

„Entwicklung von Knochenmineraldichte, Frakturinzidenz sowie serologischen Knochenumsatzmarkern unter einer Langzeittherapie mit Ibandronat im Vergleich zu Etidronat (unter Berücksichtigung histomorphometrischer Befunde in kasuistischen Falldarstellungen)“

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

*vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena*

von Marcel Schuster

geboren am 07. Juni 1971 in Rudolstadt

Gutachter

- 1. Prof. Dr. G. Hein, Jena**
- 2. Prof. Dr. C. Uhlemann, Jena**
- 3. PD Dr. Schulz, Weimar**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07. Februar 2006

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung

1.	Einleitung	1
1.1	Osteoporose	1
1.1.1	Epidemiologie und sozioökonomischer Stellenwert	1
1.1.2	Pathophysiologie, Definition und Klassifikation der Osteoporose	2
1.1.3	Risikofaktoren und Diagnostik	4
1.1.4	Therapie	7
1.2	Bisphosphonate	8
1.2.1	Entwicklung, Verwendung und strukturelle Kennzeichen	8
1.2.2	Struktur-Wirkungs-Beziehungen	10
1.2.3	Pharmakokinetische Eigenschaften	12
1.2.4	Nebenwirkungen und Toxizität	13
1.2.5	Klinische Anwendung von Etidronat und Ibandronat	14
1.3	Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels	15
1.3.1	Marker der Knochenformation	16
1.3.1.1	Osteocalcin (OC)	16
1.3.1.2	Alkalische Phosphatase (AP)	17
1.3.1.3	Prokollagen-Extensionspeptide PICP und PINP	17
1.3.2	Marker der Knochenresorption	18
1.3.2.1	Pyridinolin (PYD) und Deoxypyridinolin (DPYD)	18
1.3.2.2	Quervernetzte N-(NTx) und C-Telopeptide (CTx) des Typ I-Kollagens	19
1.4	Zielstellung	19
2.	Patienten und Methoden	20
2.1	Datenquellen	20
2.2	Patienten und Behandlungsmodus	20
2.3	Biochemische Marker – Bestimmungsmethoden	24
2.3.1	Osteocalcin im Serum	24
2.3.2	Alkalische Phosphatase im Serum	24
2.3.3	Kollagen Crosslinks PYD und DPYD im Urin	25
2.4	Statistische Auswertung	25

3.	Ergebnisse	26
3.1	Ibandronat - Entwicklung der Knochenmineraldichte	26
3.2	Etidronat - Entwicklung der Knochenmineraldichte	30
3.3	Ibandronat - Verlauf ausgewählter Knochenumbaumarker	32
3.3.1	Marker der Knochenformation	32
3.3.1.1	Osteocalcin	32
3.3.1.2	Alkalische Phosphatase	33
3.3.2	Marker der Knochenresorption	34
3.3.2.1	Pyridinolin	34
3.3.2.2	Deoxypyridinolin	35
3.4	Korrelationen zwischen der prozentualen Veränderung bestimmter Knochenumbaumarker nach sechs Monaten und der Knochendichte verschiedener Skelettareale nach zwei Jahren	36
3.5	Vergleich der Behandlungsgruppen bezüglich neuauftretener Frakturen unabhängig von Vorfrakturen	37
3.6	Vergleich der Frakturdaten bei Patienten mit vorbestehenden Frakturen	38
3.7	Nebenwirkungen	39
3.7.1	Ibandronat	39
3.7.2	Etidronat	39
3.8	Histomorphometrische Befunde der vertikalen Beckenkammbiopsie vor und nach Bisphosphonattherapie anhand von drei ausgewählten Fallbeispielen	40
4.	Diskussion	46
4.1	Aufbau der Studie und Methodik	46
4.2	Einfluß der Bisphosphonate Ibandronat und Etidronat auf Knochendichte und Frakturhäufigkeit bei Patienten mit Osteoporose	50
4.2.1	Frauen mit Osteoporose unter Ibandronat	50
4.2.2	Männer mit Osteoporose unter Ibandronat	52
4.2.3	Frauen und Männer mit Osteoporose unter Etidronat	56
4.3	Biochemische Marker des Knochenbaus bei Frauen und Männern mit Osteoporose unter Ibandronat	60
5.	Abkürzungsverzeichnis	65
6.	Literaturverzeichnis	66
7.	Anhang	80

7.1	Danksagung	80
7.2	Lebenslauf	81
7.3	Liste wissenschaftlicher Beiträge	82
7.4	Ehrenwörtliche Erklärung	83

Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Auswertung umfaßt die Daten von insgesamt 217 Patienten, welche in der rheumatologisch/osteologischen Fachambulanz der Klinik für Innere Medizin in Jena aufgrund einer klinisch und densitometrisch gesicherten Osteoporose behandelt wurden. An 81 mit Ibandronat (Bondronat[®]) und 136 mit Etidronat (Didronel[®]) über einen Zeitraum von bis zu drei Jahren behandelten Patienten wurde der Einfluß dieser beiden Bisphosphonate unterschiedlichen Typs auf die Entwicklung der Knochenmineraldichte und die Frakturinzidenz untersucht. Unterschiede in der Wirksamkeit des Alkylbisphosphonats Etidronat im Vergleich zu Ibandronat, einem potenten Aminobisphosphonat der neuen Generation, wurden anhand struktureller Besonderheiten beider Substanzen diskutiert. Ibandronat, welches derzeit nur im „off label use“ unter klinischen Bedingungen zur Therapie der Osteoporose Verwendung findet, bietet mit seiner außerordentlichen Potenz zur Hemmung des Knochenumbaus alternative Applikationsmöglichkeiten. Aufgrund des intravenösen und intermittierenden Therapieschemas kann eine verbesserte Compliance der Patienten und damit Effektivität der Behandlung erreicht werden. Dies ist besonders bei Patienten mit gastrointestinalen Nebenwirkungen unter den oral zu verabreichenden Präparaten der 1. Wahl, wozu Alendronat und Risedronat gehören, von Bedeutung. Zusätzlich wurde in dieser Arbeit der Verlauf von Knochenumbauparametern bei Patienten mit Osteoporose unter Ibandronattherapie ausgewertet. Zusammenhänge zwischen der kurzfristigen Veränderung der Knochenbauparameter OC, AP, PYD und DPYD nach sechsmonatiger und den gemessenen Knochendichtewerten nach fortgesetzter zweijähriger Ibandronattherapie konnten durch die Berechnung von Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman aufgezeigt werden. Klinisch relevante Nebenwirkungen im Patientengut wurden erfaßt und bewertet. Die Auswirkung der Behandlung auf histomorphometrische Befunde des Knochens wurde anhand von einzelnen Fallbeispielen dargestellt.

Frauen zeigten unter Ibandronat nach einjähriger Therapie an LWS und Trochanter einen Anstieg der BMD. Die mittlere BMD - Zunahme an der LWS betrug dabei 2,98 %, am Trochanter 3,26 %. Am Trochanter war die Dichtezunahme mit einem stetigen Anstieg des Mittelwertes über einen Dreijahreszeitraum nachweisbar, an der LWS hingegen nur über einen zweijährigen Zeitraum signifikant. Am Schenkelhals blieb die BMD über einen Dreijahreszeitraum konstant.

Etidronat erhöhte die BMD an der LWS bei Frauen nach einem Jahr um ca. 3 %, der Anstieg blieb über drei Jahre erhalten. Am Trochanter war ein leichter Anstieg zwischen 1 und 2 %

über den Beobachtungszeitraum nachweisbar. Am Schenkelhals sind bei den mit Etidronat behandelten Frauen keine signifikanten Veränderungen der BMD eingetreten.

Auch bei der Untergruppe der mit Ibandronat behandelten Männer stieg die Knochendichte an der LWS nach einem Jahr deutlich um ca. 6 %. Auch nach zwei und drei Jahren blieb sie mit ca. 8 % Gesamtzuwachs signifikant über dem anfänglichen Wert.

Am Trochanter wurde bei den Männern nach zweijähriger Ibandronattherapie ein Anstieg der BMD um rund 5 % verzeichnet, der im dritten Jahr erhalten blieb.

Eine am Schenkelhals unter einjähriger Therapie feststellbare Verminderung der Knochendichte bei den Männern wurde im weiteren Therapieverlauf wieder ausgeglichen. Möglicherweise steht zunächst eine Hemmung der periostalen Knochenbildung im Vordergrund, bevor die endostalen Effekte der Umbauhemmung unter Ibandronat, die in einem Knochendichteanstieg münden, zum Tragen kommen. Eine Reduktion der Steroidmedikation im Verlauf kommt als Ursache hierfür ebenfalls in Betracht, denn zahlreiche Patienten in der Ibandronatgruppe leiden unter einer ausgeprägten steroidinduzierten Osteoporose. Der Einfluß der Steroiddosis im Verlauf der Behandlung auf die Entwicklung der BMD wurde jedoch in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt.

Unter Etidronattherapie ist bei Männern nur an der LWS und nur nach dem ersten Behandlungsjahr ein signifikanter BMD - Anstieg zu verzeichnen.

Die Frakturinzidenz zeigte sich insgesamt unter Ibandronat geringer als unter Etidronat. Wobei die Ibandronatpatienten einem erhöhten Risiko bezüglich neuer Frakturen zuzuordnen waren (viele Patienten unter Steroidtherapie, niedrige initiale Knochendichte, mehr Begleiterkrankungen). Dies ist ein Hinweis auf eine therapeutische Überlegenheit des Ibandronat gegenüber Etidronat, resultierend aus der weitaus höheren antiresorptiven Potenz und der verbesserten Compliance durch i.v. Gabe. Ein erhöhtes Frakturrisiko in der Etidronatgruppe, welches sich mit einer besseren Mobilität und daher einem erhöhtem Sturzrisiko dieser Patienten erklären ließe, scheint als Ursache für diesen Befund weniger wahrscheinlich.

Als Zeichen der Knochenumbauhemmung unter Ibandronattherapie zeigt sich nach 6monatiger Therapie eine signifikante Abnahme der Knochenformationsmarker Osteocalcin und Alkalische Phosphatase, wie auch der Resorptionsmarker Pyridinolin und Deoxypyridinolin. Bei den Knochenbildungsmarkern ist der Rückgang gegenüber dem Ausgangsbefund bereits nach 3 Monaten signifikant. Die Alkalische Phosphatase bleibt über die gesamte Therapiedauer signifikant erniedrigt, wohingegen eine Abnahme der Resorptionsmarker nicht an jedem Kontrolltermin nachweisbar ist. Dieser Befund deutet auf

eine nur transitorische Unterdrückung der Resorption bei fortgesetzter Hemmung der Knochenformation unter der Intervalltherapie mit intravenösem Ibandronat. Der Zeitraum von 3 Monaten zwischen Applikation des Präparates und Bestimmung der Umbaumarke ist möglicherweise zu lang. Daneben ist die hohe statistische Schwankungsbreite und die relativ geringe Patientenzahl wohl auch eine Ursache für die nicht durchgängig nachweisbare Reduktion der Resorptionsmarker PYD und DPYD.

Als Prädiktoren der zukünftigen Knochendichte scheinen die betrachteten Knochenumbaumarker nur bedingt geeignet. Lediglich das Osteocalcin nach 6 Monaten zeigte eine signifikante aber nur schwache negative Korrelation zur BMD an der LWS nach zwei Jahren. Bei den Resorptionsmarkern war der Zusammenhang nur tendenziell nachweisbar.

Die Ergebnisse unserer Auswertung stimmen weitgehend mit den Resultaten aus anderen Studien überein und bestätigen die Effektivität der zyklischen intravenösen Ibandronattherapie, wenn als Erfolgskriterium ein Zuwachs bzw. eine Stabilisierung der Knochendichte an LWS, Trochanter bzw. Schenkelhals zugrunde gelegt werden.

Bei nur bedingter Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen deuten die Ergebnisse auf eine effektivere Prävention vertebraler und peripherer Frakturen unter intermittierender i. v.-Therapie mit 2 mg Ibandronat, als dies unter zyklischer oraler Therapie mit Etidronat der Fall ist. Unter Ibandronat sind außer leichten grippeartigen Symptomen bei 4 Patienten keine klinisch relevanten Nebenwirkungen aufgetreten, während die Etidronatbehandlung bei zwei Patienten wegen gastrointestinaler Beschwerden abgebrochen wurde. Die guten Behandlungsergebnisse, die geringen Nebenwirkungen bei verbesserter Bioverfügbarkeit und eine gute Compliance lassen die i.v. – Therapie mit Ibandronat als eine wertvolle Alternative zur oralen Bisphosphonatbehandlung erscheinen.

1. Einleitung

1.1 Osteoporose

1.1.1 Epidemiologie und sozioökonomischer Stellenwert

Die Osteoporose wird heute laut WHO als eine der zehn wichtigsten und als eine der teuersten Volkskrankheiten eingestuft (Bartl 2002). Allein in Deutschland geht man von ca. 5-7 Mio. Osteoporosepatienten aus (Scheidt-Nave et al. 1998, Bartl 2001). Frauen erkranken 4-5-mal häufiger als Männer, wobei Frakturen in einem wesentlich früheren Lebensabschnitt auftreten (Hadji et al. 2002). Es bestehen zusätzlich regionale Unterschiede, innerhalb Europas müssen v. a. skandinavische Frauen mit osteoporosebedingten Frakturen rechnen (Ismail et al. 2002, O'Neill et al. 1996). Aufgrund der demografischen Entwicklung in den Industriestaaten, mit steigender Lebenserwartung und zunehmendem Anteil der älteren Menschen in der Bevölkerung, wird die sozioökonomische Bedeutung der Osteoporose als häufigste chronische Erkrankung des Knochenstoffwechsels in den nächsten Jahren noch weiter zunehmen (Compston et al. 1998, Wasnich 1997, Raspe und Matthis 1998). Osteoporotische Frakturen bergen als Endpunkt der Erkrankung für die betroffenen meist älteren Patienten erhebliche gesundheitliche Konsequenzen bis hin zum Verlust der Alltagskompetenz und gesteigerter Mortalität. Einer von fünf Patienten stirbt nach einer Schweizer Untersuchung im ersten auf eine Schenkelhalsfraktur folgenden Jahr (Schürch et al. 1996). Nach einer Hochrechnung traten 1996 in Deutschland rund 130000 Schenkelhalsfrakturen auf (Pfeifer et al. 2001). Hierbei zeigen die altersspezifischen Inzidenzraten der Schenkelhalsfrakturen bei Männern jenseits des 50. Lebensjahres einen um etwa 15 Jahre verschobenen parallelen Verlauf zu derjenigen bei Frauen, wobei sich die Raten in den höchsten Altersgruppen zunehmend angleichen (Cöster et al. 1994, Riggs und Melton 1996). Das mit 70-80 % der Fälle absolute Überwiegen der Frauen ist durch deren höhere Lebenserwartung, mit entsprechend mehr Zeit zum Auftreten einer Fraktur begründet (Scheidt-Nave et al. 1998). Zumindest annäherungsweise lassen sich die Kosten für eine hüftgelenknahe Fraktur in Deutschland mit durchschnittlich 12500 Euro beziffern. Hochgerechnet bedeutet diese Zahl Ausgaben von ca. 1,25 Mrd. Euro nur für die Akutversorgung dieses Frakturtyps (Pientka und Friedrich 1999). Schwieriger sind Aussagen bezüglich der vertebrealen Knochenbrüche, da diese häufig schwer von normalen Variationen unterscheidbar sind und häufig symptomarm oft gar asymptomatisch verlaufen. Beruhend auf

Ergebnissen von Felsenberg et al. leiden in Deutschland etwa zwei Millionen Frauen und 800000 Männer unter den Folgen von osteoporotisch bedingten Wirbelkörperfrakturen (Pfeifer et al. 2001). Jährlich treten ca. 74000 neue vertebrale Frakturen hinzu. Das bedeutet, ungefähr alle 7 Minuten ereignet sich in Deutschland ein Wirbelbruch (EPOS 2002). Diese epidemiologischen und sozioökonomischen Daten unterstreichen, vor allem vor dem Hintergrund der gegenwärtigen gesundheitspolitischen Diskussion, die herausragende Bedeutung dieser Erkrankung aus medizinischer und gesundheitsökonomischer Sicht.

1.1.2 Pathophysiologie, Definition und Klassifikation der Osteoporose

Seit der Erstbeschreibung und Namensprägung der als Knochenschwund bekannten Krankheit durch Gustav Adolph Pommer (1851-1935) aus den Begriffen os (Knochen) und poros (Loch) ist die Definition des Begriffs Osteoporose bis heute einem sich an den neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen orientierendem Wandel unterworfen. Nachdem 1875 Viktor von Ebner den physiologischen Prozeß des ständigen Knochenabbaus durch Osteoklasten und des Knochenaufbaus durch Osteoblasten entdeckte, erkannte Pommer 1885, daß es sich bei der Osteoporose um einen mangelhaften Ersatz für den normalen Knochenabbau handelt und nicht um eine Entkalkung des Knochens wie bei der Osteomalazie (Gruber 1936, Bauer 1963). Noch bis vor wenigen Jahren wurde die Osteoporose etwas einseitig in erster Linie über die erniedrigte Knochenmasse mit gestörter Mikroarchitektur des Knochens definiert, welche für die vermehrte Knochenbrüchigkeit und ein erhöhtes Frakturrisiko ursächlich sind (Consensus development conference 1993). Doch zahlreiche jüngere Untersuchungen z.B. über die Knochengeometrie, genetische Faktoren und die Beobachtung, daß die durch eine antiresorptive bzw. osteoanabole Therapie bewirkte Frakturreduktion nicht proportional zum erreichten Gewinn an Knochenmasse ist, führten zu einer neuen Sichtweise bezüglich der Osteoporoseetiologie (Chesnut und Rosen 2001, Faulkner et al. 1994, Riggs et al. 1990, Ettinger et al. 1999). Es ist der umfassendere Begriff der Knochenfestigkeit, beeinflusst durch quantitative und qualitative Komponenten des Knochens, der nun der aktuellen Osteoporosedefinition zugrunde liegt. Die Osteoporose wird heute als eine durch eine verminderte Knochenfestigkeit charakterisierte Skeletterkrankung gesehen, die Personen für ein erhöhtes Frakturrisiko prädisponiert (Consensus development conference 2001). Quantitative Komponenten der Knochenfestigkeit sind z.B. die schiere Größe des Knochens, die Knochendichte (BMD) und seine Masse. Die Qualität wird u. a. bestimmt von seiner Makroarchitektur, d.h. der Knochengeometrie, den strukturellen Eigenschaften des Knochens,

z.B. Anzahl und Abstand der Quervernetzungen im trabekulären Knochen und vom Verhältnis der Knochenumbauvorgänge, der Knochenresorption und -formation zueinander. Hinzu treten die Materialeigenschaften des Knochens, wie Menge, Größe und Ausrichtung der Hydroxylapatitkristalle, Ausprägungsgrad von Mikrofrakturen und Quervernetzung des Kollagens (Chesnut und Rosen 2001). Die genaue Erfassung dieser mannigfaltigen Parameter, deren pathologische Veränderung letztlich in die osteoporotische Fraktur münden kann, bleibt trotz der Entwicklung zahlreicher neuer diagnostischer Verfahren, wie z.B. die dreidimensionale Auswertung von Knochenbiopsien durch μ CT oder die nichtinvasiven Verfahren der hochauflösenden Magnetresonanz hrMR und micromagnetischen Resonanz μ MR schwierig (Dempster et al. 2001, Mac Donald et al. 2000, Genant et al. 2000).

Nach wie vor gilt laut WHO die Festlegung, nach der eine Osteoporose vorliegt, wenn die Knochenmineraldichte (T-Score) gemessen mit der DXA, um 2,5 Standardabweichungen unter dem statistischen Mittelwert gesunder prämenopausaler Frauen liegt (Kanis 1994, Bartl 2001). Von manifester Osteoporose spricht man nach Eintritt einer Fraktur. Soweit sollte es heute, da eine Vielzahl potenter Medikamente zur Therapie der Osteoporose zur Verfügung stehen, nicht kommen, denn eine stattgehabte Fraktur gehört zu den wichtigsten Risikofaktoren für eine weitere Fraktur (Lindsay et al. 2001). Es gibt zahlreiche Ansätze zu Einteilung der Osteoporose. Nach dem Befallsmuster des Skeletts werden die selteneren lokalisierten Formen von der klassischen generalisierten bzw. systemischen Osteoporose unterschieden. Weitere Einteilungen beruhen auf Alter und Geschlecht der Betroffenen. Nach praktisch therapeutischen Erwägungen werden anhand densitometrischer und biochemischer Methoden „fast bone loser“ von „slow bone loser“-Patienten unterschieden. „fast loser“-Patienten sind definiert als Patienten, die mehr als 3 % spongiösen Knochen pro Jahr verlieren. Es sind besonders diese Patienten, die von einer antiresorptiven Therapie beispielsweise mit Bisphosphonaten, SERMS oder Calcitonin profitieren (Dambacher et al. 2001). Die Klassifikation nach der Ätiologie trennt die primären, idiopathischen Osteoporosen, worunter v. a. die postmenopausale und die Osteoporose des älteren Menschen verstanden werden, von den sekundären Formen, die mit 5 % der Osteoporosefälle rund 20 % der osteoporosebedingten Frakturen verursachen.

Die Untergruppen der sekundären Osteoporosen sind vielfältig. Es werden endokrine, hämatologisch/myelogene, onkologische, hepatisch/gastroenterologische und alimentäre von nephrologischen, rheumatologisch/immunologischen sowie kardiologisch/pulmonologischen und auch genetischen Ursachen unterschieden. Praktisch hervorzuheben sind die medikamentös/toxisch bedingten Osteoporosen wobei die Glukokortikoide und

unfraktionierten Heparine als Substanzgruppe besonders hervortreten (Bartl 2001, van Staa et al. 2002, Riess et al. 2001, Deuber HJ 1999). Zur Beurteilung der Dringlichkeit und Strategie einer Behandlung erfolgt im klinischen Alltag die Differenzierung nach dem Krankheitsschweregrad, wobei nach den Werten der Knochendichte und dem klinischen Bild, insbesondere dem Vorhandensein von Frakturen und deren Lokalisation zwischen vier Schweregraden unterschieden werden kann (Pollähne et al. 1996). Durch den sinnvollen Einsatz der heute zur Verfügung stehenden diagnostischen Möglichkeiten gelingt es, die betroffenen Patienten nach obigen Kriterien genauer zu differenzieren und einer entsprechenden Therapie zuzuführen.

1.1.3 Risikofaktoren und Diagnostik

Bereits Anamnese und klinische Untersuchung ermöglichen es, sekundäre Osteoporoseformen zu vermuten und sind somit wegweisend für die weitere Diagnostik. Die Erfassung von Risikofaktoren wie beispielsweise Immobilität, niedriges Körpergewicht, Östrogenmangel, Hypogonadismus, Calciummangel und Steroideinnahme gehört zu den wesentlichen Aufgaben bei Erstvorstellung. Es muß nach Begleiterkrankungen mit Einfluß auf den Knochenstoffwechsel, der familiären Häufung der Erkrankung sowie Nikotin- und Alkoholabusus gefragt werden, um das individuelle Osteoporoserisiko abzuschätzen (Kraenzlin 2002a). Akuter, aber auch chronischer Rückenschmerz in Zusammenhang mit einer Größenabnahme von mehr als 5 cm, das „Tannenbaumphänomen“ mit charakteristischen Hautfalten an Flanken und Rücken sowie der „osteoporotische Trommelbauch“ sind neben dem „Witwenbuckel“ und einer Verminderung des Rippenbogen - Beckenkamm Abstandes, mehr oder weniger spezifische klinische Zeichen der Erkrankung, die sich allerdings erst nach Sinterungen der Wirbelkörper manifestieren (Bartl 2001, Pollähne et al. 1996). Nur eine von vier vertebralen Frakturen wird jedoch klinisch erfaßt (Ensrud 1999). Das konventionelle Röntgen dient demgemäß hauptsächlich der Diagnostik frakturbedingter Deformierungen und erlaubt zusammen mit der Knochendichtemessung eine gute Einschätzung des Frakturrisikos (Ross et al. 1991). Für eine postmenopausale Frau verdoppelt bis verdreifacht sich beispielsweise das Frakturrisiko an Wirbelsäule bzw. Hüfte mit jeder Abnahme der Knochendichte um eine Standardabweichung im T-Score (Kroger et al. 1995). Das Röntgen kommt neben der gelegentlich erforderlichen Computer-, Magnetresonanztomografie und Knochenszintigrafie auch bei differentialdiagnostischen Fragestellungen zum Einsatz. Durch spezielle röntgenologisch-morphometrische

Auswertungsverfahren versucht man, die osteoporosebezogenen Deformationen von Knochenveränderungen anderer Genese, meist degenerativer Art, zu trennen (Gowin et al. 1996, Leidig-Bruckner et al. 2000, O'Neill et al. 1996).

Es existieren leider keine spezifischen paraklinischen Befunde zum Nachweis einer primären Osteoporose, ein normales paraklinisches Minimalprogramm, welches BSG, Elektrophorese, Blutbild inklusive Differentialblutbild, Calcium, Phosphat, Kreatinin, AP und GGT im Serum, sowie den Calciumspiegel und Proteinnachweis im Urin umfassen sollte, erhärtet in Synopsis mit den übrigen Befunden jedoch den Verdacht (Bartl 2001). Bei anamnestisch und klinisch vermuteter sekundärer Osteoporoseursache und Auffälligkeiten im Routinelabor erfolgt eine verdachtsbezogene erweiterte Labordiagnostik, z.B. TSH und fT4 zum Ausschluss einer Hyperthyreose, die 25(OH)-Vitamin-D und iPTH-Bestimmung bei Störungen der Calciumhomöostase oder die Klärung der hormonellen Situation bei Zyklusanomalien der Frau und bei der Osteoporose des Mannes (Kraenzlin 2002a, Pollähne et al. 1996). Die Bestimmung spezieller biochemischer Marker des Knochenumbaus erlaubt die Unterscheidung zwischen „high-“ und „low turnover“-Osteoporosen. Die Knochenumbaumarker ermöglichen die rasche Beurteilung des Ansprechens einer Therapie, der Krankheitsaktivität und der Compliance. Zusammen mit der Knochendichte ermöglichen sie noch vor dem Eintritt einer Fraktur eine Charakterisierung des Frakturrisikos. Patientinnen mit hohem Knochenumsatz und niedriger Knochendichte weisen ein wesentlich höheres Frakturrisiko auf als Frauen mit erniedrigter Knochendichte bei normalem Knochenumsatz (Garnero et al. 1996). Sowohl der Knochenumbau als auch die verwendeten Labormarker unterliegen jedoch erheblichen Schwankungen, so daß zur genaueren Beurteilung in der Regel eine Verlaufsbeurteilung erforderlich ist. Die Umbaumarker sollten nicht zuletzt aus Kostengründen nur verwendet werden, wenn andere Untersuchungen keine klaren Schlüsse zur Krankheitsbeurteilung zulassen (Seibel 2001, Bartl 2001).

Die Knochenbiopsie hat Ihre Bedeutung zur Vervollständigung des diagnostischen Arsenalen bei speziellen Fragestellungen und durch Ihre Anwendung in klinischen Studien. Mit Einführung der transiliakalen Biopsietechnik und die dadurch mögliche Gewinnung ausreichend breiter Biopsiezylinder wurde eine verbesserte histologische Beurteilung der trabekulären Mikroarchitektur möglich (Delling 1999). Eine histologische Untersuchung sollte insbesondere dann durchgeführt werden, wenn ungewöhnliche Osteoporose-Formen vorliegen, z.B. bei jungen Patienten. Sie kommt zum Einsatz, wenn die Osteoporosebehandlung im Ergebnis unerwartet verläuft und wenn es gilt, generalisierte Osteopathien auszuschließen. Eine führende Rolle spielt die Beckenkammbiopsie in der

differentialdiagnostischen Abgrenzung von Knochenerkrankungen und hämatologischen Prozessen. Im klinischen Alltag wird die Indikation meist zum sicheren Ausschluß einer Osteomalazie gestellt. Weitere wichtige histologisch erfaßbare Differentialdiagnosen sind der primäre Hyperparathyreoidismus, die systemische Mastozytose, maligne hämatologische Erkrankungen und Metastasen. Auch ein Morbus Paget, myeloproliferative Syndrome sowie entzündliche Knochenveränderungen und die renale Osteopathie sind mit Hilfe der Beckenkammbiopsie zu diagnostizieren. Durch moderne histologische Methoden, z.B. Methacrylateinbettung und Immunhistologie, ist eine genaue Beurteilung der Knochenarchitektur und eine Erfassung von Parametern des Knochenumbaus sowie der Mineralisation möglich. Die Knochenbiopsie vereinfacht somit die Abklärung sekundärer Osteoporosen und die Beurteilung von Architektur, Umbau, Qualität und Mineralisation des Knochens (Bartl 2001, Kanis 1995, Delling 1999).

Das derzeit populärste und ausgereifteste Verfahren zur nichtinvasiven Bestimmung der Knochenmineraldichte ist die DXA-Methode mit energiereicher Strahlung. Das Meßergebnis entspricht der Masse calciumhaltiger Kristalle pro Flächeneinheit und wird in g/cm^2 angegeben. Das Verfahren ist preiswert, schnell und ist mit einer sehr geringen Strahlenbelastung verbunden, die einem Zehntel bis Hundertstel einer normalen Röntgenaufnahme entspricht. Durch seine hohe Richtigkeit von 2-6 % und Präzision 1-3 % ist das Verfahren für Kontrollmessungen geeignet. Es ist die von der WHO anerkannte Standardmethode zu Diagnose der Osteoporose (Genant et al. 1999). Insbesondere bei älteren Menschen hat die Dichtemessung an der Hüfte einen hohen Vorhersagewert bezüglich des Hüftfrakturrisikos, wie in zahlreichen Studien nachgewiesen wurde (Marshall et al. 1996). Bei perimenopausalen Frauen mit niedrigem Risiko einer Hüftfraktur wird durch eine Dichtemessung im LWS-Bereich das generelle Frakturrisiko am besten widerspiegelt. Mit zunehmendem Alter werden die Messergebnisse der Wirbelsäule durch Osteoarthrose verfälscht (Masud et al. 1993, Jones et al. 1995). Ein anderer methodischer Ansatz zur Dichtemessung sind die akustischen Messverfahren mit Ultraschall, sie zeigten in einigen Studien im gewissen Umfang eine Korrelation mit der Knochenmineralsalzdichte und Eignung zur Abschätzung des Frakturrisikos (Hans et al. 1996, Waud et al. 1992).

1.1.4 Therapie

So vielfältig die Faktoren sind, die zur Entstehung der Osteoporose beitragen, so multimodal ist auch das Gesamtkonzept zur Therapie der Osteoporose. Sinnvollerweise sollte bereits im Kindes- und Jugendalter, durch ausreichende Calciumzufuhr von 1000-1500 mg pro Tag und körperliche Belastung sowie durch Vermeidung eines längeren Sexualhormondefizits bis zum Erreichen der Peak Bone Mass, eine Prävention betrieben werden (Pfeifer et al. 2001). Zum therapeutischen Spektrum gehören Hilfestellung bei der Krankheitsbewältigung, Schmerztherapie, Bewegungstherapie und Gymnastik, Sturzprophylaxe und Beratung zur knochenbewußten Ernährung. Die basistherapeutische Verordnung von Calcium und Vitamin D entspricht dem weltweit gültigen Standard, sie wird heute in allen randomisierten klinischen Studien sowohl in der Placebo- als auch in der Verumgruppe praktiziert (Bartl 2002, Ettinger et al. 1999, McClung et al. 2001, Black et al. 2000, Dawson-Hughes et al. 1997).

Die zur medikamentösen Therapie der Osteoporose verwendeten Präparate werden in zwei große Gruppen eingeteilt. Man unterscheidet die antiresorptiven Substanzen wie Bisphosphonate, Raloxifen, Calcitonin, Calcium, Vitamin-D-Metabolite, Statine, Östrogen/Gestagen und Tibolon von den osteoanabolen Substanzen, deren Vertreter Parathormon, Strontium, Fluoride und Anabolika sind. Die Auswahl des richtigen Medikamentes muss sich dabei an den Kriterien einer auf Evidenz basierenden Medizin orientieren. Im Falle der Osteoporose ist dies die Güte der Studie in Bezug auf die Senkung des Frakturrisikos. Man darf dabei jedoch nicht die Besonderheiten des jeweiligen Patienten außer Acht lassen, wie z.B. Geschlecht, individuelle Verträglichkeit, Compliance, Begleiterkrankungen und Komedikation (Pfeifer et al. 2001, Barlow et al. 2001). Problematisch sind hinsichtlich der Evidenz bestehende Studiendefizite bei Präparaten mit auslaufendem Patentschutz. Das gilt für eine Reihe von eingesetzten Pharmaka, insbesondere Fluoride, injizierbare Calcitonine und Vitamin-D-Metabolite. Bei diesen Medikamenten ist es aus „betriebswirtschaftlichen“ Gründen unwahrscheinlich, daß Sie in entsprechend umfangreichen und damit teuren randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien (RCT), seitens der Pharmahersteller noch getestet werden. Hier sind öffentlich finanzierte Studien gefordert, wenn diese preisgünstigen Präparate weiterhin verantwortungsvoll einsetzbar bleiben sollen (Bartl 2002).

Die beste Datenlage für einen konsistenten Nachweis der Frakturreduktion, in der Regel vertebraler Frakturen, wurde in mehreren großen Studien bzw. mindestens einer ausreichend großen Studie für die antiresorptiven Substanzen Alendronat, Risedronat und Raloxifen

erbracht (Black et al. 1996, Cummings et al. 1998, Pols et al. 1999, Liberman et al. 1995, Harris et al. 1999, Reginster et al. 2000, McClung et al. 2001, Ettinger et al. 1999). Seit einiger Zeit steht mit Teriparatid (Forsteo[®]), dem rekombinanten humanen Parathormon (1-34) erstmalig eine knochenaufbauende Substanz zur Osteoporosetherapie zur Verfügung, für die in RCTs eine Reduktion von vertebrealen und nichtvertebralen Frakturen sowie eine Erhöhung der Knochenmineraldichte nachgewiesen wurde. Die Substanz muß subcutan injiziert werden. Die Therapieeffekte sind dabei anderen Therapieoptionen in vergleichbaren Patientenkollektiven überlegen. (Neer et al. 2001, Body et al. 2002) Erst in jüngster Zeit kam, als weitere Alternative für eine medikamentöse Osteoporosetherapie, die Substanz Strontiumranelat (Protelos[®]) hinzu. Diese oral zu verabreichende Substanz hat sowohl osteoanabole als auch antiresorptive Eigenschaften und führt bei Frauen mit Osteoporose ebenfalls zu einer Reduktion vertebraler und nichtvertebraler Frakturen gegenüber Placebo (Reginster et al. 2003, Meunier 2003).

1.2 Bisphosphonate

1.2.1 Entwicklung, Verwendung und strukturelle Kennzeichen

Eine neue Ära der Behandlung von Knochenkrankheiten begann vor über 30 Jahren mit Untersuchungen der physikalisch-chemischen Wirkungen der Bisphosphonate auf Calciumphosphat durch Fleisch und Mitarbeiter. Sie stellten fest, daß Diphosphonate, wie sie damals noch bezeichnet wurden, die Bildung und Aggregation von Calciumpyrophosphatkristallen hemmen, sowie deren Auflösung verzögern und dies im Gegensatz zum Pyrophosphat auch bei oraler Verabreichung. Diese Effekte stehen mit der ausgeprägten Affinität dieser Substanzen zum Festphasen-Calciumphosphat in Verbindung, an dessen Oberfläche sie stark binden. Diese Bindungsaffinität ist Grundlage ihrer Anwendung als Skelettmarker in der Nuklearmedizin und für die selektive Anreicherung am Knochen bei der medikamentösen Verwendung (Fleisch et al. 1968, Fleisch et al. 1969, Jung et al. 1973, Fleisch et al. 1970). Die erstmalige Synthese von Bisphosphonaten gelang 1865 in Deutschland, sie wurden industriell hauptsächlich in der Textil-, Düngemittel- und Ölindustrie eingesetzt, unter anderem zur Verhinderung von Kesselsteinbildung (Fleisch 2002). Bisphosphonate sind gegenüber chemischer und enzymatischer Spaltung stabile Analogsubstanzen des physiologisch vorkommenden anorganischen Pyrophosphat, einem

endogenen Regulator der Knochenmineralisation (Russell et al. 1970). Im Gegensatz zur instabilen Phosphoanhydridbindung zweier Phosphatgruppen beim Pyrophosphat, einer P-O-P-Bindung, besitzen sie die chemisch wesentlich stabilere Phosphoetherbindung zweier Phosphonatgruppen zu einem zentralen (geminalen) Kohlenstoffatom mit der kennzeichnenden P-C-P-Struktur. Am geminalen Kohlenstoffatom können zwei weitere kovalente Seitenketten, die gewöhnlich als R^1 und R^2 bezeichnet werden, eine enorme Anzahl möglicher Strukturen bilden (Rogers et al. 2000) (siehe Abb. 1.1).

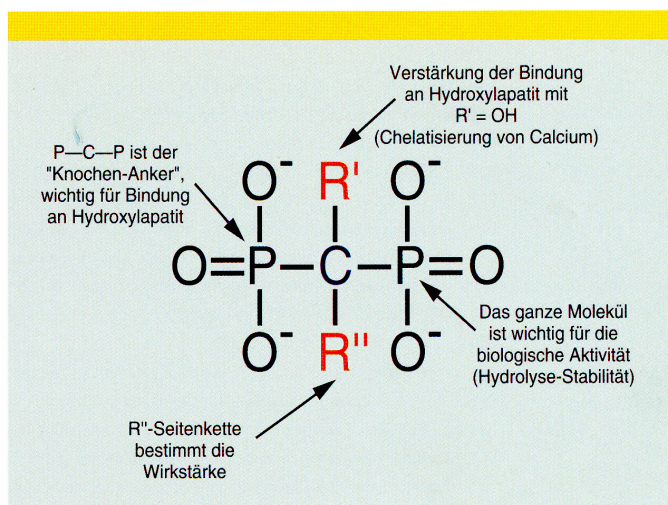


Abb. 1.1 Strukturelle Charakteristika von Bisphosphonaten und deren Funktion im Molekül (Fleisch 2001a)

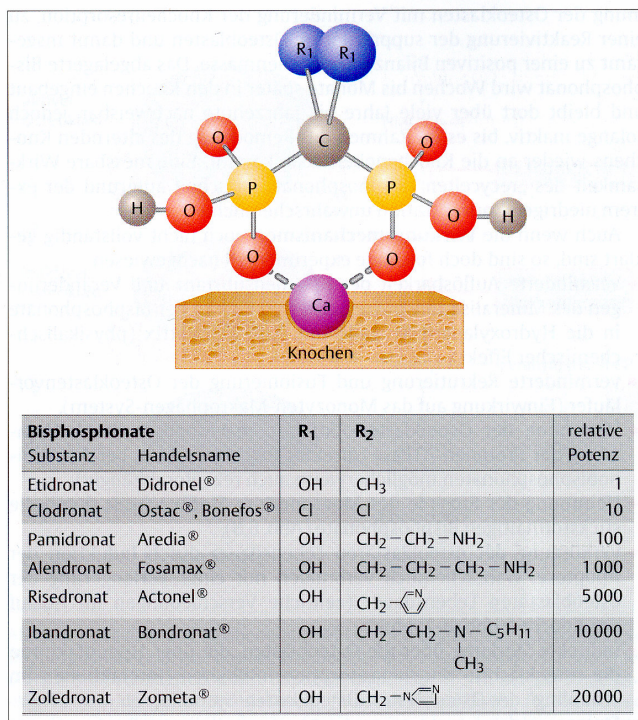


Abb. 1.2 Molekulare Struktur und relative Potenz klinisch verwendeter Bisphosphonate (Bartl 2001)

Abb. 6.4 Molekulare Struktur der Bisphosphonate und Auflistung der in der Klinik verwendeten Bisphosphonate. Die verschiedenen Bisphosphonate unterscheiden sich nur durch die beiden Liganden R_1 und R_2 . Während der P-C-P-Kopf hydrophil ist, zeigt zumindest eine der Seitenketten lipophile Eigenschaften – ein Grund für die eingeschränkte Membrandurchgängigkeit und Resorption der Bisphosphonate. Das Bisphosphonat-Molekül geht eine feste Verbindung mit den Kalziumatomen auf der Oberfläche des Knochens ein, bevorzugt in den Resorptionslakunen.

Entsprechend ihrer Eigenschaften als Inhibitoren der Calcifikation wurde zu Beginn mit einigem Erfolg versucht, Bisphosphonate zur Verhinderung einer heterotopen Calcifikation und Ossifikation einzusetzen, z.B. Etidronat bei Myositis Ossificans und bei Patienten nach Hüftgelenks-Operation. Hierzu waren jedoch sehr hohe Dosen erforderlich, die auch die normale Mineralisation beeinträchtigten (Bijvoet et al. 1995, Fleisch 1997). Ihre eigentliche klinische Bedeutung erlangten die Bisphosphonate nach dem experimentellen Nachweis der Fähigkeit zur Inhibierung der osteoklastenvermittelten Knochenresorption. Sie konnten bei Krankheiten eingesetzt werden, für die vorher oft keine effektive Behandlung existierte und bei denen eine exzessive Osteoklastenaktivität den wichtigsten pathogenetischen Mechanismus darstellt, wie z.B. bei metastatischen und osteolytischen Knochenerkrankungen, der malignen Hyperkalzämie und dem Morbus Paget (Berenson et al. 1996, Bijvoet et al. 1995, Delmas und Meunier 1997, Diel et al. 1998, Fleisch 1997, Ralston et al. 1989). Seit Ende der achtziger Jahre sind die Bisphosphonate ein Hauptpfeiler in der Therapie primärer und sekundärer Osteoporosen. Durch Modifikationen in der R²-Seitenkette gelang die Entwicklung von Substanzen deren antiresorptive Potenz bis zu 10000-mal stärker ist als die von Etidronat, ohne jedoch die Mineralisation ausgeprägter zu hemmen (Fleisch 2001a, Rogers et al. 2000, Russell und Rogers 1999) (siehe Abb. 1.2).

1.2.2 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Neben der in höheren Dosen beobachteten wahrscheinlich hauptsächlich physikalisch-chemisch bedingten Hemmung der Verkalkung bewirken die Bisphosphonate eine sehr wirksame Inhibition der Knochenzerstörung, die auf zellulären Vorgängen beruht, die jedoch im einzelnen noch nicht vollständig geklärt sind (Fleisch 2001b, Bartl 2001). Im wesentlichen werden diese über osteoklastäre Zellen vermittelt, aber auch indirekt über Osteoblasten. Es kommt zur Hemmung der Rekrutierung der Osteoklasten, ihrer Differenzierung und ihrer resorptiven Aktivität, die Adhäsion der Osteoklasten am Knochen wird behindert. Des Weiteren bewirken Bisphosphonate eine verkürzte Lebenszeit der Osteoklasten durch Induktion der Apoptose (Hughes et al. 1989, Loewik et al. 1988, Fleisch 1997, Vitte et al. 1996, Colucci et al. 1998).

Bisphosphonate reichern sich innerhalb des Knochens bevorzugt an Stellen mit osteoklastärer Aktivität an. Bedingt durch das saure Milieu innerhalb der osteoklastären Resorptionslakune werden sie dort verstärkt von der Knochenoberfläche freigesetzt und erreichen so eine hohe lokale Konzentration (Sato et al. 1991). Nach teilweiser intrazellulärer Aufnahme, wahrscheinlich durch endozytotische Prozesse, entfalten sie hier in Abhängigkeit von Ihrer

chemischen Struktur verschiedene Wirkmechanismen, die sich in Veränderungen des Zytoskeletts und Verlust des Bürstensaums bis hin zur Apoptose äußern (Rogers et al. 1994, Carano et al. 1990). Nach der molekularen Wirkungsweise lassen sich die Bisphosphonate in zwei wesentliche Gruppen mit struktureller Besonderheit einteilen. Die erste umfasst strukturell einfache, stickstofffreie, dem Pyrophosphat sehr ähnliche Substanzen. Hierzu gehören Etidronat und Clodronat. Aufgrund ihrer Ähnlichkeit mit dem Pyrophosphat können sie von der Typ-II-Aminoacyl-tRNA-Synthetase in die Phosphatketten ATP-haltiger Metabolite eingebaut werden. Diese sind danach nicht mehr enzymatisch abbaubar und führen zu Veränderungen in der Zellfunktion und zur Apoptose (Frith et al. 2001, Frith et al. 1997). Zur zweiten Gruppe gehören die stickstoffhaltigen, meist sehr hochwirksamen, sogenannten Aminobisphosphonate, z.B. Alendronat, Risedronat und Ibandronat. Aminobisphosphonate werden nicht metabolisiert, sondern besitzen die Eigenschaft, den Mevalonatstoffwechsel zu hemmen. Dieser Stoffwechselweg ist für die Cholesterolsynthese und die Synthese von Isoprenoid-Lipiden wie Farnesyl Diphosphat (FPP) und Geranylgeranyl Diphosphat (GGPP) verantwortlich (Amin et al. 1992, Rogers et al. 2000). Diese Substanzen wiederum sind für die posttranslationale Lipid Modifikation, die so genannte Prenylation, meist von kleinen G-Proteinen wie z.B. Rac, Rho, Rab und anderen nötig (Gibbs und Oliff 1997). Die prenylierten GTPasen sind wichtige Signalproteine, sie regulieren eine Vielzahl von funktionell wichtigen Zellprozessen, einschließlich der Kontrolle der Zellmorphologie, Ausbildung des Bürstensaums, Transport von Endosomen und Apoptose (Zhang und Casey 1996, Clark et al. 1998, Ridley und Hall 1992, Ridley et al. 1992, Zhang et al. 1995). Erst vor einigen Jahren wurde die Farnesylpyrophosphat-Synthase als das entscheidende durch Aminobisphosphonate gehemmte Enzym identifiziert, wobei v. a. der Mangel an Geranylgeranylpyrophosphat für die Effekte auf die Osteoklasten und damit die antiresorptive Wirkung verantwortlich gemacht wird (van Beek et al. 1999, Dunford et al. 2001). Die Enzymhemmung wird wahrscheinlich dadurch erreicht, daß die Aminobisphosphonate als Analoga von Isoprenoid Stoffwechselintermediaten an der Diphosphat-Bindungsstelle des Enzyms binden. Die Länge und Orientierung der stickstoffhaltigen Seitenkette beeinflusst hierbei die Interaktion des darin enthaltenen Stickstoffs mit Aminosäureresten im aktiven Zentrum des Enzyms. Dies ist eine wichtige Erklärung für den großen Einfluß den geringe Veränderungen in der Molekülstruktur auf die antiresorptive Potenz besitzen (Martin et al. 1999, van Beek et al. 1994, Rogers et al. 1995).

Weitere Wirkmechanismen sind die Hemmung von Protonenpumpen zur Ansäuerung der Resorptionslakunen, die verminderte Produktion von Prostaglandin E₂, von proteolytischen

Enzymen, Interleukin 1 und 6, sowie zahlreicher anderer Zytokine und die Steigerung der osteoblastären Kollagensynthese. Zusätzlich werden zeitliche Verschiebungen im Ablauf des Knochenumbauzyklus durch Verlängerung der osteoblastären Lebensdauer diskutiert (Rogers et al. 2000, Bartl 2001, Plotkin et al. 1999).

1.2.3 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ein typisches pharmakokinetisches Merkmal der Bisphosphonate ist die sehr geringe intestinale Resorption nach oraler Gabe, welche durch die Komplexbildung mit mehrwertigen Kationen wie z.B. Calcium und Magnesium während gleichzeitiger Nahrungsaufnahme oder die Einnahme von anderen Getränken außer calciumarmen Wasser noch weiter vermindert wird. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation beträgt nur zwischen 0,5-5 % und unterliegt einer großen interindividuellen Variabilität. Etwa 20-50 % der resorbierten Menge wird auf der Knochenoberfläche gespeichert, der Rest wird innerhalb eines Tages im Stuhl oder Urin unverändert ausgeschieden. Nach rascher initialer Serum-Clearance werden die Bisphosphonate kontinuierlich während des Knochenumbaus wieder freigesetzt, die Halbwertszeit im Knochen beträgt viele Jahre. Interaktionen mit anderen Arzneistoffen sind nicht bekannt. Bei oraler Applikation vermindern jedoch andere oral verabreichte Arzneimittel mit mehrwertigen Kationen wie Calciumpräparate oder Antacida die Resorption (Lin 1996, Nemeč und Schubert-Zsilavec 2001, Bartl 2001). Diese applikationsbezogenen Probleme könnten durch den Einsatz parenteraler Therapieformen wie z.B. die vierteljährliche Ibandronatinjektion oder gar die nur einmal im Jahr notwendige Gabe von Zoledronsäure umgangen werden. Derzeit sind solche Therapieoptionen jedoch nur im Rahmen der individuellen Therapiefreiheit möglich, da die Substanzen nur für die Therapie im Rahmen eines tumorosteolytischen Geschehens, die Behandlung des Morbus Paget und der malignen Hypercalcämie zugelassen sind und bisher keine Zulassung zur Osteoporosetherapie vorliegt. Eine Erleichterung für den Patienten stellt auch die Senkung der Einnahmefrequenz des oralen Präparates dar. Für Alendronat zeigten sich die einmal tägliche Gabe von 10 mg und die einmal wöchentliche Verabreichung von 70 mg als gleich wirksam (Schnitzer et al. 2000, Ravn 2002, Nemeč und Schubert-Zsilavec 2001, Minne et al. 2002). Auch für Risedronat wurde die Gleichwertigkeit einer einmal wöchentlichen Dosis von 35 mg gegenüber der täglichen Gabe von 5 mg nachgewiesen (Emkey 2004, Watts et al. 2003).

1.2.4 Nebenwirkungen und Toxizität

Bei genauer Einhaltung der Einnahmевorschriften sind Bisphosphonate gut verträglich, sie zeigen geringe und nur selten schwerwiegende Nebenwirkungen. Die bedeutendste Nebenwirkung ist sicherlich ein akutes Nierenversagen nach parenteraler Applikation in Zusammenhang mit einer zu schnellen oder zu konzentrierten Infusionslösung. Es wird durch Bildung unlöslicher Calcium-Bisphosphonat-Komplexe im Blut ausgelöst (Fleisch 1996). Hypocalcämische Veränderungen im Rahmen der Therapie hypercalcämischer Zustände können insbesondere in Verbindung mit forcierter Diurese auftreten. Unter hochdosierter Applikation niedrigpotenter Bisphosphonate wie Etidronat und Pamidronat wurde in Skelettarealen mit hohem Knochenumsatz eine Osteomalazie nachgewiesen (Adamson et al. 1993, Adami und Zamberlan 1996a). Bei den potenteren Präparaten der neueren Generation wie Alendronat und Risedronat ist die Mineralisationshemmung im Dosisbereich der effektiven Hemmung der Knochenresorption nicht relevant (Rodan et al. 1993, Harris et al. 1999). Gastrointestinale Beschwerden nach oraler Gabe wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall werden dosisabhängig bei 2-10 % der Patienten berichtet, sind aber in großen placebokontrollierten Studien gleich häufig unter Verum und Placebo (Bartl 2001, Pols et al. 1999, McClung et al. 2001). Nachdem bekannt wurde das auch die Verabreichungsfrequenz bei der Entwicklung gastrointestinaler Ereignisse eine Rolle spielt, erzielte man durch die Reduktion der Einnahmefrequenz bei gleicher Gesamtdosis eine Senkung der Nebenwirkungsrate, gleichzeitig hofft man auf eine verbesserte Compliance (Schnitzer et al. 2000, Bone et al. 2000). Speziell nach erstmaliger i.v. Gabe von Amino-Bisphosphonaten wie Ibandronat und Pamidronat ist eine Akute-Phase-Reaktion eine relativ häufig zu beobachtende Nebenwirkung. Sie zeigt sich an Temperaturerhöhung, Gliederschmerzen, Myalgien und Knochenschmerzen (Bartl 2001, Nemeč und Schubert-Zsilavec 2001). Eine Uveitis, Skleritis und Episkleritis trat vereinzelt bei Behandlung mit Pamidronat auf. Ganz selten sieht man allergische Hautreaktionen. Die verfügbaren tierexperimentellen und klinisch-epidemiologischen Daten ergeben bisher keinen Hinweis auf eine Kanzerogenität dieser Substanzen (Compston 1994). Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat im Deutschen Ärzteblatt vom August 2004 auf eine bisher weniger bekannte Nebenwirkung der Bisphosphonate hingewiesen. Es gibt Verdachtsmomente auf mögliche Osteonekrosen des Kiefers nach einer Langzeittherapie mit Bisphosphonaten. Ärzte die Bisphosphonate verordnen, sollten deshalb verstärkt auf diese UAW achten (Hrsg 2004).

1.2.5 Klinische Anwendung von Etidronat und Ibandronat

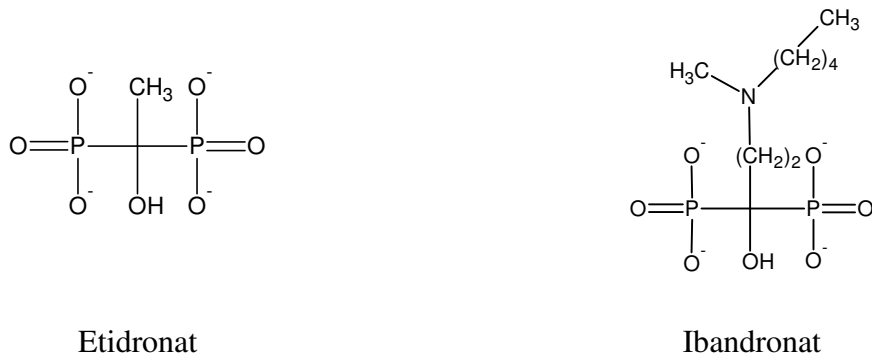


Abb. 1.3 Strukturformel von Etidronat und Ibandronat

Etidronat (Didronel-Kit, Procter & Gamble Pharmaceuticals, Weiterstadt) ist ein einfaches, preiswertes, dem anorganischen Pyrophosphat sehr ähnliches Alkylbisphosphonat der ersten Generation (siehe Abb. 1.3). Zunächst wurde es hauptsächlich zur Therapie des Morbus Paget verwendet (Kanis et al. 1981). Es war das erste Bisphosphonat das erfolgreich zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose eingesetzt wurde (Evans et al. 1993, Storm et al. 1990, Watts et al. 1990). Es wird allgemein gut toleriert, es gibt nur wenige Berichte über eine Beendigung der Therapie wegen gastrointestinaler Beschwerden. Bei bekannter Osteomalazie und frischen Frakturen ist es kontraindiziert. Die Behandlung erfolgt oral als zyklische Gabe, d.h. 400 mg/d über 14 Tage, gefolgt von mindestens 500 mg Calcium und 400 IE Vitamin D3 über 76 Tage als Basistherapie. Der Zyklus wird anschließend wiederholt. Die Nichteinhaltung des spezifischen Einnahmeschemas oraler Bisphosphonate, wozu die Einnahme nur mit Leitungswasser und das Verweilen in aufrechter Körperhaltung während einer anschließenden Nüchternphase gehören, ist sicherlich für eine Anzahl von Therapienonrespondern verantwortlich.

Auch zur Therapie der Osteoporose des Mannes unabhängig vom hormonalen Status haben sich die Bisphosphonate bewährt. Für Alendronat wurde die Effektivität in kontrollierten Studien nachgewiesen (Ringe et al. 2001, Orwoll et al. 2000a).

Ibandronat (Bondronat, Roche Registration Limited, Herfordshire, UK), ein potentes Aminobisphosphonat der dritten Generation wird bisher hauptsächlich zur Therapie der tumorinduzierten Hypercalcämie verwendet und ist zur Behandlung der sekundären Osteoporose im Rahmen hämatologischer Systemerkrankungen und bei diffuser Knochenmetastasierung solider Tumoren zugelassen (Body 2000, Gatti und Adami 1999)

(siehe Abb.1.3). Schon bei intravenösen Dosen von 0,6 mg zeigt sich eine Wirksamkeit bei der tumorinduzierten Hypercalcämie (Pechtersdorfer et al. 1996). Aufgrund guter Erfahrungen hierbei und der effektiven Knochenresorptionshemmung im Tiermodell wurde der Einsatz von Ibandronat zur Osteoporosetherapie ins Auge gefasst. Auch andere Präparate wurden wegen der bekannten Probleme im Sinne geringer intestinaler Resorption und gastrointestinaler Nebenwirkungen, die speziell bei den Aminobisphosphonaten auftreten, erfolgreich als intravenöse Infusion getestet (Passeri et al. 1991, Thiebaud et al. 1994). Die intravenöse Gabe in größerem Abstand, die beim Ibandronat als i.v.-Bolusgabe alle drei Monate möglich ist, sichert eine verbesserte Compliance und stellt besonders für ambulante Patienten eine interessante Behandlungsalternative dar. In einer der ersten vorliegenden kontrollierten klinischen Studien zur Osteoporosebehandlung an 125 postmenopausalen Frauen mit Ibandronat erreichte man nach 1 Jahr eine dosisabhängige Zunahme der BMD an LWS, Hüfte total und Trochanter. Es wurden i.v.-Dosen von 0,5 mg, 1 mg und 2 mg alle drei Monate getestet. Die höchste Dosis ergab einen Knochendichtezuwachs der LWS um 5,2 %, an der Hüfte gesamt um 2,9 % und am Trochanter um 4,2 %. Die gemessenen Knochenumbauparameter zeigten eine dosisabhängige Abnahme, die sich am ausgeprägtesten einen Monat nach der Injektion darstellte. Unerwünschte Ereignisse, v. a. gastrointestinale Beschwerden, waren weitgehend gleichmäßig über die Gruppen verteilt. Symptome wie Gliederschmerzen, Fieber und grippeähnliche Beschwerden traten jedoch in den Behandlungsgruppen etwas häufiger auf (Thiebaud et al. 1997). Inzwischen wurden Ergebnisse zur Senkung der Frakturrate aus einer Studie an über 2800 Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose vorgelegt. Die Patientinnen erhielten vierteljährliche Injektionen von 1mg Ibandronat. Im Vergleich zu den Kontrollen war eine 26 %ige Risikoreduktion bezüglich neuer vertebraler Frakturen nachweisbar. Infolge der suboptimalen Dosierung im Hinblick auf die Ergebnisse der Arbeit von Thiebaud wurde Signifikanz jedoch knapp verpasst (Recker et al. 2000).

1.3 Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels

Der Knochenumbau als natürlicher Prozess, dient der Erhaltung der Knochenfestigkeit, ermöglicht die Reparatur von Mikrofrakturen und ist essentiell für die Calciumhomöostase. Die Konzentration der von den Osteoblasten während des Remodellings gebildeten Zytokine, Wachstumsfaktoren und Peptide in der Zirkulation reflektiert die Rate der Knochenbildung. Zu den Markern der Knochenbildung gehören das Serum-Osteocalcin, die knochenspezifische

alkalische Phosphatase und das Prokollagen I Carboxyterminale Propeptid (PICP). Die von den Osteoklasten freigesetzten Knochenabbauprodukte werden ebenfalls ins Blut abgegeben und schließlich über die Niere ausgeschieden. Abbaumarker sind u. a. die Cross-link-Telopeptide des Typ-I-Kollagens und die Pyridinoline, welche in Blut oder Urin gemessen werden können und eine Abschätzung der Knochenabbaurate erlauben (Brown und Josse 2002). Die biochemischen Marker können eingeteilt werden nach ihrer Herkunft, z.B. Produkte der Knochenzellen, Moleküle der anorganischen und organischen Knochenmatrix, ihrer biochemischen Struktur, z.B. enzymatische Marker der Knochenzellen, Präkursoren oder Degradationsprodukte der kollagenen und nicht-kollagenen Knochenmatrix und nach der Funktion, z.B. Marker der Knochenformation oder –resorption oder Adhäsionsmoleküle (Woitge 2001).

Die biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels dienen klinisch als Surrogatparameter zur Abschätzung des Knochenumbaus in Blut und Urin. Ihre Anwendung beim einzelnen Patienten beruht auf dem Postulat, dass die Bilanz zwischen Knochenanbau und Knochenabbau bei einem hohen Knochenumbau negativ ist, was in der zweiten Lebenshälfte meistens zutrifft (Pfeilschifter und Kann 2002). Anders als lokalisierte Messungen des Knochenumbaus repräsentieren die systemischen biochemischen Marker die Umbauvorgänge im Gesamtskelett. Verschiedene Einflussfaktoren auf ihr individuelles Level wie Ernährung, Geschlecht, Alter, circadianer Rhythmus, Differenzen in der Körper- und Knochenmasse, physische und metabolische Aktivität, Nierenfunktion, Begleiterkrankungen und Medikamente müssen bei der Bewertung berücksichtigt werden (Calvo et al. 1996). Ein Anstieg der Knochenumbaumarker im Rahmen der Frakturheilung und der Resorptionsmarker nach Immobilisation sind ebenfalls bekannt, wodurch z.B. bei bettlägerigen Patienten nach Fraktur nur eingeschränkte Rückschlüsse bezüglich des Knochenumbaus möglich sind (Zerwekh et al. 1998, Ingle et al. 1999).

1.3.1 Marker der Knochenformation

1.3.1.1 Osteocalcin (OC)

Osteocalcin ist einer der wesentlichen Bestandteile der nicht-kollagenen Knochenmatrix (Gundberg et al. 1984). Das 5 kDa große Protein wird während der Mineralisationsphase von Osteoblasten in die extrazelluläre Matrix sezerniert (Lian und Friedman 1987). Es gilt als spezifischer Marker der Knochenformation und ist bei Erkrankungen erhöht, die mit einem erhöhtem Knochenumbau einhergehen (Brown et al. 1984, Power und Fottrell 1991). Die

genaue Funktion des Moleküls ist nicht bekannt (Woitge 2001). Die chemische Struktur läßt jedoch auf eine Interaktion mit Hydroxylapatit schließen. Eine Rolle bei der Regulation des Knochenumbaus und der Mineralisation des Knochens wird vermutet (Calvo et al. 1996). Osteocalcin ist relativ instabil und wird nach Eintritt in die Zirkulation rasch metabolisiert. Das Molekül kumuliert bei Nierenschädigung, der Serumspiegel folgt einem circadianem Rhythmus mit Tagesschwankungen bis 30 % (Nielsen 1994). Eine Vielzahl verschiedener Immunoassays zur Bestimmung der Serumkonzentration des Osteocalcins stehen heute zur Verfügung. Es bestehen deutliche Streuungen in den gemessenen Absolutwerten je nach verwendeter Methode und Labor. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass unterschiedliche Antikörper jeweils auch verschiedene Fragmente des Osteocalcins nachweisen können. Zur Lösung dieses Problems wurden zweiseitige Immunoassays entwickelt, die nur das intakte Osteocalcin nachweisen (Monaghan et al. 1993, Hosoda et al. 1992). Eine neue Generation von Assays basiert auf der Beobachtung, nach welcher das intakte Osteocalcin und das große N-terminale Fragment (1-43) den Hauptanteil der zirkulierenden Formen darstellen (Garnero et al. 1994). Bei Beschäftigung mit verschiedenen Osteocalcin-Assays sollte also die jeweils detektierte Molekülstruktur des Osteocalcinfragments bekannt sein (Calvo et al. 1996).

1.3.1.2 Alkalische Phosphatase (AP)

Die Alkalische Phosphatase ist ein ubiquitär im Körper vorkommendes Enzym, welches von einer Vielzahl von Geweben produziert wird. 95 % der Gesamtaktivität stammen aber aus Hepatozyten und Osteoblasten, wobei beide Zellarten beim Gesunden jeweils 50 % zur Gesamtaktivität beitragen (Pfeilschifter und Kann 2002, Moss 1992). Die Messung des knochenspezifischen Isoenzym gilt als hochspezifischer Parameter der osteoblastären Aktivität und damit der Knochenformation (van Strahlen et al. 1991). Es gibt große interindividuelle Unterschiede zwischen den gemessenen Werten, der Spiegel des einzelnen ändert sich über die Zeit jedoch nur gering (Calvo et al. 1996). Es besteht jedoch wie bei allen Markern eine Tagesrhythmik mit höheren Werten in der Nacht und niedrigeren Werten am Nachmittag und am Abend. Der Zeitpunkt der Probenentnahme sollte daher strikt und reproduzierbar festliegen (Pfeilschifter und Kann 2002).

1.3.1.3 Prokollagen - Extensionspeptide PICP und PINP

Die Prokollagen-Extensionspeptide PICP und PINP werden während der Kollagenreifung in der Knochenmatrix durch spezifische Enzyme vom carboxy- und aminoterminalen Ende des

Prokollagens-Typ-I abgespalten (Fessler et al. 1975). Einige der intakten terminalen Prokollagenfragmente werden vor der extracellulären Formation der Kollagenfibrillen in die Zirkulation freigesetzt und können mittels Immunoassays quantifiziert werden. Typ-I-Kollagen kommt neben dem Knochen auch in zahlreichen anderen Geweben vor, die beobachteten Tagesschwankungen sind größer als sie gewöhnlich bei anderen Markern der Knochenformation auftreten (Sgherzi et al. 1994). Bei Osteoporosepatienten zeigen die PICP-Werte nur eine geringe Korrelation ($r=0,4$) mit histomorphometrischen Indizes der Knochenformation. Im Gegensatz zu anderen Markern ließ sich keine Korrelation mit der Knochendichte finden (Hassager et al. 1991). Da der Abbau hauptsächlich über die Leber erfolgt, sind die Werte bei Lebererkrankungen erhöht (Smedsrod et al. 1990). PICP wird aufgrund seiner Molekülgröße nicht renal filtriert, deshalb sind die Serumspiegel unabhängig von der Nierenfunktion und es kann bei Nierenerkrankungen alternativ zum Osteocalcin zur Beurteilung der Knochenformation eingesetzt werden (Lopez Gavilanes et al. 1994, Mazzaferro et al. 1995).

1.3.2 Marker der Knochenresorption

Ihre besondere Bedeutung erlangten die Resorptionsmarker durch Studienergebnisse, die belegen, daß erhöhte Werte der Knochenabbaumarker mit einem erhöhtem Frakturrisiko einhergehen (Garnero et al. 1996, van Daele et al. 1996).

1.3.2.1 Pyridinolin (PYD) und Deoxypyridinolin (DPYD)

Die Hydroxypyridinium-Crosslinks Pyridinolin und Deoxypyridinolin und ihre Telopeptid-Derivate sind spezifische, der Quervernetzung dienende Komponenten des reifen Kollagens, die beim Abbau des Kollagens entstehen und als freie Crosslinks oder als mehr oder weniger große Peptidfragmente in Blut und Urin erscheinen. Die Messung des Gesamtpyridinolins erfolgt nach saurer Hydrolyse der Urinprobe mittels HPLC und umfaßt sowohl freie als auch die vor Spaltung peptidgebundenen Formen (Eyre et al. 1984, Black et al. 1989). PYD stammt zwar hauptsächlich aus der Knochenmatrix, kommt aber auch in anderen Geweben wie z.B. Knorpel und Gefäßen vor. Das DPYD ist dagegen hochspezifisch für den Knochen (Woitge 2001). Die Crosslinks-Derivate können mit verschiedenen chromatografischen und immunologischen Verfahren quantifiziert werden. Neben den etablierten Messmethoden im Urin ist heute auch die Bestimmung einiger dieser Verbindungen im Serum möglich (Woitge 2001).

1.3.2.2 Quervernetzte N - (NTx) und C - Telopeptide (CTx) des Typ I - Kollagens

Die peptidgebundenen Formen der Pyridinoline, die quervernetzten N- und C-Telopeptide des Typ I-Kollagens, zeigen im Urin einen größeren Anstieg bei postmenopausalen Frauen und einen stärkeren Abfall unter Bisphosphonat- und Östrogentherapie als die übrigen Marker der Knochenresorption (Garnero et al. 1995). Die Ergebnisse verschiedener Bestimmungsverfahren können jedoch wegen methodischer Unterschiede und differenter biologischer Herkunft der gemessenen Komponenten nur bedingt miteinander verglichen werden (Calvo et al. 1996).

1.4 Zielstellung

In dieser Arbeit werden die Substanzen Etidronat und Ibandronat als Vertreter eines der ersten und eines der modernsten Präparate zur Osteoporosebehandlung untersucht. Ibandronat ist derzeit noch nicht offiziell zur Osteoporosetherapie zugelassen und kommt als Off-Label-Use bei oraler Unverträglichkeit von Bisphosphonaten unter klinischen Bedingungen in der intravenösen Applikationsform zur Anwendung. Es werden Therapieeffekte im Hinblick auf die Entwicklung von Knochendichte, Knochenumbauparametern und Frakturrate unter einer bis zu dreijährigen Therapie bei Patienten mit primärer und sekundärer Osteoporose quantifiziert. Die Wirkung der Präparate in Abhängigkeit von ihrer chemischen Struktur wird anhand der Entwicklung von Knochendichte und Frakturrate diskutiert. Es wird eine Aussage bezüglich der Behandlungsergebnisse im weitgehend unausgewähltem Patientengut des klinischen Alltags getroffen. Auch Patienten mit osteologischer Vorbehandlung werden in die Auswertung einbezogen. Gleichzeitig wird beurteilt, inwieweit sich positive Effekte bei der Therapie der Osteoporose des Mannes mit genannten Präparaten erzielen lassen. Klinisch relevante Nebenwirkungen im Patientengut werden erfaßt und interpretiert. Für das Präparat Ibandronat wird zusätzlich der Verlauf von Parametern des Knochenbaus betrachtet. Die Auswirkung der Behandlung mit Bisphosphonaten auf histomorphometrische Befunde des Knochens wird für einige Patienten dokumentiert.

2. Patienten und Methoden

2.1 Datenquellen

In der vorliegenden Anwendungsbeobachtung wurden retrospektiv die Daten von Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von April 1996 bis Oktober 2002 in der rheumatologischen Fachambulanz der Klinik für Innere Medizin der FSU Jena im Fachbereich Rheumatologie/Osteologie aufgrund einer nach den WHO-Kriterien gesicherten Osteoporose mit Ibandronat oder Etidronat behandelt wurden. Aus den Patientenakten und der Knochendichtedatenbank des DXA-Gerätes (QDR 4500, Hologic, Waltham, MA) wurden die Werte der BMD (g/cm^2) zu Beginn und danach in jährlichem Abstand entnommen. Qualitätskontrollen mit Phantommessung und Kalibrierung des DXA-Gerätes wurden von den Mitarbeitern der Abteilung täglich durchgeführt. Folgende Laborparameter wurden im Verlauf initial, nach 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 36 Monaten anhand der Akten bei den mit Ibandronat behandelten Patienten erfasst: Osteocalcin (OC), Alkalische Phosphatase (AP). Die Bestimmung der Kollagen-Crosslinks Pyridinolin (PYD) und Deoxypyridinolin (DPYD) erfolgte aus bei -20°C eingefrorenen Urinproben. Die Daten wurden freundlicherweise durch das rheumatologische Forschungslabor zur Verfügung gestellt. Die Frakturauswertung erfolgte anhand klinischer und röntgenologischer Befunde in den Krankenblättern. Aus den Unterlagen wurde zunächst die Art der vorbestehenden Frakturen, die in vertebrale und periphere Frakturen eingeteilt wurden, ermittelt. Als Wirbelkörperfrakturen wurden Keil-, Fisch- und Plattwirbel aufgenommen, die als solche im Befund Erwähnung fanden. Anschließend wurde erfaßt, ob der jeweilige Patient im Untersuchungszeitraum frische Frakturen erlitten hat und welcher Art diese sind. Die in den Akten enthaltenen Röntgenbefunde wurden sämtlich von denselben auf dem Gebiet der Osteologie erfahrenen Radiologen erstellt. In die Auswertung der Daten wurde ein Zeitraum von ca. 3,5 Jahren nach Behandlungsbeginn einbezogen.

2.2 Patienten und Behandlungsmodus

Von den 217 ausgewerteten Patienten wurden 81 mit Ibandronat und 136 mit Etidronat behandelt. Ibandronat wurde in vierteljährlichem Abstand als 2 mg i.v.-Bolusinjektion

verabreicht. Diese Dosis hatte sich in vorausgehenden Studien als die wirksamste erwiesen (Thiebaud et al. 1997). Begleitend erhielt jeder Patient täglich mindestens 500 mg Calcium und 400 IE Vitamin D3. Etidronat (Didronel-Kit[®]) erhielten die Patienten als intermittierende Therapie, d.h. jeweils 14 Tage lang 400 mg Etidronat oral, gefolgt von mindestens 500 mg Calcium und 400 IE oralem Vitamin D3 an den darauffolgenden 76 Tagen als Basistherapie. Anschließend wurde der Zyklus wiederholt. Die tägliche Calciumaufnahme mit der Nahrung wurde nicht überwacht. In jeder Behandlungsgruppe befanden sich 18 Männer, das entspricht einem Anteil von 22 % der mit Ibandronat und 13 % der mit Etidronat therapierten Patienten. Die mit Ibandronat behandelten Männer waren wesentlich jünger als die in der gleichen Gruppe befindlichen Frauen. Es wurden auch Patienten in die Bewertung einbezogen, die innerhalb des Jahres vor Beginn der Behandlung mit Fluorpräparaten oder anderen Bisphosphonaten behandelt wurden, da dies den Verhältnissen in der Praxis entspricht. Ihre Anzahl ist aus untenstehender Tabelle mit den Daten zur Charakterisierung des Patientenkollektivs ersichtlich. Dort sind auch die demografischen Daten zu Beginn der Auswertung, die initialen Knochendichtewerte an Lendenwirbelsäule, Schenkelhals und Trochanter, sowie die Ausgangslaborwerte aufgelistet (siehe Tab.2.1).

Die mittlere initiale Knochendichte an Lendenwirbelsäule und Trochanter war bei mit Didronel[®] behandelten Patienten signifikant höher als bei den Ibandronatpatienten. Am Schenkelhals bestand ebenfalls eine tendenziell höhere Ausgangsknochendichte in der Etidronatgruppe. Mit Ibandronat wurden überwiegend Patienten mit sekundären Osteoporoseformen behandelt, die ein hohes Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen aufwiesen und schon einen ausgeprägten BMD-Verlust zeigten (siehe Tab.2.3).

Tab. 2.1 *Demographische Merkmale und Basisdaten der 217 ausgewerteten Patienten (Mittelwert ± Standardabweichung)*

		Ibandronat	Etidronat	
Geschlecht (F/M)	N	63/18	118/18	
Alter (Jahre)	gesamt	59,0 ± 13,3	63,2 ± 9,25	
	Frauen	62,0 ± 11,5	63,5 ± 8,85	
	Männer	50,3 ± 15,4	61,3 ± 11,6	
Body-Mass-Index		24,5 ± 3,8	25,41 ± 3,35	
Beobachtungsdauer/Patient (in Jahren)		2,76 ± 0,6	2,53 ± 0,75	
BMD (g/cm ²)	Frauen	LWS	0,712 ± 0,109	0,743 ± 0,102
		SH	0,612 ± 0,082	0,646 ± 0,076
		SHT	0,524 ± 0,097	0,577 ± 0,076

		Ibandronat	Etidronat
BMD (g/cm²)	Männer	LWS	0,689 ± 0,134
		SH	0,678 ± 0,097
		SHT	0,562 ± 0,089
Knochenumbaumarker	Frauen	OC (ng/ml)	6,10 ± 3,19
		AP (µM/l.s)	2,07 ± 0,85
		PYD (nM/mM Kreatinin)	64,41 ± 39,34
		DPYD (nM/mM Kreatinin)	15,38 ± 8,01
	Männer	OC (ng/ml)	5,87 ± 2,78
		AP (µM/l.s)	1,97 ± 0,60
		PYD (nM/mM Kreatinin)	52,17 ± 25,75
	DPYD (nM/mM Kreatinin)	14,47 ± 6,61	
Fluor (F/M)		9/3	36/4
andere Bisphosphonate (F/M)		18/4	26/3

Zu Beginn der Therapie waren bereits bei ca. 2/3 der Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine oder mehrere vertebrale und/oder periphere Frakturen aufgetreten. Der Anteil an Patienten mit vorbestehenden Frakturen ist bei beiden Geschlechtern ähnlich hoch. Mehr als ein Viertel der Patienten mit vorbestehenden Frakturen hatte bei Aufnahme in die Untersuchung bereits vertebrale und periphere Frakturen erlitten. (siehe Tab.2.2)

Tab. 2.2 *Frakturen in beiden Behandlungsgruppen vor Therapiebeginn*

		Ibandronat	Etidronat	
Pat. mit Frakturen	gesamt	53 (65%)	91 (67%)	
	Frauen		41 (65%)	79 (67%)
		vertebral	18 (29%)	24 (20%)
		peripher	11 (17%)	29 (25%)
		vertebral und peripher	12 (19%)	26 (22%)
	Männer		12 (67%)	12 (67%)
		vertebral	8 (44%)	7 (39%)
		peripher	1 (6%)	3 (17%)
		vertebral und peripher	3 (17%)	2 (11%)

Die beiden Patientenkollektive unterscheiden sich deutlich hinsichtlich der Osteoporoseformen und osteologisch relevanter Begleiterkrankungen. In der Ibandronatgruppe befand sich ein hoher Anteil von Patienten mit sekundärer Osteoporose, insbesondere die steroidinduzierte Form. In dieser Gruppe befanden sich hauptsächlich Patienten, die aufgrund einer rheumatologischen Systemerkrankung oder infolge eines Asthma bronchiale im Zeitraum bis zu ein Jahr vor Therapiebeginn eine Langzeitkortikosteroidtherapie mit mindestens 5 mg täglich erhalten hatten oder während der Bisphosphonatbehandlung mit Steroiden in dieser Dosis behandelt wurden. Die

Etidronatgruppe besteht v. a. aus Patienten mit primärer Osteoporose. Die Gruppe der als „Hyperthyreose u. a.“ gekennzeichneten Patienten beinhaltet Patienten mit anamnestisch bekannter Hyperthyreose, sowie eine Patientin mit Osteoporose nach Heparinlangzeittherapie und eine Patientin mit Osteoporose bei Rheumatoider Arthritis, jedoch ohne Behandlung mit Steroiden. Auf eine weitere Differenzierung der männlichen Osteoporose nach der Ätiologie wurde verzichtet (Tab.2.3).

Tab.2.3 Differentialdiagnose der Osteoporoseformen nach Bartel (Bartl 2001)

	Osteoporoseform		Ibandronat	Etidronat
Frauen	primär	postmenopausal	19 (23%)	79 (58%)
	sekundär	steroidinduziert	37 (46%)	9 (7%)
		Malassimilation	7 (9%)	3 (2%)
		Hyperthyreose u. a.		27 (20%)
Männer		18 (22%)	18 (13%)	

Die verschiedenen Erkrankungen, die der Steroidtherapie bei den mit Ibandronat behandelten Frauen zugrunde lagen, sind im Diagramm (Abb. 2.1) dargestellt.

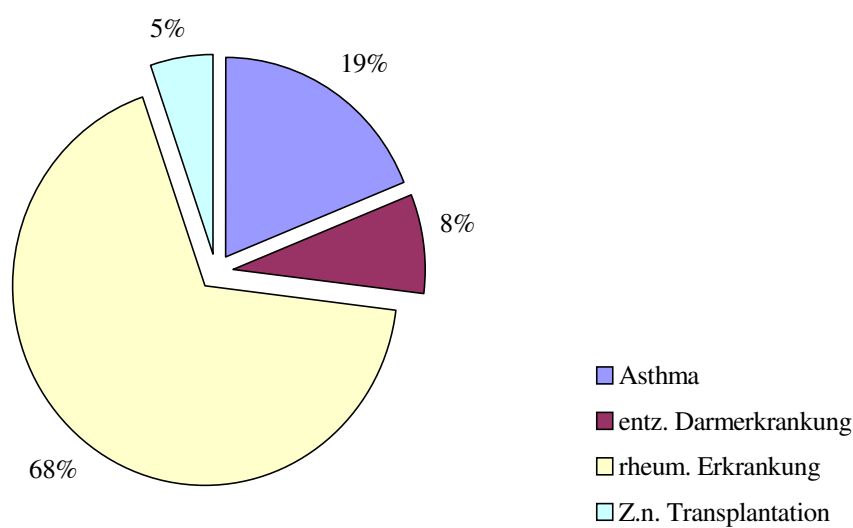


Abb. 2.1 mit Ibandronat behandelte Frauen unter Steroidtherapie - prozentualer Anteil zugrundeliegender Erkrankungen

Von der Auswertung ausgeschlossen wurden Patienten, die während der Behandlung an der Begleiterkrankung verstarben, oder bei denen während der Therapie ein Tumor des Skelettsystems diagnostiziert wurde. Patienten mit pathologisch erhöhten Kreatininwerten wurden nicht mit einbezogen, um eine Beeinflussung der Laborwerte der renal eliminierten Knochenumbaumarker zu vermeiden. Bei fünf Frauen und einem Mann wurde die Ibandronattherapie wegen Anstiegs der Knochendichte in den Osteopeniebereich nach ein oder zwei Jahren vorzeitig beendet. In der Ibandronatkohorte betrug die mittlere Beobachtungszeit rund 2,75 Jahre pro Person, 72 Patienten wurden mindestens 2 Jahre behandelt. Unter den Personen der Etidronatgruppe erhielten 112 eine mindestens zweijährige Therapie, die mittlere Beobachtungsdauer lag bei 2,54 Jahren. Wegen weiterer Abnahme der Knochendichte unter der Therapie wurde die Behandlung mit Etidronat bei 8 Frauen nach einem bzw. zwei Jahren beendet.

2.3 Biochemische Marker - Bestimmungsmethoden

Die Bewertung der biochemischen Marker erfolgte für Patienten unter Ibandronattherapie zu folgenden Zeitpunkten: initial, nach 3 und nach 6 Monaten, danach alle 6 Monate während der Beobachtungsdauer. Die Werte repräsentieren die residualen Effekte jeweils 3 Monate nach Verabreichung einer Injektion. Die Entnahme der Serum- und Urinproben erfolgte am Morgen.

2.3.1 Osteocalcin (OC) im Serum

Die Serumosteocalcinbestimmung erfolgte mittels eines kompetitiven Lumineszenzimmunoassays (BRAHMS Diagnostica GmbH, Henningsdorf) mit einem Referenzbereich zwischen 4 und 12 ng/ml. Die Intra- und Interassay - Variationskoeffizienten lagen bei 2,4-8,2 % gegenüber 6,5-14,3 %. Die funktionelle Sensitivität des Tests lag bei 2,9 ng/ml.

2.3.2 Alkalischen Phosphatase (AP) im Serum

Die Serum gesamt AP wurde im Rahmen des klinischen Labor Routineprogramms mit einer kinetischen Methode der Firma Beckham (München) bestimmt.

Der Referenzbereich liegt zwischen 1,0 und 2,85 $\mu\text{M/l.s.}$

2.3.3 Kollagen Crosslinks PYD und DPYD im Urin

Die Quantifizierung der Crosslinks PYD und DPYD im Urin erfolgte durch HPLC (Hochdruckflüssigchromatographie) im rheumatologischen Forschungslabor der Klinik für Innere Medizin in Jena nach einer modifizierten HPLC-Methode (Hein et al. 1997) nach James (James und Crowley 1993) und Collwell (Collwell et al. 1993). Die PYD- und DPYD-Konzentration im Urin wird als Verhältnis zwischen PYD- bzw. DPYD- und der Kreatininkonzentration im Urin angegeben und als nM Crosslink/mM Kreatin dargestellt. Der Referenzbereich für PYD beträgt zwischen 30 und 50 nM/mM Kreatinin, der von DPYD zwischen 6,5 und 13,5 nM/mM Kreatinin. Die Sensitivität liegt bei 25 fM für PYD und 56 fM für DPYD.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS[®] 11.0 für Windows. Die Prüfung der Knochendichte- und Labormesswerte ergab Verträglichkeit mit Normalverteilung. Die initialen Knochendichtewerte an LWS, Trochanter und Schenkelhals in beiden Gruppen wurden mit dem t-Test für unabhängige Stichproben verglichen.

Die Veränderungen der Mittelwerte der Knochendichte an Lendenwirbelsäule, Schenkelhals und Trochanter sowie der Labordaten gegenüber dem Ausgangswert im Verlauf der Behandlung wurden mit dem t-Test für gepaarte Stichproben auf Signifikanz getestet. Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den Laborwerten nach 6 Monaten und der erreichten Knochendichte im LWS-Bereich nach 24 Monaten wurden die Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet. Die Inzidenz von peripheren und vertebralem Frakturen wurde ermittelt, indem die Anzahl der Patienten, die eine solche Fraktur erlitten, durch die Anzahl Patientenjahre über die gesamte Beobachtungsdauer dieser Studie dividiert wurde. Das Ziel war die Zahl der Patienten mit einer Fraktur und nicht die Gesamtzahl der Frakturen zu ermitteln, da multiple Frakturen eines Patienten nicht als unabhängige Ereignisse betrachtet werden können (Windeler und Lange 1995).

3. Ergebnisse

3.1 Ibandronat – Entwicklung der Knochenmineraldichte

Die Abbildung (Abb. 3.1) zeigt die mittleren prozentualen Veränderungen der Knochendichtewerte gegenüber dem Ausgangswert bei den mit Ibandronat behandelten Patienten im Bereich der Lendenwirbelkörper 1-4, des Trochanter und des Schenkelhalses im Verlauf des dreijährigen Behandlungszeitraumes.

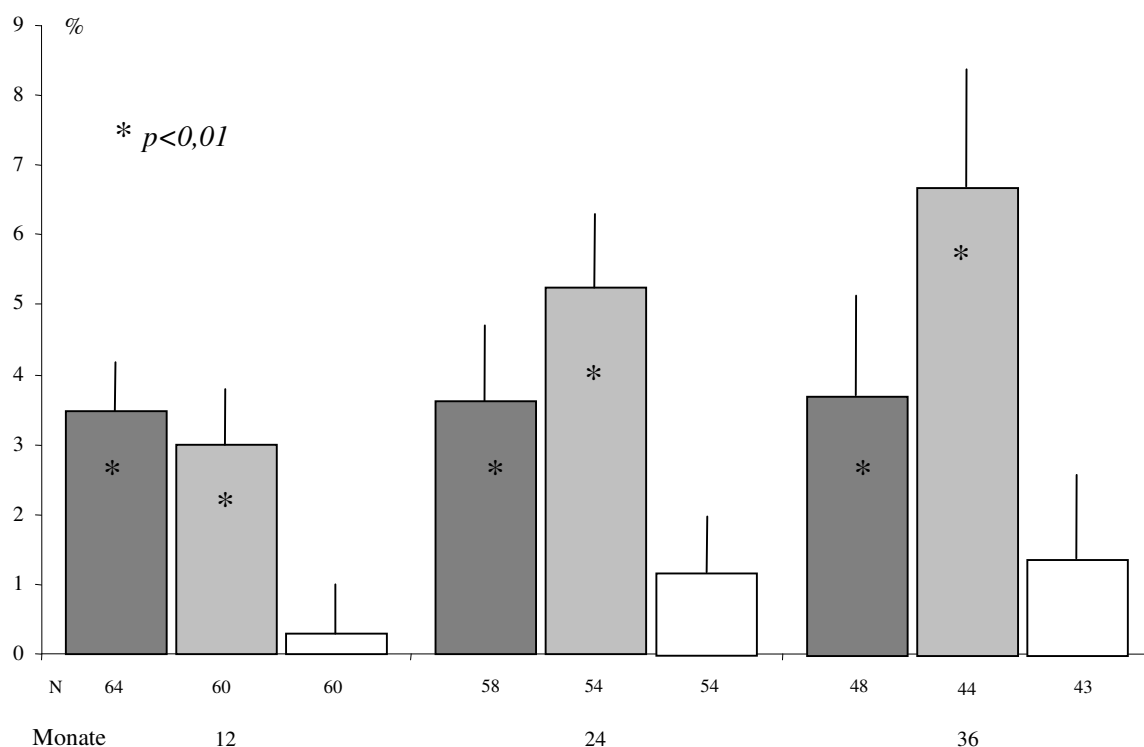


Abb. 3.1 Männer und Frauen mit Osteoporose; Prozentuale Veränderung der Mittelwerte der BMD an LWS (dunkelgrau), Trochanter (hellgrau) und Schenkelhals (weiß) im Verlauf einer dreijährigen Therapie mit Ibandronat; die senkrechten Striche geben den Standardfehler des jeweiligen Wertes an, die Sternchen bezeichnen Signifikanz ($p < 0,01$); N= Anzahl der Patienten

Der Anstieg im Bereich der LWS ist bereits nach einjähriger Therapie signifikant (3,5 %; $p < 0,01$; 95 % Konfidenzintervall 2,0 bis 4,9 %). Der Zuwachs an Knochendichte im ersten Jahr bleibt auch im zweiten und dritten Behandlungsjahr weitgehend erhalten, die weitere leichte Zunahme in dieser Zeit ist nicht signifikant. Im Bereich des Trochanter dagegen ist nach einem Jahr ein Dichteanstieg von 3 % ($p < 0,01$; 95 % Konfidenzintervall 1,4 bis 4,6 %)

nachweisbar. Im darauffolgenden Behandlungsjahr erhöht sich die BMD weiter bis auf 5,2 % gegenüber den anfänglich gemessenen Werten ($p < 0,01$; 95 % Konfidenzintervall 3,2 bis 7,3 %). Eine weitere tendenzielle Steigerung auf 6,7 % ($p < 0,01$; 95 % Konfidenzintervall 3,3 bis 10 %) sieht man im dritten Jahr der Therapie. Am Schenkelhals wird anhand der gepoolten Daten aller Patienten unter Ibandronat zu keinem Zeitpunkt der Beobachtung eine signifikante Änderung der Knochendichte gefunden.

Betrachtet man den Knochendichteverlauf unter Ibandronat gesondert für jedes Geschlecht, so wird bei den Frauen an der LWS nach einem Behandlungsjahr ein Dichteanstieg von 2,7 % ($p < 0,01$; 95 % Konfidenzintervall 1,4 bis 3,95 %) signifikant. Nach zwei Behandlungsjahren liegt der mittlere Knochendichtezuwachs gegenüber dem Ausgangswert in dieser Region noch bei 2,4 % ($p < 0,05$; 95% Konfidenzintervall 0,4 bis 4,4 %). Bei den über einen Dreijahreszeitraum ausgewerteten Frauen läßt sich nach dem dritten Jahr der Behandlung keine signifikante Veränderung gegenüber der initialen Knochendichte der LWS nachweisen. Auch im Bereich des Trochanters steigt die Knochendichte bereits nach einem Jahr Therapie signifikant um 3,3 % ($p < 0,01$; 95 % Konfidenzintervall 1,2 bis 5,3 %). Der mittlere prozentuale Anstieg liegt nach zwei Jahren bei 5,5 % ($p < 0,01$; 2,8 bis 8,2 %) gegenüber 7,6 % ($p < 0,01$; 2,7 bis 12,5 %) nach drei Jahren. Die mittleren Knochendichten nach zwei und drei Jahren unterscheiden sich jedoch nicht signifikant von den nach einem Jahr erreichten Werten. Die Knochendichteänderung im Schenkelhalsbereich wird zu keinem Zeitpunkt signifikant gegenüber dem Ausgangswert (siehe Abb. 3.2).

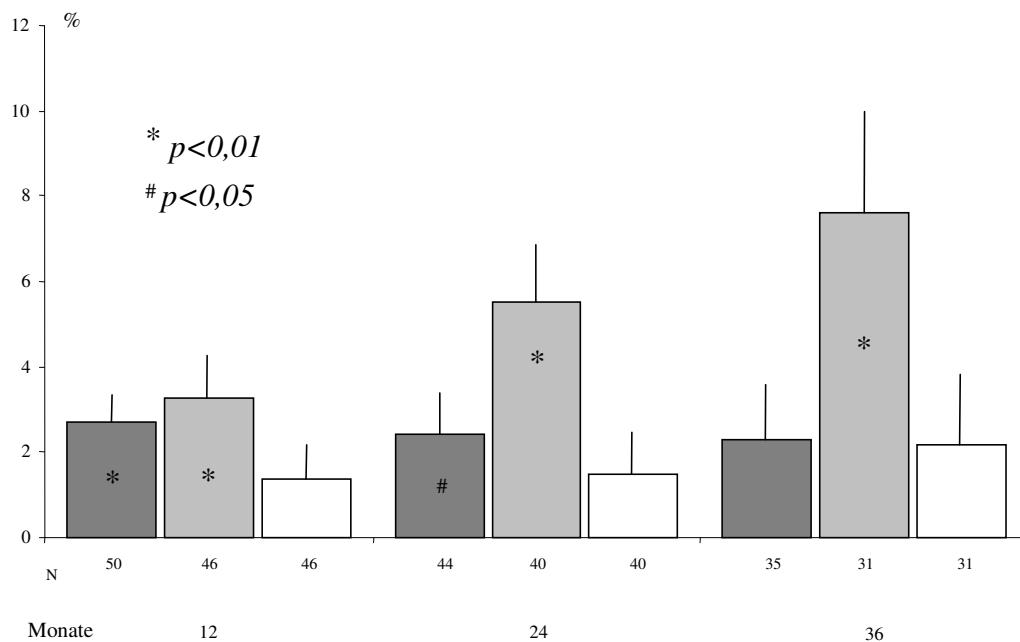


Abb. 3.2 Frauen mit Osteoporose; Prozentuale Veränderung der Mittelwerte der BMD an LWS (dunkelgrau), Trochanter (hellgrau) und Schenkelhals (weiß) im Verlauf der dreijährigen Therapie mit Ibandronat; die senkrechten Striche geben den Standardfehler des jeweiligen Wertes an; N =Anzahl

Bei den Männern unter Ibandronat beträgt der mittlere Knochendichtezuwachs im LWS - Bereich nach einem Jahr 6,3 % ($p < 0,01$; 1,45 bis 11,2 %). Auch im zweiten und dritten Behandlungsjahr läßt sich eine signifikante BMD- Zunahme an der Lendenwirbelsäule um 8,16 % ($p < 0,01$; 1,7 bis 14,6 %) bzw. 8,2 % ($p < 0,05$; 0 bis 14,6 %) gegenüber den Werten zu Beginn nachweisen. Im Trochanterbereich wurde ab dem zweiten Behandlungsjahr ein signifikanter Dichteanstieg gegenüber dem Ausgangsbefund ermittelt. Es wurden Zuwächse um 4,7 % ($p < 0,05$; 1,5 bis 8 %) bzw. 5,2 % ($p < 0,01$; 2,5 bis 8 %) für das zweite bzw. dritte Behandlungsjahr errechnet. Bei den mit Ibandronat behandelten Männern kommt es am Schenkelhals im ersten Behandlungsjahr trotz der Therapie zu einer signifikanten Dichtereduktion um -3,3 % ($p < 0,05$; -5,8 bis -0,8 %). Dieser anfängliche Knochendichteverlust am Schenkelhals wird jedoch im weiteren Verlauf der Therapie wieder ausgeglichen. Nach dreijähriger Therapie fand sich wie bei den Frauen eine gegenüber dem Ausgangswert unveränderte Knochendichte im Schenkelhalsbereich (Abb. 3.3).

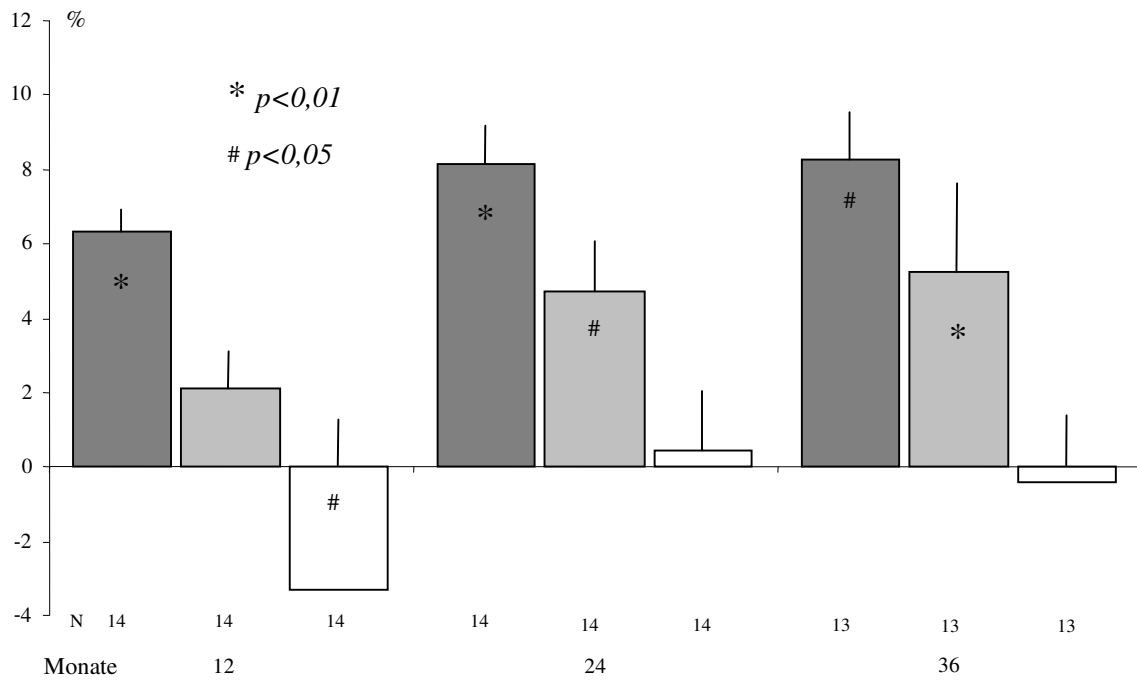


Abb. 3.3 Männer mit Osteoporose; Prozentuale Veränderung der Mittelwerte der BMD an LWS (dunkelgrau), Trochanter (hellgrau) und Schenkelhals (weiß) im Verlauf der dreijährigen Therapie mit Ibandronat; die senkrechten Striche geben den Standardfehler des jeweiligen Wertes an; N =Anzahl

3.2 Etidronat – Entwicklung der Knochenmineraldichte

An der LWS beträgt der mittlere Dichteanstieg der mit Etidronat behandelten Frauen nach einem Jahr 3,3 % ($p < 0,01$; 2,2 bis 4,3 %). Der Dichteanstieg bleibt unter weiterer zweijähriger Therapie erhalten. Der Zuwachs auf 3,65 % ($p < 0,01$; 2,4 bis 4,9 %) bzw. 3,8 % ($p < 0,05$; 2 bis 5,5 %) im zweiten und dritten Behandlungsjahr unterscheidet sich jedoch nicht signifikant von dem nach einem Jahr erreichten Wert.

Ein moderater jedoch signifikanter Anstieg der Mineraldichte wird auch für den Trochanterbereich bereits nach einjähriger Behandlungszeit nachweisbar. Die Knochendichte steigt hier im Mittel um 1,2 % ($p < 0,01$; 0,5 bis 1,9 %). Im zweiten Behandlungsjahr bleibt sie mit 1,3 % ($p < 0,01$; 0,3 bis 2,3 %) nachweislich oberhalb der initial gemessenen Werte. Auch bei den drei Jahre lang behandelten Frauen, liegt die Knochendichte am Trochanter nach dieser Zeit um durchschnittlich 1,5 % ($p < 0,05$; 0,15 bis 2,8 %) oberhalb des Ausgangswertes. Im Schenkelhalsbereich ist unter Etidronat zu keinem der Auswertungszeitpunkte eine signifikante Änderung der mittleren Knochenmineraldichte feststellbar (Abb. 3.4).

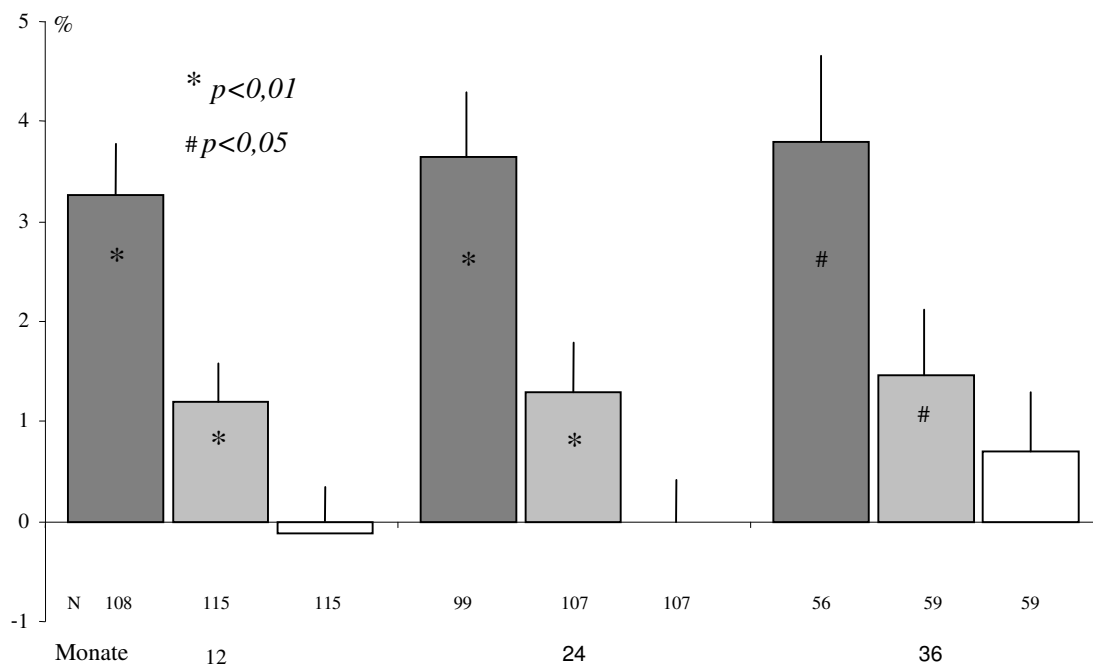


Abb. 3.4 Frauen mit Osteoporose; Prozentuale Veränderung der Mittelwerte der BMD an LWS (dunkelgrau), Trochanter (hellgrau) und Schenkelhals (weiß) im Verlauf einer dreijährigen Therapie mit Etidronat; die senkrechten Striche geben den Standardfehler des jeweiligen Wertes an; N = Anzahl

Bei den mit Etidronat behandelten Männern ist nur der Dichteanstieg von 1,8 % (0,13 bis 3,4 %) an der LWS nach einjähriger Therapie signifikant. Im weiteren Verlauf der Therapie sind in der relativ kleinen untersuchten männlichen Kohorte unter Etidronat keine weiteren statistisch belegbaren Änderungen der BMD eingetreten (Abb. 3.5).

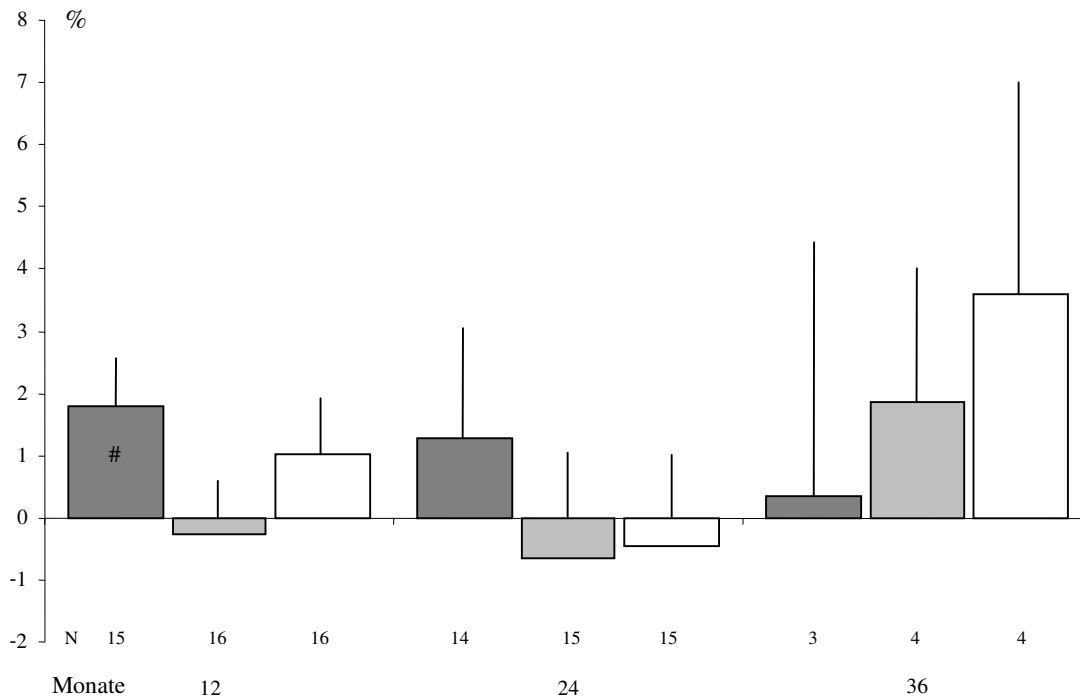


Abb. 3.5 Männer mit Osteoporose; Prozentuale Veränderung der Mittelwerte der BMD an LWS (dunkelgrau), Trochanter (hellgrau) und Schenkelhals (weiß) im Verlauf der dreijährigen Therapie mit Etidronat; die senkrechten Striche geben den Standardfehler des jeweiligen Wertes an; N =Anzahl

3.3 Ibandronat – Verlauf ausgewählter Knochenumbaumarker

Für die Betrachtung der Veränderungen des Knochenbaus unter Ibandronattherapie wurden die gepoolten Daten von Männern und Frauen ausgewertet. Die Gruppe der Männer war zu klein für eine gesonderte Auswertung. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte in Form von Boxplots. Die grafische Darstellung in Form der Angabe des Mittelwerts \pm Standardabweichung erschien nicht sinnvoll, da infolge der teilweise recht hohen Wertestreuung eine Verzerrung dieses Lagemaßes erfolgt. Die grafische Darstellung der Daten mittels Boxplots gibt einen guten Überblick über die Verteilung der Werte.

3.3.1 Marker der Knochenformation

3.3.1.1 Osteocalcin (OC)

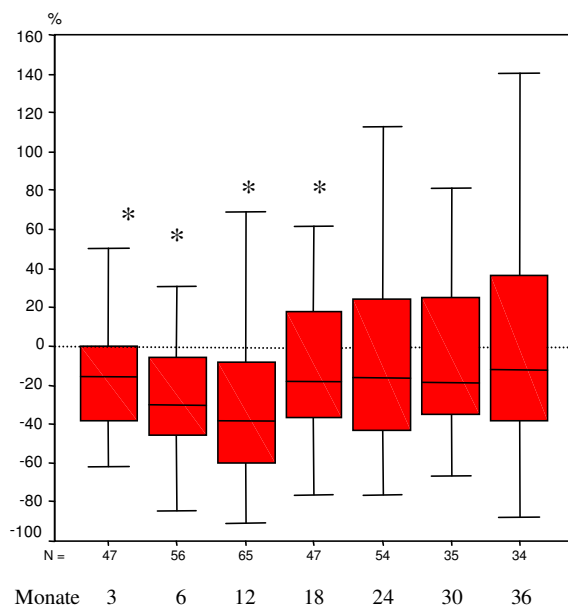


Abb.3.6 Prozentuale Änderung des Osteocalcins gegenüber dem Ausgangswert im Verlauf als Boxplot; die Box entspricht dem Bereich der Werte zwischen 25 %- und 75 %-Perzentil; der schwarze Strich in der Box entspricht dem Median; die vertikalen Striche mit Querbalken entsprechen den größten bzw. kleinsten Werten; Ausreißer und extreme Werte sind nicht dargestellt; N = Anzahl

Wie aus der Abbildung (Abb. 3.6) hervorgeht, führt Ibandronat innerhalb der ersten 18 Monate der Behandlung zu einer signifikanten Senkung des Osteocalcins. Im weiteren Verlauf der Behandlung bleibt der Median der Abweichungen vom Ausgangswert deutlich negativ. Die Mittelwerte unterscheiden sich dann jedoch nicht mehr signifikant von den gemessenen Ausgangswerten. Die größte Abnahme gegenüber dem Initialwert liegt bei -99 % nach 3 Monaten. Der maximale Anstieg beträgt 543 % nach 30 Monaten (nicht dargestellt).

3.3.1.2 Alkalische Phosphatase (AP)

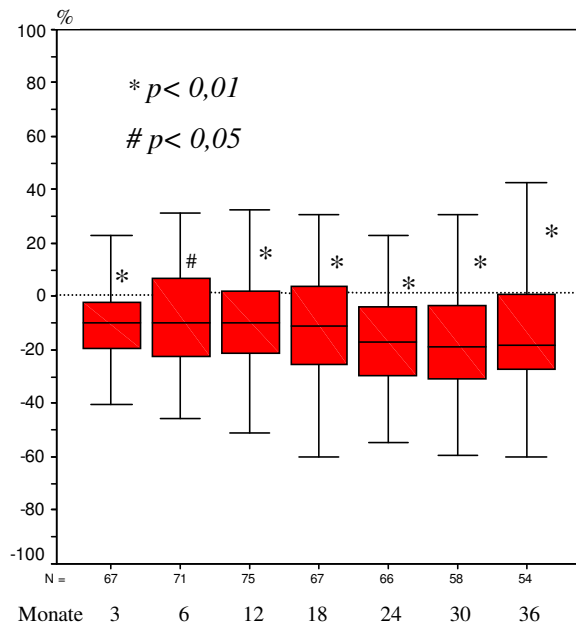


Abb. 3.7 Prozentuale Änderung der AP gegenüber dem Ausgangswert im Verlauf als Boxplot; die Box entspricht dem Bereich der Werte zwischen 50%- und 75%- Perzentil; der schwarze Strich in der Box entspricht dem Median; die vertikalen Striche mit Querbalken entsprechen den größten bzw. kleinsten Werten; Ausreißer und extreme Werte sind nicht dargestellt; N = Anzahl

Die Mittelwerte der Alkalischen Phosphatase sind ebenso wie das Osteocalcin unter der Ibandronattherapie rückläufig. Im Gegensatz zum Osteocalcin bleibt die Abnahme des Markers über die gesamte Therapiedauer signifikant. Nach drei Monaten ist bei der Hälfte der Stichprobe ein Rückgang um 10 % oder mehr zu verzeichnen. Der Median bleibt bis zum 18. Monat relativ konstant bei -10 %. Nach 24 Monaten kommt es zu einem weiterem Rückgang des Zentralwerts auf -17%. Nach 30 bzw. 36 Monaten beträgt der Median -19 % bzw. -18 % vom Ausgangswert.

Der Maximalwert der Abnahme der (AP) wird mit -60 % nach 36 Monaten gemessen. Der höchste Anstieg gegenüber dem Ausgangswert ist mit 130 % ebenfalls nach 36 Monaten zu finden (Abb. 3.7).

3.3.2 Marker der Knochenresorption

3.3.2.1 Pyridinolin (PYD)

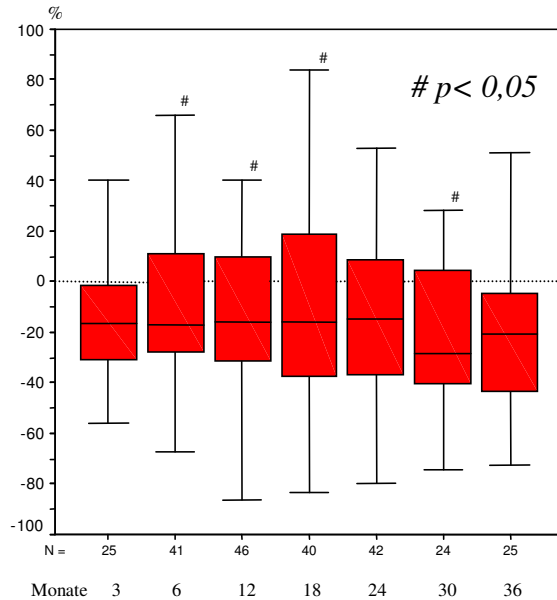


Abb. 3.8 Prozentuale Änderung des Pyridinolins gegenüber dem Ausgangswert im Verlauf als Boxplot; die Box entspricht dem Bereich der Werte zwischen 50%- und 75%-Perzentil; der schwarze Strich in der Box entspricht dem Median; die vertikalen Striche mit Querbalken entsprechen den größten bzw. kleinsten Werten; Ausreißer und Extremwerte sind nicht dargestellt; N = Anzahl

Der Zentralwert der Änderung des Pyridinolins zeigt drei Monate nach der ersten Injektion einen Rückgang der Pyridinolinkonzentration im Urin um mindestens -16 % bei der Hälfte der Patienten unter Ibandronattherapie (Abb. 3.8). Nach 6, 12 und 18 Monaten unterscheiden sich die Mittelwerte des Pyridinolins signifikant vom Ausgangswert. Der Median der Werte liegt in diesem Zeitraum weiterhin in der Größenordnung von -16 %. Nach 30 Monaten ist der Unterschied gegenüber dem gemessenen Ausgangswert wiederum signifikant, wobei der Zentralwert der über diesen Zeitraum behandelten Patienten nochmals deutlich sinkt. Er liegt nach 30 Monaten bei -28 %. Nach 24 Monaten beträgt der Median der Abweichungen -14 % und -21 % nach 36 Monaten. Die Mittelwerte zeigen dies nur tendenziell ($p < 0,08$ bzw. $p < 0,07$). Die maximal ermittelte Abnahme des Pyridinolins gegenüber dem Ausgangswert beträgt -86 % nach 12 Monaten. Die maximale Zunahme gegenüber dem Basiswert wurde mit 790 % nach 36 Monaten beobachtet (nicht dargestellt).

3.3.2.2 Deoxyipyridinolin (DPYD)

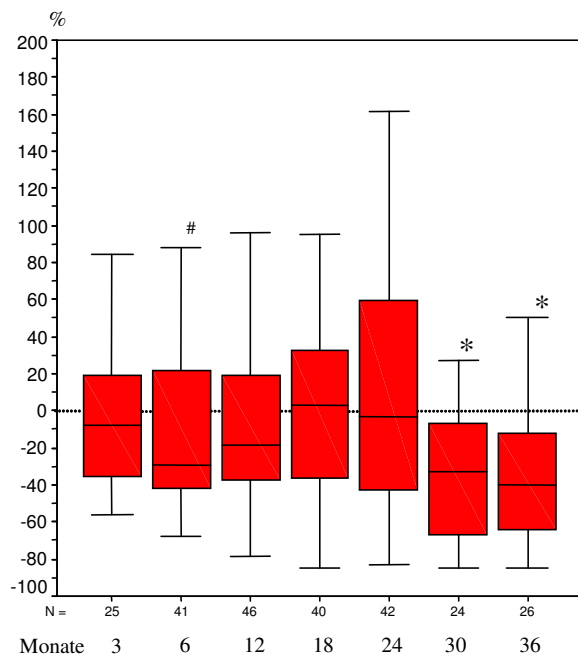


Abb. 3.9 Prozentuale Änderung des Deoxyipyridinolins gegenüber dem Ausgangswert im Verlauf als Boxplot; die Box entspricht dem Bereich der Werte zwischen 50%- und 75%- Perzentil; der schwarze Strich in der Box entspricht dem Median; die vertikalen Striche mit Querbalken entsprechen den größten bzw. kleinsten Werten; Ausreißer und Extremwerte sind nicht dargestellt; N = Anzahl

Beim Deoxyipyridinolin ist nach 6monatiger Therapie eine signifikante Abnahme nachweisbar (Abb. 3.9). Der Median der prozentualen Abnahme beträgt dann -29 %. Nach 18 Monaten ist bei der Hälfte der Patienten jedoch ein Anstieg des Deoxyipyridinolins um 3 % oder mehr zu verzeichnen. Im statistischen Vergleich gegenüber den Ausgangswerten ist dieser Anstieg jedoch nicht signifikant. Auch nach 3, 12 und 24 Monaten gibt es keine signifikanten Abweichungen gegenüber den initial gemessenen Werten. Die korrespondierenden Zentralwerte der Abweichungen betragen nach 3 Monaten -8 %, nach 12 Monaten -18 % und nach 24 Monaten -4 %. Nach 30 und 36 Monaten zeigt sich wieder eine signifikante Reduktion des Knochenabbaumarkers im Vergleich mit den zu Beginn gemessenen Werten. Der Median der Veränderungen liegt nach 30 und 36 Monaten bei -33 % bzw. -41 %. Der Maximalwert der Reduktion des Markers wurde nach 18 Monaten mit -85 % erfaßt. Die maximal beobachtete Zunahme des Deoxyipyridinolins beträgt 268 % nach zweijähriger Therapie (nicht dargestellt).

3.4 Korrelationen zwischen der prozentualen Veränderung bestimmter Knochenbaumarker nach 6 Monaten und der Knochendichte verschiedener Skelettareale nach 2 Jahren

In einer weiteren Fragestellung sollte geklärt werden, ob es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der kurzfristigen laborchemischen Änderung der Knochenbaumarker nach Therapieeinleitung und der späteren Dichteentwicklung gibt. Hierfür wurden die Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman Rho berechnet. Die Laborwerte nach 6 Monaten wurden mit der Knochendichteveränderung der einzelnen Skelettareale nach 2 Jahren in Beziehung gesetzt. Wie aus der Tabelle (Tab. 3.1) ersichtlich, besteht eine schwache negative Korrelation zwischen der Änderung des Osteocalcinwertes nach sechs Monaten und der Änderung der Knochenmineraldichte an Lendenwirbelsäule und Schenkelhals nach zwei Jahren. (LWS: $r = -0,32$; $p = 0,019$ / Schenkelhals: $r = -0,28$; $p = 0,036$). Auch die Entwicklung der Marker der Knochenresorption PYD und DPYD nach sechs Monaten ist tendenziell schwach negativ mit der Knochendichte nach zwei Jahren korreliert. Dies gilt allerdings nur für die Dichteänderung im Bereich der LWS. Für PYD beträgt der Korrelationskoeffizient $r = -0,29$ ($p = 0,069$). Für DPYD liegt der Korrelationskoeffizient in der gleichen Größenordnung $r = -0,29$ ($p = 0,072$). Anhand der vorliegenden Daten konnte keine Korrelation zwischen der Änderung der Alkalischen Phosphatase und der Knochenmineraldichte nach 2 Jahren gefunden werden.

Tab. 3.1 Korrelationen zwischen der mittleren Änderung ausgewählter Knochenbaumarker nach 6 Monaten und der Knochendichte an verschiedenen Skelettlokalisationen nach 2 Jahren, (signifikante Werte wurden hervorgehoben)

		Knochendichteänderung nach 2 Jahren		
		LWS	Schenkelhals	Trochanter
Änderung der Marker in % nach 6 Monaten	OC	r = -0,32	r = -0,28	r = -0,14
		p = 0,019	p = 0,036	p = 0,195
	APH	r = 0,160	r = -0,050	r = -0,038
		p = 0,141	p = 0,376	p = 0,399
	PYD	r = -0,29	r = 0,00	r = -0,06
		p = 0,069	p = 0,499	p = 0,390
	DPYD	r = -0,29	r = -0,15	r = -0,07
		p = 0,072	p = 0,243	p = 0,371

3.5 Vergleich der Behandlungsgruppen bezüglich neuauftretener Frakturen unabhängig von Vorfrakturen

Rund 15 %, also insgesamt 12, der mit Ibandronat behandelten Patienten haben während der Gesamtbeobachtungszeit von 223,75 Jahren neue Frakturen erlitten. Das entspricht einer Gesamtfrakturinzidenz von 5,36 pro 100 Patientenjahre. Periphere Frakturen sind mit 7,41 % am häufigsten aufgetreten, gefolgt von Wirbelkörperfrakturen bei 4,94 % der Patienten. Bei 2,47 % der Patienten unter Ibandronat haben sich im Beobachtungszeitraum sowohl vertebrale als auch periphere Frakturen ereignet. Die Inzidenz von Patienten mit peripheren Frakturen liegt unter Ibandronat demnach bei 2,7 pro 100 Patientenjahre. Während Wirbelkörperbrüche mit einer Häufigkeit von 1,8 pro 100 Patientenjahre aufgetreten sind. Die Inzidenz von Patienten die Frakturen beiden Typs erlitten haben, beträgt 0,9 pro 100 Patientenjahre.

Eine etwas höhere Frakturhäufigkeit wurde für die Patienten in der Etidronatgruppe ermittelt. Während einer Gesamtbeobachtungszeit von 344 Jahren mußten in dieser Gruppe bei 23 Patienten frische Frakturen festgestellt werden was einem Anteil von knapp 17 % entspricht. Die Gesamtfrakturinzidenz pro 100 Patientenjahre lag damit bei 6,69. Vor allem periphere Frakturen waren bei Patienten unter Etidronat häufiger. Immerhin 11 % der Patienten hatten

trotz Therapie eine solche Fraktur zu erdulden. Vertebrale Frakturen sind unter Etidronat bei 5,9 % der Patienten aufgetreten. Die Frakturinzidenz beträgt somit für die peripheren Frakturen 4,36 pro 100 Patientenjahre gegenüber 2,32 pro 100 Patientenjahre für Wirbelkörperbrüche (siehe auch Tab. 3.2).

Tab. 3.2 Anzahl der Patienten mit Frakturen im Behandlungszeitraum

	ohne / mit Vorfrakturen; (%-gesamt)	
	Ibandronat, n = 81	Etidronat, n =136
vertebrale Frakturen	1 / 3; (4,94 %)	0 / 8; (5,88 %)
periphere Frakturen	1 / 5; (7,41 %)	4 / 11; (11,03 %)
beide Frakturtypen	0 / 2; (2,47 %)	-----
gesamt	2 / 10; (14,82 %)	4 / 19; (16,91 %)

3.6 Vergleich der Frakturdaten bei Patienten mit vorbestehenden Frakturen

Bei rund 19 %, d.h. insgesamt 10 der 53 Patienten mit vorbestehender Fraktur unter Ibandronattherapie, sind in der Behandlungszeit von 118 Jahren frische Frakturen aufgetreten. Die Gesamtfrakturinzidenz liegt bei 8,47 pro 100 Patientenjahre. Die Inzidenz der peripheren Frakturen ist mit 4,23 pro 100 Beobachtungsjahre höher als die Rate vertebraler Frakturen mit 2,54 pro 100 Patientenjahre. In dieser Untergruppe gibt es zwei Patienten, bei denen im Behandlungsverlauf sowohl periphere als auch vertebrale Frakturen aufgetreten sind. Dies entspricht einer Inzidenz von 1,7 pro 100 Patientenjahre.

Demgegenüber waren 91 Etidronatpatienten in die Untersuchung eingeschlossen, die bereits zu Beginn der Behandlung eine Fraktur erlitten hatten. Die Beobachtungszeit dieser Patienten umfaßte insgesamt einen Zeitraum von 214 Jahren. Während dieser Zeitspanne sind bei insgesamt 19 Patienten Frakturen neu aufgetreten. Damit haben rund 21 % der Patienten mit vorbestehenden Frakturen unter der Etidronatbehandlung im Beobachtungszeitraum weitere Frakturen erlitten. Dies entspricht einer Frakturinzidenz von 8,88 pro 100 Patientenjahre. Periphere Frakturen sind auch in dieser Gruppe mit 5,14 pro 100 Patientenjahre am häufigsten anzutreffen. Vertebrale Frakturen sind mit 3,74 pro 100 Patientenjahre seltener. Es gab unter

Etidronattherapie keine Patienten, die sowohl vertebrale als auch periphere Frakturen erlitten haben.

3.7 Nebenwirkungen

3.7.1 Ibandronat

Die i.v.-Bolusinjektion von Ibandronat wurde allgemein gut vertragen. 4 der 81 behandelten Patienten äußerten Beschwerden nach der Injektion. Eine Patientin berichtete über Knochenschmerzen nach der ersten i.v.-Injektion. Bei einer Patientin sind nach der dritten Injektion Temperaturen bis 38,5 °C in Verbindung mit Skelettschmerzen aufgetreten. Ein Mann beklagte Schüttelfrost und eine Frau grippeähnliche Symptome nach der Injektion. In keinem Fall führten die Symptome zum Abbruch der Therapie. Es war keine spezielle Behandlung erforderlich und die Beschwerden bildeten sich nach kurzer Zeit von selbst zurück. In den Routinelaboruntersuchungen des Serums und Urins sind keine unerklärbaren und unerwarteten Abweichungen beobachtet worden.

3.7.2 Etidronat

In der mit Etidronat behandelten Patientengruppe mußte die Therapie bei jeweils einem Mann und einer Frau wegen gastrointestinaler Beschwerden nach einiger Zeit beendet werden. Orales Etidronat wurde ansonsten allgemein gut vertragen. Bei einer Patientin wurde die Medikation wegen geäußerter Knochenschmerzen einen Behandlungszyklus lang pausiert. Unerwartete Veränderungen des Routinelabors sind nicht eingetreten.

3.8 Histomorphometrische Befunde der vertikalen Beckenkammbiopsie vor und nach Bisphosphonattherapie anhand von drei ausgewählten Fallbeispielen

Im folgenden werden ausgewählte histomorphometrische Parameter, vor und nach einer Bisphosphonattherapie, anhand der Biopsiedaten von drei Frauen mit Osteoporose einander gegenübergestellt. Die Knochenpräparate wurden mit der vertikalen Biopsietechnik an der Spina iliaca anterior superior gewonnen. Der Einsatz der Beckenkammbiopsie in der Osteoporosedagnostik und zur Verlaufskontrolle bleibt, da es sich bei ihr um ein invasives, zeit-, personal- und kostenaufwändiges Verfahren handelt, im allgemeinen speziellen Fragestellungen vorbehalten. Insbesondere Wiederholungsbiopsien erfolgen nur bei atypischem Therapieverlauf mit unklaren Befundkonstellationen, z.B. wenn trotz Therapie eine weitere deutliche Knochendichteabnahme stattfindet oder frische Frakturen eintreten. Die Gesamtzahl der Patienten mit Osteoporose die mehrmals biopsiert wurden ist daher gering.

Patientin 1 - (FI):

36 Jahre, erste Biopsie 1996 bei V. a. Osteoporose

Anamnese: Größe 171 cm, Gewicht 57 kg, Menarche mit 14 Jahren, 1 Kind, trinkt nur 1 l Milch pro Woche, bisher keine Frakturen

Beschwerden: Schmerzen im Bereich der LWS mit Ausstrahlung in beide Beine

Biopsiefund: siehe Abb. 3.10 und 3.14 - 3.20

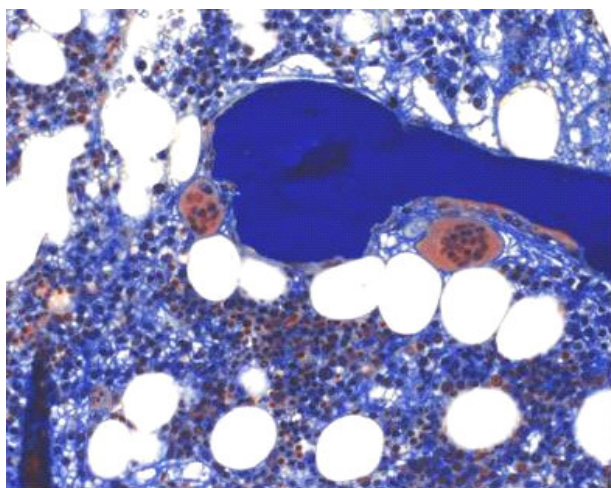


Abb 3.10 Spongiosatrabekel (blau) mit deutlich gesteigertem Abbau, 2 mehrkernige Osteoklasten in Resorptionslakunen, schmaler Osteoidsaum (rot) in der tiefen Resorptionslakune als Ausdruck des Knochenanbaus, Masson-Goldner-Färbung, 20 fach

Interpretation: deutlich vermindertes Spongiosavolumen, plumpe Trabekel, keine Osteoidose, zellulärer Anbau und Osteoblastenleistung gut, zellulärer Abbau gesteigert ohne Hinweis auf Fibroosteoklasie und Endostfibrose, Mineralisationsleistung deutlich eingeschränkt, histolog. Diagnose: Osteoporose mit high turnover

Verlauf: seit 1997 Behandlung mit Etidronat, Calcium und Vitamin D, Anfang 2000 erneute Biopsie wegen Abnahme der BMD um -3,3 % am Schenkelhals und um -1 % an der LWS nach dreijähriger Therapie, bei unveränderten Beschwerden zwischenzeitlich keine Frakturen

Rebiopsiebefund nach Therapie: siehe Abb. 3.11 und 3.14 – 3.20

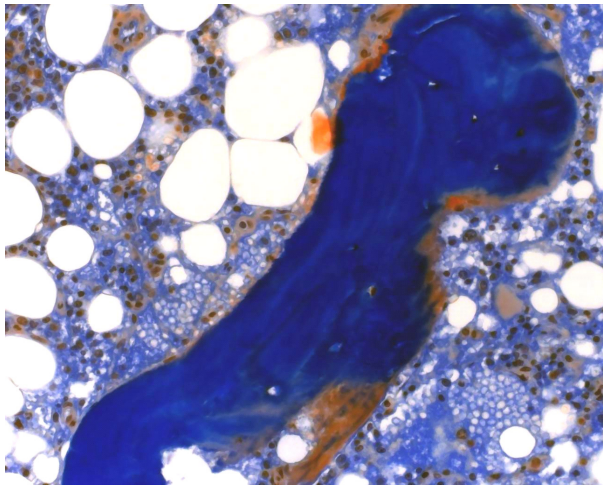


Abb. 3.11 Spongiosatrabekel (blau) mit tiefer leerer Resorptionslakune, keine Osteoklasten, einzelne Osteoblasten (Bisphosphonateffekt), Masson-Goldner, 20 fach

Interpretation nach Kenntnis der statischen und dynamischen Parameter:

plumpe Trabekel aber aufgelöstes Spongiosasystem, keine Osteoidose, zellulärer Umbau vermindert, Osteoblastenleistung aber gut, aktueller zellulärer Abbau nicht nachweisbar, im Vergleich zu 1996 Zunahme des Spongiosavolumens und Rückgang der Umbauaktivität

histolog. Diagnose: Osteoblastenmangel, deutliche Depletion des zellulären Abbaus

Patientin 2 - (KS):

51 Jahre, erste Biopsie 1998 bei V. a. Osteoporose

Anamnese: Größe 163 cm, Gewicht 58 kg, Menarche mit 14 Jahren, Osteoporose in der Familie, z. N. gynäkologischer Total-Operation mit 46 Jahren, anschließend Hormonersatztherapie

Beschwerden: tiefsitzende Rückenschmerzen

Röntgenbefund: beginnende Deformierung Th 6-8

Biopsiebefund vor Therapie: siehe Abb. 3.12 und 3.14 - 3.20

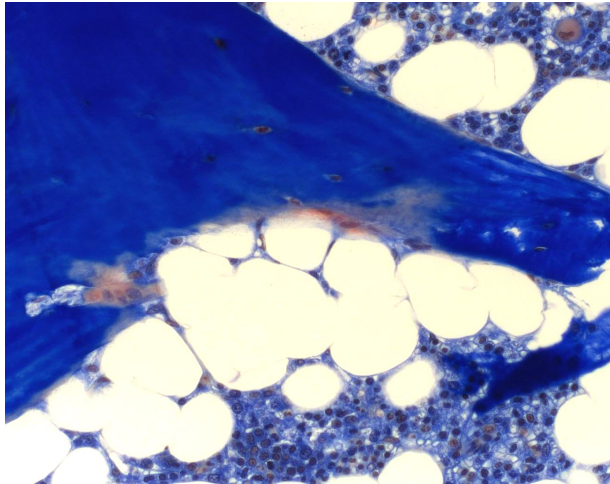


Abb. 3.12 dreikerniger Osteoklast in einer schmalen Osteoklasiehöhle (li. im Bild), mineralisierter Knochen (blau), Masson –Goldner, 20 fach

Interpretation: vermindertes Spongiosavolumen, plumpe Trabekel, keine Osteoidose, zellulärer Anbau normal, zellulärer Abbau gesteigert, keine Endostfibrose und keine Fibroosteoklasie

Histolog. Diagnose: Osteoporose mit Abbausteigerung

Verlauf: seit 1998 Therapie mit Etidronat, Calcium und Vitamin D, Ende 2000 erneute Biopsie wegen unveränderter Knochendichtewerte von $0,513 \text{ g/cm}^2$ (T-Score -2,33) am Schenkelhals und $0,668 \text{ g/cm}^2$ (T-Score -3,44) an der Lendenwirbelsäule trotz 2 jähriger Therapie, keine Frakturen

Rebiopsiebefund nach Therapie: siehe Abb. 3.13 und 3.14 - 3.20

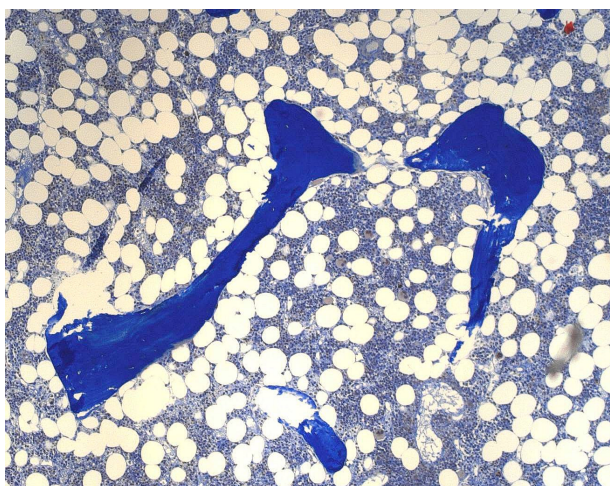


Abb. 3.13 zwei isoliert voneinander liegende Spongiosatrabekel mit reichlich Adipozyten an der endostalen Knochenoberfläche, keine Osteoklasten, keine Osteoblasten, low turnover (Therapieeffekt), Masson-Goldner, 10 fach

Interpretation: vermindertes Spongiosavolumen, keine Osteoidose, kein zellulärer Umbau nachweisbar, verminderte Mineralisationsaktivität, im Vergleich zu 1998 deutlicher Rückgang des zellulären Umbaus und Zunahme des Spongiosavolumens

Histolog. Diagnose: Osteoporose, low turnover (Therapieeffekt)

Patientin 3 - (TI):

37 Jahre, erste Biopsie 1999 bei Osteoporose unklarer Genese

Anamnese: Größe 164 cm, Gewicht 61 kg, Menarche mit 14 Jahren, 1 Kind, noch keine Menopause, Z.n. Strumektomie 1994, anamnestisch Hyperthyreose

Beschwerden: tiefsitzende Rückenschmerzen

Biopsiebefund: siehe Abb. 3.14 - 3.20

Interpretation: extrem vermindertes Spongiosavolumen, völlig zerstörtes Spongiosasystem, keine Osteoidose, zellulärer Anbau gering gesteigert, Osteoblastenleistung aber vermindert, Steigerung des zellulären Abbaus, keine Endostfibrose, keine Fibroosteoklasie, Mineralisationsaktivität deutlich vermindert

Histolog. Diagnose: schwere high turnover Osteoporose, relative Osteoblasteninsuffizienz

Verlauf: seit Mitte 1999 Therapie mit Alendronat, Calcium und Vitamin D, Mitte 2001 erneute BKB wegen weiterer Abnahme der Knochendichte um -16 % im QCT, zwischenzeitlich keine Frakturen

Rebiopsiebefund nach zweijähriger Therapie: siehe Abb. 3.14 - 3.20

Interpretation: deutlich vermindertes Spongiosavolumen, keine Osteoidose, zellulärer Umbau gesteigert, Osteoblastenleistung gut, Mineralisationsaktivität vermindert, im Vergleich zu 1999 Rückgang der Abbausteigerung, Zunahme der Osteoblastenleistung und des Spongiosavolumens

Histolog. Diagnose: high turnover Osteoporose, mit besserer Kopplung zwischen zellulärem An- und Abbau im Verlauf

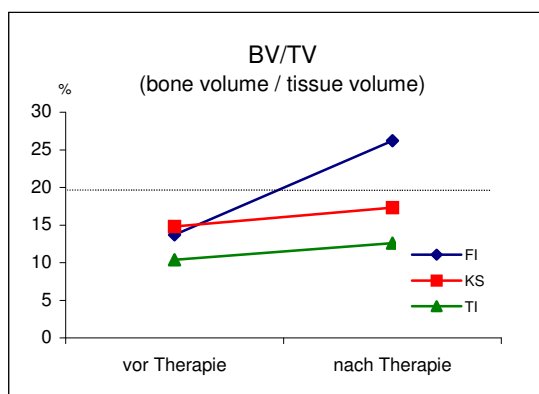


Abb. 3.14 der prozentuale Anteil des Knochenvolumens ist angestiegen, die gestrichelte Linie entspricht dem Normwert

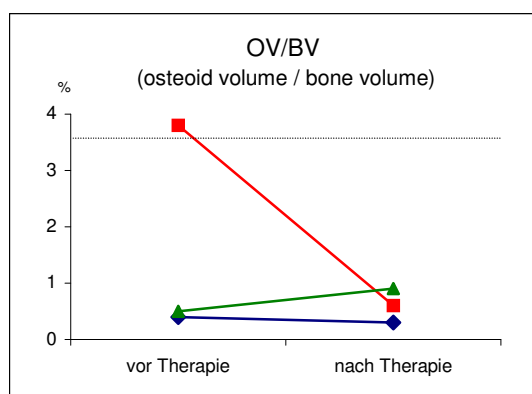


Abb. 3.15 kein Hinweis auf Volumen-Osteoidose als Ausdruck einer Mineralisationsstörung, die gestrichelte Linie kennzeichnet den oberen Normbereich

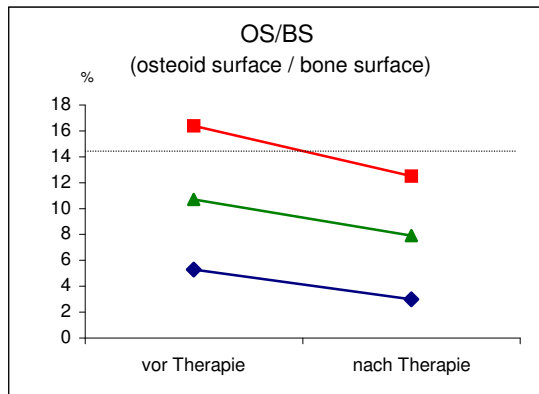


Abb. 3.16 der Anteil der mit Osteoid besetzten Oberfläche hat abgenommen, keine Mineralisationsstörung, gestrichelte Linie entspricht oberem Normbereich

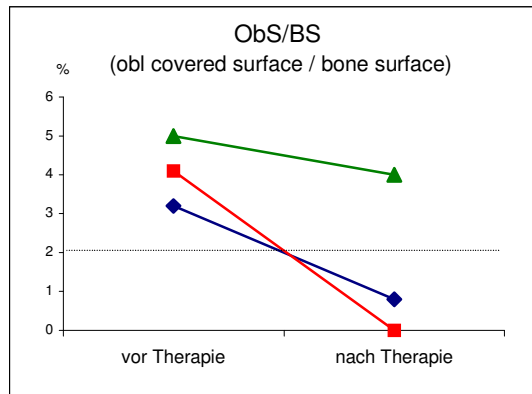


Abb. 3.17 die mit Osteoblasten besetzte Knochenoberfläche ist rückläufig, Rückgang des Knochenbaus unter Therapie, gestrichelte Linie = oberer Normbereich

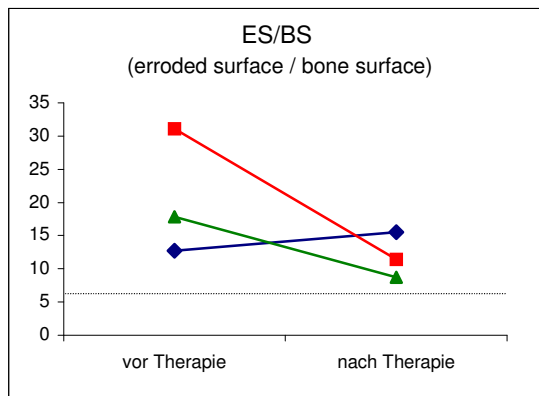


Abb. 3.18 der Anteil der mit Resorptionslakunen besetzten Oberfläche ist bei KS und TI rückläufig, bei FI ist er gering angestiegen, gestrichelte Linie = oberer Normbereich

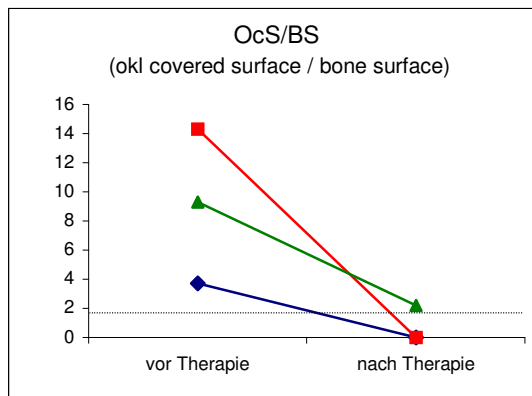


Abb. 3.19 die mit Osteoklasten besetzte Knochenoberfläche ist deutlich rückläufig, Ausdruck der Hemmung des Knochenabbaus unter Bisphosphonattherapie, gestrichelte Linie = Normalwert

Die qualitative histologische Analyse ergab bei keinen Hinweis auf das Vorliegen von Geflechtknochen, die Ausbildung einer Knochenmarkfibrose oder Schäden bestimmter Zellkomponenten unter der mindestens zweijährigen Bisphosphonattherapie.

Das Osteoidvolumen, welches den Anteil des unmineralisierten Osteoids im Knochen widerspiegelt, ist unter der Therapie bei keiner der 3 Frauen deutlich angestiegen. Die mit Osteoid besetzte Knochenoberfläche hat bei allen Patientinnen etwas abgenommen. Dies deutet auf eine Hemmung des Knochenbaus ohne Beeinträchtigung der Mineralisation des neu gebildeten Osteoids. Eine gestörte Mineralisation hätte die Zunahme dieser Parameter zur Folge. Die mit Osteoblasten und die mit Osteoklasten besetzte Knochenoberfläche verringerte sich ebenfalls bei allen Frauen, am deutlichsten bei Patientin KS, bei ihr war nach 2 Jahren keinerlei zelluläre Umbauaktivität mehr vorhanden. Wie therapeutisch angestrebt, ließ sich bei den Patientinnen unter der Bisphosphonateinwirkung eine deutliche Reduktion der Osteoklastenzahl erreichen, ersichtlich an der Verminderung der mit Osteoklasten besetzten Knochenoberfläche (OcS/BS). Das völlige Erliegen des Knochenbaus bei Patientin KS ist

vereinbar mit dem fehlenden Knochendichteanstieg in der Osteodensitometrie bei dieser Patientin. Es zeigt sich das Bild eines low turnover. Die Befunde belegen die Wirksamkeit der medikamentösen Intervention im Sinne einer Hemmung des Knochenumbaus.

Die beobachtete Zunahme des Knochenvolumens (BV/TV) ist Hinweis auf eine verbesserte Festigkeit des Knochens unter der Behandlung. Die am Beckenkamm nachweisbaren zellulären und funktionellen Effekte der Bisphosphonattherapie können auf die Spongiosa an anderen Lokalisationen übertragen werden. Die auf zellulärer Ebene nachgewiesenen Veränderungen sprechen für eine funktionell ausgerichtete Therapie mit dem Einsatz von antiresorptiven Medikamenten (Bisphosphonaten) bei „high turnover“.

4. Diskussion

4.1 Aufbau der Studie und Methodik

Der Zusammenhang zwischen der Knochendichte und dem Frakturrisiko wurde in zahlreichen Untersuchungen nachgewiesen. Die DXA-Methode ist die weltweit am meisten verbreitete Methode zur Osteodensitometrie (Cummings et al. 1995, Grampp et al. 1997). Die Diagnose der Osteoporose erfolgt definitionsgemäß hauptsächlich auf Basis einer verminderten Knochendichte. Die mittels DXA erfaßte BMD ist ein weit verbreiteter Endpunkt in epidemiologischen und klinischen Studien und wurde aufgrund der guten Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit der Daten auch als Hauptparameter unserer Untersuchung gewählt. Eine Abnahme des Mineralgehaltes um eine Standardabweichung ist mit einem 1,5 bis 2,8 fach erhöhtem Frakturrisiko verknüpft (Kraenzlin 2002b). Zur Identifikation von Hochrisikopatienten in Bezug auf zukünftige Frakturen ist die Knochendichte allein jedoch nicht ausreichend. Die Knochendichtemessung ist hinsichtlich ihrer diagnostischen Bedeutung für die Einschätzung des Frakturrisikos zu vergleichen mit der Blutdruckmessung für die Risikoabschätzung, einen Schlaganfall zu erleiden. Weitere bedeutende prädiktive Faktoren sind in erster Linie das Alter, Frakturen in der Anamnese, eine positive Familienanamnese, medikamentöse Behandlung, Gewichtsverlust und verminderte körperliche Fitness. In einer Übersichtsarbeit aus 94 Kohortenstudien und 76 Fall-Kontroll-Studien wurden über 80 verschiedene Faktoren ermittelt, die mit dem zukünftigem Frakturrisiko in Beziehung stehen. Am stärksten waren die Assoziationen zu primären Erkrankungen wie Hyperparathyreoidismus und zu Therapieformen wie der Glukokortikoidtherapie, die wichtige Ursachen für die sekundäre Osteoporose darstellen (Geusens et al. 2002). Zur Interpretation der Beobachtungsergebnisse ist es deshalb wichtig, die Struktur der Behandlungsgruppen genauer zu betrachten. Die Frauen der Ibandronatgruppe hatten zu Beginn der Therapie an allen Messpunkten der Knochendichte geringere Werte als die Patientinnen, denen Etidronat verabreicht wurde. Die mit Ibandronat behandelten Männer zeigten an Lendenwirbelsäule und Trochanter ebenfalls eine geringere Ausgangsknochendichte im Vergleich zu den mit Etidronat Behandelten. Die Knochendichte im Schenkelhalsbereich war bei den Männern beider Gruppen initial vergleichbar.

Der Anteil an Patienten unter Glukokortikoidtherapie war in der Ibandronatgruppe mehr als sechsmal so hoch wie in der Gruppe der Etidronatpatienten. Demgegenüber wies jeder fünfte

Patient aus der Etidronatgruppe eine klinisch nachweisbare Hyperthyreose in der Anamnese auf. Auch wenn in dieser Untersuchung der Einfluss dieser und anderer wesentlicher Risikofaktoren wie z.B. Eintrittsalter in die Menopause, Sturzrisiko, Familienanamnese bezüglich der Osteoporose und die Begleitmedikation nicht berücksichtigt wurden, so handelt es sich bei den Patienten in der Ibandronatgruppe aus obengenannten Gründen klinisch weitgehend um Patienten mit höherem Risiko als in der Etidronatgruppe.

In zahlreichen Untersuchungen wurde die Wirksamkeit der Bisphosphonate zur Prävention vertebraler und nicht-vertebraler Frakturen nachgewiesen. Alendronat und Risedronat erhöhen die Knochendichte an Wirbelsäule und Hüfte (Black et al. 1996, McClung et al. 2001, Cummings et al. 1998, Pols et al. 1999). Etidronat ist wirksam zur Vorbeugung vertebraler Frakturen, erhöht die Knochendichte an der LWS und hält sie im Bereich des Schenkelhalses stabil (Storm et al. 1990, Watts et al. 1990). Alle diese Aussagen gelten für postmenopausale Frauen mit Osteoporose. Es gibt weitaus weniger Daten für Männer und für Patienten mit kortikosteroid-induzierter Osteoporose. Derzeit existieren keine randomisierten und kontrollierten Studien, die einen Nutzen der Etidronattherapie bei Männern belegen (Brown und Josse 2002). Lediglich das Präparat Alendronat wurde für die Osteoporose des Mannes nach EBM-Kriterien untersucht. Es wurde eine Erhöhung der Knochendichte und eine Reduktion vertebraler Frakturen nachgewiesen (Orwoll et al. 2000a). Eine große Studie zeigte für Risedronat nach einjähriger Therapie eine signifikante Abnahme vertebraler Frakturen bei Männern unter Glukokortikoiden (Reid et al. 2000). Eine Prävention vertebraler Frakturen, eine Erhöhung der Knochendichte an der LWS und eine Stabilisierung bzw. Erhöhung der Knochendichte im Schenkelhalsbereich wurde für Etidronat, Alendronat und Risedronat für die steroidinduzierte Osteoporose nachgewiesen (Adachi et al. 1997, Brown et al. 2001, Saag et al. 1998, Adachi et al. 2001, Cohen et al. 1999).

Anhand der Ergebnisse dieser Arbeiten wird die Wirksamkeit der Bisphosphonate sowohl bei der primären, als auch der steroidinduzierten Osteoporose belegt.

Trotz der generellen Wirksamkeit dieser Substanzklasse in der Osteoporosetherapie ist im Einzelfall, resultierend aus individuell unterschiedlichen Risikofaktoren zur Entstehung des Krankheitsbildes, mit einer unterschiedlichen Effektivität der Behandlung zu rechnen. In dieser Arbeit sind die mit Steroiden behandelten Patienten fast ausschließlich in der Ibandronatgruppe zu finden. In Kenntnis der Befunde von Luengo et al., die bei gleicher Knochendichte eine substanzuell höhere Frakturrate bei Kortikosteroidnutzern fanden, sind die von uns festgestellten Behandlungsergebnisse des Aminobisphosphonates Ibandronat im Vergleich zum stickstofffreien Etidronat umso höher zu bewerten (Luengo et al. 1991). Der

Anteil sowohl peripherer als auch vertebraler Frakturen ist in der Ibandonatgruppe niedriger als in der Etidronatgruppe. Die wesentlich höhere antiresorptive Potenz des Aminobisphosphonates ist wohl hauptsächlich hierfür verantwortlich.

In dieser Untersuchung wurde keine Unterscheidung zwischen „fast bone losern“ und „slow bone losern“ getroffen. Der Anteil von Patienten mit einem Knochendichteverlust von mehr als 3 % pro Jahr mit hoher Knochenumbaurate könnte unterschiedlich über die Behandlungsgruppen verteilt sein. Es gibt Hinweise auf eine bessere Wirksamkeit der Bisphosphonate insbesondere bei Patienten mit hohem Knochenumsatz (Dambacher et al. 2001, Dambacher et al. 1998, Rogers et al. 2000). Differenzen im generellen Ansprechen auf eine Bisphosphonattherapie in den Behandlungsgruppen wären hierdurch möglich und erklärbar. Der klinische Nutzen der Knochenumbaumarker zur Differenzierung von Patienten mit hoher und niedriger Umbauaktivität ist derzeit jedoch v. a. aufgrund der großen intraindividuellen Variabilität und wegen des Fehlens geeigneter Studien noch umstritten. Eine Zuordnung einzelner Patienten zu der einen oder anderen Gruppe wäre somit relativ willkürlich und subjektiv. Die Annahme einer besseren Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei erhöhtem Knochenumsatz stützt sich hauptsächlich auf Studien mit der Knochendichte (BMD) als primärem Endpunkt. Seibel et al. konnten hingegen anhand von posthoc analysierten Frakturdaten aus der Risedronat Phase-III-Studie eine vom vortherapeutischen Knochenumbau unabhängige Senkung der Frakturrate bei den behandelten Patientinnen feststellen. Der Knochenumbau vor Therapie wurde in dieser Studie durch die Bestimmung des Deoxypyridinolins im Urin erfasst (Seibel et al. 2004). Aufgabe der Forschung ist es, durch gezielte Studien sensitivere und spezifischere Marker mit höherer Vorhersagewertigkeit und praktikablere Modelle für die Differenzierung der Patientengruppen zu finden (Looker et al. 2000). Hierdurch könnte eine besser an den Patienten angepasste Therapie erfolgen, d.h. beispielweise die Therapie mit Parathormon bei „low turnover“.

Zur Beurteilung der Wertigkeit einer Osteoporosetherapie steht heute die Reduktion des Frakturrisikos im Mittelpunkt. Nach den Richtlinien der auf Evidenz basierten Medizin (EBM) müssen die diesbezüglichen Studien hohen Anforderungen an das Studiendesign genügen, die Daten müssen v. a. in randomisierten, kontrollierten, prospektiven, plazebokontrollierten Doppelblindstudien erhoben worden sein (Pfeifer et al. 2001). Der Vergleich verschiedener Medikamente aus unterschiedlichen Studien ist, auch wenn sie den EBM-Kriterien genügen, mit methodischen Problemen behaftet, die bei der Bewertung berücksichtigt werden müssen. Jede Studie hat ihr eigenes Design. Es erfolgt eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Alter, Anzahl, Einschlusskriterien der Patienten,

prävalente Frakturen bei Studieneinschluss, unterschiedliche Definition von Frakturen. Daneben spielen die Dauer der Studien, die verwendeten Messmethoden und Messgenauigkeit, Abbruchkriterien, Methodik der Auswertung sowie der Umgang mit fehlenden Daten eine Rolle. In den Kontrollgruppen gehört die Verabreichung von Calcium und Vitamin D zum Standard. Diese Basisedikation zeigt ihrerseits bereits einen positiven Effekt auf den Knochen. In den verschiedenen Studien sind jedoch die Dosis und die Kriterien für eine Supplementation unterschiedlich (Bartl 2002). Dies führt insgesamt zu einer nur bedingt möglichen Übertragbarkeit der Resultate auf die Allgemeinheit der Patienten.

Die Besonderheit der vorliegenden retrospektiven Auswertung der Behandlungsergebnisse liegt in den weit gefaßten Einschlußkriterien. Es handelt sich um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv und die Daten wurden innerhalb des täglichen klinischen Alltags erhoben. Infolge der strukturellen Ungleichheit der beiden Behandlungsgruppen und der nicht standardisierten Bedingungen ist ein direkter Vergleich der beiden Therapieformen nur bedingt zulässig und im einzelnen schwer quantifizierbar. Unterschiede dieser Arbeit zu den Daten aus kontrollierten klinischen Studien sind unter anderem hierdurch begründbar.

Auch die fehlende Kontrolle der Compliance bei der Medikamenteneinnahme könnte insbesondere beim Etidronat für eine Inkonsistenz mit Daten aus anderen Studien verantwortlich sein. Es ist möglich, dass Patienten in dem Wissen an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen, eine höhere Einnahmetreue aufweisen als das unter Routinebedingungen der Fall ist. Eine Nichteinhaltung des Einnahmeschemas kann durch die daraus resultierende verminderte Bioverfügbarkeit des Präparates einen negativen Einfluss auf beobachtete Therapieeffekte ausüben.

Aufgrund der zirkadianen Rhythmik der meisten Knochenumbaumarker resultiert eine erhöhte Variabilität der erhobenen Laborbefunde aus der fehlenden Standardisierung des Entnahmezeitpunktes der Serum- und Urinproben (Jensen et al. 1994, Popp-Snijders et al. 1996). Auch saisonale Veränderungen können für die biologische Variabilität der Knochenmarker verantwortlich gemacht werden (Woitge et al. 1998).

Die zur Ergebnisdarstellung verwendeten statistischen Maßzahlen zu den einzelnen Meßzeitpunkten beruhen jeweils auf mehr oder weniger großen Stichproben aus der Gesamtheit der jeweiligen Patientengruppe, wodurch eine Verzerrung der tatsächlichen Werte möglich ist. Da es sich, wie erwähnt, um eine Langzeitbeobachtung unter Praxisbedingungen handelt, gibt es zahlreiche Patienten mit einzelnen fehlenden Daten. Die Anzahl von Patienten mit verfügbaren Daten zu allen Zeitpunkten der Messung ist deshalb relativ gering. Durch das Ausscheiden einiger Patienten mit besonders hohem oder geringem Knochendichtezuwachs

resultierte im Verlauf der Studie eine Selektion des Patientengutes in Richtung mittelgradiger Knochendichteveränderungen. Obwohl aus den vorangegangenen Ausführungen eine Reihe von Fehlerquellen hervorgeht, die zu einer eingeschränkten Validität der Ergebnisse führen, so sind solche unter den Bedingungen der Praxisroutine durchgeführten Anwendungsbeobachtungen für eine Kontrolle der Effektivität und Qualität von Behandlungsstrategien im klinischen Einsatz unverzichtbar. Sie spiegeln die Realität des klinischen Alltags wider. In besonderer Weise fließen die individuellen Besonderheiten des einzelnen Patienten in die zur Auswertung kommenden Messwerte ein. Auch nicht näher quantifizierbare Faktoren, wie zum Beispiel die Güte des Arzt - Patienten - Verhältnisses und das Vertrauen des Patienten in die Therapie, welches wiederum einen großen Einfluß auf die Compliance ausübt, werden in diesem Kontext qualitativ erfaßt. Insbesondere trifft dies auf die orale Etidronattherapie zu, deren Erfolg in großem Maße von der Einhaltung des Einnahmeschemas und damit auch von einer effektiven Aufklärungsarbeit des behandelnden Arztes abhängt.

4.2 Einfluß der Bisphosphonate Ibandronat und Etidronat auf die Knochendichte und Frakturrate bei Patienten mit Osteoporose

4.2.1 Frauen mit Osteoporose unter Ibandronat

Die aus dieser Studie gewonnenen Daten zeigen bei den mit Ibandronat behandelten Frauen mit Osteoporose eine Erhöhung der Knochendichte an der Wirbelsäule und am Trochanter nach ein- und zweijähriger Therapie. Am Trochanter läßt sich ein Knochendichteanstieg gegenüber dem Ausgangswert auch nach dreijähriger Therapie noch verifizieren. Am Schenkelhals bleibt die Knochendichte über einen Dreijahreszeitraum konstant.

Trotz der hohen Effektivität oraler Bisphosphonate und allgemein guten Verträglichkeit haben sie doch den Nachteil geringer gastrointestinaler Absorption, speziell bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme und werden mit gastrointestinalen Nebenwirkungen in Verbindung gebracht (de Groen et al. 1996, Ettinger et al. 1998, Lanza et al. 2000). Zur Verbesserung der Verträglichkeit und Bioverfügbarkeit dürfen die Patienten nach der Einnahme oraler Bisphosphonate mindestens eine halbe Stunde lang nichts essen und sich nicht hinlegen (Bone et al. 2000). Dieser Verabreichungsmodus wird zwar allgemein akzeptiert, ist aber unbequem und reduziert dadurch die Compliance. Spezielle Probleme treten beim oft polymorbiden älteren Patienten auf. Solche Patienten können häufig nicht längere Zeit stehen oder sitzen

und werden häufig mit vielen verschiedenen Präparaten zu den unterschiedlichsten Indikationen behandelt, wodurch Einnahmefehler unvermeidlich erscheinen. Die Folge ist eine mangelnder Therapieerfolg (Adami und Zamberlan 1996b, Adami 1999, Lombas et al. 2000, Roldan et al. 2000). Durch eine seltenere Gabe oder durch alternative Wege der Verabreichung, z.B. parenteral, können solche Probleme minimiert werden. Eine Zunahme der Compliance mit geringer werdender Dosierungsfrequenz von Medikamenten gilt als erwiesen (Greenberg 1984, Cramer et al. 1989). Die mittlerweile etablierte einmal wöchentliche Gabe von 70 mg Alendronat oder von 35 mg Risedronat als „Wochenpille“ trägt dem Rechnung (Schnitzer et al. 2000).

Ibandronat als potentes stickstoffhaltiges Bisphosphonat, könnte aufgrund seiner flexiblen Einsetzbarkeit sowohl in der oralen als in der parenteralen Form und wegen der Möglichkeit zur intermittierenden Therapie in größeren Intervallen eine Vereinfachung gegenüber der täglichen oralen Therapie erbringen und zu einer verbesserten Compliance beitragen. Als Alternative zu etablierten Schemata der Bisphosphonatbehandlung befindet es sich in der klinischen Erprobung. Erste Daten aus der MOBILE-Studie (Monthly Oral Ibandronate In LadiEs), die auf der 26. Jahrestagung der American Society for Bone Mineral Research (ASBMR) im Oktober 2004 vorgestellt wurden, zeigten die Effektivität einer einmal monatlichen oralen Ibandronatgabe in Bezug auf die Knochendichtezunahme und die Abnahme der Knochenresorption bei guter Verträglichkeit (Lewiecki et al. 2004, Recker et al. 2004, Emkey et al. 2004, Miller et al. 2004). Erstmals existiert damit eine orale Formulierung eines pharmazeutischen Präparates, die nur einmal monatlich verabreicht werden muß. Auf dem Osteoporose-Weltkongreß im Mai 2002 wurden die Daten einer dreijährigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie zur Wirkung auf die Frakturrate für das bisher in Deutschland nicht verfügbare orale Ibandronat vorgestellt. Gegenüber Placebo ergab sich bei täglicher Gabe von 2,5 mg eine Reduktion des Frakturrisikos um 62 % (Delmas 2002). Die Senkung der Frakturinzidenz, die heute den anerkannten Endpunkt aussagekräftiger Osteoporosestudien darstellt, ist somit für das orale Ibandronat erwiesen.

In einer aktuelleren Übersicht wird über drei Phase-II-Studien zur kontinuierlichen und intermittierenden oralen und zur intravenösen Ibandronattherapie bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose berichtet (Schimmer und Bauss 2003). Diese Untersuchungen zeigten bei osteoporotischen Frauen einen vergleichbaren Dichteanstieg an Wirbelsäule ($p < 0,01$) und Hüfte ($p < 0,05$) sowohl unter täglicher und intermittierender oraler, als auch unter i.v.-Therapie mit Ibandronat (Ravn et al. 1996, Riis et al. 2001, Thiebaud et al. 1997).

Dabei scheint die maximal erreichbare Wirkung von der optimalen Serumkonzentration des Ibandronats abhängig zu sein, die in der oralen Therapie bei 2,5 mg täglich erreicht wird. Nach Erreichen dieser optimalen Serumkonzentration ist auch durch eine höhere Dosierung keine weitere Wirkungssteigerung möglich (Ravn et al. 2002).

In der Arbeit von Thiebaud et al. wurde nach 4 Injektionen von jeweils 2 mg Ibandronat im Abstand von drei Monaten ein Dichtezuwachs an der LWS von 5,2 % beobachtet. Am Trochanter betrug der mittlere Dichteanstieg bei den 125 untersuchten Patientinnen 4,2 %. Nach einem Jahr zeigte sich wie auch in vorliegender Arbeit keine signifikante Knochendichtezunahme am Schenkelhals. Der Hüftbereich weist einen höheren Anteil an kortikalem Knochen mit einer niedrigeren Umbaurate auf, was als Ursache hierfür in Betracht kommt. Daher wurde vermutet, dass Zeiträume von mehr als einem Jahr der Therapie erforderlich sind, um Veränderungen deutlich nachzuweisen (Thiebaud et al. 1997). In vorliegender Arbeit kann jedoch auch nach 3jähriger Ibandronattherapie kein signifikanter Knochendichteanstieg im Schenkelhalsbereich festgestellt werden (Tab. 4.1). Der Dichteanstieg am Schenkelhals nach 1 Jahr war in unserer Untersuchung in etwa so hoch wie bei den Frauen aus der 2 mg -Gruppe von Thiebaud ($1,36 \pm 0,81$) vs. ($1,35 \pm 0,90$).

Tab. 4.1

Veränderung der Knochenmineraldichte (BMD) in % vom Ausgangswert bei Frauen unter Ibandronattherapie im Verlauf von 3 Jahren (Mittelwert \pm Standardfehler)

	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr
LWS	n = 50 $2,98 \pm 0,62$ *	n = 44 $2,17 \pm 0,99$ #	n = 35 $2,02 \pm 1,28$
Trochanter	n = 46 $3,26 \pm 1,01$ *	n = 40 $5,43 \pm 1,31$ *	n = 31 $7,29 \pm 2,33$ *
SH	n = 46 $1,36 \pm 0,81$	n = 40 $1,40 \pm 0,95$	n = 31 $2,15 \pm 1,61$

* $p < 0,01$; # $p < 0,05$ (Vergleich gegen Ausgangswert)

4.2.2 Männer mit Osteoporose unter Ibandronat

Die kleine Gruppe der mit Ibandronat behandelten Männer zeigt an Lendenwirbelsäule und Trochanter im Verlauf der dreijährigen Therapie einen deutlichen Knochendichteanstieg. Im Bereich des Schenkelhalses ist die Knochendichte nach dreijähriger Therapiedauer

unverändert gegenüber den initial gemessenen Werten. Bemerkenswert ist dabei die beobachtete signifikante Verminderung der BMD des Schenkelhalses um $-3,3\%$ im ersten Jahr der Therapie, die aber im weiteren Verlauf wieder ausgeglichen wird.

Der Osteoporose des Mannes wird in den letzten Jahren aufgrund ihrer zunehmenden sozioökonomischen Bedeutung eine erhöhte wissenschaftliche Aufmerksamkeit zuteil (Burgess und Nanes 2002). Es wurden zahlreiche Faktoren identifiziert, die mit einem Osteoporose-Risiko bei Männern assoziiert sind. Hierzu gehören das Alter, niedriges Körpergewicht, vorbestehende Frakturen, Rheumatoide Arthritis, Gastrektomie, peptische Ulcera, Steroidtherapie, anamnestische Hyperthyreose, chronische Lungenerkrankungen, Rauchen und Hypertonie (Orwoll et al. 2000b, Smerdely et al. 2000). Die häufigsten Ursachen der sekundären Osteoporose des Mannes sind der Hypogonadismus und die Steroidtherapie. Auch ein Vitamin D-Mangel, exzessiver Alkoholkonsum oder die Dauertherapie mit Antikonvulsiva, insbesondere mit Phenytoin und Phenobarbital sind wichtige Risikofaktoren (Seeman et al. 1983, Kelepouris et al. 1995). Bei rund 40% der Männer mit Osteoporose kann jedoch auch nach sorgfältiger Untersuchung keine Ursache gefunden werden (Orwoll 1998, Orwoll und Klein 1995). Die Knochen der Männer sind größer und länger als bei Frauen, woraus eine größere Knochengesamtmasse resultiert (Orwoll 1998, Amin und Felson 2001). Die Anzahl und Dicke der Knochen trabekel ist jedoch bei beiden Geschlechtern gleich, wodurch die maximale BMD bei Männern ähnlich der von Frauen ist (Amin und Felson 2001, Beck et al. 1992). Der T-Score zur Abschätzung des Frakturrisikos beim Mann ist problematisch, da sich aus obengenannter Tatsache bei gleicher Abweichung, z.B. um eine Einheit im T-Score, bei Männern eine höhere resultierende BMD ergibt, wenn man als Datengrundlage den Mittelwert der maximalen Knochenmasse gesunder Männer verwendet. Einige Autoren empfehlen daher den T-Score zur Diagnose bei Männern auf Vergleichsdatenbanken von Frauen zu beziehen (Burgess und Nanes 2002). Der Zusammenhang zwischen der BMD und der Frakturrate scheint bei beiden Geschlechtern ähnlich zu sein (Cheng et al. 1997, Kanis et al. 2001). Derzeit existiert jedenfalls kein einheitlich abgestimmter T-Score zur Definition der Osteoporose des Mannes. Männer mit T-Scores von -2 bis $-2,5$ unterhalb des Referenz-Mittelwertes besitzen ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko und sollten wahrscheinlich therapiert werden (Orwoll 2000). Die osteoporotisch bedingten Frakturen setzen aufgrund der höheren Knochenmasse bei Männern im allgemeinen zehn Jahre später als bei Frauen ein und nehmen etwa ab dem 75. Lebensjahr sprunghaft zu (Cooper und Melton 1992). Die Sterblichkeit nach Hüftfrakturen liegt bei Männern wegen des höheren Lebensalters bei Fraktur und der damit verbundenen erhöhten Komorbidität etwa

doppelt so hoch wie bei Frauen (Amin und Felson 2001). Die Therapie mit Bisphosphonaten soll neben der Basistherapie mit Calcium und Vitamin D frühzeitig nach Diagnosestellung einer männlichen Osteoporose erwogen werden (Campion und Maricic 2003).

Für Alendronat wurde ein Anstieg der BMD an der LWS um durchschnittlich 7,1 % unter 10 mg täglich und am Schenkelhals um durchschnittlich 2,5 % nach 2jähriger Therapie in einer Studie mit 241 Männern im mittleren Alter von 63 Jahren nachgewiesen. Es zeigte sich trotz der kurzen Dauer und der geringen Patientenzahl ein Trend zur Reduktion vertebraler Frakturen (Orwoll et al. 2000a). Unsere Untersuchung konnte zeigen, dass auch die Behandlung mit dem i.v.-Bisphosphonat Ibandronat positive Effekte auf die Knochendichte bei Männern hat. Die starke Abnahme der Knochendichte im Schenkelhalsbereich im 1. Jahr könnte verschiedene Ursachen haben. Die Mehrheit der Männer hatte eine sekundäre Osteoporose und wurde initial mit Steroiden behandelt. Veränderungen in der Steroidmedikation während der Ibandronattherapie wurden jedoch nicht in die Auswertung der Daten einbezogen. Bei einigen Patienten wurde im Verlauf der Anwendungsbeobachtung die Steroiddosis reduziert, weil die Besserung der Grunderkrankung eine Dosisreduktion der Kortikoide zuließ. Im Schenkelhalsbereich ist der Therapieeffekt des Ibandronats möglicherweise erst nach Wegfall des zusätzlichen Risikofaktors Steroidtherapie deutlicher zu Tage getreten. Zusätzlich werden im Hüftbereich, wie bereits erwähnt, Therapieeffekte aufgrund des hohen Anteils an kortikalem Knochen mit geringerer Umbaurate erst verzögert sichtbar (Schimmer und Bauss 2003). Der kortikale Knochenverlust während des Alterungsprozesses ist bei Männern geringer als bei Frauen. Männer zeigen eine stärkere periostale Knochenneubildung, die den Nettoverlust an Knochenmasse reduziert. Es ist vorstellbar, daß die Ibandronattherapie zunächst zu einem Überwiegen der Hemmung des periostalen Knochenaufbaus führt, was einen initialen Knochendichteverlust verursacht. Erst im Verlauf überwiegen dann die endostalen Effekte der Therapie. Die Hemmung des Knochenumbaus verlangsamt die Verschmälerung des kortikalen und trabekulären Knochens, trabekuläre Perforationen und die Porosität der Kortikalis nehmen ab. Der verminderte Umbau führt zu einem erhöhten Mineralgehalt des verbleibenden Knochens aufgrund verlängerter Mineralisationszeit. Zusammen mit der Wiederauffüllung der zahlreich vorhandenen Resorptionslakunen mündet dies schließlich im Wiederanstieg der BMD (Seeman 2003). Andererseits muß auch mit deutlichen statistischen Fehlern aufgrund der geringen Zahl der mit Ibandronat behandelten Männer gerechnet werden. Es existieren derzeit keine randomisierten Studien zur i.v. Therapie mit Ibandronat bei Männern. Insbesondere liegen keine Daten zur Frakturreduktion vor. In einer prospektiven, randomisierten offenen

Vergleichstudie zur Therapie der steroidinduzierten Osteoporose mit 49 Männern und 55 Frauen wurde die 3 monatliche i.v. Ibandronatgabe mit der täglichen oralen Gabe von Alfacalcidol 1 µg verglichen. Alle Patienten erhielten begleitend 500 mg Calcium täglich. Der initiale T-Score der Patienten war kleiner $-2,5$. Die mit i.v. Ibandronat behandelten Patienten zeigten im Mittel einen höheren Zuwachs an Knochendichte an der LWS und auch am Schenkelhals im Vergleich zu den mit Alfacalcidol behandelten Patienten. Der Knochendichtezuwachs betrug an der LWS unter Ibandronat $11,9 \% \pm 7,4 \%$, ($p < 0,001$) und am Schenkelhals $4,7 \% \pm 4,0 \%$, ($p < 0,001$) nach 2 Jahren. Unerwünschte Ereignisse waren nicht häufiger als in der Alfacalcidol-Gruppe. Obwohl diese Ergebnisse mit unserer Untersuchung nicht direkt vergleichbar sind, scheint i.v. Ibandronat auch für Männer eine interessante Alternative zur Therapie mit oralen Bisphosphonaten zu sein. Insbesondere Patienten mit schwerer Osteoporose, die aufgrund einer Grunderkrankung oft schon eine große Anzahl von Tabletten einnehmen müssen und bei denen erfahrungsgemäß eine geringe Compliance für weitere orale Medikationen vorliegt, bzw. Patienten bei denen eine Unverträglichkeit für die Therapie der 1. Wahl mit oralen Bisphosphonaten besteht, können profitieren (Ringe et al. 2003). Die Behandlung der Ursache für sekundäre Osteoporoseformen, z.B. Testosteronsubstitution bei Hypogonadismus in der Jugend und die Ausschaltung von externen Risikofaktoren osteoporotischer Frakturen z.B. die Sturzprophylaxe durch Koordinationsübungen, darf dabei nicht aus den Augen verloren werden (Finkelstein et al. 1989, Pientka et al. 2003).

Tab. 4.2

Veränderung der Knochenmineraldichte (BMD) in % vom Ausgangswert bei Männern unter Ibandronattherapie im Verlauf von 3 Jahren (Mittelwert \pm Standardfehler)

	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr
LWS	n = 14 $6,3 \pm 2,42^*$	n = 14 $8,17 \pm 3,20^*$	n = 13 $8,25 \pm 3,78^\#$
Trochanter	n = 14 $2,10 \pm 1,11$	n = 14 $4,72 \pm 1,62^*$	n = 13 $5,23 \pm 1,26^*$
SH	n = 14 $-3,29 \pm 1,21^\#$	n = 14 $0,47 \pm 1,56$	n = 13 $-0,43 \pm 1,36$

* $p < 0,01$; # $p < 0,05$ (Vergleich gegen Ausgangswert)

4.2.3 Frauen und Männer mit Osteoporose unter Etidronat

Die mit Etidronat behandelten Frauen zeigten nach einjähriger Therapie einen Knochendichteanstieg im Bereich der LWS und des Trochanters der über die gesamte Behandlungsdauer erhalten blieb. Im zweiten und dritten Behandlungsjahr war ein weiterer geringer Knochendichtezuwachs zu verzeichnen. Der Haupteffekt bezüglich des Knochendichtezuwachses wurde jedoch im ersten Jahr erreicht. Im Schenkelhalsbereich waren keine signifikanten Veränderungen der Knochendichte feststellbar. An der LWS übertrifft der Knochendichtezuwachs sogar denjenigen unter der i.v. Ibandronattherapie bei Frauen, wobei aufgrund der obengenannten Strukturunterschiede in den Behandlungsgruppen die direkte Vergleichbarkeit nicht möglich ist (Tab. 4.3).

Tab. 4.3

Veränderung der Knochenmineraldichte (BMD) in % vom Ausgangswert bei Frauen unter Etidronattherapie im Verlauf von 3 Jahren (Mittelwert \pm Standardfehler)

	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr
LWS	n = 108 3,27 \pm 0,52 *	n = 99 3,64 \pm 0,65 *	n = 56 3,79 \pm 0,86 #
Trochanter	n = 115 1,21 \pm 0,37 *	n = 107 1,29 \pm 0,49 *	n = 59 1,46 \pm 0,66 #
SH	n = 115 -0,12 \pm 0,34	n = 107 -0,01 \pm 0,42	n = 59 0,70 \pm 0,59

* p < 0,01; # p < 0,05 (Vergleich gegen Ausgangswert)

Im Gegensatz zu dieser Beobachtung war unter Etidronat eine höhere Frakturrate, auch vertebraler Frakturen, als unter Ibandronat zu verzeichnen. Nach den Ausführungen zur Charakterisierung der Patientengruppen war jedoch eher bei den mit Etidronat behandelten Patienten, unter der Annahme eines geringeren Schweregrades der Osteoporose, mit weniger Frakturen zu rechnen. Dies deutet darauf hin daß, neben dem reinen BMD-Zuwachs, weitere für die Knochenstabilität verantwortliche Faktoren durch Ibandronat günstiger beeinflusst wurden. Die wahrscheinlichste Erklärung hierfür sind die unterschiedlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften der beiden Bisphosphonate. Es kommen jedoch auch unterschiedliche Risikovariablen in den betrachteten Patientengruppen wie z.B. die gesteigerte Mobilität der mit Etidronat behandelten Patienten in Frage. Die antiresorptive Potenz von Bisphosphonaten wird durch die Struktur der beiden Seitenketten am zentralen Kohlenstoffatom bestimmt. Die relative Aktivität der einzelnen Bisphosphonate orientiert sich

an der antiresorptiven Wirkung im Rattenmodell und wird als Multiplikationsfaktor im Vergleich zum Etidronat angegeben. Ibandronat besitzt durch Einführung einer alkylierten basische Aminogruppe in der R⁻- Seitenkette eine 1000-10000fache relative antiresorptive Potenz gegenüber Etidronat (Nemec und Schubert-Zsilavec 2001). Aminobisphosphonate wie Ibandronat entfalten ihren Hauptwirkungsmechanismus durch Unterdrückung der Proteinprenylation, indem die Farnesyldiphosphat-Synthase gehemmt wird. Die antiresorptive Potenz von Aminobisphosphonaten korrespondiert mit dem Ausmaß der Hemmung dieses Enzyms. Ibandronat gehört nach Zoledronat zusammen mit Risedronat zu den am stärksten antiresorptiv wirkenden Bisphosphonaten (Charpurlat und Delmas 2003, Dunford et al. 2001). Zur Auswahl des richtigen Bisphosphonats für den einzelnen Patienten sind randomisierte kontrollierte Studien erforderlich, die einzelne Wirkstoffe an homogenen Patientengruppen bezüglich der Indikation, Anzahl von Vorfrakturen, Geschlecht usw. miteinander vergleichen, wobei die Frakturprävention das entscheidende Wirksamkeitskriterium darstellen muß. In der größten verfügbaren Studie zum Etidronat an 429 postmenopausalen Frauen mit 1-4 vertebralem Frakturen zu Studienbeginn zeigte sich nach 2 Jahren im Vergleich zu Placebo unter Etidronat eine 3-4 %ige Zunahme der BMD im Wirbelsäulenbereich. Dies liegt etwa im Größenordnungsbereich unserer Untersuchung. Es ergab sich keine signifikante Änderung der Dichte des Schenkelhalses und des Unterarms. Auch bei den von uns behandelten Patienten blieb die Knochendichte im Schenkelhalsbereich unverändert. In obengenannter Studie erlitten in der Placebogruppe 9,3 % eine neue vertebrale Fraktur, im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit 4,1 % (p=0,004). Nach Verlängerung der Studiendauer ließ sich bei den verbliebenen 68 % der Patienten aus der Originalkohorte nach dem dritten Behandlungsjahr keine signifikante Reduktion der kumulativen Wirbelkörperfrakturrate mehr finden. Die vertebrale Frakturrate zeigte sich bei den Kontrollen stabil, war aber bei den mit Etidronat behandelten Patienten angestiegen. Nur Hochrisikopatienten mit mehr als drei Frakturen und niedriger Knochendichte hatten ein signifikant geringeres Risiko neuer vertebraler Frakturen (Watts et al. 1990, Harris et al. 1993). Im Zusammenhang mit diesen inkonsistenten Ergebnissen, durch den Verdacht auf Auslösung einer Osteomalazie sowie durch bessere Resultate bei anderen Präparaten, z.B. Alendronat, die eine signifikante Frakturreduktion in allen postmenopausalen Kohorten zeigten, wurde die Zulassung von Etidronat für die Therapie der postmenopausalen Osteoporose in den USA entzogen (Rosen 1997). Dabei ist zu beachten, daß die Studie die in den USA zum Entzug der Zulassung führte nur 450 Patienten einschloss, davon einige mit minimaler Erkrankung, und daher in ihrer Aussagekraft begrenzt ist. Die schwer erkrankten Patienten, die auch den größten Nutzen

durch die Behandlung zeigten, ähnelten in der Ausgangsknochendichte und der Anzahl an vorhergehenden Frakturen auffällig den Patienten, die in der FIT-Studie mit Alendronat profitierten (Harris et al. 1993, Black et al. 1996). Letztlich könnte auch eine größere Anzahl von Einnahmefehlern in der Etidronat-Studie im Vergleich zur Untersuchung mit Alendronat für die festgestellte Diskrepanz verantwortlich sein, denn im FIT wurde in weniger als 5 % der Fälle eine abnehmende Knochendichte beobachtet, während die Rate in der Etidronatuntersuchung drei bis vier mal so hoch war.

Etidronat zeigte in gepoolten Daten aus mehreren RCT seine Effektivität in der Prävention der kortikosteroid-induzierten Osteoporose. Am deutlichsten bei postmenopausalen Frauen wurde unabhängig von der Grunderkrankung; die zur Steroidtherapie führte, eine Zunahme bzw. Erhalt der Knochendichte im Bereich der LWS, des Schenkelhalses und des Trochanter, sowie eine Reduktion der Frakturrate beobachtet (Adachi et al. 2000).

Zur Etidronattherapie bei Männern liegt eine Anzahl kleinerer Beobachtungsstudien zur Therapie der sekundären und idiopathischen Osteoporose des Mannes vor, die nach 12- bis 36monatiger Therapie einen Anstieg der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule zwischen 3,2 % und 9 % feststellten. Meist in geringerem Ausmaß und häufig nicht signifikant konnte auch im Schenkelhalsbereich eine Knochendichtezunahme beobachtet werden. Die Zunahme der Knochendichte bei Männern unter Etidronattherapie liegt in ähnlicher Größenordnung wie die bei Frauen beobachtete (Selby et al. 1993, Orme et al. 1994, Geusens et al. 1996, Dargie et al. 1996, Anderson et al. 1997, Francis 1998). Die in diesen Studien getroffenen Aussagen decken sich weitgehend mit den in unserer Untersuchung gewonnenen Daten (Tab. 4.4).

Tab. 4.4

Veränderung der Knochenmineraldichte (BMD) in % vom Ausgangswert bei Männern unter Etidronattherapie im Verlauf von 3 Jahren (Mittelwert ± Standardfehler)

	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr
LWS	n = 15 1,80 ± 0,78 #	n = 14 1,27 ± 1,79	n = 9 0,36 ± 4,08
Trochanter	n = 16 -0,26 ± 0,56	n = 15 -0,65 ± 1,02	n = 10 1,85 ± 2,15
SH	n = 16 1,00 ± 0,91	n = 15 -0,46 ± 1,00	n = 10 3,61 ± 3,41

p < 0,05 (Vergleich gegen Ausgangswert)

Obwohl keine RCT bezüglich der Frakturinzidenz bei Männern unter Etidronat vorliegen, zeigen die auf der britischen General Practice Research Database (GPRD) beruhenden

Ergebnisse einer offenen Kohortenstudie von Staa et al. an 7977 Patienten, darunter 733 Männer, eine Reduktion des relativen Risikos vertebraler Frakturen, wohingegen sich keine Abnahme nichtvertebraler Frakturen nachweisen ließ (Francis 1998).

Die aufgeführten Studien und Daten zur Etidronattherapie machen deutlich, wie widersprüchlich und komplex sich der Weg zur Entscheidungsfindung hinsichtlich der Art der Behandlung der Osteoporose noch immer gestaltet. Durch das Hinzukommen immer neuer Substanzen wird sich die Frage nach der optimalen Therapie auch in Zukunft stellen. Grundlage jeder praktischen Empfehlung wer und wie zu therapieren ist, sollten stets die aktuellsten und solidesten wissenschaftlichen Erkenntnisse sein. Doch auch die zur Beurteilung der Evidenz einer Therapie hinzugezogenen randomisierten klinischen Prüfungen haben sich hinsichtlich der Definition und Charakterisierung ihrer methodischen Merkmale historisch entwickelt. Die Wissenschaft hat sich heute präzisere und klarere Definitionen und eindeutigere Beschreibungen erarbeitet. Die Beurteilung älterer Präparate, z.B. des Etidronat, ist daher aus heutiger Sicht in ihrer Objektivität eingeschränkt, da die damaligen Studien bezüglich der Robustheit der mit ihnen gewonnenen Daten eine weitaus geringere Validität aufweisen. Die vergleichende Beurteilung verschiedener Therapieformen untereinander anhand der Entwicklung von Frakturdaten und Knochendichteparametern ist generell problematisch. In einer Übersicht über Metaanalysen von Therapien der postmenopausalen Osteoporose, in denen der scheinbare Effekt verschiedener Osteoporosetherapeutika auf vertebrale/ extravertebrale Frakturen und die Wirkung auf die Knochendichte gegenübergestellt wird, raten die Autoren sogar ausdrücklich davon ab, allzu weitgehende Schlußfolgerungen aus vergleichenden Daten dieser Übersichtsarbeiten zu ziehen (Cranney et al. 2002). Sie stellen fest, daß es bei der Größenordnung des Behandlungseffektes in einigen Fällen erhebliche Überlappungen der Vertrauensbereiche gibt. In solchen Fällen sind die scheinbaren Unterschiede der Punktwerte kein verlässliches Anzeichen eines tatsächlichen Unterschieds in der Größenordnung des beobachteten Effekts. Die Vergleiche des Behandlungseffekts einzelner Studien untereinander bringen auch dann keine verlässlichen Ergebnisse, wenn sich die Vertrauensbereiche nicht überlappen. Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen im Hinblick auf das Ansprechen auf die Behandlung können durch Unterschiede der Ausgangsknochendichte sowie die Anzahl prävalenter Frakturen oder des Postmenopausenstatus und/oder der Begleittherapie oder -erkrankungen bedingt sein. Die scheinbar bessere Therapie wurde vielleicht nur in einer besser auf die Therapie ansprechenden Population getestet (Bucher et al. 1997). Daneben können auch Unterschiede in der Methodik für scheinbar unterschiedliche Behandlungseffekte verantwortlich sein.

Alle diese Überlegungen sprechen dafür, daß gültige Schlußfolgerungen hinsichtlich der relativen Wirksamkeit verschiedener Osteoporosetherapien erst nach einem Kopf- zu Kopf-Vergleich verschiedener Präparate in randomisierten Prüfungen möglich sind. Der relative Stellenwert der Therapien, die eindeutig wirksam sind, bleibt daher unklar und ihr Einsatz hängt wohl eher vom Nebenwirkungsprofil, den Kosten, der Patientenfreundlichkeit und wahrscheinlich auch von den Werbeaktivitäten ab (Cranney et al. 2002).

4.3 Biochemische Marker des Knochenbaus bei Frauen und Männern mit Osteoporose unter Ibandronat

Biochemische Knochenbaumarke dienen derzeit in erster Linie zum Monitoring einer antiresorptiven Therapie der Osteoporose. Das Ziel einer jeden Osteoporosetherapie ist die Frakturprävention. Frakturen sind jedoch relativ seltene Ereignisse und das Ausbleiben einer Fraktur im Jahr nach dem Beginn einer antiresorptiven Therapie bedeutet somit nicht unbedingt, daß dies auf die Therapie zurückzuführen ist. Die DXA ist zum Therapiemonitoring des einzelnen Patienten nur bedingt geeignet, da die BMD-Änderung erst die technisch bedingten Fehlertoleranzen, die durch Geräteeigenschaften, Patientenlagerung u. a. bedingt sind, überschreiten muß, um signifikant zu werden. Dies ist gewöhnlich erst nach zweijähriger Therapiedauer der Fall (Delmas 2000). Durch die Anwendung biochemischer Marker ist es bereits nach spätestens sechs Monaten möglich, zwischen auf die Therapie ansprechenden und nicht ansprechenden Patienten zu unterscheiden. Zusätzlich kann dabei die einem Nichtansprechen häufig zugrundeliegende mangelnde Compliance aufgedeckt werden. Möglicherweise erhöht sich durch das biochemische Monitoring sogar die Compliance zur Therapie (Pfeilschifter und Kann 2002, Delmas 2000).

In unserer Untersuchung konnte drei Monate nach der ersten Ibandronatinjektion ein Rückgang der Parameter der Knochenformation Osteocalcin und Alkalische Phosphatase nachgewiesen werden. Bei der Alkalischen Phosphatase blieb die initiale Absenkung der Serumspiegel gegenüber dem Ausgangswert über die gesamte Behandlungsdauer bestehen. Für Osteocalcin war ein signifikanter Rückgang nur in den ersten 18 Monaten zu verzeichnen, der Median der Werte blieb aber auch während der übrigen ausgewerteten Monate deutlich erniedrigt. Diese Beobachtung reflektiert die anhaltende Suppression der Knochenformation unter Ibandronat, die auch in anderen Untersuchungen beobachtet wurde (Ravn et al. 1998, Adami et al. 2002). Die maximale Absenkung des Osteocalcinspiegels wurde nach sechs Monaten beobachtet. Bei der Bewertung der Ergebnisse ist die hohe Standardabweichung (siehe Tabelle 4.5) der

gemessenen Werte zu beachten. Eine höhere Variabilität der Knochenumbaumarker unter intermittierender Therapie ist zu erwarten und wird durch Auswertungen in anderen Arbeiten bestätigt (Schimmer und Bauss 2003). Die Entwicklung des Osteocalcins im ersten Jahr unserer Auswertung glich den Ergebnissen mit der 2 mg Dosierung in der Dosisfindungsstudie zur intravenösen Ibandronattherapie von Thiebaud et al., deren Beobachtungsintervall jedoch auf ein Jahr beschränkt war (Thiebaud et al. 1997). Es gibt bisher keine Studien bezüglich der Entwicklung der Knochenumbaumarker unter intermittierender i.v.-Therapie mit Ibandronat über ein Jahr hinaus. In einer Studie von Riis et al., bei der die tägliche orale Ibandronatgabe mit der intermittierenden oralen Therapie über einen zweijährigen Zeitraum verglichen wurde, erreichten die Marker der Knochenformation sowohl unter der täglichen als auch unter der intermittierenden Ibandronatmedikation nach 6 bis 9 Monaten ein Minimum (Riis et al. 2001). In unserer Untersuchung sehen wir zumindest beim Osteocalcin ähnliche Ergebnisse. Erwartungsgemäß und konsistent mit den Resultaten aus mehreren Phase-II-Studien zum Ibandronat, die jedoch ausschließlich mit postmenopausalen Frauen durchgeführt wurden, waren auch in unserer Auswertung die Medianwerte der Veränderung der ausgewerteten Resorptionsmarker PYD und DPYD unter der intravenösen Ibandronattherapie schon bei der ersten Kontrolle nach drei Monaten deutlich negativ (Ravn et al. 1996, Riis et al. 2001, Thiebaud et al. 1997). Der Mittelwertvergleich zeigt jedoch nicht über den gesamten Behandlungszeitraum eine signifikante Reduktion der Resorptionsmarker, wenn man die prozentuale Veränderung beim einzelnen Patienten zugrunde legt (Tab. 4.5).

Tab. 4.5 Veränderungen der Knochenumbaumarker bei Männern und Frauen unter i.v. Ibandronat in % vom Ausgangswert im Verlauf von 3 Jahren (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

Monat	3	6	12	18	24	30	36
OC	n = 47 -8 \pm 46 *	n = 56 -23 \pm 37 *	n = 65 -16 \pm 79 *	n = 47 4 \pm 71 *	n = 54 14 \pm 106	n = 5 24 \pm 130	n = 34 11 \pm 78
AP	n = 67 -10 \pm 15 *	n = 71 -7 \pm 23 #	n = 75 -8 \pm 22 *	n = 67 -10 \pm 24 *	n = 66 -13 \pm 23 *	n = 58 -12 \pm 31 *	n = 54 -10 \pm 34 *
PYD	n = 25 7 \pm 104	n = 41 1 \pm 71 #	n = 46 3 \pm 77 #	n = 40 -1 \pm 64 #	n = 42 9 \pm 80	n = 24 -4 \pm 101 #	n = 25 20 \pm 16
DPYD	n = 25 -1 \pm 44	n = 41 -5 \pm 55 #	n = 46 0 \pm 60	n = 40 8 \pm 59	n = 42 12 \pm 77	n = 24 -19 \pm 69 *	n = 26 -29 \pm 46 *

* p < 0,01; # p < 0,05 (Vergleich gegen Ausgangswert)

Die mittleren Absolutwerte der Resorptionsmarker liegen im Verlauf der Behandlung immer niedriger als die mittleren absoluten Werte der Marker vor Beginn der Therapie. Die zu den Mittelwerten führenden Gruppen waren jedoch zu den ausgewerteten Zeitpunkten unterschiedlich zusammengesetzt. Es wird eine beträchtliche Schwankungsbreite der gemessenen Resorptionsmarker deutlich, signifikante Ergebnisse werden dadurch unwahrscheinlicher (Tab. 4.6).

Tab. 4.6 Veränderungen der Absolutwerte der Knochenumbaumarker bei Männern und Frauen unter i.v. Ibandronat im Verlauf von 3 Jahren (Mittelwerte \pm Standardabweichung); signifikante Werte ($p < 0,05$) wurden hervorgehoben

Monat	0	3	6	12	18	24	30	36
OC	n = 66 6,05 \pm 3,08	n = 58 4,69 \pm 2,80	n = 68 4,08 \pm 2,23	n = 77 3,89 \pm 2,09	n = 54 4,76 \pm 1,81	n = 61 5,29 \pm 2,79	n = 43 5,23 \pm 2,34	n = 37 5,51 \pm 2,62
AP	n = 75 2,05 \pm 0,80	n = 72 1,77 \pm 0,57	n = 76 1,86 \pm 0,69	n = 81 1,83 \pm 0,68	n = 71 1,82 \pm 0,72	n = 71 1,73 \pm 0,58	n = 62 1,74 \pm 0,63	n = 57 1,81 \pm 0,69
PYD	n = 53 62,1 \pm 37,3	n = 33 54,1 \pm 16,7	n = 61 55,5 \pm 31,8	n = 67 51,1 \pm 19,2	n = 52 51,2 \pm 24,4	n = 61 50,4 \pm 20,3	n = 38 54,5 \pm 28,5	n = 36 49,0 \pm 37,0
DPYD	n = 52 15,4 \pm 7,6	n = 33 13,2 \pm 5,3	n = 61 12,9 \pm 5,7	n = 67 13,0 \pm 5,9	n = 52 14,2 \pm 7,1	n = 61 13,9 \pm 7,1	n = 38 11,2 \pm 6,1	n = 37 10,8 \pm 5,6

Die möglichen Einflussfaktoren auf die gemessenen Resorptionsmarker sind vielfältig. Neben den technisch bedingten Messfehlern, sind intraindividuell ausgeprägte Schwankungen der Werte bekannt, beim DPYD bis zu 60 % mit der HPLC-Methode (Gertz et al. 1994). Möglicherweise spielt auch die Krankheitsaktivität der bei zahlreichen Ibandronatpatienten vorliegenden Rheumatoiden Arthritis eine Rolle (Oelzner et al. 1999). Obwohl angenommen wird, daß der Hauptteil der Pyridinolin-Crosslinks im Urin primär aus dem Knochenabbau stammt, ist der Anteil der aus dem Abbau anderer Bindegewebstypen im Urin erscheint nicht genau bekannt. Es sollte beachtet werden, daß trotz der wesentlich höheren PYD/DPYD-Ratio in anderen Bindegewebsarten, z.B. >40:1 im Knorpel im Vergleich mit 3,5:1 im Knochen, die aktuelle Konzentration von DPYD in verschiedenen Weichteilgewebskollagenen genauso hoch sein kann wie im Knochen (Eyre et al. 1988, Seibel et al. 1992). Der Beitrag nicht aus dem Knochen stammender Pyridinoline zu den im Urin gemessenen Werten im Rahmen spezifischer Krankheitszustände, z.B. Muskelatrophie, muß noch genauer geklärt werden (Calvo et al. 1996). Die tageszeitlichen Schwankungen der Marker sind eine weitere Einflußgröße. Zum circadianen Rhythmus der Marker im Urin trägt

zusätzlich auch die tageszeitliche Rhythmik des Kreatininspiegels wesentlich mit bei (Bollen und Eyre 1994). Durch die Verwendung von Serumversionen der Marker ließe sich die Variabilität möglicherweise reduzieren (Hein et al. 1997, Looker et al. 2000). Die Bestimmung der Umbaumarke erfolgte jeweils erst unmittelbar vor der nächsten Ibandronatgabe. Nach diesem langen Intervall von drei Monaten ist auch unter Annahme einer zwischenzeitlich guten Suppression bereits wieder mit einem Anstieg der Resorptionsmarker zu rechnen. Drei Monate nach Beendigung einer Alendronattherapie beispielsweise steigen die Resorptionsmarker bereits wieder signifikant an, gefolgt von den Markern der Knochenbildung (Ravn et al. 1998, Rossini et al. 1994). In einer sehr interessanten Studie, wurde die Entwicklung der Umbaumarke nach einer 1mg bzw. 2mg i.v.-Dosis Ibandronat bzw. nach Placebo im Abstand von drei Monaten in engmaschigen 14 tägigen Intervallen untersucht. Als Hauptergebnis ist festgehalten, daß durch Ibandronat alle drei Monate i.v. verabreicht nur ein suboptimaler antiresorptiver Effekt erreicht wird. Dies wurde hauptsächlich dem beobachteten nur relativ kurzen transitorischen Effekt auf die Knochenresorption zwischen den einzelnen Dosierungen zugeschrieben. Wohingegen eine progressive und fortgesetzte Unterdrückung der Knochenbildung gefunden wurde. Ein daraus resultierendes potenzielles Überwiegen der Knochenresorption könnte, so die Vermutung, die Effektivität der Behandlung reduzieren. Eine Verkürzung des Dosierungsintervalls löst dieses Problem möglicherweise (Christiansen et al. 2003). Die verminderte Wirksamkeit des Ibandronat i.v. könnte auch durch eine suboptimale Dosierung begründet sein. Unterstützt wird diese Vermutung durch eine Studie von Adami et al., in der die Reduktion der Umbaumarke unter der 2 mg i.v. Dosierung (-62,5 %) nicht das Ausmaß der Markerreduktion unter einer optimierten oralen Therapie erreicht (-70-80%) (Adami et al. 2002, Ravn et al. 1999). Die Ergebnisse aus diesen Untersuchungen legen weitere klinische Studien zur Dosierung und zum Dosierungsintervall nahe, um eine Optimierung der insgesamt durchaus effektiven intravenösen Ibandronattherapie zu erreichen.

Die Aussagekraft der Pyridinolin-Crosslinks im Urin zum Monitoring der intravenösen Ibandronattherapie ist in der bisher praktizierten Form demnach deutlich eingeschränkt. Möglicherweise ließe sich eine höhere diagnostische Wertigkeit auch durch eine Verkürzung des Intervalls zwischen Ibandronatgabe und Zeitpunkt der Markerbestimmung im Urin erreichen.

Klinisch bedeutsam ist die Frage ob frühzeitige Veränderungen der biochemischen Umbaumarke unter Therapie eine Schlussfolgerung bezüglich langfristiger Therapieeffekte zulassen. Die Korrelation der Knochendichteentwicklung an der Wirbelsäule mit

biochemischen Umbaumarke n war in bisherigen Studien eher gering (Yoshimura et al. 1999, Ravn et al. 1999). Für den einzelnen Patienten ist es derzeit nicht möglich den zu erwartenden Knochendichteverlust anhand der Knochenumbaumarker ausreichend abzuschätzen. Sich addierende messtechnische Probleme seitens der DXA und der Markerbestimmung und Artefakte insbesondere im LWS-Bereich durch Spondylarthrosebildung werden als Ursache hierfür vermutet (Pfeilschifter und Kann 2002). In unserer Untersuchung konnte auf Gruppenebene eine signifikante, wenn auch schwache, negative Korrelation zwischen der Veränderung des Osteocalcins nach 6 Monaten und der Knochendichteänderung im LWS-Bereich nach 24 Monaten gefunden werden. Die Knochenresorptionsmarker zeigten tendenziell den gleichen Zusammenhang. Zwischenzeitlich hat sich insbesondere durch die unter Raloxifentherapie beobachtete 30-50 %ige Reduktion der Inzidenz vertebraler Frakturen, trotz eines nur geringen 2-3 % betragenden Knochendichteanstiegs, die Erkenntnis durchgesetzt, daß Knochendichteänderungen keinen adäquaten Endpunkt zur Bewertung der Knochendichtemarker bezüglich der Vorhersage des Frakturrisikos darstellen (Delmas 2000). Veränderungen der Knochenumbaumarker sind wahrscheinlich von der Knochendichte unabhängige Prädiktoren des Frakturrisikos und erlauben mit Veränderungen der Knochendichte gemeinsam betrachtet genauere Aussagen bezüglich des zukünftigen Frakturrisikos, als der jeweilige Parameter im einzelnen dies ermöglicht (Hochberg et al. 2002). Es sind in Zukunft Studien erforderlich, welche die Entwicklung der Marker unter Therapie in Beziehung zu Frakturrendpunkten als primäre Zielvariable untersuchen. Bessere, einfach anwendbare Marker müssen entwickelt werden und ihre Anwendung in Studien sollte unter standardisierten Bedingungen erfolgen. Durch den direkten Vergleich verschiedener Marker unter Studienbedingungen müsste es möglich sein, die diagnostisch effektivsten Umbaumarker zu ermitteln und entsprechend einzusetzen. Einfach zu handhabende Indizes zur Abschätzung der Balance des Knochenbaus sollten entwickelt werden. Die hierfür erforderlichen Informationen liegen schon heute weitgehend vor.

5. Abkürzungsverzeichnis

AP	Alkalische Phosphatase
BMD	bone mineral density
CTx	Crosslaps (Typ-1-Kollagen C-terminales Telopeptid)
DPYD	Deoxypyridinolin
DXA	dual - energy x - ray absorptiometry
EBM	Evidence Based Medicine
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
iPTH	intaktes Parathormon
LWS	Lendenwirbelsäule
NTx	Crosslaps (Typ-1-Kollagen N-terminales Telopeptid)
OC	Osteocalcin
PICP	C-terminales Propeptid des TypI-Prokollagens
PINP	N-terminales Propeptid des TypI-Prokollagens
PYD	Pyridinolin
QCT	Quantitative Computer Tomographie
RCT	randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie
SERM	Selektiver Östrogen Rezeptor Modulator
SH	Schenkelhals
SHT	Trochanter
T-Score	T-Wert (Standardabweichung der Knochendichte vom Mittelwert gesunder Frauen im Alter von 30 Jahren)

6. Literaturverzeichnis

- Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodzman A, Josse R, Kendler DL, Lentle B, Olszynski W, Ste-Marie LG, Tenenhouse A, Chines AA. 1997. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*, 337 (6):382-387.
- Adachi JD, Roux C, Pitt PI, Cooper C, Moniz C, Dequeker J, Ioannidis G, Cawley MI, Jenkins EA, Walker-Bone KE, Pack S, Stephenson GF, Laan RF, Brown J, Geusens P. 2000. A pooled data analysis on the use of intermittent cyclical etidronate therapy for the prevention and treatment of corticosteroid induced bone loss. *J Rheumatol*, 27 (10):2424-2431.
- Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, Lane NE, Kaufman JM, Poubelle PE, Hawkins F, Correa-Rotter R, Menkes CJ, Rodriguez-Portales JA, Schnitzer TJ, Block JA, Wing J, McIlwain HH, Westhovens R, Brown J, Melo-Gomes JA, Gruber BL, Yanover MJ, Leite MO, Siminoski KG, Nevitt MC, Sharp JT, Malice MP, Dumortier T, Czachur M, Carofano W, Daifotis A. 2001. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum*, 44 (1):202-211.
- Adami S. 1999. Ibandronate. *Drugs*, 57:109.
- Adami S, Zamberlan N. 1996a. Adverse effect of bisphosphonates. *Drug Safety*, 14:158-170.
- Adami S, Zamberlan N. 1996b. Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. *Drug Saf*, 14 (3):158-170.
- Adami S, Christiansen C, Burdeska A, Coutant K, Mahoney P. 2002. Three-monthly 2 mg intravenous ibandronate injections restore bone turnover to premenopausal levels. *Journal of bone and mineral research*, 17:472, M347.
- Adamson B, Gallacher S, Ralston S, Boyle I, Boyce B. 1993. Mineralisation defects with pamidronate therapy for Paget's disease. *Lancet*, 342:1459-1460.
- Amin D, Cornell SA, Gustafson SK, Needle SJ, Ullrich JW, Bilder GE, Perrone MH. 1992. Bisphosphonates used for the treatment of bone disorders inhibit squalene synthase and cholesterol biosynthesis. *J Lipid Res*, 33 (11):1657-1663.
- Amin S, Felson DT. 2001. Osteoporosis in men. *Rheum Dis Clin North Am*, 27 (1):19-47.
- Anderson F, Francis R, Bishop J, Rawlings D. 1997. Effect of intermittent cyclical disodium etidronate therapy on bone mineral density in men with vertebral fractures. *Age Ageing*, 26:359-365.
- Barlow D, Francis R, Miles A. 2001. The effective management of osteoporosis. Aufl. London San Francisco Sydney: Aesculapius Medical Press.
- Bartl R. 2001. Osteoporose: Prävention Diagnostik Therapie. Aufl. Stuttgart; New York: Thieme.
- Bartl R. 2002. Osteoporose. *Der Internist*, 43:1529-1543.
- Bauer J. 1963. Bemerkungen zur Frage der Osteoporose. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 39:691-692.
- Beck TJ, Ruff CB, Scott WW, Jr., Plato CC, Tobin JD, Quan CA. 1992. Sex differences in geometry of the femoral neck with aging: a structural analysis of bone mineral data. *Calcif Tissue Int*, 50 (1):24-29.
- Berenson J, Lichtenstein A, Porter L. 1996. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *The New England journal of medicine*, 334:488-493.
- Bijvoet O, Fleisch H, Canfield R, Russell R. 1995. Bisphosphonates on Bones. Aufl. Amsterdam: Elsevier Science B. V.

- Black D, Duncan A, Robins S. 1989. Quantitative analysis of the pyridinium crosslinks of collagen in urine using ion-paired reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Analytical biochemistry*, 169:197-203.
- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR. 2000. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (11):4118-4124.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. 1996. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*, 348 (9041):1535-1541.
- Body JJ. 2000. Current and future directions in medical therapy: hypercalcemia. *Cancer*, 88 (12 Suppl):3054-3058.
- Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, Dore RK, Correa-Rotter R, Papaioannou A, Cumming DC, Hodsmann AB. 2002. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 87 (10):4528-4535.
- Bollen A-M, Eyre D. 1994. Bone resorption rates in children monitored by the urinary assay of collagen type I cross-linked peptides. *Bone*, 15:31-34.
- Bone H, Adami S, Rizoli R, Favus M, Ross P, Santora A, Prahalada S, Daifotis A, Orloff J, Jates A. 2000. Weekly administration of alendronate: rationale and plan for clinical assesment. *Clinical therapeutics*, 22:15-28.
- Brown J, Josse R. 2002. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Canadian Medical Association Journal*, 167 (10 suppl):1-34.
- Brown J, Delmas P, Malaval L, Edouard C, Chapuy M, Meunier P. 1984. Serum bone Gla-Protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet*, 1:1091-1093.
- Brown JP, Olszynski WP, Hodsmann A, Bensen WG, Tenenhouse A, Anastassiades TP, Ste-Marie LG, Kendler DL, Hanley DA, Josse R, Hanly JG, Lentle B, Jovaisas A, Ioannidis G, Stephenson GF, Barton I, Pack S, Chines A, Dias R, Adachi JD. 2001. Positive effect of etidronate therapy is maintained after drug is terminated in patients using corticosteroids. *J Clin Densitom*, 4 (4):363-371.
- Bucher H, Guyatt G, Griffith L, Walther S. 1997. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*, 50:683-691.
- Burgess E, Nanes M. 2002. Osteoporosis in men: pathophysiology, evaluation, and therapy. *Current Opinion in Rheumatology*, 14:421-428.
- Calvo M, Eyre D, Gundberg C. 1996. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocrine reviews*, 17:333-368.
- Campion J, Maricic M. 2003. Osteoporosis in men. *American family physician*, 67:1521-1526.
- Carano A, Teitelbaum S, Konsek J, Schlesinger P, Blair H. 1990. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro. *Journal of clinical investigation*, 85:456-461.
- Charpurlat R, Delmas P. 2003. Review of Ibandronate in the treatment of osteoporosis. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 4(3):391-396.

- Cheng S, Suominen H, Sakari-Rantala R. 1997. Calcaneal bone mineral density predicts fracture occurrence: a five-year follow-up study in elderly people. *Journal of bone and mineral research*, 12:1075-1082.
- Chesnut IC, Rosen C. 2001. Reconsidering the effects of antiresorptive therapies in reducing osteoporotic fracture. *Journal of bone and mineral research*, 16 (12):2163-2172.
- Christiansen C, Tanko LB, Warming L, Moelgaard A, Christgau S, Qvist P, Baumann M, Wiczorek L, Hoyle N. 2003. Dose dependent effects on bone resorption and formation of intermittently administered intravenous ibandronate. *Osteoporos Int*, 14 (7):609-613.
- Clark E, King W, Brugge J, Symons M, Hynes R. 1998. Integrin-mediated signal regulated by members of the rho family of GTPases. *The Journal of cell biology*, 142 (573-586)
- Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, Zizic TM, Wallach S, Sewell KL, Lukert BP, Axelrod DW, Chines AA. 1999. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*, 42 (11):2309-2318.
- Collwell A, Russel RG, Eastell R. 1993. Factors affecting the assay of urinary 3-hydroxy pyridinium crosslinks of collagen as markers of bone resorption. *European journal of clinical investigation*, 23:341-349.
- Colucci S, Minielli V, Zambonin G, Cirulli N, Mori G, Serra M, Patella V, Zambonin Zallone A, Grano M. 1998. Alendronate reduces adhesion of human osteoclast-like cells to bone and bone protein-coated surfaces. *Calcif Tissue Int*, 63 (3):230-235.
- Compston J. 1994. The therapeutic use of bisphosphonates. *BMJ*, 309:711-715.
- Compston J, Papapoulos S, Blanchard F. 1998. Report on osteoporosis in the european community: current status and recommendations for the future. *Osteoporosis international*, 8:531-534.
- Consensus development conference. 1993. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*, 94 (6):646-650.
- Consensus development conference. 2001. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Jama*, 285 (6):785-795.
- Cooper C, Melton Ld. 1992. Epidemiology of Osteoporosis. *Trends in endocrinology and metabolism*, 3:224-229.
- Cöster A, Haberkamp M, Allolio B. 1994. Inzidenz von Schenkelhalsfrakturen in der Bundesrepublik Deutschland im internationalen Vergleich. *Sozial- und Präventivmedizin*, 39:287-292.
- Cramer J, Mattson R, Prevey M. 1989. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 261:3273-3277.
- Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. 2002. IX Summary of Meta-Analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrine reviews*, 23 (4):570-578.
- Cummings S, Nevitt M, Browner W. 1995. Risk factors for hip fractures in white women. *The New England journal of medicine*, 332:767-773.
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. 1998. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *Jama*, 280 (24):2077-2082.
- Dambacher MA, Neff M, Kissling R, Qin L. 1998. Highly precise peripheral quantitative computed tomography for the evaluation of bone density, loss of bone density and structures. Consequences for prophylaxis and treatment. *Drugs Aging*, 12 (Suppl 1):15-24.

- Dambacher MA, Neff M, Kissling R, Quin L. 2001. Das fast/slow bone loser Konzept. *Rheuma Aktuell*, 3:38-46.
- Dargie R, Gallagher S, Thompson G. 1996. Response of males with osteoporosis to intermittent to intermittend cyclical therapie with etidronate/calcium over 3 to 5 years. In: Ring EFJ, Elvins DM, Bhalla AK, Hrsg. *Current research in osteoporosis and bone mineral measurement IV*. Aufl. London: British Institute of Radiology, 140.
- Dawson-Hughes B, Harris S, Krall E, Dallal G. 1997. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *The New England journal of medicine*, 337:670-676.
- de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, Pryor-Tillotson S, Seleznick MJ, Pinkas H, Wang KK. 1996. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med*, 335 (14):1016-1021.
- Delling G. 1999. Pathohistologische Diagnose und Therapieeffekte - die Bedeutung der Beckenkammbiopsie. In: Pollhähne W, Bröll H, Burckhardt P, Delling G, Minne HW, Hrsg. *Therapie primärer und sekundärer Osteoporosen dargestellt an typischen Kasuistiken*. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 34-44.
- Delmas P. 2000. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs. *Osteoporosis international*, Suppl. 6:66-76.
- Delmas P. 2002. oral Ibandronate significantly reduces fracture risk in postmenopausal osteoporosis when administered daily or with a unique drug-free intervall: results from a pivotal phase III study. *Osteoporosis international*, 13, suppl. 1, O37
- Delmas P, Meunier P. 1997. The management of Pagets` disease of bone. *The New England journal of medicine*, 336:558-566.
- Dempster D, Cosman F, Kurland E, Müller R, Nieves J, Woelfert L, Shane E, Plavetic K, Bilezikian J, Lindsay R. 2001. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: A paired biopsy study. *Journal of bone and mineral research*, 16:1846-1853.
- Deuber HJ. 1999. Heparin-assoziierte Osteoporose. *Osteologie Forum*, 5:68-79.
- Diel I, Solomayer E, Costa S. 1998. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *The New England journal of medicine*, 339:357-363.
- Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, Ebetino FH, Rogers MJ. 2001. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther*, 296 (2):235-242.
- Emkey R. 2004. Alendronate and risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: clinical profiles of the once-weekly and once-daily dosing formulations. *MedGenMed*, 6 (3):6.
- Emkey R, Felsenberg D, Stepan JJ, Hughes C, Dumont E, Van der Auwera P, Recker R. 2004. Once monthly dosing increases the proportion of patients who respond to oral ibandronate: 1-year results from MOBILE [Poster M432]. Seattle, WA: presented at: 26. Annual Meeting of the American Society for Bone Mineral Research.
- Ensrud K. 1999. What proportion of incident morphometric vertebral fractures are clinically diagnosed and vice versa? *Journal of bone and mineral research*, 14(S1):138.
- EPOS. 2002. Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res*, 17 (4):716-724.
- Ettinger B, Pressman A, Schein J. 1998. Clinic visits and hospital admissions for care of acid-related upper gastrointestinal disorders in women using alendronate for osteoporosis. *Am J Manag Care*, 4 (10):1377-1382.
- Ettinger B, Black D, Mitlak B, Knickerboker R, Nickelsen T, Genant H, Christiansen C, Delmas P, Zanchetta J, Stakkestad J, Glüer C, Krueger K, Cohen F, Eckert S, Ensrud K, Avioli L, Lips P, Cummings S. 1999. Reduction of vertebral fracture risk in

- postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3 - year randomized clinical trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 282 (7):637-645.
- Evans R, Somers N, Dunstan C, Royle H, Kos S. 1993. The effect of low-dose cyclical etidronate and calcium on bone mass in early postmenopausal women. *Osteoporosis international*, 3:71-75.
- Eyre D, Koob T, van Ness K. 1984. Quantitation of hydroxyproline crosslinks in collagen by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem*, 137:380-388.
- Eyre D, Dickson I, Van Ness K. 1988. Collagen cross-linking in human bone and articular cartilage. *The Biochemical journal*, 252:495-500.
- Faulkner K, McClung M, Cummings S. 1994. Automated evaluation of hip axis length for predicting hip fracture. *Journal of bone and mineral research*, 9:1065-1070.
- Fessler L, Morris N, Fessler J. 1975. Prokollagen: biological scission of amino and carboxyl extension peptides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72:4905-4909.
- Finkelstein J, Klibanski A, Neer R, Doppelt S, Rosenthal D, Segre G. 1989. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 69:776-783.
- Fleisch H. 1996. Bisphosphonates . Mechanisms of action and clinical use. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, Hrsg. *Principles of bone biology*. Aufl. San Diego: 1037-1052.
- Fleisch H. 1997. *Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient*. Third Editionte Aufl. New York: The Parthenon Publishing Group.
- Fleisch H. 2001a. Vom Wasserenthärter zum Pharmakon-Die Erfolgsstory einer jungen Wirkstoffklasse. *Pharmazie in unserer Zeit*, 30 (6):495-499.
- Fleisch H. 2001b. Osteoklasten im Fadenkreuz-Molekulare Wirkmechanismen der Bisphosphonate. *Pharmazie in unserer Zeit*, 30 (6):500-504.
- Fleisch H. 2002. Development of bisphosphonates. *Breast cancer research*, 4:30-34.
- Fleisch H, Russell R, Francis M. 1969. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science*, 165 (899):1262-1264.
- Fleisch H, Russell RG, Bisaz S, Muhlbauer R. 1968. Influence of diphosphonates on the deposition and dissolution of calcium phosphate in vitro and in vivo. *Helv Physiol Pharmacol Acta*, 26 (3):CR345-346.
- Fleisch H, Russel R, Bisaz S, Muhlbauer R, Williams D. 1970. The inhibitory effect of phosphonates on the formation of calcium phosphate crystals in vitro and on aortic and kidney calcification in vivo. *Eur J Clin Invest*, 1:12-18.
- Francis R. 1998. Cyclical etidronate in the management of osteoporosis in men. *Rev Contemp Pharmacother*, 9:261-266.
- Frith JC, Monkkonen J, Blackburn GM, Russell RG, Rogers MJ. 1997. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res*, 12 (9):1358-1367.
- Frith JC, Monkkonen J, Auriola S, Monkkonen H, Rogers MJ. 2001. The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum*, 44 (9):2201-2210.
- Garnero P, Grimaux M, Seguin P, Delmas P. 1994. Characterization of immunoreactive forms of human osteocalcin generated in vivo and in vitro. *Journal of bone and mineral research*, 9:255-264.
- Garnero P, Gineyts E, Arbault P, Christiansen C, Delmas P. 1995. Different effects of bisphosphonate and estrogen therapy on free and peptide-bound bone cross-links excretion. *Journal of bone and mineral research*, 10:641-649.

- Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, Cormier C, Breart G, Meunier PJ, Delmas PD. 1996. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res*, 11 (10):1531-1538.
- Gatti D, Adami S. 1999. New bisphosphonates in the treatment of bone diseases. *Drugs Aging*, 15 (4):285-296.
- Genant H, Gordon C, Jiang Y, TM; L, Hans D, Majumdar S, Lang T. 2000. Advanced imaging of the the macrostructure and microstructure of bone. *Hormone research*, 54(suppl1):24-30.
- Genant H, Cooper C, Poor G, Reid I, Ehrlich G, Kanis J, Nordin B, Barrett-Connor E, Black D, Bonjour J, Dawson Hughes P, Delmas P, Dequeker J, Ragi Eis S, Gennari C, Johnell O, Johnston C, Lau E, Liberman U, Lindsay R, Martin T, Masri B, Mautalen C, Meunier P, Miller P, Mithal A, Morii H, Papapoulos S, Woolf A, Yu W, Khaltav N. 1999. Interim Report and Recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporosis international*, 10:259-264.
- Gertz B, Shao P, Hanson D, Quan H, Harris S, Genant H, Chestnut IC, Eyre D. 1994. Monitoring bone resorption in early postmenopausal woman by an immunoassay for cross-linked collagen peptides in urine. *Journal of bone and mineral research*, 9:135-142.
- Geusens P, Hochberg M, van der Voort D, Pols H, van der Klift M, Siris E. 2002. Performance of risk indices for identifying low bone density in postmenopausal women. *Mayo Clinic proceedings*, 77:629-637.
- Geusens P, Vanhoof J, Nijis J, Joly J, Dequeker J, Smit S, Raus J. 1996. Heterogeneity of male osteoporosis: effect of cyclic treatment with etidronate and calcium. *Osteoporosis international*, 6 (suppl1):285.
- Gibbs J, Oliff A, . 1997. The potential of farnesyltransferase inhibitors as cancer chemotherapeutics. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 37 (143-166)
- Gowin W, Müller C, Alenfeld F, Diessel E, Felsenberg D. 1996. Differential diagnosis of osteoporotic vertebral fractures/deformities. *Journal of bone and mineral research*, 11(suppl):355.
- Grampp S, Genant H, Mathur A. 1997. Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss , fracture discrimination, and diagnostic classification. *Journal of bone and mineral research*, 12:697-711.
- Greenberg R. 1984. Overview of patient compliance with medication dosing: A literature review. *Clinical therapeutics*, 6:592-599.
- Gruber G. 1936. Nachruf auf Gustav Adolph Pommer. Aufl. Jena: Verlag Gustav Fischer.
- Gundberg C, Hauschka P, Lian J, Gallop P. 1984. Osteocalcin: isolation, characterization and detection. In: K M, Hrsg. *Methods in enzymology*. Aufl. New York: Academic Press, 516-544.
- Hadji P, Rabe T, Ortmann O, Mueck A, von Holst T, Emons G, Schulz K. 2002. Möglichkeiten und Grenzen der Osteoporoseprävention durch Östrogene und Gestagene. *Geburtsh Frauenheilk*, 62:436-445.
- Hans D, Dargent-Molina P, Schott A. 1996. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly woman: the EPIDOS prospective study. *Lancet*, 348:511-514.
- Harris S, Watts N, Jackson R, Genant H, Wasnich R, Ross P. 1993. Four-year study of intermittend cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. tree years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *The American journal of medicine*, 95:557-567.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH, 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD. 1999. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with

- postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Jama*, 282 (14):1344-1352.
- Hassager C, Jensen L, Johansen J, Riis B, Melkko J, Podenphant J, Risteli L, Christiansen C, Risteli J. 1991. The carboxy-terminal propeptide of type I procollagen in serum as a marker of bone formation: the effect of nandrolone decanoate and female sex hormones. *Metabolism*, 40:205-208.
- Hein G, Franke S, Muller A, Braunig E, Eidner T, Stein G. 1997. The determination of pyridinium crosslinks in urine and serum as a possible marker of cartilage degradation in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 16 (2):167-172.
- Hochberg M, Greenspan S, Wasnich R, Miller P, Thompson D, Ross P. 2002. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87:1586-1592.
- Hosoda K, Eguchi H, Nakamoto T, Kubota T, Honda H, Jinday S, Hasegawa R, Kiyoki M, Yamaji T, Shiraki M. 1992. Sandwich immunoassay for intact human osteocalcin. *Clinical chemistry*, 38:2233-2238.
- Hrsg. 2004. UAW-News – International: Osteonekrosen des Kiefers unter Bisphosphonaten. *Deutsches Ärzteblatt*, 101 (31-32):2203.
- Hughes D, Mac Donald B, Russell R, Gowen M. 1989. Inhibition of osteoklast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. *The Journal of clinical investigation*, 83:1930-1935.
- Ingle B, Hay S, Bottjer H, Eastell R. 1999. Changes in bone mass and bone turnover following distal forearm fracture. *Osteoporosis international*, 10:399-407.
- Ismail AA, Pye SR, Cockerill WC, Lunt M, Silman AJ, Reeve J, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Bruges Armas J, Cannata JB, Cooper C, Delmas PD, Dequeker J, Dilsen G, Falch JA, Felsch B, Felsenberg D, Finn JD, Gennari C, Hozowski K, Jajic I, Janott J, Johnell O, Kanis JA, Kragl G, Lopez Vaz A, Lorenc R, Lyritis G, Marchand F, Masaryk P, Matthis C, Miazgowski T, Naves-Diaz M, Pols HA, Poor G, Rapado A, Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Scheidt-Nave C, Stepan J, Todd C, Weber K, Woolf AD, O'Neill TW. 2002. Incidence of limb fracture across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int*, 13 (7):565-571.
- James I, Crowley C. 1993. Assay of pyridinium crosslinks in serum using narrow-bore Ion-paired reversed-phase high performance liquid chromatography. *Journal of chromatography*, 612:41-48.
- Jensen JE, Sorensen HA, Kollerup G, Jensen LB, Sorensen OH. 1994. Biological variation of biochemical bone markers. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 219:36-39.
- Jones G, Ngyen T, Sambrook P, Kelly P, Gilbert C, Eismann J. 1995. Osteoarthritis, bone density, postural stability and osteoporotic fractures: a population based study. *The Journal of rheumatology*, 22:921-925.
- Jung A, Bisaz S, Fleisch H. 1973. The binding of pyrophosphate and two diphosphonates by hydroxyapatite crystals. *Calcif Tissue Res*, 11:269-280.
- Kanis J. 1995. Osteoporose. Aufl. Berlin-Wien: Blackwell Wissenschaft-Verlag.
- Kanis J, Johnell O, Oden A. 2001. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Journal of bone and mineral research*, 16:194.
- Kanis JA. 1994. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*, 4 (6):368-381.
- Kanis JA, Evanson JM, Russell RG. 1981. Paget's disease of bone: diagnosis and management. *Metab Bone Dis Relat Res*, 3 (4-5):219-230.

- Kelepouris N, Harper KD, Gannon F, Kaplan FS, Haddad JG. 1995. Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med*, 123 (6):452-460.
- Kraenzlin M. 2002a. Osteoporosedagnostik: Wie gehen Sie vor? *MMW Fortschr Med*, 144:529-535.
- Kraenzlin M. 2002b. Evaluation des Frakturrisikos. *Journal Menopause*, 1:9-13.
- Kroger H, Huopio J, Honkanen R, Tuppurainen M, Puntilla E, Alhava E, Saarikoski S. 1995. Prediction of fracture risk using axial bone mineral density in a perimenopausal population: a prospective study. *Journal of bone and mineral research*, 10:302-306.
- Lanza FL, Hunt RH, Thomson AB, Provenza JM, Blank MA. 2000. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology*, 119 (3):631-638.
- Leidig-Bruckner G, Limberg B, Felsenberg D, Bruckner T, Holder S, Kather A, Miksch J, Wuster C, Ziegler R, Scheidt-Nave C. 2000. Sex difference in the validity of vertebral deformities as an index of prevalent vertebral osteoporotic fractures: a population survey of older men and women. *Osteoporos Int*, 11 (2):102-119.
- Lewiecki E, Miller P, Lorenc R, Hughes C, Bonvoisin B, McClung M. 2004. Monthly oral ibandronate is well tolerated in women with postmenopausal osteoporosis: 1-year results from MOBILE [Poster M429]. Seattle, WA: presented at: 26. Annual Meeting of the American Society for Bone Mineral Research.
- Lian J, Friedman P. 1987. The vitamin K-dependent synthesis of gamma-carboxyglutamic acid by bone microsomes. *The Journal of biological chemistry*, 253:6623-6626.
- Lieberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW, Jr., Dequeker J, Favus M. 1995. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med*, 333 (22):1437-1443.
- Lin J. 1996. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone*, 18:75-85.
- Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E. 2001. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *Jama*, 285 (3):320-323.
- Loewik C, van der Pluijm G, van der Wee-Pals L, Bloys van Treslong-de Groot H, Bijvoet O. 1988. Migration and phenotypic transformation of osteoclast precursors into mature osteoclasts: the effect of a bisphosphonate. *Journal of bone and mineral research*, 3:185-192.
- Lombas C, Hakim C, Zanchetta J. 2000. Compliance with alendronate treatment in an osteoporosis clinic. *Journal of bone and mineral research*, 16(Suppl 1):529.
- Looker A, Bauer D, Chesnut IC, Gundberg C, Hochberg M, Klee G, Kleerekoper M, Watts N, Bell N. 2000. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: Current status and future directions. *Osteoporosis international*, 11:467-480.
- Lopez Gavilanes E, Gonzales Parra E, de la Piedra C, Caramelo C, Rapado A. 1994. Clinical usefulness of serum carboxyterminal propeptid of procollagen I and tartrete-resistant acid phosphatase determinations to evaluate bone turnover in patients with chronic renal failure. *Min Electrolyte Metab*, 20:259-264.
- Luengo M, Picado C, Del Rio L, Guanabens N, Montserrat JM, Setoain J. 1991. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutinal osteoporosis: a comparative study. *Thorax*, 46 (11):803-806.
- Mac Donald B, van Rietbergen B, Newitt D, Harris S, Genant H, Chesnut C, Majumdar S. 2000. The effect of idoxifene on structural and mechanical properties of bone assessed by non invasive techniques in postmenopausal women. *Journal of bone and mineral research*, 15:S1;S198.

- Marshall D, Johnell O, Wedel H. 1996. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ (Clinical research ed)*, 312:1254-1259.
- Martin MB, Arnold W, Heath HT, 3rd, Urbina JA, Oldfield E. 1999. Nitrogen-containing bisphosphonates as carbocation transition state analogs for isoprenoid biosynthesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 263 (3):754-758.
- Masud T, Langley S, Wiltshire P, Doyle D, Spector T. 1993. Effects of spinal osteophytosis on bone on bone mineral density measurements in vertebral osteoporosis. *BMJ (Clinical research ed)*, 307:172-173.
- Mazzaferro S, Pasquali M, Ballanti P, Bonucci E, Costantini S, Chicca S, De Meo S, Perruza I, Sardella D, Taggi F, Coen G. 1995. Diagnostic value of serum peptides of collagen synthesis and degradation in dialysis renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant*, 10:52-58.
- McClung M, Geusens P, Miller P, Zipfel H, Bensen W, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier J, Reginster J-Y. 2001. Effect of Risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *The New England journal of medicine*, 344:333-340.
- Meunier PJ. 2003. [Large clinical trials for osteoporosis]. *Therapie*, 58 (5):415-420.
- Miller P, Drezner M, Delmas P, Stakkestad J, Hughes C, Bonvoisin B, Reginster J. 2004. Monthly oral ibandronate is at least as effective as oral daily ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from MOBILE [Poster F408]. Seattle, WA: presented at: 26. Annual Meeting of the American Society for Bone Mineral Research.
- Minne H, Pollähne W, Pfeifer M 2002. Bad Pyrmont Osteoporose-Alphabet <http://www.minne.de>.
- Monaghan D, Power M, Fotrell P. 1993. Sandwich enzyme immunoassay of osteocalcin in serum with use of an antibody against human osteocalcin. *Clinical chemistry*, 39:942-947.
- Moss D. 1992. Perspectives in alkaline phosphatase research. *Clinical chemistry*, 38:2386-2392.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. 2001. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 344 (19):1434-1441.
- Nemec K, Schubert-Zsilavecz. 2001. Aktueller Stand der Einsatzmöglichkeiten - Bisphosphonate zur Therapie von Knochenerkrankungen. *Pharmazie in unserer Zeit*, 30:505-510.
- Nielsen H. 1994. Circadian and circatrigintan changes in osteoblastic activity assessed by serum osteocalcin. *Danish medical bulletin*, 41:216-227.
- Oelzner P, Franke S, Muller A, Hein G, Stein G. 1999. Relationship between soluble markers of immune activation and bone turnover in post-menopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 38 (9):841-847.
- O' Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. 1996. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*, 11 (7):1010-1018.
- Orme S, Simpson M, Stewart S. 1994. Comparison of changes in bone mineral in idiopathic and secondary osteoporosis following therapy with cyclical disodium etidronate and high dose calcium supplementation. *Clinical endocrinology*, 41:245-250.
- Orwoll E. 2000. Assessing bone density in men. *J Bone Miner Res*, 15 (10):1867-1870.
- Orwoll E, Klein R. 1995. Osteoporosis in men. *Endocrine reviews*, 16:87-116.

- Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A. 2000a. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med*, 343 (9):604-610.
- Orwoll ES. 1998. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 27 (2):349-367.
- Orwoll ES, Bevan L, Phipps KR. 2000b. Determinants of bone mineral density in older men. *Osteoporos Int*, 11 (10):815-821.
- Passeri M, Baroni M, Pedrazzoni M. 1991. Intermittent treatment with intravenous 4-amino-1-hydroxybutylidene-1, 1-bisphosphonate (AHBuBP) in the therapy of postmenopausal osteoporosis. *Bone Mineral*, 15:237-248.
- Pechtersdorfer M, Herrmann Z, Body J, Thiebaud D. 1996. Randomised phase II trial comparing different doses of the bisphosphonate ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Oncology*, 14:268-276.
- Pfeifer M, Lehmann R, Minne H. 2001. Die Therapie der Osteoporose aus dem Blickwinkel einer auf Evidenz basierenden Medizin. *Medizinische Klinik*, 96 (5):270-280.
- Pfeilschifter J, Kann P. 2002. Diagnostik der Osteoporose. *Osteopathie*, 40 Suppl:46-56.
- Pientka L, Friedrich C. 1999. Die Kosten hüftgelenknaher Frakturen in Deutschland. Eine prospektive Untersuchung. *Z Gerontol Geriatr*, 32:326-333.
- Pientka L, Baum E, Götte S, Kruse H-P, Lüttje D, Pfeilschifter J, Ringe J. 2003. DVO-Leitlinie Osteoporose des älteren Menschen. In: Hrsg. Die Leitlinien des Dachverbandes Osteologie zur Osteoporose. Aufl. Bern: Verlag Hans Huber, 41-65.
- Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. 1999. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest*, 104 (10):1363-1374.
- Pollähne W, Grieser T, Pfeifer M, Minne H. 1996. Diagnostik und Differentialdiagnostik primärer und sekundärer Osteoporosen: Bad Pyrmont Repetitorium Osteologicum; unter besonderer Berücksichtigung der bildgebenden Verfahren. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme.
- Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ, Qin-sheng G, Galich AM, Vandormael K, Yates AJ, Stych B. 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. Foxamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int*, 9 (5):461-468.
- Popp-Snijders C, Lips P, Netelenbos JC. 1996. Intra-individual variation in bone resorption markers in urine. *Ann Clin Biochem*, 33 (Pt 4):347-348.
- Power M, Fottrell P. 1991. Osteocalcin: diagnostic methods and clinical applications. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 28:287-335.
- Ralston S, Gallacher S, Patel U, Fraser W, Dryburgh F, Boyle E. 1989. Comparison of three bisphosphonates in cancer-associated hypercalcaemia. *Lancet*, 2:1180-1182.
- Raspe H, Matthis C. 1998. Die Epidemiologie der vertebraalen Osteoporose in Europa: Prävalenz, Risikofaktoren und Krankheitslast in Deutschland (EVOS). *Zeitschrift für Rheumatologie*, 57:248-250.
- Ravn P. 2002. Bisphosphonates for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Dan Med Bull*, 49 (1):1-18.
- Ravn P, Christensen J, Baumann M. 1998. Changes in biochemical markers and bone mass after withdrawal of ibandronate treatment: prediction of bone mass changes during treatment. *Bone*, 22:559-564.
- Ravn P, Clemmesen B, Christiansen C. 1999. Biochemical markers can predict the responses in bone mass during alendronate treatment in early postmenopausal women. *Bone*, 24:237-244.

- Ravn P, Neugebauer G, Christiansen C. 2002. Association between pharmacokinetics of oral ibandronate and clinical response in bone mass and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone*, 30 (1):320-324.
- Ravn P, Clemensen B, Riis B, Christiansen C. 1996. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: A new bisphosphonate for prevention and Treatment of postmenopausal osteoporosis: A 1-year randomized, double blind, placebo-controlled dose-finding study. *Bone*, 19:527-533.
- Recker R, Kendler D, Adami S, Hughes C, Dumont E, Schimmer RC, Cooper C. 2004. Monthly oral ibandronate significantly reduces bone resorption in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from MOBILE [Poster F406]. Seattle, WA: presented at: 26. Annual Meeting of the American Society of Bone Mineral Research.
- Recker R, Stakkestad J, Felsenberg D, Chessnut III C, Christiansen C, Ettinger M, Nordby A, Weiss S, Huss H, von Stein T, Karpf D. 2000. A new treatment paradigm: quarterly injections of ibandronate reduce the risk of fractures in women with postmenopausal osteoporosis (PMO): results of a 3-year trial. *Osteoporosis international*, 11:209 (Abstract 565).
- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. 2000. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int*, 11 (1):83-91.
- Reginster JY, Deroisy R, Jupsin I. 2003. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs Today (Barc)*, 39 (2):89-101.
- Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, Eusebio RA, Devogelaer JP. 2000. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res*, 15 (6):1006-1013.
- Ridley A, Hall A. 1992. The small GTP-binding protein rho regulates the assembly of focal adhesions and actin stress fibers in response to growth factors. *Cell*, 70:389-399.
- Ridley A, Paterson H, Johnston C, Diekmann D, Hall A. 1992. The small GTP-binding protein rac regulates growth factor induced membrane ruffling. *Cell*, 70:401-410.
- Riess H, Loew A, Himmelreich G. 2001. Secondary osteoporosis induced by anticoagulants? *Orthopade*, 30 (7):451-455.
- Riggs B, Melton JI. 1996. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone*, 17:505-511.
- Riggs B, Hodgson S, O'Fallon W, Chao E, Wahner H, Muhs J, Cedel S, Melton IL. 1990. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England journal of medicine*, 322:802-809.
- Riis B, Ise J, von Stein T. 2001. Ibandronate: A comparison of oral daily dosing versus intermittend dosing in postmenopausal osteoporosis. *Journal of bone and mineral research*, 16:1871-1878.
- Ringe J, Dorst A, Faber H, Ibach K, Preuss J. 2003. Three-monthly ibandronate bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in established corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology*, 42:743-749.
- Ringe JD, Faber H, Dorst A. 2001. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (11):5252-5255.
- Rodan G, Seedor J, Balena R. 1993. Preclinical pharmacology of alendronate. *Osteoporosis international*, 3(suppl3):7-12.

- Rogers M, Watts D, Russell R, Ji X, Xiong X, Blackburn G. 1994. Inhibitory effects of bisphosphonates on growth of amoeba of the cellular slime mold dictyostelium discoideum. *Journal of bone and mineral research*, 9:1029-1039.
- Rogers M, Gordon S, Benford H, Coxon F, Luckman S, Monkkonen J, Frith J. 2000. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer*, 88:2961-2978.
- Rogers MJ, Xiong X, Brown RJ, Watts DJ, Russell RG, Bayless AV, Ebetino FH. 1995. Structure-activity relationships of new heterocycle-containing bisphosphonates as inhibitors of bone resorption and as inhibitors of growth of *Dictyostelium discoideum* amoebae. *Mol Pharmacol*, 47 (2):398-402.
- Roldan E, Negri A, Gador S. 2000. Short-term compliance to daily alendronate treatment in 1877 patients with osteoporosis. The ECMO study. *Journal of bone and mineral research*, 16(Suppl 1):407.
- Rosen C. 1997. A tale of two worlds in prescribing etidronate for osteoporosis. *Lancet*, 350:1340.
- Ross P, Davis J, Epstein R, Wasnich R. 1991. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med*, 114 (11):919--923.
- Rossini M, Gatti D, Zamberlan N. 1994. Long-term effects of a treatment course with oral alendronate of postmenopausal osteoporosis. *Journal of bone and mineral research*, 9:1833-1837.
- Russell R, Rogers M. 1999. Bisphosphonates: From the Laboratory to the clinic and back again. *Bone*, 25:97-106.
- Russell R, Bisaz S, Fleisch H, Currey H, Rubinstein H, Dietz A, Boussine I, Gabay R, Micheli A, Fallet G. 1970. Inorganic pyrophosphate in the plasma urine and synovial fluid of patients with pyrophosphate arthropathy (chondrocalcinosis or pseudogout). *Lancet*, 2 (7679):899-902.
- Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, Czachur M, Daifotis AG. 1998. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med*, 339 (5):292-299.
- Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H. 1991. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *Journal of clinical investigation*, 88:2095-2105.
- Scheidt-Nave C, Ziegler R, Raspe H. 1998. Epidemiologie der Osteoporose. *Medizinische Klinik*, 93 (Suppl2):7-11.
- Schimmer RC, Bauss F. 2003. Effect of daily and intermittent use of ibandronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis: a review of three phase II studies. *Clin Ther*, 25 (1):19-34.
- Schnitzer T, Bone H, Crepaldi G, Adami S. 2000. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging (Milano)*, 12:1-12.
- Schürch M, Rizzoli R, Mermillod B. 1996. A prospective study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur. *Journal of bone and mineral research*, 11:1935-1942.
- Seeman E. 2003. Reduced bone formation and increased bone resorption: rational targets for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*, 14 Suppl 3:S2-8.
- Seeman E, Melton LJ, 3rd, O' Fallon WM, Riggs BL. 1983. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med*, 75 (6):977-983.
- Seibel M. 2001. Evaluation des osteoporotischen Frakturrisikos. *Deutsches Ärzteblatt*, 98:1681-1689.

- Seibel M, Robins S, Bilezikian J. 1992. Urinary hydroxypyridinium cross-links of collagen: specific markers of bone resorption in metabolic bone disease. *Trends in endocrinology and metabolism*, 3:263-270.
- Seibel MJ, Naganathan V, Barton I, Grauer A. 2004. Relationship between pretreatment bone resorption and vertebral fracture incidence in postmenopausal osteoporotic women treated with risedronate. *J Bone Miner Res*, 19 (2):323-329.
- Selby P, Rehman M, Economou G, Hrsg. 1993. Etidronate in male osteoporosis: evidence for a site-specific action. *Proceedings of the fourth international symposium on osteoporosis*. Hong Kong:
- Sgherzi M, Fabbri G, Bonati M, Maietta Latessa A, Segre A, De Vita D, De Leo V, Genazzi A, Petraglia F. 1994. Episodic changes of serum procollagen Type I carboxy-terminal propeptide levels in fertile and postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest*, 38:60-64.
- Smedsrod B, Mellko J, Risteli L, Risteli J. 1990. Circulating C-terminal propeptide of type I procollagen is cleared mainly via the mannose receptor in liver endothelial cells. *Biochem J*, 271:345-350.
- Smerdely P, Sella M, Smith A, Day P, Diamond T. 2000. Predictors of bone mass in healthy older men in the community. *Med J Aust*, 173 (4):183-186.
- Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. 1990. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 322 (18):1265-1271.
- Thiebaud D, Burckhardt P, Melchior J. 1994. Two years effectiveness of intravenous pamidronate (APD) versus oral fluoride for osteoporosis occurring in the menopause. *Osteoporosis international*, 4:76-83.
- Thiebaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, Huss H, Mulder H, Juttman JR, Schoter KH. 1997. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med*, 103 (4):298-307.
- van Beek E, Hoekstra M, van de Ruit M, Lowik C, Papapoulos S. 1994. Structural requirements for bisphosphonate actions in vitro. *J Bone Miner Res*, 9 (12):1875-1882.
- van Beek E, Pieterman E, Cohen L, Lowik C, Papapoulos S. 1999. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen- containing bisphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun*, 264 (1):108-111.
- van Daele P, Seibel M, Burger H. 1996. Case-control analysis of bone resorption markers, disability, and hip fracture risk: The Rotterdam study. *Brit Med J*, 312:482-483.
- van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. 2002. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta- analysis. *Osteoporos Int*, 13 (10):777-787.
- van Strahlen J, Sanders E, Prummel M, Santers G. 1991. Bone alkaline phosphatase as indicator of bone formation. *Clinica chimica acta*, 56:341-346.
- Vitte C, Fleisch H, Guenther H. 1996. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology*, 137:2324-2333.
- Wasnich R. 1997. Epidemiology of osteoporosis in the United States of America. *Osteoporosis international*, 7:(Suppl3):68-72.
- Watts NB, Lindsay R, Li Z, Kasibhatla C, Brown J. 2003. Use of matched historical controls to evaluate the anti-fracture efficacy of once-a-week risedronate. *Osteoporos Int*, 14 (5):437-441.
- Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, Licata AA, Ross P, Woodson GC, 3rd, Yanover MJ, et al. 1990. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 323 (2):73-79.

- Waud C, Low R, Baran D. 1992. The relationship between ultrasound and densitometric measurements of bone mass at the calcaneus in women. *Calcified tissue international*, 51:415-418.
- Windeler J, Lange S. 1995. Events per person year- a dubious concept. *British medical journal*, 310:454-456.
- Woitge H. 2001. Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels bei sekundären Osteopathien. *Akt Rheumatol*, 26:115-128.
- Woitge HW, Scheidt-Nave C, Kissling C, Leidig-Bruckner G, Meyer K, Grauer A, Scharla SH, Ziegler R, Seibel MJ. 1998. Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover: results of a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, 83 (1):68-75.
- Yoshimura N, Hashimoto T, Sakata K, Morioka S, Kasamatsu T, Cooper C. 1999. Biochemical markers of bone turnover and bone loss at the lumbar spine and femoral neck. *Calcified tissue international*, 65:198-202.
- Zerwekh J, Ruml L, Gottschalk F, Pak C. 1998. The effects of twelve weeks of bed rest on bone histology, biochemical markers of bone turnover, and calcium homeostasis in eleven normal subjects. *Journal of bone and mineral research*, 13:1594-1601.
- Zhang D, Udagawa N, Nakamura I, Murakami H, Saito S, Yamasaki K. 1995. The small GTP-binding protein, rho p21, is involved in bone resorption by regulation cytoskeletal organization in osteoklasts. *J Cell Sci*, 108:2285-2292.
- Zhang F, Casey P. 1996. Protein Prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. *Annual review of biochemistry*, 65:241-269.

7. Anhang

7.1 Danksagung

In erster Linie an Herrn Prof. Hein und Frau Dr. Lehmann für die Überlassung des Themas, die geduldige Betreuung und zahlreiche sachdienliche Hinweise bei der Erstellung des Manuskripts, trotz knapp bemessener zeitlicher Ressourcen.

Den Mitarbeiterinnen der rheumatologisch-osteologischen Fachambulanz und des Archivs der Poliklinik der Klinik für Innere Medizin der FSU Jena für die aktive Mithilfe bei der Recherche nach den Krankenunterlagen.

Dr. A. Müller und A. Schubert aus dem rheumatologischen Forschungslabor für die zur Verfügung gestellten Crosslink-Meßwerte und die Einarbeitung in die Auswertung der Crosslink-Datenbank sowie für die Bereitstellung eines PC-Arbeitsplatzes.

Herr Dr. Eidner für die Unterstützung bei der Sammlung der Knochendichtemeßwerte.

Fr. K. Grunert für die Überlassung der mühsam gewonnenen Knochenbiopsiefunde und Hilfe bei der Auswahl geeigneter Abbildungen.

Ein ganz besonderer Dank gilt Kathrin, Marlene und der Familie, die immer für mich da waren und mir Kraft und Selbstbewußtsein gaben, um auch Durststrecken während der Erstellung der Arbeit zu überstehen.

Auch zahlreiche Freunde und Bekannte, denen ich wertvolle Einsichten aus geführten Gesprächen und bereitgestellten Materialien verdanke, möchte ich an dieser Stelle nicht vergessen.

7.2 Lebenslauf

Name: Marcel Schuster

Geburtsort: Rudolstadt

Geburtsdatum: 07. Juni 1971

Familienstand: ledig

Schulbildung: 1978-1988 Polytechnische Oberschule „Werner Seelenbinder“;
Sitzendorf

1988-1990 Erweiterte Oberschule „Dr. Theodor Neubauer“;
Rudolstadt

Studium: 1992-1999 Studium der Humanmedizin an der
Friedrich Schiller Universität Jena

2000 Approbation als Arzt

Facharztausbildung:

seit 1999 Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin

7.3 Liste der wissenschaftlichen Beiträge

Vortrag

Schuster M, Eidner T, Hein G. 2000. Knöcherner Umbauzonen und Anämie als einzige klinische Manifestationen einer einheimischen Sprue. Gesellschaft für Innere Medizin Thüringens e.V.: Jahrestagung Thüringer Internisten 2000 – Der interessante Fall und seine Konsequenzen für die Praxis, Suhl

Poster

Schuster M, Lehmann G, Hein G. 2001. Effekte der Therapie mit vierteljährlich 2mg Ibandronat i.v. auf Knochenmineraldichte und biochemische Marker des Knochenumbaus. Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V.: Kongreß Osteologie 2001, Wiesbaden

8.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. med. G. Lehmann, Prof. Dr. med. G. Hein, Dr. med. T. Eidner, Dr. rer. nat. A. Müller, A. Schubert, Dr. M. Brandstädt,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und daß Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für meine Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

daß ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

daß ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Marcel Schuster