreijahresschnitt noch um 49% (*Reginster 2000*). Harris gibt unter gleicher Medikation 65% im ersten Jahr und 41% im Dreijahresverlauf an (*Harris 1999*).

Man muß, wie oben beschrieben, davon ausgehen, daß multiple Frakturen bei ein und demselben Patienten voneinander abhängige Ereignisse sind.

Mit diesem Konzept ergeben sich für die Würzburger Studie folgende Ergebnisse:

Im ersten Jahr traten bei sechs Patienten neue Frakturen auf, im zweiten Jahr bei zwei. Rechnerisch ergibt sich so ein Rückgang um 66%, wobei die Aussagekraft von Prozentangaben bei solch kleinen Fallzahlen sicher mehr als fraglich ist.

Generell muß bei vergleichenden Auswertungen beachtet werden, dass durch die Korrelation von Frakturinzidenz mit prävalenten Frakturen die Vergleichbarkeit nicht gewährleistet ist, wenn unterschiedliche Einschlusskriterien in verschiedenen Studien gelten. Patientenkollektive, die Frauen beinhalten, die bereits Frakturen erlitten und / oder sehr niedrige Ausgangswerte für die Knochendichte haben, werden höhere Frakturraten aufweisen.

Auch in der Erfassung der Frakturereignisse gibt es Differenzen zwischen den Autoren. Während in manchen Untersuchungen die klinisch apparenten Frakturen als Grundlage der Statistik dienen, nutzen andere die bei regelmäßigen radiologischen Kontrollen imponierenden Frakturen.

Gerade bei den oft schmerzlosen und ohne adäquates, also vom Patienten selbst überhaupt bemerktes Trauma entstandenen Wirbelkörperfrakturen wird die Diagnose oft nicht oder erst im Nachhinein gestellt wird. Nach Black wird nur ein Drittel der radiologisch definierten Wirbelkörperfrakturen klinisch manifest (*Black 1996 B*). Durch die oft unentdeckten, weil durch inadäquates Trauma entstandenen und durch regelmäßige Schmerztherapie oder chronischen Dauerschmerz überdeckten Frakturen wird die Vergleichbarkeit deutlich eingeschränkt.

Regelmäßige Röntgenkontrollen wären zur Erfassung notwendig, sind aber den Patienten nicht zuzumuten.

Es existieren, wie in der obigen Tabelle bereits angedeutet, Angaben über die Frakturinzidenz pro Beobachtungszeitraum ebenso wie Berechnungen über die Anzahl von Probanden mit (einzelnen oder mehreren) neuen Frakturereignissen pro Beobachtungszeitraum.

Einige Autoren präsentieren ihre Ergebnisse gesplittet in vertebrale und periphere Frakturen, andere unterteilen in die einzelnen Körperregionen, andere geben nur die Gesamtzahl der neu aufgetretenen Frakturen an.

Durch diese „Rechenspiele“ ist die Vergleichbarkeit zwischen einzelnen Studien deutlich eingeschränkt.

4.3 Abnahme der osteoporosebedingten Schmerzen und Verbesserung des Allgemeinzustands

Neu bei der Ostac[®]-Studie war eine Auswertung des Therapieerfolgs durch den Patienten selbst durch oben beschriebene visuelle Analogskala. Deren Ergebnisse stellen ein weiteres Zielkriterium dar. Damit wurde erstmals der subjektive Nutzen einer Therapie auf die Lebensqualität des Betroffenen als gleichwertiges Kriterium der Therapie mit einbezogen.

Wie oben ausgeführt kann die Osteoporose als Erkrankung mit somato-psycho-sozialen Auswirkungen gelten, die neben den oft gravierenden körperlichen

Einschränkungen meist auch eine höhere Ängstlichkeit im Alltag bis hin zu einem Verlust an psychosozialer Kompetenz nach sich ziehen kann.

Umso wichtiger ist es, als Kriterium für den Erfolg einer Therapie auch die Besserung von Allgemeinzustand und Schmerzen eines Patienten heranzuziehen. Leider ist dies in keiner der großen Studien der Fall, so daß keine Zahlen zum Vergleich mit den Würzburger Ergebnissen zur Verfügung stehen.

Auch kann wegen der fehlenden Kontrollgruppe in der vorliegenden Untersuchung ein gewisser Placeboeffekt der Clodronatbehandlung nicht ausgeschlossen werden.

Die Wirkungen von Clodronat auf die Schmerzreduzierung bei den Patienten sind sehr gut. Es kam zu einer signifikanten Abnahme der Schmerzen von 6,58 auf 2,88 auf einer Skala von 0 -10. (10= unerträgliche, 0= keine Schmerzen), was einer Abnahme um 56% entspricht.

Auch der Allgemeinzustand besserte sich erheblich; um ca. 50% von 5,66 auf 2,85 wieder auf der gleichen Skala mit den Endpunkten 10= schlechter, 0= guter Allgemeinzustand.

Eine Besserung von Schmerzen und Allgemeinzustand trat auch bei den Patienten ein, die man in puncto Knochendichteverlauf als Non-Responder einstufen muß.

Hier stellt sich natürlich die Frage nach dem Placeboeffekt, jedoch zeigt sich zumindest bei einer dieser Patientinnen auch nach Abschluß der Studie eine anhaltende Besserung, die es der Patientin sogar erlaubt, Sport zu treiben.

4.4 Laborchemische Beurteilung der Osteoporose durch Parameter des Knochenstoffwechsels

4.4.1 Osteocalcin

Osteocalcin ist das im Knochen am reichlichsten vorkommende Protein außer Kollagen. Seine Produktion soll ausschließlich durch Osteoblasten erfolgen. In Studien wurde eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Knochenbildungsrate und Serum-Osteocalcinspiegeln festgestellt (*Brown 1984, Kanis 1995 A*).

Bei der Messung von Osteocalcin ergab sich im zeitlichen Verlauf insgesamt keine Änderung.

Die im zweiten Therapiejahr auftretenden signifikanten Schwankungen, die bei den meisten Patienten ohne Signifikanz eher zu einer Abnahme der Werte tendierten, sprechen gegen einen biochemischen Nachweis des Therapieerfolgs. Hier wäre sicher eine Beobachtung über einen längeren Zeitraum aussagekräftiger.

Insgesamt kommt es jedoch zu keiner statistisch signifikanten Änderung des Osteocalcinspiegels, was mit einer Konsolidierung des Knochenstoffwechsels unter Bisphosphonattherapie assoziiert werden kann.

4.4.2 CICP

CICP ist ebenfalls ein Parameter des Knochenaufbaus.

In der Ostac[®]-Studie zeigt sich im Verlauf keine statistisch signifikante Änderung der Werte, doch die Streuung der Meßwerte um den Mittelwert nimmt ab.

Dies kann man so interpretieren, daß sich der Knochenstoffwechsel auf einem mittleren Niveau einpendelt. Hohe Umbauraten werden gebremst, ein niedriger Knochenstoffwechsel aktiviert. Dies ist im Hinblick auf das Therapieziel, den Knochenstoffwechsel im Gleichgewicht zu halten (nicht, ihn zum Stillstand zu bringen) und einen Verlust an Knochenmasse zu verhindern, als Therapieerfolg zu werten.

4.4.3 Alkalische Phosphatase

In der Würzburger Studie nimmt der Serumwert der Alkalischen Phosphatase ohne statistische Signifikanz im Zweijahresverlauf leicht ab.

Dies kann in Zusammenschau mit den oben beschriebenen positiven Ergebnissen der Knochendichtemessungen als Aktivitätseindämmung der Osteoporose interpretiert werden

Storm beschreibt unter zyklischer Etidronatbehandlung bei einem Anstieg der Knochenmasse einen signifikanten Abfall der Werte im Vergleich zu der Placebogruppe (*Storm 1990*). Einen Abfall nach den ersten zwei Zyklen Etidronat beschreibt er auch in einer späteren Studie. Im Verlauf stagnierten diese Werte auf dem erreichten niedrigen Niveau (*Storm 1996*).

Von Harris werden um 35% verringerte Werte nach sechsmonatiger Risedronattherapie genannt (Placebogruppe – 12%) (*Harris 1999*).

4.4.4 PTH

Die fehlende Änderung unter Clodronattherapie ordnet sich in die Reihe der oben beschriebenen Ergebnisse ein; eine gesteigerte Knochenresorption konnte vermieden werden.

4.4.5 Calcium

In der Würzburger Studie blieb der Calciumspiegel unter Substitution bei allen Patienten im Normbereich, eine signifikante Änderung oder eine Hypocalciämie trat im Verlauf nicht auf.

Die Hemmung der Knochenresorption bei gleichzeitig fortgesetzter Knochenneubildung in der ersten Phase einer Behandlung mit Bisphosphonaten ließe erwarten, daß es zu einer Netto-Verringerung des Calciumabstroms aus dem Skelett in den extrazellulären Flüssigkeitsraum, zu einer Senkung des Calciumspiegels im Serum und im Nüchtern-Urin sowie zu einer vermehrten Sekretion von PTH kommt.

Bei der Steroid-induzierten Osteoporose wurde diese Abfolge auch tatsächlich für Pamidronat und Clodronat beschrieben (*Reid 1990*).

Die ausbleibende Beeinflussung des Calciumspiegels unter Therapie der primären Osteoporose mit Clodronat kann mit einem intakten Ausgleichsmechanismus zwischen intestinaler Calciumresorption, dem Serum- Spiegel und der ossären Aufnahme begründet werden.

4.4.6 Bewertung

Die Auswertung der laborchemischen Untersuchungen lässt also insgesamt auf ein Stagnieren des Knochenstoffwechsels schließen.

So reiht sich die Studie der Würzburger Poliklinik in die Ergebnisse anderer Autoren ein.

Kanis beschreibt histologische Studien, denen zu Folge alle untersuchten Bisphosphonate die Knochenumsatzrate verringerten (*Kanis 1995 A*).

Die Frage bleibt offen, ob die fehlende „Reaktion“ der Laborparameter wirklich nur als Stabilisierung des Knochenumsatzes interpretiert werden kann, oder ob sich Laborparameter als „Momentaufnahme“ nur schlecht als Indikatoren für Veränderungen des Knochenstoffwechsels eignen.

Hierfür spräche, daß bei einem Vergleich der Werte für PTH, Osteocalcin und Calcium direkt vor und nach der 30-tägigen Einnahme von Clodronat keine statistisch signifikante Veränderung registriert werden kann.

Erwartete Korrelationen im Verlauf zwischen PTH und alkalischer Phosphatase, Osteocalcin und alkalischer Phosphatase sowie Calcium und Phosphat ließen sich ebenfalls nicht aufzeigen.

Es ist wohl anzunehmen, dass bei der Erfassung spezifischerer Resorptionsparameter ein Effekt zu beobachten gewesen wäre. Diese standen zum Zeitpunkt der Studie noch nicht zur Verfügung.

4.5 Kontrollparameter

Kontrollparameter wurden aus mehreren Gründen erfasst.

Zum einen sollten Faktoren ausgeschlossen werden, die der Therapie entgegenwirken könnten, wie beispielsweise ein Mangel an Sexualsteroiden und Vitamin D.

Zum zweiten sollten Nebenwirkungen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen erfasst werden, dies durch Kontrolle von Routinelaborwerten wie Kreatinin oder Transaminasen.

Zum dritten konnte die Compliance der beteiligten Probanden abgeschätzt werden, dies beispielsweise durch die Kontrolle des Vitamin- D- Spiegels unter Substitution.

Bei Vitamin D sowie bei FSH und LH wurde der Serumspiegel unter Substitution kontrolliert.

Für Vitamin D zeigt sich im ersten Jahr der Therapie ein signifikanter Anstieg unter Substitution, so dass man den Ausgleich eines möglichen Mangelzustands nahe legen kann. Im zweiten Therapiejahr veränderte sich der Vitamin-D-Spiegel nicht weiter.

FSH und LH änderten sich nicht signifikant.

Dies spricht für eine gute Compliance der Patienten hinsichtlich der Medikamenteneinnahme.

Um eine Nierenschädigung durch Clodronat zu erkennen, wurde Kreatinin erfasst, das bei allen Patienten im Normbereich bleibt.

Eine Affektion der Leber trat ebenfalls nicht auf, was GOT, GPT und GGT im Normbereich zeigen. Daraus lässt sich auch schließen, dass Veränderungen der ALP vor allem auf das Isoenzym aus dem Knochen zurückzuführen sind.

5. Nebenwirkungen

Die wirksamste Therapie wird für den Patienten untragbar, wenn sie mit gravierenden Nebenwirkungen behaftet ist. Gerade bei einer chronisch behandlungsbedürftigen Krankheit wie der Osteoporose ist es wichtig, daß der Patient nicht noch zusätzliche Beschwerden durch die Nebenwirkungen der verordneten Medikation hat.

In pharmakologischen Daten für Clodronsäure sind als Nebenwirkung intestinale Beschwerden, Hypocalciämien und vorübergehende Proteinurie angegeben.

Bis auf zwei Fälle von Übelkeit und Erbrechen wurden im Verlauf der Studie keine Nebenwirkungen dokumentiert, die auf eine Clodronateinnahme zurückzuführen waren.

So kann man bei Beachtung der Einnahmевorschriften (unten ausführlich) feststellen, dass die Osteoporosetherapie mit Clodronat sicher und gut verträglich ist.

Die positiven Ergebnisse der Studie Würzburg entsprechen Beschreibungen anderer Autoren.

Storm ist in der Auswertung seiner Daten für Etidronat sehr optimistisch, er gibt keine ernsthaften unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Studienverlauf an.

Die einzige Nebenwirkung, von der er berichtet, sind gastrointestinale Störungen (*Storm 1996*).

Miller faßt die Ergebnisse von mehreren großen Studien mit insgesamt 718 mit Etidronat behandelten Patienten zusammen und nennt als Nebenwirkungen ebenfalls Irritation des Gastrointestinaltrakts in Form von Diarroe, Übelkeit und Meteorismus. Was die allgemeinen Nebenwirkungen angeht, sieht er keinen Unterschied zu der Placebogruppe (*Miller 1996*).

Eine genaue Auflistung der Nebenwirkungen und ihrer Häufigkeit in Therapie- und Placebogruppe gibt Liberman für die Therapie mit Alendronat:

Als häufigste unerwünschte Wirkung nennt er gastrointestinale Schmerzen (6,6% unter 10mg Alendronat und 4,8% unter Placebo), muskuloskeletale Schmerzen (4,1 und 2,5%), Nausea (3,6 und 4,0%), Dyspepsie (3,6 und 3,5%) und Diarrhoe (3,1 und 1,8%) (*Liberman 1995*).

Dosisabhängig kommt es unter Bisphosphonattherapie zur Ösophagitis durch die Einnahme mit einer zu geringen Menge an Flüssigkeit besonders bei prädisponierten Patienten mit Ulcera und deren Komplikationen in der Vorgeschichte.

Dieser unerwünschte Effekt kommt insbesondere bei den inzwischen verwendeten modernen Derivaten wie Risedronat und Alendronat zum Tragen.

Von Lanza wird ein endoskopischer Vergleich der ösophagealen und gastroduodenalen Nebenwirkungen von Risedronat versus Alendronat aufgestellt.

Er kommt zu dem Schluß, dass unter den gebräuchlichen Dosierungen unter Risedronat Magenulzera seltener (4,1%) als unter Alendronat (13,2%) sind.

Bisphosphonate unterscheiden sich also in ihrem Potential zur Schädigung der gastroösophagealen Mucosa (*Lanza 2000*).

In einer Untersuchung zur gastrointestinalen Verträglichkeit von Risedronat (5mg) wird sowohl bei Patienten mit einer Vorerkrankung im oberen GI-Trakt als auch bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR/ ASS bzw. H₂-Blockern/ PPI keine erhöhte Inzidenz von unerwünschten Ereignissen im oberen GI-Trakt im Vergleich zu Placebo gesehen (*Fogelman 2000*).

Zur Vermeidung unerwünschter gastrointestinaler Wirkungen ist es von Nöten, besonders gefährdete Patienten über dieses Risiko aufzuklären und sie zur Einnahme des Präparats mit mindestens einem Viertelliter Flüssigkeit anzuhalten. Auch wird nach Einnahme für eine gewisse Zeit eine aufrechte Körperhaltung (Sitzen, Stehen) empfohlen (*Black 1996 B*).

V. ZUSAMMENFASSUNG

Mit der oralen, zyklischen und niedrig dosierten Gabe von Clodronat konnten die oben aufgestellten Therapieziele erreicht werden.

Hinsichtlich der Knochendichte konnte am peripheren Skelett ein Stagnieren des Knochenabbaus, an der Wirbelsäule sogar ein Zuwachs an Knochenmasse von bis zu 6 % verzeichnet werden.

Es konnte ein Unterschied der Clodronatwirkung auf die verschiedenen Bausteine des Knochens differenziert werden. Clodronat schien in seiner Wirkung am peripheren Skelett mit der Aktivität des Knochenstoffwechsels zu korrelieren. Am trabekulären Knochen setzte eine Konsolidierung prompter und konstanter ein als an der Corticalis.

Die Frakturinzidenz blieb unter Clodronattherapie deutlich unter den Erwartungswerten für unbehandelt an Osteoporose Erkrankte mit durchschnittlich einer Fraktur im Jahr.

Zudem war eine Abnahme der Frakturinzidenz innerhalb des Studienverlaufs insbesondere bei vertebrealen Frakturen mit vier im ersten und einer im zweiten Jahr der Therapie zu verzeichnen.

Bei einer Stabilisierung der Knochendichte, wie sie in vorliegender Studie erreicht wurde, erwartete man somit auch eine Reduzierung der Umbaurate.

Eine wesentliche Veränderung der Parameter der funktionellen Aktivität der Knochenzellen, der endokrinologischen Regelung und des Calciumstoffwechsels trat im Studienverlauf nicht ein, was drei Interpretationen zulässt.

Man könnte davon ausgehen, dass „biochemische Momentaufnahmen“ nur unzureichend in der Lage sind, Übersicht über langfristige Veränderungen des Knochenstoffwechsels zu geben.

Oder man interpretiert das Phänomen im Sinne einer Konsolidierung, einer nicht fortschreitenden Aktivierung des Umbaus, der jedoch auch nicht, wie anfangs unter Bisphosphonattherapie gefürchtet, ganz zum Stillstand kam. Hierfür sprechen die oben beschriebenen Ergebnisse für CICP als Knochenumbauparameter.

Zuletzt lässt sich die Auswahl der Umbauparameter diskutieren. Mit spezifischeren Parametern wäre eine genauere Erfassung der Resorptionsvorgänge am Knochen möglich gewesen. Diese standen jedoch zum Untersuchungszeitpunkt noch nicht zur Verfügung.

Viel Augenmerk wurde auf den persönlichen Benefit der Patienten gelegt. Ansatz war hier, die Veränderung von Schmerzen und Allgemeinzustand des Patienten unter Therapie zu erfassen und als gleichwertige Parameter in das Studienkonzept aufzunehmen.

Unter Clodronattherapie zeigte sich ein enormer Profit an Lebensqualität und eine deutliche Reduktion des Schmerzerlebens für die Betroffenen.

Nebenwirkungen der Therapie wurden durch Untersuchung von Kontrollparametern sowie durch vierteljährliche Befragung der Patienten eruiert. Gastrointestinale Nebenwirkungen traten in zwei Fällen auf. Die niedrige Rate an Nebenwirkungen konnte durch Beachtung der Einnahmевorschriften begünstigt werden.

So lässt sich abschließend feststellen, dass die orale, zyklische, niedrig dosierte Osteoporosetherapie mit Clodronat positive Auswirkungen auf Knochendichte, Frakturrate, Knochenumsatz und die Lebensqualität einschließlich Analgesie hatte sowie nebenwirkungsarm und gut verträglich war.

Ungeklärt blieb in der vorliegenden Untersuchung (und auch bei neueren Untersuchungen mit modernen Bisphosphonaten) die Diskrepanz zwischen einem nur mäßigen Anstieg der Knochendichte und einem enormen Benefit hinsichtlich der Frakturinzidenz. Hier hätten histologische Untersuchungen Erklärungsmodelle geben können.

Insgesamt muß man berücksichtigen, dass die vorliegende Untersuchung lediglich eine kleine Fallbeobachtungsstudie darstellte.

Ihre Ergebnisse wurden jedoch im Trend in einer großen Studie zur i.v.-Anwendung von Clodronat bestätigt (*Filipponi 1996*). Hier zeigte sich für das „alte“ Derivat Clodronat eine deutliche Wirkpotenz.

Bereits oben wurde diskutiert, aus welchen Gründen eine Weiterentwicklung der alten Bisphosphonatderivate nicht verfolgt wurde, so dass Clodronat heute in der Osteoporosetherapie weitgehend an Bedeutung verloren hat.

Literaturverzeichnis

Abendroth K (2001) : Osteoporose – Krankheit oder Schicksal im Alter; pharma-aktuell 2/ 2001: 2-4

Aloia JF, Waswani A, Yeh YK et al. (1988): Calcitriol in the treatment of postmenopausal osteoporosis; American Journal of Medicine 84: 401-408

Aulehla S (2000): Starkes Duo senkt das Frakturrisiko; MMW- Fortschritte der Medizin 17, Sonderbericht 30

Baier JE (1995): Bisphosphonate - zelluläre Wirkmechanismen. Einflüsse auf Mediatoren des Immunsystems; Tumordiagnose und Therapie 16: 128-133

Bauss F (1997): Ibandronate in malignant bone diseases and osteoporosis - preclinical results; Onkologie 20: 204-208

Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, Lipton A, Keller A, Ballester O, Kovacs MJ, Blacklock HA, Bell R, Simeone J, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman J, Knight RD (1996): Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma; New England Journal of Medicine 334: 488-493

Black DM, Cummings SR, Thompson DE (1996) A: Alendronat reduziert das Risiko für vertebrale und klinische Frakturen bei Frauen mit prävalenten vertebralen Frakturen, Die Ergebnisse der FIT Studie (Fraktur-Interventionsstudie); Präsentation der Studie auf dem World Congress on Osteoporosis 1996

Black DM, Cummings StR, Karpf D, Canley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE (1996) B: Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures; The Lancet Vol 348: 1535-1541

Black DM, Thompson DE, Bauer D, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR (2000): Alendronat: Senkung des Frakturrisikos von

Osteoporosepatientinnen; Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; 85: 4118-4124

Böttcher-Bühler E (2001): Die rationale Osteoporose-Therapie verlangt mehr als die Zunahme der Knochendichte; Beilage zur Zeitschrift Aktuelle Rheumatologie 26. Jahrgang, Heft 3

Borah B, Gross G, Dufresne T, Smith T, Cookman M, Chmielewski P, Lundy M, Hartke J, Sod E (2001): Three- dimensional microimaging (MR μ l and μ CT), finite element modeling, and rapid prototyping provide unique insights into bone architecture in osteoporosis; The Anatomical Record 265: 101-110

Bottermann P (1994): Moderne Behandlung der primären Osteoporose; Internist 35: 1105-1116

Bottermann P (2001): Neue Bisphosphonate in der Osteoporosetherapie; Bayerisches Ärzteblatt 9/ 01: 404-409

Brown JP, Delmas PD, Malaval L, Edouard C, Chapuy MC, Meunier PJ (1984): Serum bone Gla-protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis; The Lancet i: 1091-1093

Buehler J, Chappuis P, Saffar J, Tsouderos Y, Vignery A (2001): Strontium ranelate inhibits bone resorption while maintaining bone formation in alveolar bone in monkeys (*Macaca fascicularis*); Bone 29 No 2: 176-179

Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F (1992): Vit D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women; New England Journal of Medicine 327:1637-1642

Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, Garnero P, Meunier PJ (2002): Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study; Osteoporosis International 13: 257-264

Chesnut CH, Ivey JL, Gruber HE et al. (1983): Stanazolol in postmenopausal osteoporosis: therapeutic efficacy and possible mechanisms of action; *Metabolism* 32: 571-580

Chesnut CH, McClung M, Ensrud KE, Bell NH, Genant MD, Harris ST, Singer FR, Stock JL, Yood RA, Delmas PD, Kher U, Pryor-Tillotson S, Santora II A (1995): Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: Effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling; *American Journal of Medicine* Vol. 99: 144-152

Christiansen C, Christensen MS, Rodbro P et al. (1981): Effect of 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ in itself or combined with hormone treatment in preventing postmenopausal osteoporosis; *European Journal of Clinical Investigation* 11: 305-309

Cooper C, Melton LJ (1992): Vertebral fractures: how large is the silent epidemic?; *Journal of Bone and Mineral Electrolyte Metabolism* 304: 793-794

Crilly RG, Jones MM, Horsman A, Nordin BEC (1980): Rise in plasma alkaline phosphatase at the menopause; *Clinical Science* 58: 341-342

Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM (1995): Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group; *New England Journal of Medicine* 332: 767-773

Cummings SR, Black DM, Thompson DE (1998): Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures; *Journal of American Medical Association* 280: 2077-2082

Dambacher MA, Haas HG, Rügsegger P (1991): Pathophysiologie der Osteoporose und Knochendichtebestimmungen; *Internist* 32: 63-69

David P, Nguyen H, Barbier A, Baron R (1996): The bisphosphonate tiludronate is a potent inhibitor of the osteoclast vacuolar H⁺-ATPase; *Journal of Bone and Mineral Research* Vol 11, No 10: 1498-1507

Dawson-Hughes B, Jacques P, Schipp P (1987): Dietary calcium intake and bone loss from the spine in healthy postmenopausal women; *American Journal of Clinical Nutrition* 46: 685-689

Delmas PD, MD, PhD, Bjarnason NH, MD, Mitlak BH, MD, Ravoux AC, MD, Shah AS, PhD, Huster WJ, PhD, Draper M, PhD, Christensen C, MD (1997): Wirkungen von Raloxifen auf Knochendichte, Serumcholesterinkonzentration und Endometrium bei postmenopausalen Frauen; *New England Journal of Medicine* 337: 1641-1647

Dequeker J, Pearson J, Reeve J, Henley M, Bright J, Felsenberg D, Kalender W, Laval-Jeantet AM, Rüegsegger P, Adams J, Diaz Curiel M, Fischer M, Galan F, Geusens P, Hyldstrup L, Jaeger P, Kotzki P, Kröger H, Lips P, Mitchell A, Louis O, Perez Cano R, Pols H, Reid DM, Ribot C, Schneider P, Lunt M (1995): Dual X-ray absorptiometry - cross-calibration and normative reference ranges for the spine: results of a european community concerted action; *Bone* Vol 17, No 3: 247-254

Deris I (2000): Risedronat setzt neue Behandlungsstandards; Beilage in: *Der Orthopäde* Band 29/ Heft 5

Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R, Cumming DC, De Deuxchaisnes CN, Geusens P, Hosking D, Jaeger P, Kaufman JM, Leite M, Leon J, Liberman U, Menkes CJ, Meunier PJ, Reid I, Rodriguez J Romanowicz, Seeman E, Vermeulen A, Hirsch LJ, Lombardi A, Plezia K, Santora AC, Yates AJ Yuan W (1996): Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis; *Bone* Vol. 18, No 2: 141-150

Diel IJ, Kaufmann M, Bastert C (1994): *Metastatic bone disease: Fundamental and clinical aspects*; Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest

Donath J, Poor G (1996): Treatment of paget's disease of bone with pamidronate and clodronate infusion; *Abstract aus Osteoporosis International* 6, 244, Suppl 1, Abstr-No Ptu 647

Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, Smith E, Bonadio J, Goldstein S, Gundberg C, Bradley A, Karsenty G (1996): Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice; *Nature* Vol 382: 448-452

Eastell R et al. (1995): Management of corticosteroid-induced osteoporosis; *Journal of Internal Medicine* 237: 439-447

Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelson T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR (1999): Reduktion des Risikos für vertebrale Frakturen unter Raloxifen-Behandlung bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose; *Journal of the American Medical Association* Vol 282, Nr 7: 3-11

Eriksen EF, Hodgson SF, Riggs BL (1988): Treatment of osteoporosis with sodium fluoride; in: Riggs BL, Melton LJ (eds) *Osteoporosis: etiology, diagnosis and management*; Raven New York

Farley JR, Wergedal JE, Baylink DJ (1983): Fluoride directly stimulates proliferation and alkaline phosphatase activity of bone-forming cells; *Science* 222: 330-332

Farley SM, Wergedal JE, Farley JR, Javier GN, Schulz SS, Talbot JR, Libanati CR, Baylink DJ (1992): Spinal fractures during fluoride therapy for osteoporosis: Relationship to spinal bone density: a double-masked randomized study; *Osteoporosis International* 2: 213-218

Filipponi P, Cristallini S, Rizzello E, Policani G, Fedeli L, Gregorio F, Boldrini S, Troiani S, Massoni C (1996): Cyclical intravenous clodronate in postmenopausal osteoporosis: results of a long-term clinical trial; *Bone* Vol 18 No 2: 179-184

Filipponi P, Cristallini S, Policani G, Schifini MF, Casciari C, Garinei P (2000): Intermittent versus continuous clodronate administration in postmenopausal women with low bone mass; *Bone* Vol 26 No 3: 269-274

Fleisch H (1989): Bisphosphonates: A new class of drugs in diseases of bone and calcium metabolism; *Recent Results in Cancer Research* 116: 1-28

Fleisch H (1997): Bisphosphonates in bone disease: from the laboratory to the patient; 3rd ed. British library Cataloguing Publication Data 11-31

Fogelman I, Moreland L, Woodson G, Mellström D, Boling E, Riskin W, Strauss D, Stevens K, Manhart M (2000)A: Unter Risedronat ähnliches Profil der gastrointestinalen Nebenwirkungen und der endoskopischen Befunde wie unter Placebo; Osteoporosis International Vol 11, Suppl 2: 179

Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen R, Sod E, Reginster JY for the BMD-MN study group (2000)B: Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial; Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 85: 1895-2000

Francis RM (1995): Oral bisphosphonates in the treatment of osteoporosis: a review; Current therapeutic research Vol 55, No 9 831-851

Frost HM (1979): Treatment of osteoporosis by manipulation of coherent bone cell populations; Clinical Orthopaedics 143: 227-244

Gallagher JC, Riggs BL (1990): Action of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on calcium balance and bone turnover and its effects on vertebral fracture rate; Metabolism 4 (suppl) 30-34

Geddes A, D'Souza S, Ebetino F, Ibbotson K (1994): Bisphosphonates: structure-activity relationships and therapeutic implications; Journal of Bone and Mineral Research 8: 265-306

Gleeson PB, Protas E, Le Blanc A, Schneider VS, Evans HJ (1990): Effects of weight lifting on bone mineral density in premenopausal women; Journal of Bone and Mineral Research 5: 253-158

Gonnelli S., Zacchei F, Cepollaro C et al. (1990) Dichloromethylene bisphosphonate in postmenopausal osteoporosis, Journal of Mineral and Electrolyte Metabolism, 16:234, Abstract

Gruber HE, Ivey JL, Baylink DJ et al (1984): Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis; *Metabolism* 33: 295-303

Günther C, Obermanns C, Günther O, Kapner A, Kießling H (2001): Volkskrankheit Osteoporose – eine somato-psycho-soziale Erkrankung; *rheuma aktuell* 3/01: 29-31

Harris ST, Watts NB, Jackson RK et al (1993): Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: Three years of blinded therapy followed by one year of open therapy; *American Journal of Medicine* 95: 557-567

Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH, Brown J, Eriksen EF, Hoseyni MS, Axelrod DW, Miller PD (1999): Wirkung der Risedronattherapie auf vertebrale und non-vertebrale Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose; *Journal of the American Medical Association* Vol.282, No.14: 1344-1352

Harris ST (2001): Bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: Clinical studies of etidronate and alendronate; *Osteoporosis International Suppl* 3: 11-16

Hannunieni R, Lauren L, Pnolijoki H (1991): Clodronate: An effective agent for the treatment of increased bone resorption; *Drugs today*, 27: 375-390

Harvey HA (1995): The management of hypercalcemia of malignancy; *Support. Cancer Care* 3(2): 123-129

Hayashi Y, Fujita T, Inone T (1992): Decrease of vertebral fractures in osteoporosis by administration of 1-alpha-hydroxy-vitamin D₃; *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 10: 50(184)-54(188)

Heaney RP (1991): Calcium supplements: practical considerations; *Osteoporosis International* 1: 65-71

Hoikka V, Ahlava EM, Aro A et al (1980): Treatment of osteoporosis with 1-alpha-hydroxycholecalciferol and calcium; *Acta Med Scand* 207: 221-224

Hortobagyi GN et al. (1996): Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases; *New England Journal of Medicine* 335: 1785-1791

Houston SJ, Rubens RD (1995): The systemic treatment of bone metastases; *Clinical Orthopaedics and related Research* 312: 95-104

Howard G, Nguyen T, Morrison N, Watanabe T, Sambrook P, Eisman J, Kelly PJ (1995): Genetic influences on bone density: physiological correlates of Vit D receptor gene alleles in premenopausal women; *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Vol 80 No 9: 2800-2805

Huang C, Ross PD, Wasnich RD (1996): Vertebral fractures and other predictors of back pain among older women; *Journal of Bone and Mineral Research* Vol 11, No 7: 1026-1032

Jakob F (1997)A: Bisphosphonate: Pharmakologie und molekulare Wirkprinzipien; *Kliniker* 5, 26: 131-135

Jakob F (1997)B: Therapie benigner und maligner Knochenerkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Osteoporose; *Münchener Medizinische Wochenschrift* 139 Nr. 00: 1-4

Jakob F (1997)C: Das molekulare und klinische Wirkungsspektrum der Bisphosphonate; *Krebs in Diagnostik und Therapie* 16: 36-41

Jakob F (1999): 1,25(OH)₂- Vitamin D₃ - das Vitamin D-Hormon; *Der Internist* 40: 414-430

Juby AG, De Geus-Wenceslau CM (2002): Evaluation of osteoporosis treatment in seniors after hip fracture; *Osteoporosis International* 13: 205-210

Kamel HK, Perry HM, Morley JE (2001): Hormone replacement therapy and fractures in older adults; *Journal of American Geriatrics Society* 49: 179-187

Kanis JA, Russell RGG (1977): Rate of reversal hypercalcemia induced by vitamin D₃ and its 1-alpha-hydroxylated derivatives; *Journal of Bone and Mineral Research*, 1: 78-81

Kanis JA (1991)A: Calcium requirements for optimal skeletal health in women; *Calcified Tissue International* 49 (suppl): 33-41

Kanis JA, Gensens P, Christiansen C (1991)B: Guidelines for clinical trials in osteoporosis; *Osteoporosis International* 1: 182-188

Kanis JA (1995)A: *Osteoporose*; Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin

Kanis JA, Gertz BJ, Singer F, Ortolani S (1995)B: Rationale for the use of alendronate in osteoporosis; *Osteoporosis International* 5: 1-13

Kanis JA, Passmore R (1998): Calcium supplementation of the diet; *Journal of Bone and Mineral* 298: 137-140, 205-208, 673-674

Kanis JA, Dawson A, Oden A, Johnell O, de Laet C, Jonsson B (2001)A: Cost-effectiveness of preventing hip fracture in the general female population; *Osteoporosis International* 12: 356-361

Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A (2001)B: The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds; *Osteoporosis International* 12: 417-427

Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E (1997): Prevention of nonvertebral fractures by alendronate; *Journal of American Medical Association* 277: 1159-1164

Keck E (1994): Pathophysiologie, Prophylaxe und Therapie der glukokortikoid-induzierten Osteoporose; *Aktuelle Rheumatologie* 19: 64-69

Keck E, Spieler W (2001): *Osteoporose des höheren Lebensalters Epidemiologie, Pathomechanismen, Diagnostik und Therapie*, Herausgeber: Orion Pharma GmbH

Khosla S (2001): Minireview: the OPG/ RANKL/ RANK system; *Endocrinology* 142 (12): 5050-5055

Kovacs CS, MacDonald SM, Chik CL, Bruera E (1995): Hypercalcemia of malignancy in the palliative care patient: a treatment strategy; *Journal of Pain and Symptom Manage* 10(3): 224-232

Kuhl H (1995): Substitutionstherapie mit Östrogenen und Gestagenen; *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 120: 765-768

Lahtinen R, Laakso M, Palva J, Virkunen P, Elomaa J (1992): Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma; *The Lancet* 340: 1049-1052

Lanza FL, Hunt RH, Thomson ABR, Provenza JM, Blank MA (2000): Endoskopischer Vergleich der ösophagealen und gastroduodenalen Wirkungen von Risedronat und Alendronat bei postmenopausalen Frauen; *Gastroenterology* 119:631-638

Leidig G, Minne HW, Sauer P et al. (1990): A study of complaints and their relation to vertebral destruction in patients with osteoporosis; *Journal of Bone and Mineral Research* 8: 217-229

Lempert UG, Scharla SH, Minne HW, Ziegler R (1991): Influence of parathyroidectomy, 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and high dietary calcium intake on demineralized bone matrix powder-induced bone formation in the rat; *Journal of Bone and Mineral Research* 13: 103-109

Liberman U, Weiss StR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW, Dequekor J, Favus M, Seaman E, Recker R, Capizzi T, Santora A, Lombardi A, Shah R, Hirsch L, Karpf D (1995): Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis; *New England Journal of Medicine* Vol 333, Nr 22: 1437-1443, 1495-1496

Lipton A, Leff R, Glucks S, Stewart J, Costello S, Simeone J, Seaman J, Knight R, Heffernan M, Reitsma D (1996): Reduction of skeletal related complications in breast cancer patients with osteolytic bone metastases receiving hormone therapy by monthly pamidronate sodium infusion; *Proceedings of the 32nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology* 15, abstract 152

Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM (1992): Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen; *Annals of Internal Medicine* 117: 1-9

Lunt M, Masaryk P, Scheidt-Nave C, Nijs J, Poor G, Pols H, Falch JA, Hammermeister G, Reid DM, Benevolenskaya L, Weber K, Cannata J, O'Neill TW, Felsenberg D, Silman AJ, Reeve J (2001): The effects of lifestyle, dietary dairy intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: the EVOS study; *Osteoporosis International* 12: 688-698

Mamelle N, Dusan R, Martin JL, Prost A, Meunier PJ, Guillaume M, Gaucher A, Zeigler G, Netter P (1988): Risk-benefit ratio of sodium fluoride treatment in primary vertebral osteoporosis; *The Lancet* II: 361-365

Marcus R for the PEPI trial investigators (1995): Effect of hormone replacement therapies on BMD: results from the postmenopausal estrogen and progesterone interventions trial; *Journal of Bone and Mineral Research* 10: 276

Matkovic V, Kostial K, Simonovic I, Buzina R, Brodarec A, Nordin BEC (1979): Bone status and fracture rate in two regions of Yugoslavia; *American Journal of Clinical Nutrition* 32:540-549

Meunier PJ, Vignot E (1995): Therapeutic strategy in Paget's disease of bone; *Bone* 17: 489-491

Meunier PJ (1999): Evidenzbasierte Medizin und Osteoporose: Vergleich randomisierter klinischer Osteoporose-Studien hinsichtlich der Reduktion des Frakturrisikos; Authorized reprint from *International Journal of Clinical Practice* 53 (2): 122-129

Miller PD (1996): Critical drug appraisal: Etidronate intermittent cyclic therapy for postmenopausal osteoporosis; *British Journal of Clinical Practice* 50(1): 23-24, 26, 28-31

Miller PD, Watts NB, Licata AA (1997): Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment; American Journal of Medicine 103: 468-476

Miller PD (2001): Bisphosphonates for the prevention and treatment of the corticosteroid-induced osteoporosis; Osteoporosis International suppl 3: 3-10

Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston C Jr (1998): Risedronat increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment and one year of follow-up; Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 83: 396-402

Naschold B (2001): Osteoporose: Calcium und Vitamin D als Basistherapie – auch in Kombination mit Bisphosphonaten, Expertengespräch anlässlich des 1. Joint-Meetings der International Bone and mineral Society und der European Calcified Tissue society; Beilage zur Zeitschrift Orthopädie Mitteilungen Heft 4

Nordin BEC, Heaney RP (1990): Calcium supplementation of the diet: justified by the present evidence; Journal of Bone and Mineral Research 300: 1056-1059

Nussbaum SR, Warrell RP, Rude JR, Glusman J, Bilezikian JP, Stewart AF, Stepanavage M, Sacco JF, Averbuch SD, Gertz BJ (1993): Dose-response study of alendronate sodium for the treatment of cancer-associated hypercalcemia; Journal of Clinical Oncology Vol 11 No 8: 1618-1623

O'Doherty DP, McCloskey EV, Vasikaran S, Khan S, Kanis JA (1995): The effects of intravenous alendronate in Paget's disease of bone; Journal of Bone and Mineral Research 10: 1094-1100

Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A (2000): Alendronat zur Behandlung von Osteoporose bei Männern; New England Journal of Medicine 343: 604-610

Pak CYC, Sakhaee K, Adams-Huet B, Piziak V, Peterson RD, Poindexter JR (1995): Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial; *Annual of Internal Medicine* 123: 401-408

Parfitt AM (1980): Morphological basis of bone mineral measurements: transient and steady state effects of treatment in osteoporosis; *Mineral Electrolyte Metabolism* 4: 273-287

Parfitt AM, Mundy GR, Roodman GD, Hughes DE, Boyce BF (1996): A new model for the regulation of bone resorption with particular references to the effects of bisphosphonates; *Journal of Bone and Mineral Research* Vol 11 No 2: 150-159

Passeri M, Baroni MC, Pedrazzoni M, Pioli G, Barbagallo M, Costi D, Biondi M, Girasole G, Arlunno B, Palummeri E (1991): Intermittent treatment with intravenous 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonate (AH-BuBP) in the therapy of postmenopausal osteoporosis; *Journal of Bone and Mineral Research* 15: 237-248

Paterson AHG, Powles TJ, Kanis JA, McCloskey E, Hanson J, Ashley S (1993): Double-blind trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer; *Journal of Clinical Oncology* 11: 59-65

Pecherstorfer M, Ludwig H, Schlosser K, Buck S, Huss HJ, Body JJ (1996): Administration of the bisphosphonate ibandronate (BM 21.0955) by intravenous bolus injection; *Journal of Bone and Mineral Research* 11: 587-593

Pecherstorfer M; Herrmann Z, Body J, Manegold C, Degardin M, Clemens MR, Thurlimann B, Tubiana-Hulin M, Steinhauser EU, Van Ejkeren M, Huss HJ, Thieband D (1996): Randomized phase II trial comparing different doses of the bisphosphonate ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy; *Journal of Clinical Oncology* 14: 268-276

Pfeifer M, Begerow B, Minne HW (2002): Vitamin D and muscle function; *Osteoporosis International* 13: 187-194

Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA for the Fosamax international trial study group (1999): Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate

on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study; *Osteoporosis International* 9: 461-468

Possinger K (1995): Osteolysen: Die Strahlentherapie bekommt Konkurrenz; Interview in *Cancer Care* Nr 3, *Münchener Medizinische Wochenschrift*: 6-7

Radspieler H, Neff M, Dambacher MA (2001): Die Kombination Calcium/ natives Vitamin D3 bietet eine wirksame Möglichkeit sowohl zur Prophylaxe als auch zur Therapie der Osteoporose; *CF-Journal für die ärztliche Praxis*, Sonderdruck aus Ausgabe 3

Ralston SH, Thiebaud D, Herrmann Z, Steinhauer EU, Thürlimann B, Walls J, Lichinitser MR, Rizzoli R, Hagberg H, Huss HJ, Tubiana-Hulin M, Body JJ, Reginster JY, Lecart MP (1995): Efficacy and safety of drugs for Paget's disease of bone; *Bone* 17: 485-488

Ralston SH, Thiebaud D, Herrmann Z, Steinhauer EU, Thürlimann B, Walls J, Lichinitser MR, Rizzoli R, Hagberg H, Huss HJ, Tubiana-Hulin M, Body JJ (1997): Dose-response study of ibandronate in the treatment of cancer-associated hypercalcaemia; *British Journal of Cancer* 75 (2): 295-300

Recker K (1999): Frühtherapie mit SERMs bei postmenopausaler Osteoporose; Beilage in *Der Orthopäde* Band 28, Heft 12

Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R (2000): Randomisierte Prüfung der Wirkung von Risedronat auf vertebrale Frakturen bei manifester postmenopausaler Osteoporose; *Osteoporosis International* 11: 83-91

Reid IR, Schooler BA, Stewart AW (1990): Prevention of glucocorticoid induced osteoporosis; *Journal of Bone and Mineral Research* 5, 919-623

Reid DM, Hughes RA, Laan RFJM, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, Eusebio RA, Devogelaer JP (2000): Wirksamkeit und Sicherheit einer täglichen Risedronattherapie bei der Behandlung der Kortikoid-induzierten Osteoporose bei

Männern und Frauen: Eine randomisierte Studie; Journal of Bone and Mineral Research Vol 15, No 6: 1006-1013

Reifenstein E, Albright F (1947): The metabolic effects of steroid hormones in osteoporosis; Journal of Clinical Investigation 26: 24-32

Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EYS, Wahner HW, Muhs JM, Cedel (1990): Effects of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis; New England Journal of Medicine 322: 802-809

Riggs BL, O'Fallon WM, Lane A, Hodgson SF, Wahner HW, Muhs J, Chao E, Melton LJ (1994): Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women: Extended observation and additional analysis; Journal of Bone and Mineral Research 9: 265-275

Ringe JD (1989): Treatment of primary osteoporosis with calcium and different dosages of salmon calcitonin; Journal of Bone and Mineral Research 4 [suppl 1]: 1018

Ringe JD (1991): Therapie der Osteoporose mit Fluoriden und Kalzitinin; Der Internist 32: 80-89

Ringe JD, Meunier PJ (1995): What is the future of fluoride in the treatment of osteoporosis?; Osteoporosis International 5: 71-74

Ringe JD (1997): Stellenwert der Fluoridtherapie der Osteoporose; Fortschritte der Medizin 115.Jahrgang Heft 29: 30-36

Ringe JD, Dorst A (2000) A : Reduktion osteoporotischer Wirbelfrakturen durch moderne Bisphosphonate bereits im ersten Therapiejahr; Arzneimitteltherapie 18.Jahrgang, Heft 11: 333-336

Ringe JD (2000): Osteoporose Dialog; Thieme Verlag 2000

Ringe JD, Nowak W (2000): Kompendium Osteoporose; 3.Auflage in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesundheitsliga e.V.

Ritz E (1995): Der Knochen und seine Erkrankungen; Deutsche medizinische Wochenschrift 120: 531-532, 571-572, 1091-1092, 1251-1252, 1367-1368, 1445-1446

Rizzoli R, Buchs B, Bonjour JP (1992): Effect of a single infusion of alendronate in malignant hypercalcaemia: dose dependency and comparison with clodronate; International Journal of Cancer 50: 706-712

Robertson AG, Reeds NS, Ralston SH (1995): Effects of oral clodronate on metastatic bone pain: a double-blind study; Journal of Clinical Oncology 13 (9): 2427-2430

Rockwell JC, Sorenson AM, Baker S et al. (1990): Weight training decreases vertebral bone density in premenopausal women: a prospective study; Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 71: 988-993

Rodan GA, Fleisch H (1996): Bisphosphonates: mechanism of action; J Clin Invest 97: 2692-2696

Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC (2000): Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates; American Cancer Society Vol 88 No 12: 2961-2978

Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD (1991): Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fractures incidence in women; Annals of Internal Medicine 114: 919-923

Rubin MR, Cosman F, Lindsay R, Bilezikian JP (2002): The anabolic effects of parathyroid hormone; Osteoporosis International 13: 267-277

Rudman D, Feller AG, Nagraj HS (1990): Effects of human growth hormone in men over 60 years old; New England Journal of Medicine 323:1-5

Scharla SH, Ziegler R (1994): Bedeutung des Vitamin D und seiner Metaboliten in der Pathogenese und Therapie der Osteoporose; Deutsche medizinische Wochenschrift 119: 847-851

Scharla SH, Schönau AK (2001): Differenzierter Einsatz von Vitamin D und aktiver Vitamin D-Metabolite; rheuma aktuell 3/01:12-19

Scheider P, Butz S, Allolio B, Börner W, Klein K, Lehmann R, Petermann K, Tysarczyk-Niemeyer G, Wüster C, Zander C, Ziegler R, Reiners C (1995): Multicenter german reference data base for peripheral quantitative computer tomography; Technology and Health Care 3: 69-73

Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, Felsenberg D, Recker RR, Tonino RP, Roux C, Pinchera A, Foldes AJ, Greenspan SL, Levine MA, Emkey R, Santora AC II, Kaur A, Thompson DE, Yates J, Orloff JJ (2000): Therapeutische Äquivalenz der einmal wöchentlichen Einnahme von 70mg Alendronat zur Behandlung der Osteoporose; Aging Clinical and experimental research Vol12, No1: 1-13

Schulz W (2000): Therapie der Osteoporose mit Fluoriden; Wiener Medizinische Wochenschrift 150, Heft 3: 15042-52

Seibel M (2000): Molecular markers of bone turnover: biochemical, technical and analytical aspects; Osteoporosis International suppl 6: 18-29

Seibel M (2001): Evaluation des osteoporotischen Frakturrisikos; Deutsches Ärzteblatt 25 6/01: 1337-1342

Stevenson JC, Abeyasekera G, Hiiyard CJ, Phang KG, Macintyre I (1981): Calcitonin and the calcium-regulating hormones in postmenopausal women: effect of oestrogens; The Lancet I: 693-695

Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH (1990): Wirkung einer intermittierenden Etidronatbehandlung auf Knochenmasse und Frakturhäufigkeit bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose; New England Journal of Medicine 322: 1265-1271

Storm T, Kollerup G, Thamsborg G, Genant HK, Sorensen OH (1996): Five years of clinical experience with intermittent cyclical etidronate for postmenopausal osteoporosis; Journal of Rheumatology 23,9: 1560-1564

Svetnikar I, Ringe JD (1995): Fluorverbindungen; Arzneimitteltherapie 13. Jahrgang/
Heft 3

Thiebaud D, Burckhardt P, Melchior J, Eckert P, Jaquet AF, Schnyder P, Gobelet C
(1994): Two years' effectiveness of intravenous pamidronate (APD) versus oral
fluoride for osteoporosis occurring in the postmenopause; Osteoporosis International 4:
76-83

Tilyard MW, Spears GFS, Thomson J, Dovey S (1992): Treatment of postmenopausal
osteoporosis with calcitriol or calcium; New England Journal of Medicine 326: 357-362

Trusswell AS, Irwin T, Beaton GH et al. (1983): Recommended dietary intake around
the world; Nutrition Abstracts and Review 53: 939-1015

Vitte C, Fleisch H, Guenther HL (1996): Bisphosphonates induce osteoblasts to
secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption; Endocrinology Vol 137, No 6:
2324-2333

Ward RL, Morgan D, Dalley D, Kelly PJ (1993): Tamoxifen reduces bone turnover and
prevents lumbar spine and proximal femoral bone loss in early postmenopausal
women; Journal of Bone and Mineral Research 22: 87-94

Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, Licata AA,
Ross P, Woodson GC, Yanover MJ, Mysiw WJ, Kohse L, Rao B, Steiger P, Richmond
B, Chesnut CH (1990): Intermittierend zyklische Etidronatbehandlung bei
postmenopausaler Osteoporose; New England Journal of Medicine 323: 73-79

Watts NB, Miller PD, Licata AA, Jackson RD, Wasnich RD, Ross P, Harris ST, Genant
HK, Schönfeld SL, Valent DJ, Chesnut CH III (1995): Sieben Jahre zyklisches
Etidronat: kontinuierliche Zunahme der Knochendichte an der Wirbelsäule und
progressive Reduzierung der vertebrealen Frakturereignisse; Bone Vol 17, No 6: 597-
616, Abstract No 79

Watts NB (2001): Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: results from recent clinical trials; Osteoporosis International, Suppl 3: 17-22

WHO Study Group (1994): Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis; Geneva Switzerland; WHO

Windeler J, Lange S (1995): Events per person year - a dubious concept; Journal of Bone and Mineral Research 310: 454-456

Ziegler R (1991): Osteoporosetherapie nach dem ADFR-Schema (insbesondere mit Parathormon bzw. Etidronat); Internist 32: 76-79

Zorn J (1995): Editorial; Cancer Care Nr 3,
Münchener Medizinische Wochenzeitschrift: 1

g

Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Jakob für die Betreuung der Arbeit und für sein Entgegenkommen in jeglicher Hinsicht.

Herrn Privatdozent Dr. med. Blind danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Herrn Privatdozent Dr. med. Schneider danke ich für seine Hilfe bei der Erfassung der Knochendichtedaten.

Frau Karl aus dem Dekanat der Medizinischen Fakultät vielen Dank für die prompte und zuverlässige Beantwortung aller organisatorischen Fragen.

Und zuletzt natürlich meinem Mann Danke für die vielen vielen Stunden am Computer.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Stephanie Kirschhock, geb. Preising
Geburtsdatum: 29.08.1973
Geburtsort: Ravensburg
Familienstand: verheiratet seit 30.10.96 mit Werner Kirschhock,
Architekt am Universitätsbauamt Erlangen,
1 Tochter, geboren am 05.02.1997

Staatsangehörigkeit: deutsch

Wohnort: Buckenhofer Weg 20
91058 Erlangen
Telephon: 09131 - 127 818

Dienstlich: Klinikum am Europakanal
Am Europakanal 71
91056 Erlangen
Telephon: 09131 – 753-0

Schulbildung:

1979- 1983 Konrad - Adenauer - Grundschule Kempten
1983- 1992 Carl - von - Linde - Gymnasium Kempten
8. Juli 1992 Schulabschluß mit der Allgemeinen Hochschulreife

Studium:

1. Okt. 1992 Immatrikulation im Fach Humanmedizin an der Universität
Regensburg
19. Sept. 1994 Ärztliche Vorprüfung / Universität Regensburg
Nov. 1994 Beginn des klinischen Studiums /
Julius - Maximilian – Universität Würzburg
19. Sept. 1995 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
15. April 1998 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Mai- Sept. 1998 Urlaubssemester wegen Wohnort- und Studienplatz-
wechsel

Okt. 1998 Wechsel an die Friedrich - Alexander - Universität Erlangen
29. Nov. 1999 Abschluß des Medizinstudiums an der
Friedrich - Alexander - Universität Erlangen mit dem
Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

Okt. 1998 - Feb. 1999 Chirurgische Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen
Feb. - Mai 1999 Medizinische Klinik IV / Nephrologie der Universität
Erlangen
Mai - Sept. 1999 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität
Erlangen

Ärztin im Praktikum:

1. Feb. 2000 – 31. Juli 2000 Frauenklinik II am Klinikum Nürnberg Süd
1. Aug. 2000 – 31. Juli 2001 Klinik für Psychiatrie im Klinikum am Europakanal,
Erlangen

Approbation:

Seit 1. Aug. 2001

Assistenzärztin:

Seit 1. Aug. 2001: Beschäftigung (50%) im Klinikum am Europakanal Erlangen in der
Allgemeinpsychiatrie in der Weiterbildung zur Fachärztin für Psychiatrie und
Psychotherapie