

Aus der
Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie und Onkologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. U. Wagner
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Schwerpunkt Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie
unter der Leitung von Prof. Dr. med. P. Hadji

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Titel der Dissertation:

Placebokontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie zum Einfluss einer kombiniert-kontinuierlichen, transdermalen Hormonersatztherapie im Vergleich zur kombinierten Therapie mit Natriummonofluorophosphat und kombiniert-kontinuierlichen, transdermalen Hormonersatztherapie im Vergleich zu Placebo auf die Knochendichte (DXA) sowie die Quantitative Ultrasonometrie (QUS)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin dem Fachbereich
Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von Camilla El Tobgui aus Frankfurt am Main

Marburg 2022

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg, am 16.03.2022
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.
Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner
Referentin: Herr Prof. Dr. P. Hadji
1. Korreferent: Herr Prof. Dr. Dr. P. H. Kann

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	VII
Abbildungsverzeichnis.....	VIII
1. Einleitung	1
1.1. Osteoporose.....	1
1.1.1. Definition der Osteoporose.....	1
1.1.2. Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose.....	1
1.1.3. Physiologie des Knochens.....	2
1.1.3.1. Osteoklasten.....	4
1.1.3.2. Osteoblasten und Endostzellen.....	4
1.1.3.3. Osteozyten.....	5
1.1.4. Regulation des Knochenmetabolismus.....	6
1.1.4.1. Sexualhormone.....	7
1.1.4.2. Vitamin-D.....	7
1.1.4.3. Parathormon.....	8
1.1.4.4. Calcitonin.....	9
1.1.4.5. Somatotropin.....	9
1.1.4.6. Glukokortikoide.....	10
1.1.5. Pathophysiologie der Osteoporose.....	10
1.1.6. Risikofaktoren der Osteoporose.....	11
1.1.7. Diagnostisches Vorgehen.....	12
1.1.7.1. Anamnese und körperliche Untersuchung.....	13
1.1.7.2. Laboruntersuchungen (Basislabor & erweiteretes Labor).....	14
1.1.7.3. Knochendichtemessungen (Osteodensitometrie).....	15
1.1.8. Prävention der Osteoporose.....	17
1.1.8.1. Primärprävention.....	17
1.1.8.2. Sekundärprävention.....	18
1.1.8.3. Tertiärprävention.....	19
1.1.9. Therapie der Osteoporose.....	19
1.1.9.1. Basistherapie und Basismedikation.....	19

1.1.9.2.	Spezifische medikamentöse Therapie.....	20
1.1.9.3.	Bisphosphonate.....	22
1.1.9.4.	Denosumab.....	23
1.1.9.5.	Selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren (SERMS).....	23
1.1.9.6.	Parathormon-Analoga (Teriparatid).....	24
1.1.9.7.	Romosozumab.....	24
1.1.9.8.	Schmerztherapie.....	24
1.2.	Hormonersatztherapie (HRT).....	25
1.2.1.	Knochenstoffwechsel.....	26
1.2.2.	Urogenitaltrakt.....	27
1.2.3.	Herz-Kreislauf-Erkrankungen.....	27
1.2.4.	Kolorektales Karzinom.....	27
1.2.5.	Mammakarzinom.....	28
1.3.	Fluoride.....	29
2.	Zielsetzung der Studie.....	30
3.	Material & Methoden.....	31
3.1.	Studienkollektiv/Studiendesign.....	31
3.2.	Ein- und Ausschlusskriterien.....	31
3.3.	Zeitplan und Untersuchungsablauf.....	32
3.3.1.	DXA-Messungen.....	33
3.3.2.	QUS-Messungen.....	34
3.4.	Abnahme der Laborwerte.....	37
3.4.1.	CTX.....	37
3.4.2.	PINP.....	38
3.4.3.	Osteocalcin.....	38
3.5.	Statistik.....	38
4.	Ergebnisse.....	40
4.1.	Beschreibung des Gesamtkollektivs.....	40
4.2.	Darstellung der Ergebnisse zu den Fragestellungen.....	41
4.2.1.	Primäre Fragestellung.....	41
4.2.2.	Sekundäre Fragestellung.....	43
5.	Diskussion.....	53
5.1.	Einfluss der Therapien im Vergleich.....	55
6.	Zusammenfassung.....	58

7. Summary	60
8. Literaturverzeichnis	61
Lebenslauf.....	71
Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	72
Danksagung.....	73
Ehrenwörtliche Erklärung.....	74

Abkürzungsverzeichnis

AD-SOS	Amplitude Dependent Speed of Sound
ATP	Adenosintriphosphat
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BEST	Bone Evaluation Study
BMD	Bone mineral density
BMI	Body-Mass-Index
BMP	Bone morphogenetic proteins
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BUA	Breitband-Ultraschall-Abschwächung (Broadband Ultrasound Attenuation)
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CTX	Carboxyterminale Kollagen-Crosslinks
D3	Colecalciferol
DMP1	Dentimatrix-Protein 1
DVO	Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften
DXA	Duale Röntgen (X-Ray) -Absorptiometrie
E2	17- β -Estradiol
EPOS	European Prospective Osteoporosis Study
FGF	Fibroblast Growth Factor
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HA	Hyaluronsäure
HERS	Heart and Estrogen/Progestin Replacement Therapy Studie

HRT	Hormone Replacement Therapy
IGF	Insulin-like-growth-factor
IL	Interleukin
LCS	Lakunär Kanalikuläres System
LH	Luteinisierendes Hormon
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
MFP	Natriummonofluorphosphat
MWS	Million Women Study
NaF	Natriumfluorid
NBP	Nitrogen containing bisphosphonate
NETA	Norethisteronacetat
NICE	national institute for health and care excellence
NNBP	Non nitrogen containing bisphosphonates
NO	Stickstoffmonoxid
OAB	Overactive bladder
OCN	Osteocalcin
OPG	Osteoprotegrin
OPN	Osteopontin
PDGF	Platelet-derived growth factor
PGE	Prostaglandin
PINP	Propeptid-Typ-1-Kollagen
PTH	Parathormon
QUS	Quantitative Ultrasonometrie
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor (NF)-kB Ligand

SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SERM	Selektiver Estrogenrezeptor- Modulator
SI	Stiffness-Index
SOS	Speed of sound
STH	Somatotropin (Wachstumshormon)
T-Score	Gegenüberstellung mit einer geschlechts angeglichenen Norm 30- Jähriger in Standardabweichungen angeben
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tumornekrosefaktor
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
WHI	Women's Health Initiative
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
Z-Score	Vergleich mit einer geschlechts angeglichenen Altersnorm in Standardabweichungen angeben

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Allgemeine und fachrichtungsbezogene Risikofaktoren der Osteoporose.....	11
Tabelle 2:	Indikation für eine medikamentöse Osteoporosetherapie nach Risikoprofil in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter, DXA-Knochendichte und weiteren Risikofaktoren.....	20
Tabelle 3:	Basisdaten der Einzelkollektive.....	41
Tabelle 4:	Verlauf DXA -Messung von L2-L4 für HRT, HRT+MFP sowie Placebo.....	41
Tabelle 5:	Responderrate DXA L2-L4.....	43
Tabelle 6:	Verlauf DXA- Messungen an der Hüfte (total Hip) für HRT, HRT+MFP sowie Placebo.....	44
Tabelle 7:	Responderrate DXA Hüfte.....	45
Tabelle 8-11:	QUS- Messung am <u>Os Calcaneum</u> (Stiffness Index % und T-Score) mit dem Lunar Achilles Express für HRT, HRT+MFP sowie Placebo	
	QUS SI (%) rechte Ferse.....	45
	T-Score rechte Ferse.....	46
	QUS SI (%) linke Ferse.....	47
	QUS T-Score linke Ferse.....	47
Tabelle 12:	QUS- Messung an den <u>Phalangen</u> (T-Score) für HRT, HRT+MFP sowie Placebo Bone Profiler IGEA.....	48
Tabelle 13-14:	Laborwertbestimmungen (CTX und PINP) für HRT, HRT+MFP sowie Placebo	
	CTX in ng/ml (Crosslabs).....	49
	PINP in ng/ml.....	49
Tabelle 15:	Unerwünschte Nebeneffekte.....	50

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stoffwechselwege des Vitamin D.....	7
Abbildung 2: Knochenstoffwechsel der Frau (Hadjj et al. 2002).....	10
Abbildung 3: Osteoprotektive Wirkung einer Hormontherapie in Abhängigkeit von der Dosis.....	17
Abbildung 4: Therapieeffizienz der Wirkstoffe bei postmenopausalen Frauen.....	21
Abbildung 5: Darstellung der Liegeposition während einer DXA-Messung.....	33
Abbildung 6: Darstellung der DXA-Messung LWK 1-4.....	34
Abbildung 7: Schematische Darstellung der Ultraschallmessung am Calcaneus im Wasserbad mittels Quertransmission.....	35
Abbildung 8: Demonstration der quantitativen Ultraschallmessung am Calcaneus im Wasserbad mit dem Lunar Achilles.....	35
Abbildung 9: Messanordnung bei der QUS Messung an den distalen Phalangen-Caliper.....	36
Abbildung 10: AD-SOS Verlauf in Abhängigkeit vom Lebensalter.....	37
Abbildung 11: Prozentuale Knochendichtezunahme im zeitlichen Verlauf DXA L2-L4.....	42
Abbildung 12: Prozentuale Knochendichtezunahme im zeitlichen Verlauf DXA Hüfte.....	44

1. Einleitung

Bei der Osteoporose handelt es sich um eine Knochenstoffwechselstörung, welche vor allem die Mikroarchitektur und Dichte des Knochens betrifft. Ein Großteil der Osteoporose beruht auf der hormonellen Umstellung in der Postmenopause und betrifft Frauen. Durch ihre Folgen, vor allem Frakturen im Bereich der Wirbelsäule und der Hüft- und Femurregion, ist sie Grund für einen nennenswerten Anteil der Gesamtkosten ab einem Alter von 60 Jahren im Gesundheitssystem. Somit stellt die Osteoporose in der heutigen Zeit einen relevanten wirtschaftlichen Aspekt des Gesundheitssystems dar.

1.1. Osteoporose

1.1.1 Definition der Osteoporose

Bei der Osteoporose handelt sich um eine der häufigsten systemischen Skeletterkrankungen. Sie ist definiert durch eine Verminderung der Knochenfestigkeit und mit einem, durch die gestörte Mikroarchitektur des Knochens konsekutiv erhöhtem Frakturrisiko. Von einer manifesten Osteoporose wird gesprochen, wenn bereits Frakturen aufgetreten sind.

Laut WHO liegt eine Osteoporose dann vor, wenn die Knochendichte, gemessen in einer DXA-Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule und/oder am proximalen Femur, mehr als 2,5 Standardabweichungen (SD) unterhalb des statistischen Mittelwertes 20-29-jähriger Frauen liegt. Dieser statistische Mittelwert stellt die maximale Knochendichte dar und wird durch den Begriff „Peak Bone Mass“ (T-Score) beschrieben (Consensus Development Conference 1993; WHO 1994).

Weitere Empfehlungen zu Therapie und Diagnostik der Osteoporose finden sich in den aktuellen Leitlinien des Dachverbandes für Osteologie. Diese helfen bei der Entscheidungsfindung und bieten einen einheitlichen Behandlungsansatz (DVO 2017, https://dvosteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017_end.pdf).

1.1.2. Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose

Weltweit stellt die Osteoporose ein wichtiges und stetig wachsendes Gesundheitsproblem dar. Durch die mangelnde Datenlage für Deutschland lässt sich

allerdings erschwert eine genaue Aussage zur Prävalenz der Erkrankung, gemäß der WHO-Definition machen.

Laut EPOS-Studie steigt bei postmenopausalen Frauen im Alter von 50-60 Jahren die Prävalenz von 15% auf 45% bei Frauen im Alter von über 70 Jahren.

In derselben Studie wurde die Prävalenz einer erniedrigten Knochendichte am Schenkelhals auch bei Männern erhoben. Hierbei lag der Wert in der jüngeren Altersgruppe bei 2,4 % und bei den über 70-Jährigen bei 17% (Scheidt-Nave C. et al. 1997).

Auch in der BEST-Studie aus dem Jahr 2013, welche sich eingehender mit der Schätzung der Häufigkeit der Osteoporose in Deutschland beschäftigte, zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Die Prävalenz der über 50-Jährigen betrug hierbei 14% (24% Frauen und 6% Männer). Hochgerechnet auf die gesamte Bevölkerung ergeben sich etwa 6,3 Millionen Osteoporose-Erkrankte in Deutschland. Mehr als die Hälfte dieser Personen erlitten innerhalb eines vierjährigen Zeitraums Frakturen (Hadji P., Klein S et al. BEST 2013).

In einer weiteren populationsbezogenen Studie, welche den Zeitraum von 1995-2010 beobachtete, konnte ein Anstieg der jährlichen Inzidenz von Hüftfrakturen für das männliche Geschlecht in Gesamtdeutschland bestätigt werden. Bei Frauen konnte keine signifikante Erhöhung des Osteoporoserisikos im Alter über 60 Jahren beobachtet werden. (Icks A., Haastert B. et al. 2013)

In der BEST-Studie wurde die Inzidenz durch Osteoporosediagnosen und Arzneimittelverordnungen ermittelt und betrug bei den über 50-Jährigen 2,1% pro Jahr. Mit Hilfe der erhobenen Daten konnte eine geschätzte Neuerkrankungsrate von 885000 berechnet werden (Hadji P., Klein S et al. BEST 2013).

1.1.3. Physiologie des Knochens

Das menschliche Skelett besteht aus etwa 220 Knochen, welche zusammen etwa 10kg wiegen und etwa 15% des gesamten Körpergewichts ausmachen. Eine Unterteilung in Rumpfskelett und Extremitätenskelett bietet eine grobe Gliederung, die auch für die Osteoporose eine wichtige Rolle spielt. So ist beispielsweise ein unterschiedlicher Befall der Skelettanteile von Osteoporose zu verzeichnen, da sich diese in Architektur und Knochenumbau deutlich unterscheiden.

Das Skelett erfüllt im Wesentlichen vier große Aufgaben. Dazu gehören eine Stütz- und Fortbewegungsfunktion, zusätzlich erfüllt es eine Schutzfunktion, indem es die inneren Organe vor äußerer Krafteinwirkung schützt. Eine weitere wichtige Eigenschaft des Knochens ist seine enge Verbindung zum Knochenmarksystem und damit seine enge Verbindung zum blutbildenden System. Seine letzte wichtige Funktion erfüllt der Knochen durch seine Mineraldepotfunktion. Der Knochen stellt das größte Mineraldepot des Körpers dar, mit 99% des gesamten Calciums, 85% des Phosphats und 50% des Magnesiums. Bis zu 1,5 kg Calcium sind als Hydroxylapatit im Knochen gespeichert. Damit steht dem Körper auch in Mangelsituationen ein quasi unerschöpflicher Calciumspeicher zur Verfügung.

Die mineralische Knochensubstanz wird zu 50% aus organischen Materialien, zu 25% aus organischer Grundsubstanz (Matrix) und zu 25% aus Wasser gebildet (Bartl et al. 2010 Klinische Osteologie).

Die Extrazellulärmatrix besteht zu 90% aus Kollagen Typ I und zu 10 % aus nicht kollagenen Proteinen wie zum Beispiel den Glykoproteinen Osteokalzin, Osteonektin, Fibronektin und weiteren verschiedenen Proteoglykanen.

Knochen muss nicht nur belastbar und elastisch sein, sondern gleichzeitig auch noch ein niedriges Gewicht aufweisen. Dieser Kompromiss wird durch verschiedene architektonische Besonderheiten im makroskopischen und mikroskopischen Bereich gewährleistet. Man unterscheidet zwischen kompaktem Knochen (Kortikalis) und spongiosen Knochen (Spongiosa), diese werden im Sinne der Leichtbaukonstruktion zusammengebracht. Dies bedeutet, dass das von der Kortikalis gebildete Hohlräumssystem vom trabekulären Netzwerk der Spongiosa ausgefüllt wird. Dadurch wird dem Knochen eine besondere biomechanische Stabilität verliehen. Weiterhin geht es um die Mischung aus elastischer Matrix mit Kollagenmolekülen - welche lamellär angeordnet sind - und einer kristallinen Komponente aus Kalzium und Phosphat in nanokristalliner Form. Dadurch wird der Knochen in ähnlicher Bauweise wie Spannbeton aufgebaut und erfüllt alle Erwartungen (Bartl 2010 Klinische Osteologie; Marsot et al. 2018).

Die Dynamik des Knochens wird durch ein spezialisiertes Zellsystem gewährleistet:

Die Osteoklasten, Osteoblasten, Endostzellen sowie die Osteozyten.

1.1.3.1. Osteoklasten

Die etwa 50-100µm großen mehrkernigen Zellen liegen der mineralisierten Knochenmatrix direkt an. Durch einen mit H⁺-ATPase ausgestatteten Faltenbesatz an ihrer Vorderseite (ruffled border) sind sie in der Lage sogenannte Howship-Lakunen in den Knochen „hereinzufressen“ (Lüllmann-Rauch 2019). Dies geschieht durch die Sekretion von proteolytischen Enzymen, welche das Mineral verdauen (Bartl et al. 2010). Die Rekrutierung sowie auch die Aktivierung und die Differenzierung der Osteoklasten werden durch verschiedene Hormone beeinflusst (Östrogen, Parathormon, Schilddrüsenhormone, Leptin) sowie verschiedene Wachstumsfaktoren und Zytokine (z.B. IL-1, IL-6, TNF-alpha, und PGE-2 sowie RANK & RANKL) (Lüllmann-Rauch 2019).

1.1.3.2. Osteoblasten & Endostzellen

Neben den bereits erwähnten knochenabbauenden Osteoklasten, gibt es die gegenspielenden knochenaufbauenden Zellen, die Osteoblasten. Die beiden Zelltypen stehen in engem Kontakt miteinander und beeinflussen maßgeblich ihre Aktivität im komplexen Knochenstoffwechsel. So sind sie beispielsweise durch den Einfluss von Östrogenen in der Lage eine Apoptose von Osteoklasten herbeizuführen.

Die Hauptaufgabe der mesenchymalen Zellen ist die Synthese von Knochenmatrix, insbesondere im Sinne von Kollagen Typ I, Osteocalcin, Osteonektin und Bone Morphogenic Protein. Diverse Hormone und Zytokine steuern die Aktivität der Osteoblasten (IGFs, TGFs-β, FGFs, PDGF, BMPs und Prostaglandine).

Als „lining cells“ bezeichnet man inaktive, auf der Oberfläche des Knochens liegende Osteoblasten. Zusammen mit der darunter liegenden Kollagenmembran wird eine Schutz- und Überwachungsfunktion angenommen. Diese auch als Endostzellen bezeichneten Zellen sind in der Lage durch endokrine und parakrine Faktoren an der Aktivierung der Osteoklasten beteiligt zu sein (Bartl et al. 2010, Matsuoka K. et al. 2014, Tama et al. 2012, Everts et al. 2002, Theoleyre et al. 2004).

1.1.3.3. Osteozyten

Bis vor Kurzem dachte man Osteozyten spielen nur eine untergeordnete Rolle im Knochenstoffwechsel. Heutzutage weiß man, dass sie eine große Rolle im Knochenstoffwechsel verkörpern.

Osteozyten entstehen aus Osteoblasten, indem diese in den mineralisierten Knochen eingebaut werden. Sie sind hoch spezialisiert und vollständig ausdifferenziert. Zudem sind sie langlebiger und kleiner als Osteoblasten und stellen mit Abstand die häufigste Zellpopulation des Knochens dar. Das Netzwerk der miteinander verbundenen Osteozyten ist als Lakunen (Löcher in der Knochenmatrix, die von Osteozytenzellkörpern besetzt sind) und Canaliculi (Kanäle im Knochen, die die Osteozytenprozesse umgeben) sichtbar, die auf mikroskopischer Ebene vielleicht das markanteste morphologische Merkmal des Knochengewebes darstellen.

Über gap junctions, welche sich in den dendritischen Ausläufern der Zellen befinden, sowie parakrine Signalwege erfolgt die Zell-Zell-Kommunikation (Franz-Odendaal et al. 2006).

Die Bewegung der parakrinen Signale durch den Raum ist von der Flüssigkeitsbeschaffenheit abhängig. Dies betrifft zum Beispiel die Anzahl gelöster Moleküle in der Flüssigkeit. Hierbei spricht man vom sogenannten

Lakunär-Kanalikulären System (LCS). Auf diese Weise entstehen komplexe Netzwerke (van Tol et al. 2020).

Osteozyten koordinieren auch die Wirkung von Osteoblasten und Osteoklasten, beispielsweise synthetisieren sie mehrere nicht kollagene Knochenmatrix-Proteine, darunter Osteopontin (OPN), Osteocalcin (OCN) und Dentinmatrix-Protein 1 (DMP1) sowie Proteoglykane und Hyaluronsäure (HA). Sie sind ebenso in der Lage regulierende Makromoleküle (z.B. IGF-1, Sclerostin) als auch kleine Moleküle (z.B. PGE2, NO, Nukleotide), die als Regulatoren der Osteoblastenaktivität fungieren, auszuschütten.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Osteozyten ist ihre Fähigkeit den Knochenstoffwechsel äußerst sensibel an mechanische Stimuli anzupassen. Hiermit ist vor allem eine Veränderung des auf den Knochen ausgeübten Drucks gemeint. So reguliert die mechanische Belastung die Expression von Faktoren mit nachgewiesener anabolischer Wirkung auf die Osteoblasten (PGE2, PGI2, NO und IGF-1), während die Reduzierung oder Abwesenheit mechanischer Belastung diese Faktoren

herunterreguliert und Osteoblasteninhibitoren wie Sclerostin vermehrt ausgeschüttet werden.

Die Osteoklastogenese und -aktivität wird von den Osteozyten hauptsächlich über parakrine Signale reguliert. Es ist inzwischen allgemein anerkannt, dass apoptotische Osteozyten die gezielte Osteoklastenresorption über RANKL vermitteln (Nakashima et al. 2011).

Neuere Studien zeigen, dass Osteozyten regulatorische Einflüsse über die Grenzen des Knochens hinaus ausüben, indem sie an endokrinen Bahnen teilnehmen, die den Phosphatstoffwechsel regulieren. (Schaffler et al 2014, Gaudio et al. 2010, Kennedy et al. 2012).

1.1.4. Regulation des Knochenmetabolismus

Der Knochen ist ein sehr dynamisches Organ. Er unterliegt einem ständigen Auf-, Ab- und Umbau. Hierbei spielen viele Faktoren eine Rolle, die sowohl lokal, als auch systemisch wirken.

Dieses komplexe Remodeling des Knochens basiert auf einem engen Zusammenspiel von Osteoklasten, Osteoblasten, und Osteozyten, welches sowohl auf endokriner Ebene (z.B. Parathormon, Östrogen, TNF) als auch auf parakriner Ebene (z.B. IL-1, IL-6, TGF β) beeinflusst wird.

Wie bereits oben erwähnt kommt hierbei dem OPG/RANK/RANKL-System eine entscheidende Rolle zu:

Osteoklastäre Vorläuferzellen präsentieren auf ihrer Oberfläche einen TNF-Rezeptor (RANK), an welchen Proteine aus der Familie der TNF-Liganden (RANKL) binden. Diese Ligandenexpression erfolgt vorzugsweise durch Osteoblasten, T-Lymphozyten und Knochenmarksstromazellen. Durch die eingegangene Verbindung kommt es zu einer vermehrten und beschleunigten Differenzierung von Präosteoklasten sowie einer Herunterregulierung der Apoptose von bereits reifen Osteoklasten. Es kommt zu einer vermehrten Knochenresorption.

Die Osteoklastogenese kann durch den bekannten Gegenspieler das Osteoprotegrin (OPG) gehemmt werden. OPG fungiert hierbei als eine Art Köder für RANKL und führt zu einer Hemmung der Präosteoklasten und beschleunigt zusätzlich die Apoptose bereits reifer Osteoklasten.

Das enge Zusammenspiel ist bei unterschiedlichen metabolischen Knochenerkrankungen massiv gestört, wobei es zu einer systemischen oder lokalen Steigerung des RANKL/OPG-Quotienten kommt (L. Hofbauer et al. 2010, Infante et al. 2019)

1.1.4.1. Sexualhormone

Neben Parathormon, Calcitonin und Schilddrüsenhormonen sowie Kortison, spielen die Sexualhormone eine wichtige Rolle. Sexualhormone greifen auf unterschiedliche Weise in das OPG/RANK/RANKL-System ein. Beispielsweise wird im akuten Östrogenmangel von Knochen- und Immunzellen mehr RANKL produziert. Hingegen führen Östrogene zu einer Hemmung dieser vermehrten RANKL-Expression und steigern ihrerseits die OPG-Sekretion. Es zeigt sich eine Korrelation von Östrogen- und OPG-Spiegeln. Auch die Sensibilität des RANK-Rezeptors für RANKL auf Osteoklasten wird durch Östrogene vermindert.

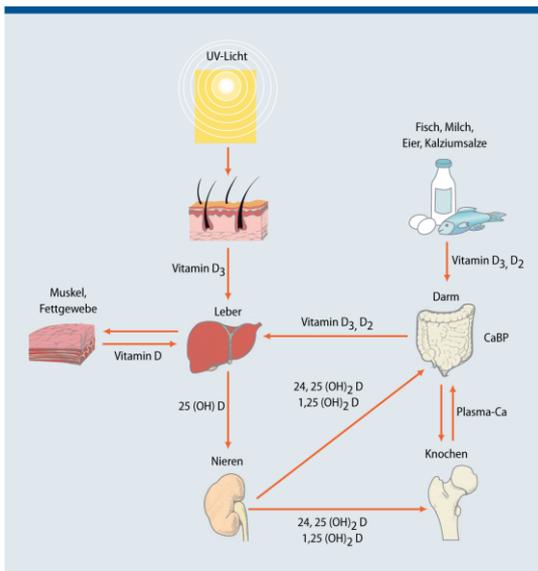
Zusätzlich bewirken Östrogene auf zellulärer Ebene eine Hemmung der cAMP-Prostaglandin-E₂-Produktion, was zu einer verminderten parathormonvermittelten Freisetzung von Kalzium und Magnesium führt (L. Hofbauer et al. 2010).

1.1.4.2. Vitamin D

Weiterhin zu erwähnen ist das fettlösliche Vitamin D (Calcitriol; 1,25-Dihydroxycholecalciferol), welches mit den Steroidhormonen verwandt ist und auf verschiedene Weisen in den Knochenstoffwechsel eingreift.

Wenige Minuten Sonnenexposition am Tag sind ausreichend um etwa 60% des täglichen Bedarfs an Vitamin D aus 7-Dehydrocholesterol zu synthetisieren. Die übrigen 40% werden mit der Nahrung aufgenommen. Der aktivste Metabolit 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ wird aus Vorläufermetaboliten, sowohl parathormon- als auch östrogenabhängig, in der Niere hydroxyliert (Dören et al. 1997, Renz-Polster 2017).

Abbildung 1: Stoffwechselwege des Vitamin D



https://media.springernature.com/original/springer-static/image/art%3A10.1007%2Fs15002-013-0042-3/MediaObjects/15002_2013_42_Fig2_HTML.gif

1,25-Dihydroxyvitamin D₃ steigert die enterale Calciumresorption durch die Synthese des kalziumbindenden Proteins in den Mukosazellen und in der Niere die tubuläre Rückresorption von Calcium. Am Skelett selbst fördert es die Mineralisation und die Entwicklung der Osteoblasten und deren Aktivität (Lüllmann-Rauch 2019).

1.1.4.3. Parathormon

Parathormon ist ein Polypeptidhormon aus 84 Aminosäuren, welches in den Epithelkörperchen der Nebenschilddrüsen gebildet wird. Es dient vor allem der Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase durch akute Bereitstellung von Calcium.

Dies geschieht einerseits durch eine Wirkung an den Knochenzellen selbst, sowie aber auch über die Niere und den Darm, welche bekanntermaßen eine ebenso große Rolle im Knochenstoffwechsel spielen.

Eine Aktivierung und Reifung der Osteoklasten kann indirekt mittels Parathormon erzielt werden, es resultiert eine Calcium- und Phosphatmobilisierung aus dem Knochengewebe. Osteoklasten besitzen keine PTH-Rezeptoren. Die indirekte Wirkung auf Osteoklasten geschieht über einen PTH vermittelten Einbau von RANKL auf der Oberfläche von Osteoblasten, welcher seinerseits mit RANK von Osteoklasten interagiert.

An der Niere bewirkt PTH eine Hemmung der Phosphatresorption im proximalen Tubulus und erhöht am distalen Tubulus die Calciumresorption. Diese simultane Wirkung an der Niere auf den Phosphat- und Calciumhaushalt ist von großer

Bedeutung, da so die Entstehung von einer Calciumphosphatausfällung im Gewebe verhindert werden kann. Ebenfalls durch PTH kommt es zu einer Anregung der Calcitriol-Biosynthese, welche ihrerseits die enterale Calciumresorption im terminalen Ileum erhöht. Physiologischerweise unterliegt die Sekretion einem negativen Feedbackmechanismus durch den Serumspiegel des ionisierten Kalziums (Bartl et al. 2010, Goltzman et al. 2018).

1.1.4.4. Calcitonin

Calcitonin wird in den parafollikulären Zellen der Schilddrüse gebildet. Es ist ein aus 32 Aminosäuren gebildetes neuroendokrines Polypeptidhormon. An seinen Zielzellen wirkt es sowohl über die G-Protein-gekoppelte Adenylatzyklase sowie die Phospholipase C.

Durch einen Anstieg des ionisierten Serumkalziums sowie einiger gastrointestinaler Hormone wie Glukagon, Cholezystokinin und Gastrin wird seine Sekretion stimuliert. Calcitonin bewirkt eine Senkung des Blutcalciumspiegels.

Einerseits geschieht dies durch eine Hemmung/Reduzierung der Aktivität der osteklastenbedingten Calciumfreisetzung aus dem Knochen sowie durch eine gesteigerte Calciumausscheidung über die Niere. Zusätzlich setzt es die Calciumresorption im Darm herab. Zusammenfassend wirkt Calcitonin somit als Antagonist des Parathormons (Copp et al. 1962; Bartl et al. 2010; Dören et al. 1997).

1.1.4.5. Somatotropin

Bei Somatotropin (Wachstumshormon) handelt es sich um ein Peptidhormon, welches pulsatil aus dem Hypophysenvorderlappen ausgeschüttet wird. Unter Anderem führen Schilddrüsenhormone zu einer Freisetzung von Wachstumshormonen.

Wie der Name Wachstumshormon schon vermuten lässt, führt es zu einer allgemeinen Zellproliferation, vor allen Dingen an Skelett, Knorpel, Muskulatur und anderen Organen. Seine Wirkung an den Zielorganen findet vor allem durch Somatomedine (die Botenstoffe von Somatotropin) statt. Hierbei zu erwähnen ist vor allen Dingen IGF-1 (Lüllmann-Rauch 2019).

Somatropin stimuliert die Bildung und Sekretion von IGF-1 am Knochen aus Osteoblasten. Diese exprimieren ebenfalls einen IGF-1 Rezeptor (Kann, Hofbauer 2006).

1.1.4.6. Glucokortikoide

Die Zona fasciculata der Nebennierenrinde ist Hauptsyntheseort der für den Knochenstoffwechsel wichtigen Glucokortikoide. Sie wirken sich negativ auf den Knochenstoffwechsel aus, im Sinne einer Hemmung der Osteoblasten und einer Aktivierung der Osteoklasten. Auch die Kalziumresorption aus dem Darm wird durch Glucokortikoide verringert (Renz-Polster 2017, Bartl et al. 2010).

1.1.4. Pathophysiologie der Osteoporose

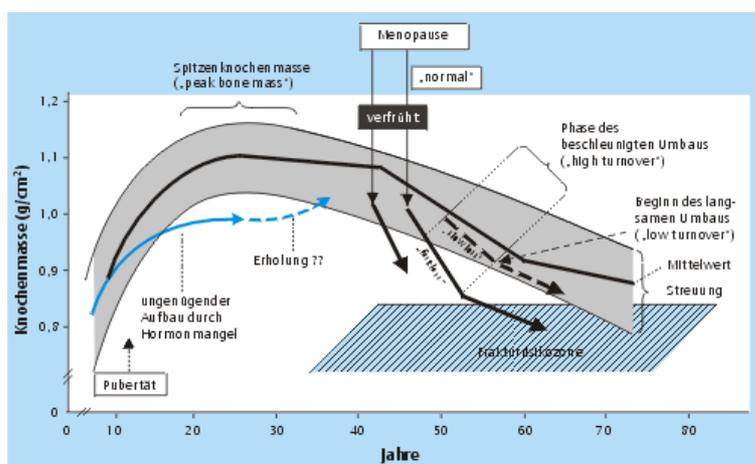
Um das zwanzigste Lebensjahr erreichen die meisten Individuen ihre maximal erreichbare Knochenmasse, die sogenannte „Peak bone mass“. Obwohl die maximal erreichbare Knochenmasse genetisch determiniert ist, kann sie durch Hormone, Ernährung und den Lebensstil beeinflusst werden. Beispielsweise kann eine Anorexie im Jugendalter weitreichende Folgen auf die zu erreichende Knochendichte haben.

Eine große funktionelle Bedeutung bei der Entwicklung der Osteoporose wird dem postmenopausalen Östrogendefizit zugeschrieben. Der dadurch resultierende Knochenverlust ist in den ersten 10-15 Jahren nach Einsetzen der Menopause am stärksten. Ein Knochendichteverlust von etwa 1-2 % pro Jahr gilt noch als physiologisch, wohingegen manche Frauen Knochendichteverluste von 3-10 % erleiden, sogenannte „fast losers“.

Zusätzlich ist das Alter des Einsetzens der Pubertät sowie der Menstruation von besonderem Interesse (Hadji et al. 2002, Renz-Polster et al. 2017).

Männer erreichen im Durchschnitt eine deutlich höhere maximale Knochendichte als Frauen, dies spiegelt auch den Zusammenhang wieder, dass Männer später von Osteoporose betroffen sind als Frauen. Also sind Individuen mit anfänglich schon geringer maximaler Knochenmasse eher von Osteoporose betroffen als solche mit einer hohen maximalen Knochendichte. Wenn die maximale Knochendichte erreicht wurde, kommt es bei beiden Geschlechtern zu einer stetigen Verminderung dieser.

Abbildung 2: Knochenstoffwechsel der Frau (Hadji et al. 2002)



1.1.6. Risikofaktoren der Osteoporose

Die Osteoporose hat eine Vielzahl an möglichen Risikofaktoren, welche bei der Diagnosefindung von wichtiger Bedeutung sind.

In der aktuellen Leitlinie der Osteoporose des Dachverbandes für Osteologie (DVO) 2017 werden allgemeine Risikofaktoren genannt und Risikofaktoren den einzelnen Fachrichtungen zugeordnet.

Tabelle 1:

Fachdisziplin	Risikofaktor
Allgemeine Risikofaktoren/ Fachübergreifende Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Alter (2-4 fach pro Dekade ab 50) • Geschlecht (Verhältnis Frakturen Frau/Mann: 2 zu 1) • Prävalente WK-Frakturen (2-10 fach) • Niedrigtraumatische periphere Fraktur • Proximale Femurfraktur bei Vater oder Mutter • Multiple Stürze • Immobilität • Nikotinkonsum • Untergewicht (BMI < 20) • hsCRP Erhöhung • Corticosteroidtherapie > 3 Monate \geq 2,5 mg Prednisolonäquivalent
Endokrinologie	<ul style="list-style-type: none"> • Cushing Syndrom • Primärer Hyperparathyreoidismus • Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz • Subklinische oder manifeste Hyperthyreose • Diabetes mellitus Typ 1 und 2 • Glitazonthherapie
Gastroenterologie	<ul style="list-style-type: none"> • BII Magenresektion oder Gastrektomie • Zöliakie

	<ul style="list-style-type: none"> • Protonenpumpenhemmertherapie
Geriatrie	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple Stürze • Sedativatherapie • Neuroleptikatherapie • Benzodiazepintherapie • Protonenpumpenhemmer
Gynäkologie	<ul style="list-style-type: none"> • Hypogonadismus • Aromataseinhibitorentherapie
Kardiologie	<ul style="list-style-type: none"> • Herzinsuffizienz
Neurologie	<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsie und Antiepileptika • Depressionen/Antidepressiva
Orthopädie/Unfallchirurgie	<ul style="list-style-type: none"> • Prävalente WK-Frakturen • Niedrigtraumatische periphere Fraktur
Psychiatrie	<ul style="list-style-type: none"> • Depression/Antidepressiva
Pulmologie	<ul style="list-style-type: none"> • Nikotin/COPD
Rheumatologie	<ul style="list-style-type: none"> • Rheumatoide Arthritis • Spondylitis ankylosans
Urologie	<ul style="list-style-type: none"> • Hormonablative Therapie • Hypogonadismus

Die gewissenhafte Erhebung der Risikofaktoren stellt einen großen Stellenwert in der Diagnostik der Osteoporose dar. Durch sie kann die Indikation für eine weiterführende Diagnostik gestellt werden. Diese erfolgt dann mittels Knochendichtemessung (Duale Röntgen-Absorptiometrie als Methode der Wahl).

Im nächsten Kapitel „Diagnostisches Vorgehen“ wird näher auf die Möglichkeiten der Diagnosefindung eingegangen (DVO2017,

https://dvosteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017_end.pdf).

1.1.7. Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose einer Osteoporose ist eine Herausforderung. Als unterdiagnostiziertes Krankheitsbild mit erheblichen Behandlungskosten für die gesamte Gesellschaft ist eine korrekte und vor allem standardisierte Diagnosestellung jedoch unbedingt notwendig (DVO 2017).

Einen entscheidenden Beitrag hierzu leistet der Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften (DVO). Dieser erstellt seit 2000 Leitlinien (S3) zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie der Osteoporose. Diese werden in regelmäßigen Abständen überarbeitet und aktualisiert, zuletzt 2017.

Die Durchführung einer Basisdiagnostik wird empfohlen, wenn sie grundsätzlich in Frage kommt und wenn das geschätzte 10-Jahres-Risiko für proximale Femurfrakturen und Wirbelkörperfrakturen 20% übersteigt.

Sie wird ebenfalls empfohlen, wenn sie direkte therapeutische oder diagnostische Konsequenzen hat, falls das Risiko aktuell besteht oder vor weniger als 1-2 Jahren bestand.

Zusätzlich soll Personen ab 50 Jahren die klinische Abschätzung des Frakturrisikos angeboten werden, insbesondere dann, wenn Risikofaktoren vorliegen.

Der DVO Risikoscore soll hierbei zur Risikoabschätzung verwendet werden.

Zu den allgemeinen Hauptrisikofaktoren zählen hierbei vor allem der Z.n. osteoporosebedingter Fraktur, eine Hochdosis Kortisontherapie, das Vorliegen eines Diabetes Mellitus Typ I, osteoporotische Frakturen bei den Eltern, eine länger andauernde Immobilität sowie multiple intrinsische Stürze oder ein generell erhöhtes Sturzrisiko (DVO 2017).

Auch in der überarbeiteten Leitlinienfassung von 2017 wird im Genauen auf die speziellen Risiken, welche zu osteoporotisch bedingten Frakturen führen können, eingegangen. Hierzu zählen beispielsweise die Einnahme von Aromatasehemmern, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes Typ I und II, Störungen der Funktion von Nebenschilddrüsen sowie Rauchen und Essstörungen wie Anorexia nervosa u.v.m..

Die Diagnostik einer Osteoporose setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen. Darunter eine eingehende Anamnese, sowie körperliche Untersuchung, eine zielgerichtete laborchemische Untersuchung sowie bildgebende Verfahren wie DXA-Messungen sowie Röntgen-, Ultraschalldiagnostik (DVO 2017).

1.1.7.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Im ersten Schritt der Anamnese gilt es besonders das Risikoprofil zur Entwicklung einer Osteoporose der PatientInnen zu eruieren. Hierzu gehört das Abfragen des Frakturrisikos sowie bereits stattgehabter Frakturen.

Bei einem Verdacht auf ein akutes oder chronisches Krankheitsbild mit einem osteoporoserelevanten Bezug sollte zusätzlich zur Basisanamnese eine symptombezogene Anamnese mit Einbeziehung der Funktionsabhängigkeit, Zeitdauer sowie Entstehung der Beschwerden erhoben werden. Außerdem ist bereits zu diesem Zeitpunkt eine sekundäre Osteoporose, ein malignes Krankheitsgeschehen, sowie eine,

die Osteoporose möglicherweise bedingende, medikamentöse Therapie auszuschließen. Zusätzlich sollte bereits vorab abgefragt werden, ob patientenspezifische Kontraindikationen für mögliche medikamentöse oder andere Therapien bestehen.

Zur genaueren Ermittlung der koordinativen Situation sollte eine ausführliche neurologische Untersuchung durchgeführt werden. Bei Auffälligkeiten oder bei Patienten ab dem 70. Lebensjahr, kann man durch leicht durchzuführende Tests Einschränkungen von Koordination und Muskelkraft ermitteln. Zu diesen Tests gehören beispielsweise der „Timed up & go-Test“ oder der „Chair rising-Test“.

Eine bereits bestehende Osteoporose, ob mit oder ohne stattgehabte Frakturen kann in der körperlichen Untersuchung durch unterschiedliche Befunde auffallen, hierzu zählen unter anderem Veränderungen der Haltung, Körpergrößenverlust, das Auftreten eines Tannenbaumphänomens (typische Anordnung von Hautfalten am Rücken), sowie eine klopf-beziehungsweise druckschmerzhafte Wirbelsäule (DVO 2017; Hadji et al. 2002).

1.1.7.2. Laboruntersuchungen (Basislabor & erweitertes Labor)

Die Durchführung eines Basislabors in der Osteoporosediagnostik hat mehrere Gründe. Es dient der Erfassung der wichtigsten laborchemischen Risikofaktoren sowie der vereinfachten Erkennung von sekundären Osteoporosen. Zudem ermöglicht es differentialdiagnostische Osteopathien wie beispielsweise eine Osteomalazie, welche ebenfalls mit niedrigen Knochendichtewerten einhergeht, abzugrenzen. Eine weitere wichtige Aufgabe des Basislabors ist die Detektion von möglichen Kontraindikationen für eine medikamentöse Therapie (Nierenretentionsparameter u.w.).

Zu dem aktuell standardisierten Basislabor nach DVO 2017 gehören:

- Blutbild
- Gamma-GT
- Kreatinin-Clearance (GFR)
- Serum-Calcium
- Serum-Phosphat
- Alkalische Phosphatase
- BSG/CRP
- TSH

Neben diesem Basislabor können in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht der PatientInnen noch ergänzende laborchemische Untersuchungen durchgeführt werden, wie zum Beispiel CTX, PINP oder Osteocalcin. Bei Auffälligkeiten im Basislabor oder in den erweiterten Untersuchungen sollte ein Spezialist zur Planung der weiteren Diagnostik und Therapie hinzugezogen werden.

1.1.7.3. Knochendichtemessung (Osteodensitometrie)

Zu den Aufgaben der Knochendichtemessung zählt die Feststellung einer Osteoporose nach der Definition der WHO (T-Score < -2,5).

Zudem ermöglicht sie das Abschätzen eines individuellen Frakturrisikos und damit die Möglichkeit eine Therapie einzuleiten.

Die Leitliniengruppe empfiehlt als Goldstandard die Osteodensitometrie mittels „Dual-X-Ray-Absorptiometrie“ (DXA) an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur (DVO 2017).

Bei dieser Untersuchung wird die durch den Knochen absorbierte Röntgenstrahlung zweier Strahlenquellen gemessen, was die Unterscheidung von Knochen- und Weichteilgewebe ermöglicht und somit die Knochendichte strahlungsarm errechnet werden kann (Renz-Polster 2017). Es handelt sich um ein planares Verfahren.

Die Ergebnisse der Knochendichtemessung werden als Flächendichte (g/cm^2) berechnet. Hierbei handelt es sich nicht um die physikalische Dichte (ρ = Masse pro Volumen), sondern die Masse kalziumhaltiger Kristalle pro Volumen Materie (Kann 2001; Pfeilschifter, Kann 2002).

Die Messungen können an der Lendenwirbelsäule, am Schenkelhals, am distalen Radius sowie an sämtlichen anderen Körperregionen erfolgen.

Die Interpretation der Messergebnisse erfolgt mithilfe des T-Score und des Z-Score. Hierbei werden die Mittelwerte einer Gruppe junger 30-Jähriger (T-Score, „peak bone mass“) oder gleichaltriger (Z-Score) gesunder Kontrollpersonen verwendet (Renz-Polster 2017).

$$\text{T-score} = \frac{\text{BMD} - \text{BMD}_{\text{jung}}}{\text{SD}(\text{BMD}_{\text{jung}})}$$

$$\text{Z-score} = \frac{\text{BMD} - \text{BMD}_{\text{gleichalt}}}{\text{SD}(\text{BMD}_{\text{gleichalt}})}$$

Die DXA bietet sowohl Vorteile als auch Nachteile. Zu den Vorteilen zählen eine kurze Scan-Zeit, eine hohe Präzision sowie Auflösung mit sicherer Abgrenzung von Wirbelkörpern. Auch die internationale Standardisierung gehört zu den Vorteilen dieser Messmethode.

Dem gegenüber stehen der hohe Anschaffungswert der Geräte, die Gerätegröße, welche mit einer ausgeprägten Immobilität einhergeht, die Verwendung von Röntgenstrahlen sowie die bereits erwähnte Planarität des Verfahrens, welche keine physikalische Dichte, sondern einen Integralwert zwischen kortikalem und spongiösem Knochen misst.

Bei einer bestehenden Aorten- oder Weichteilverkalkung oder Spondylarthrose kann es zu fälschlich hohen Ergebnissen kommen. Hierbei sind vor allem PatientInnen ab dem 65. Lebensjahr betroffen. Messungen an der Hüfte können unter Umständen mit geringerer Präzision einhergehen, dies wird in diesem Zusammenhang auch als „Fettfehler“ bezeichnet (Kanis et al. 2000; Hadji 2003; Bartl 2010, Bolotin et al. 2001).

Es gibt noch eine Reihe weiterer Messmethoden in diesem Zusammenhang, im Folgenden wird nur noch auf die quantitative Ultrasonometrie (QUS) eingegangen.

Bei der QUS handelt es sich um eine röntgenstrahlungsfreie Messmethode, bei welcher Ultraschall verschiedener Wellenlängen eingesetzt wird (Hadji et al. 2003).

Dieses Verfahren zeigt gleichzusetzende Ergebnisse in Bezug auf die Frakturvorhersage. Jedoch spielt hierbei die Wahl der verwendeten Gerätschaften eine entscheidende Rolle. Zur radiologisch gemessenen Knochendichte herrscht, diesbezüglich, Unabhängigkeit (Schnabel M. et al. 2005; Hadji P. et al. 2015).

Bei dieser Untersuchung werden die Ultraschalleitungsgeschwindigkeiten („speed of sound“) und/oder die Breitbandultraschallabschwächungen („broudband ultrasound attenuation“) beziehungsweise eine Kombination aus beidem („stiffness-Index“) meist am Os calcaneum oder an den Phalangen gemessen. Die QUS erlebt eine große Akzeptanz in der Bevölkerung, auf Grund der nicht vorhandenen Strahlenexposition, zudem handelt es sich um eine schnelle, flexible und günstige und damit auch wirtschaftlich günstige Methode (Marin et al. 2006). Nachteilig zu betrachten sind die schwierige Standardisierbarkeit sowie geringe Erfahrung bezüglich des Therapiemonitorings (Hadji 2003; DVO 2017).

1.1.8. Prävention der Osteoporose

Bei der Prävention der Osteoporose muss zwischen Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention unterschieden werden. Das allgemeine Ziel der Prävention ist die Vermeidung von osteoporosebedingten Frakturen und der Erhalt der Lebensqualität.

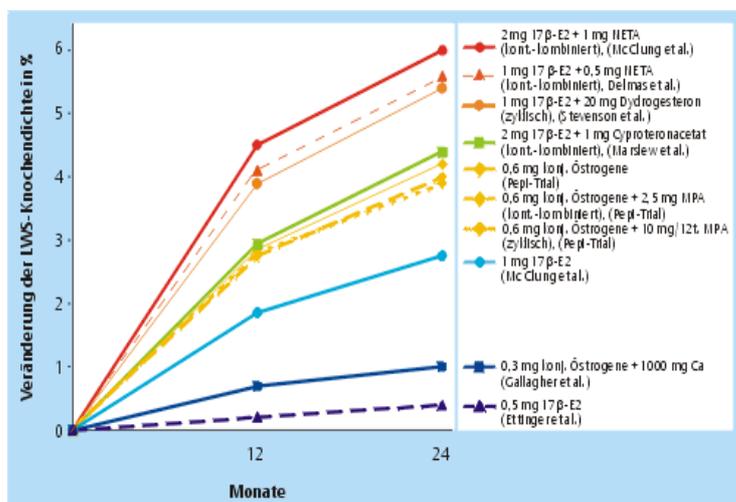
1.1.8.1. Primärprävention

Maßnahmen, welche zur Risikofaktorenverminderung und Verhinderung der Entwicklung von Krankheiten helfen zählen zu Primärprävention. Bei der Primärprävention der Osteoporose geht es Vordergründig um die Optimierung der Peak Bone Mass, bestenfalls beginnt diese bereits im Kindesalter, Pubertät sowie frühem Erwachsenenalter (Hassa et al. 2005).

Primär präventiv werden vor allem ausreichende Bewegung, ausgewogene kalziumreiche Ernährung, Vitaminversorgung (Vitamin-D) und ein Körpergewicht im Optimalbereich empfohlen. Weiterhin gilt es weitere Risikofaktoren, wie zum Beispiel Nikotinkonsum oder etwaige medikamentöse Therapien zu vermeiden/minimieren.

Bei peri- und postmenopausalen Frauen sollte bei bestehenden klimakterischen Beschwerden zusätzlich eine Hormonersatztherapie (HRT) als primärpräventive Maßnahme in Erwägung gezogen werden (Renz-Polster 2017; Bartl 2010, DVO 2017, AWMF HRT 2020). Die HRT nimmt im Zusammenhang mit der Osteoporoseprävention eine gesonderte Stellung ein. Bereits seit den 80er Jahren ist ihre Wirkung hierbei bekannt. Bereits die Women's Health Initiative Studie (1993-2002) als große plazebokontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie zeigte die positive Wirkung auf die Knochendichte und die Reduktion von Frakturen (WHI 2002; DVO 2017). Die Darreichungsform der Östrogene (oral, transdermal, transkutan) und ob sequentiell oder kontinuierlich verabreicht, beeinflussen die Wirkung der Östrogen-Gestagen-Präparate nicht. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass auch schon niedrige Dosierungen zu einem positiven Effekt auf die Knochendichte führen (Wells et al. 2002; Hadji et al. 2002; Lindsay et al. 2002; Stevenson 2006; Bouxsein, Delmas 2008).

Abbildung 3: Osteoprotektive Wirkung einer Hormontherapie in Abhängigkeit von der Dosis (nach Hadji 2007)



Es zeigte sich sogar ein anhaltend präventiver Effekt auf die Knochendichte sowie das Frakturrisiko nach Absetzen einer 3-5 Jahre andauernden HRT (Bagger et al. 2004).

Laut aktueller Leitlinie des DVO und weiteren medizinischen Fachgesellschaften wird die HRT nicht als Behandlung erster Wahl angesehen, da auf Grund der Ergebnisse in der Women Health Initiative Studie (WHI) und der Million Women's Study Sicherheitsbedenken vor allem in der Entwicklung von Malignomen (Mamma, Colon u.s.w.) sowie bei Risiken im kardiovaskulären Bereich bestünden (Rossouw JE et al. 2002; Chlebowski RT et al. 2003).

Der Einsatz einer HRT in der Prävention der Osteoporose ist Frauen vorbehalten, welche unter klimakterische Beschwerden leiden und/oder ein hohes Frakturrisiko aufweisen und/oder Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegenüber anderen, in der Osteoporose eingesetzten, Medikamenten bestehen. Dennoch sollte diese Entscheidung immer auch einer individuellen Kosten-Nutzen-Analyse unterzogen werden, um ganzheitlich eine richtige Therapie einzuleiten (DVO 2017).

1.1.8.2. Sekundärprävention

Die Sekundärprävention erfolgt dann, wenn bereits erste Krankheitszeichen (z.B. das Vorliegen von Risikofaktoren bzw. einer erniedrigten Knochendichte) vorliegen. Durch Früherkennungsmaßnahmen und Vorsorgeuntersuchungen gilt es ungünstige Verläufe der Krankheit abzuwenden. Besonderes Augenmerk liegt hier auf den PatientInnen mit bereits bestehender Osteoporose aber noch keinen vorliegenden Frakturen (Hadji 2008).

1.1.8.3. Tertiärprävention

Die Verhinderung weiterer Frakturen sowie der Erhalt der Lebensqualität durch Rehabilitationsmaßnahmen unterliegt der Tertiärprävention. Hier gilt es Folgeschäden und ein weiteres Fortschreiten der Krankheit effektiv zu verhindern. Das Risiko für weitere Frakturen ist bei bereits stattgefundenen Frakturen um etwa das 2-4-fache gesteigert, durch richtig eingesetzte tertiärpräventive Maßnahmen kann dies allerdings um bis zu 50-90% gesenkt werden (DVO 2017).

1.1.9. Therapie der Osteoporose

Die Therapie der Osteoporose gelingt nur multimodal und ist zudem von guter Compliance der PatientInnen abhängig. Abhängig vom Beschwerdebild der PatientInnen setzt man sich bei der Therapie der Osteoporose verschiedene Ziele: Zum einen möchte man das Fortschreiten einer bestehenden Krankheit verhindern (Frakturen und Folgefrakturen), zum anderen geht es darum Lebensqualität zu erhalten bzw. zu verbessern und Beschwerden möglichst gering zu halten. Aus dieser Zielsetzung ergeben sich die vielfältigen Ansätze in der Therapie.

Im Folgenden wird zunächst auf die Basistherapie der Osteoporose eingegangen. Im Anschluss wird ein kurzer Überblick über die Möglichkeiten der medikamentösen Therapie auch im Sinne einer Schmerztherapie gegeben.

1.1.9.1. Basistherapie & Basismedikation

Zu allererst ist hier eine ausreichende Zufuhr von Calcium und Vitamin D zu erwähnen, diese zeigt nicht nur präventiven Nutzen, sondern dient ebenso der Unterstützung einer bereits begonnen medikamentösen Therapie zur Senkung von osteoporotischen Frakturen. Es wird hierbei von einem täglichen Bedarf von 1000 mg Calcium sowie 800 -1000 IE Vitamin D ausgegangen. Sollte eine ausreichende Versorgung nicht über die Nahrung möglich sein, sollte zum Einsatz von Supplementen geraten werden (DVO 2017; Bartl 2010).

Unter Basistherapie fällt auch eine ausreichende körperliche Aktivität, welche nicht nur zu einer allgemeinen Stärkung der Muskulatur führt, sondern auch zu einer Stimulation

des Knochenstoffwechsels an sich. Dieses Zusammenspiel kann somit eine Senkung des, im Alter steigenden, Sturzrisikos bewirken.

1.1.9.2. Spezifische medikamentöse Therapie

In Abhängigkeit von der Knochendichte können verschiedene pharmakologische Behandlungen eingesetzt werden, diese verfolgen das Ziel die Knochenfestigkeit und -masse zu erhöhen. Ab einem 10-Jahres Frakturrisiko größer 30% für Schenkelhals- und/oder Wirbelkörperfrakturen soll eine spezifische medikamentöse Therapie in Erwägung gezogen werden.

Einerseits geschieht dies durch eine Förderung der Knochenneubildung andererseits durch eine Hemmung der Knochenresorption (Fukumoto und Matsumoto, 2017).

In der aktuellen Leitlinie der DVO 2017 wird dezidiert empfohlen bei welchen Patientengruppen eine solche Therapie indiziert ist:

- „Niedrigtraumatische singuläre Wirbelkörperfraktur 2. oder 3. Grades oder multiple Wirbelkörperfrakturen 1. bis 3. Grades, wenn andere Ursachen nicht wahrscheinlicher sind, bei einem DXA T-Score $< -2,0$ an der LWS oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur, individuell auch bei einem T-Score $> -2,0$.
- Niedrigtraumatische proximale Femurfraktur bei einem DXA T-Score $< -2,0$ an der LWS oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur, individuell auch bei einem T-Score $> -2,0$. Bei typischen osteoporotischen radiologischen und/oder klinischen Aspekten von Wirbelkörperfrakturen bzw. proximalen Femurfrakturen kann in Abhängigkeit von der klinischen Gesamtsituation auf eine Knochendichtemessung verzichtet werden.
- Bestehende oder geplante Therapie mit oralen Glukokortikoiden $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent täglich für > 3 Monate, wenn T-Score $\leq -1,5$ an der LWS oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur (individuell auch bei T-Score $> -1,5$) oder niedrig-traumatischen Wirbelkörperfrakturen oder multiplen peripheren Frakturen (Ein endogenes Cushing-Syndrom ist äquivalent zu bewerten).“ (DVO 2017)

Tabelle 2: Indikation für eine medikamentöse Osteoporosetherapie nach Risikoprofil in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter, DXA-Knochendichte und weiteren Risikofaktoren (DVO 2017)

Lebensalter in Jahren		T-Score (Nur anwendbar auf DXA-Werte. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist für periphere Frakturen bei einem T-Score > -2,0 nicht sicher belegt).				
Frau	Mann ²	-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5 bis -4,0	< -4, 0
50-60	60-70	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60-65	70-75	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65-70	75-80	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70-75	80-85	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
>75	>85	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

¹ Alternative Risikomodellierungen können bei Bedarf vergleichend zu Rate gezogen werden (siehe Langfassung).

² bei Verwendung eines männlichen Referenzkollektivs für die T-Scores

Therapieindikation auch schon bei um 1,0 höherem T-Score^{3,4} wenn:

- Glukokortikoide oral $\geq 2,5$ mg und < 7,5 mg Prednisolonäquivalent tgl. (außer bei rheumatoider Arthritis +0,5)
- Diabetes mellitus Typ1
- 3 niedrigtraumatische Frakturen in den letzten 10 Jahren im Einzelfall (mit Ausnahme von Finger-, Zehen-, Schädel- und Knöchelfrakturen)

Laut der aktuellen Leitlinie der DVO 2017 ist die Wirkung folgender Präparate in der Behandlung von postmenopausaler Osteoporose bei Frauen am besten belegt:

1. Bisphosphonate: Alendronat, Ibandronat, Risedronat und Zoledronat
2. Denosumab (Humaner monoklonaler Antikörper)
3. Selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren: Bazedoxifen, Raloxifen
4. Teriparatid (rekombinantes humanes Parathormon-Fragment)
5. Östrogene

Bei einer Behandlungsdauer von 3-5 Jahren ist für alle oben genannten Therapeutika eine Frakturreduktion zu erwarten (DVO 2017).

Abbildung 4: Therapieeffizienz der o.g. Wirkstoffe bei postmenopausalen Frauen (DVO 2017):

	Weniger Wirbelkörper Frakturen	Weniger periphere Frakturen	Weniger proximale Femurfrakturen
Alendronat	A	A	A
Bazedoxifen	A	B	-
Denosumab	A	A	A
Ibandronat	A	B	-
Raloxifen	A	-	-
Risedronat	A	A	A
Zoledronat	A	A	A
Teriparatid*	A	B	-
Östrogene*	A	A	A

1.1.9.3. Bisphosphonate

Orale Bisphosphonate sind die weltweit am häufigsten eingesetzte Therapie zur Sekundär- und Tertiärprävention in der Postmenopause (Pazianas und Abrahamsen, 2016).

Bisphosphonate gehören zu den antiresorptiven Substanzen und verbessern zusätzlich die Knochenarchitektur. Konkret binden sie an das, an der Knochenoberfläche befindliche, Hydroxylapatit und werden somit in die mineralisierte Knochenmatrix eingebaut und bei der Knochenresorption wieder freigesetzt. Sie wirken durch das Eingreifen in spezifische intrazelluläre Signalwege im Osteoklasten direkt zytotoxisch. Zusätzlich verfügen sie über Mechanismen, welche die Anheftung der Osteoklasten an den Knochen verhindern sowie ihre Differenzierung bzw. Rekrutierung beeinträchtigen. Dies geschieht beispielsweise über Veränderungen im Zytoskellet der Osteoklasten (Nayak und Greenspan, 2016).

Man unterscheidet zwischen stickstoffhaltigen Bisphosphonaten (NBPs; z.B. Alendronat, Ibandronat, Risedronat und Zoledronat), welche am häufigsten verwendet werden, und nicht stickstoffhaltigen Bisphosphonaten (NNBPs; z. B. Etidronat). NBPs greifen in den Mevalonat-Stoffwechselweg ein, der an der Bildung von Osteoklasten beteiligt ist; NNBPs bilden toxische ATP-Analoga, welche die Apoptose von Osteoklasten induzieren (Garg und Kharb, 2013).

Die orale Gabe von Alendronat und Risedronat einmal wöchentlich, morgens und auf nüchternen Magen mit mindestens 240ml Wasser, stellt die bevorzugte Darreichungsform dar. Die PatientInnen sollten mindestens 30-60 Minuten aufrecht stehen oder sitzen. Von einer sich anschließenden Nahrungsaufnahme oder weiterer Medikamenteneinnahme sollte, bei schlechter oraler Verfügbarkeit, abgesehen werden. Unter Einhaltung der strikten Einnahmebedingungen sollen mögliche gastrointestinale Nebenwirkungen minimiert werden. Eine intravenöse Gabe ist nur bei Kontraindikationen, wie z.B. Vorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes, vorgesehen (Nayak und Greenspan 2016).

Vor Beginn einer Therapie mit Bisphosphaten gilt es, die Therapie verhindernde, Komorbiditäten (bsw. Hypokalzämie, Vitamin-D-Mangel und Niereninsuffizienz) zu detektieren.

1.1.9.4. Denosumab

Bei Denosumab handelt sich um einen monoklonalen Antikörper, welcher sich selektiv gegen den RANK-Liganden richtet und somit zu einer Störung in der Funktion und dem Überleben der Osteoklasten führt (Boyle WJ et al. 2003).

Denosumab zeigt, im Vergleich zur Standardbehandlung mit Alendronat, eine signifikante Senkung des Knochenumsatzes sowie eine Erhöhung der Knochendichte. Dies konnte in randomisiert, doppelblinden Studien gezeigt werden (Brown et al. 2009; Kendler et al. 2010). Bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose konnte, im Vergleich zu einer Placebogruppe, eine Risikoreduktion von vertebrealen, nicht-vertebralen und Hüftfrakturen gezeigt werden (Cummings et al. 2009). Die Verabreichung von Denosumab findet als subkutane Injektion alle 6 Monate statt (Amgen 2014).

1.1.9.5. Selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren (SERMS)

SERMS besitzen, je nach Zielgewebe, agonistische oder antagonistische Wirkungen am Östrogenrezeptor. Schon seit vielen Jahren gelten sie als anerkannte mögliche Therapie in der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Sie bieten die Möglichkeit eine präventive Wirkung auf den Knochen auszuüben ohne eine stimulierende, proliferierende Wirkung auf Endometrium oder Brust zu zeigen.

Am häufigsten verwendet und am besten untersucht sind Raloxifen, Lasofoxifen und Bazedoxifen.

Durch Erhöhung der trabekulären Knochendichte im axialen Skelett können sie zu einer Risikoverminderung von vertebrealen Frakturen führen (Börjesson et al. 2016). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Lasofoxifen und Bazedoxifen das Risiko für nicht-vertebrale Frakturen bei postmenopausalen Frauen reduzieren (Cummings et al. 2010; Ettinger et al. 1999; Silverman et al. 2008, 2012).

Auch für Bazedoxifen wurde gezeigt, dass er das Risiko für nicht-vertebrale Frakturen bei Frauen mit einem höheren Frakturrisiko reduziert. Als Nebenwirkungen der SERMS gelten vor allem Schlaganfälle, vasomotorische Symptome, thrombembolische Ereignisse sowie Beinkrämpfe (Tabatabaei-Malazy et al. 2017).

SERMS gelten als gute Möglichkeit für Frauen, die keine Bisphosphonate einnehmen können oder wollen. Ebenso für Junge Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko sowie

potenziellem Mammakarzinom, welchen eine lange Therapie bevorsteht und zuletzt als Teil einer sequentiellen Intervention in der Osteoporosetherapie (DVO 2017).

1.1.9.6. Parathormon-Analoga (Teriparatid)

Bei Teriparatid handelt es sich um humanes, rekombinantes PTH (1-34). Es wirkt als knochenanaboler Wirkstoff und ist der Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit Osteoporose zugelassen.

Es wirkt vor allem auf die Stimulation der Aktivität von Osteblasten. Es zeigt seine Wirkung in einer Verbesserung der Knochenarchitektur, der Knochenfestigkeit, der Zunahme der Skelettmasse sowie einer Erhöhung der Marker für die Knochenbildung und Resorption (Neer et al. 2001). Auch für Teriparatid ist in diversen RCT's eine Verringerung von Wirbelkörperfrakturen von 50-90% sowie in einer Meta-analyse auch eine Reduktion der Inzidenz von Schenkelhalsfrakturen nachgewiesen worden. (Diez-Perez et al. Bone 2019)

1.1.9.7. Romosozumab

Romosozumab ist ein neueres Medikament in der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Es ist ein monoklonaler Antikörper aus der Gruppe der Sklerostin-Inhibitoren. Sklerostin selbst hemmt die osteoblastische Knochenbildung, somit führt eine Hemmung der Sklerostin-Wirkung durch Antikörper zu einer knochenanabolen Reaktion. In einer Studie von 2014 konnte eine remodellierende Knochenbildung sowohl an der spongiösen als auch an der endokortikalen Oberfläche des Knochens gezeigt werden (Ominsky et al. 2014).

1.1.9.8. Schmerztherapie

Zur Komplettierung der Therapie einer Osteoporose gehört auch eine effektive Schmerzbekämpfung; denn ein nicht ausreichend behandelter Schmerz führt im Umkehrschluss zu verringerter Mobilität, welche in der Therapie ebenfalls eine tragende Rolle spielt.

Häufig hat der Schmerz seinen Ursprung in Frakturen des unteren Wirbelsäulenbereichs und tritt akut auf, in einigen Fällen geht dieser akute Schmerz im Verlauf in chronischen Schmerz über.

Laut der DVO-Leitlinien sollte eine Schmerztherapie nach individuellen Maßstäben empfohlen werden, um die gewünschte Schmerzfreiheit zu erzielen. Hierzu gehören nicht nur eine medikamentöse Schmerztherapie, sondern vor allem auch Therapien aus dem physikalischen und psychologischen Bereich. Das starre Festhalten am Stufenschema zur Schmerzbekämpfung der WHO in Zusammenhang mit Osteoporose wird nicht zwingend empfohlen (DVO 2017).

1.2. Hormonersatztherapie (HRT)

Das Leben einer Frau wird maßgeblich von ihrer hormonellen Situation beeinflusst. Die Sexualhormone erfüllen vielfältige Aufgaben und unterhalten einige wichtige physiologische Prozesse nicht nur im Bereich der Fortpflanzung, sondern vor allem im Herz-Kreislauf-System, dem allgemeinen Stoffwechsel, dem Knochen und nicht zu vergessen dem psychischen Wohlbefinden der Frauen.

Meist zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr treten Frauen in einen neuen Lebensabschnitt ein, welcher sich durch eine abnehmende ovarielle Funktion begründet und häufig, aber nicht zwingend, mit klassischen Symptomen vergesellschaftet ist. Zu diesen Symptomen gehören vor allen Dingen das unregelmäßige Auftreten der monatlichen Regelblutung. Um das 50. Lebensjahr kommt es dann zum kompletten Ausfall der ovariellen Funktion und der Menopause. Durch den Östrogenmangel kommt es zu einem reaktiven Anstieg der FSH- und LH-Spiegel im Blut, welche bei manchen Frauen zu Symptomen aus dem vegetativen Bereich führen, darunter zum Beispiel Hitzewallungen und Schweißausbrüche. Symptome wie Niedergeschlagenheit, Stimmungsschwankungen, sexuelle Probleme und im Besonderen auch Schlafstörungen können nicht in direkten Zusammenhang mit der hormonellen Umstellung gebracht werden, können aber auch nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Durch das Fehlen der Hormonwirkung auf den Stoffwechsel resultieren Stoffwechseleränderungen mit möglichen chronischen Folgen (z.B. Verlust der Knochenmasse) (Leitlinie HRT 2020 (AWMF)).

Die oben genannten Symptome tragen zur individuellen Entscheidungsfindung ob bzw. wie eine medikamentösen Hormonersatztherapie (HRT) begonnen werden sollte. Bei

einer HRT geht es nicht um die Wiederherstellung der physiologischen Bedingungen, sondern um das Lindern der Symptome, welche aus dem Hormonmangel resultieren. Für eine korrekte Therapiedurchführung ist die Kombination der symptomlindernden Östrogene mit einem Gestagen (bei Frauen mit Uterus) erforderlich, um eine Östrogenbedingte Endometriumproliferation mit konsekutiver Gefahr eines Endometriumkarzinoms zu vermeiden. Daher wurden entsprechende Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate (HRT) entwickelt. Es gilt vor der Durchführung zu entscheiden, welches Therapieschema ausgewählt werden soll.

- Östrogenmonotherapie bei hysterektomierten Frauen
- Zyklische Gestagenmonotherapie oder kombiniertes (östradiolhaltiges) Kontrazeptivum in der Perimenopause
- Kombinierte Therapie als kombiniert kontinuierliche Therapie oder sequentielle Therapie mit oder ohne kontinuierlicher Östrogenkomponente in der Postmenopause (AWMF HRT 2020)

Man unterscheidet nicht nur verschiedene Therapieschemata, sondern auch verschiedene Applikationsformen, welche verschiedene Vor- und Nachteile bieten.

Die geläufigsten Darreichungsformen sind die transdermale, orale sowie lokale Anwendungen. Vorteile der transdermalen Applikationsform ist eine Umgehung der primären Leberpassage (“first-pass-Metabolismus“). Hieraus resultiert eine Verringerung des Risikos für thrombembolische Ereignisse (AWMF HRT 2020).

Nicht nur vasomotorische Symptome können durch eine HRT behandelt werden. Sie hat zudem in anderen, postmenopausal veränderten, physiologischen Prozessen einen wichtigen Stellenwert. Im Folgenden wird näher auf die Wirkung auf den Urogenitaltrakt, das Herzkreislaufsystem, das kolorektale Karzinom sowie auf das Mammakarzinom eingegangen.

1.2.1.Knochenstoffwechsel

In diesem Zusammenhang ist die positive Wirkung auf den Knochenstoffwechsel zu erwähnen (siehe oben).

1.2.2.Urogenitaltrakt

Weiterhin wirkt sich eine HRT günstig im Bereich des Urogenitaltraktes aus. Eine vaginale Atrophie mit ihren resultierenden Folgen (Dyspareunie, rezidivierende Harnwegsinfekte u.w.) sowie eine Belastungsinkontinenz können durch die Anwendung einer lokalen, östrialhaltigen HRT verbessert werden (Andersson et al 2013, Cody 2012, Rahn et al. 2014). Bei der Behandlung einer überaktiven Blase (OAB) kann ebenfalls eine lokale HRT angeboten werden (AWMF HRT 2020).

1.2.3.Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Im Bereich von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ging man lange von einem präventiven Effekt einer HRT aus. Diese Idee begründete sich auf der Annahme, dass Frauen größtenteils durch Östrogene einen Vorteil bezüglich kardio-vaskulärer Ereignisse gegenüber Männern hätten.

Auch die aktuelle S3-Leitlinie beschäftigt sich eingehend mit dem o.g. Thema. Der überwiegende Anteil der zur Verfügung stehenden Daten beruht auf den Ergebnissen der „Women’s Health Initiative“, welche immer wieder kontrovers diskutiert wird. Aus der aktuellen Leitlinie geht hervor, dass bei einem HRT-Beginn bis zum 60. Lebensjahr, ohne Vorliegende anamnestische Belastung, nicht mit einer Induktion kardiovaskulärer Ereignisse zu rechnen ist. Eine Östrogenmonotherapie könnte sogar einen präventiven Effekt auf die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit aufweisen.

Das Risiko für Thrombosen, Lungenembolien oder Schlaganfälle zeigt sich bei oraler HRT altersunabhängig erhöht. Hingegen konnte bei transdermaler Applikation von bis zu 50 µg Östradiol pro Tag kein erhöhtes vaskuläres Risiko beobachtet werden. Hieraus resultiert die bevorzugte transdermale Anwendung einer HRT (AWMF Leitlinie HRT 2020).

1.2.4.Kolorektales Karzinom

In Zusammenhang mit kolorektalen Karzinomen erscheint die Literatur etwas schwieriger bewertbar zu sein. Laut der AWMF-Leitlinie HRT 2020 sollen Patientinnen über einen möglicherweise risikosenkenden Effekt einer HRT auf die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms aufgeklärt werden. Jedoch weist die Leitlinie auch darauf hin,

dass selbst große Kohortenstudien (Morch et al. 2016) keine signifikanten Ergebnisse bezüglich Behandlungsregimen, Gestagentypen oder Applikationsformen liefern konnten (AWMF HRT 2020). Insofern bleibt ein protektiver Effekt auf die Entstehung kolorektaler Karzinome als relativ anzusehen (Ludwig 2019).

1.2.5.Mammakarzinom

Das Thema HRT und Mammakarzinomrisiko zeigte in den letzten Jahren immer wieder unschlüssige und widersprüchliche Ergebnisse.

In der Praxis sollen Frauen über eine geringe oder keine Erhöhung über das Brustkrebsrisiko aufgeklärt werden. Nach Absetzen der HRT kommt es zu einer Reduktion des Risikos, allgemein ergibt sich das Risiko aus der Zusammensetzung und Behandlungsdauer einer HRT.

2020 publizierte die „Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer“ eine große Metaanalyse bestehend aus vornehmlich retrospektiven Beobachtungsstudien, sowie randomisierten Studiendaten und beleuchtete den Zusammenhang einer HRT und dem Brustkrebsrisiko erneut.

Diese umfangreiche Publikation ergab, dass nach einer 5-jährigen Behandlung mit einer sequenziellen kombinierten HRT mit einem Beginn ab dem 50. Lebensjahr in den nächsten 20 Jahren pro 1000 Frauen mit 14 zusätzlichen Fällen Brustkrebs zu rechnen ist. Nach einer Behandlung mit einer kontinuierlich-kombinierten HRT mit 20 zusätzlichen Fällen zu rechnen ist und sich bei einer Monotherapie mit Östrogenen 5 zusätzliche Fälle zeigten (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2020).

9 Jahre nach abgeschlossener Hormonersatztherapie mit Östrogenen von bis zu 4 Jahren Dauer konnte keine Erhöhung des Brustkrebsrisikos nachgewiesen werden (relatives Risiko [RR] 1,07; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,96-1,20).

Nach abgeschlossener kombinierter Hormonersatztherapie, ob sequenziell oder kontinuierlich-kombiniert, zeigte sich ebenso keine Brustkrebsrisikoerhöhung (RR 1,06; 95% KI 0,98-1,15).

Die Daten zeigen ein, ab dem ersten Behandlungsjahr, erhöhtes Risiko für die Diagnose einer Brustkrebserkrankung sowohl mit einer Östrogenmonotherapie als auch für die kombinierten Therapien. Es ist nicht abschließend geklärt, ob es sich hierbei um eine erhöhte Detektionswahrscheinlichkeit handelt oder um einen tatsächlich biologischen

Effekt (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2020, AWMF HRT 2020).

Oberstes Ziel und wichtigster Ansatz ist eine ausführliche und individuelle Aufklärung der Patientinnen mit Offenlegung aller wichtigen Nutzen und Risiken mit daraus resultierender bestmöglicher Therapie.

1.3. Fluoride

Ein weiterer, auch für diese Arbeit wichtiger, Ansatz stellt die Therapie mit Fluoriden dar. Auch heutzutage werden sie in der Osteoporosetherapie noch, wenn auch selten eingesetzt. Sie galten bis in die 1990er Jahre als Therapie der Wahl der Osteoporose und als klassisches Medikament zur Stimulation des Knochenstoffwechsels.

Aufmerksamkeit erlangte Fluorid erstmals in den 1940er Jahren. Damals wurde in Regionen mit Wasserverunreinigungen durch Fluorid und bei Arbeitern, die einer chronischen Fluoridinintoxikation ausgesetzt waren, schwere Fälle von Hyperkeratosen und Skelettsklerosen beobachtet. Gleichzeitig konnte allerdings gezeigt werden, dass in Regionen mit fluoridhaltigem Trinkwasser Oberschenkelhalsbrüche seltener auftraten als in anderen Regionen.

Die erwünschte Wirkung der Fluoride geschieht über eine Stimulierung der Osteoblasten, welche dann zu einer Zunahme der Knochenmasse führen, allerdings konnte in einigen Studien beginnend in den 1990er Jahren gezeigt werden, dass der neu gebildete Knochen von mangelnder mechanischer Belastbarkeit ist und sogar leichter frakturieren kann.

Ein weiteres Problem in der Behandlung mit Fluoriden sind die möglichen Nebenwirkungen im gastrointestinalen Bereich oder in Form von Knochenschmerzen (Lower extremity pain syndrome), außerdem kann es bei einer Überdosierung zu Fluorosen kommen. Um dies zu vermeiden ist es notwendig regelmäßige Blutkontrollen durchzuführen sowie Blutkonzentrationsspitzen beispielsweise durch Retardpräparate zu verhindern.

Auf Grund der widersprüchlichen Ergebnisse sowie der erschwerten Durchführbarkeit einer korrekten Therapie finden sie in der aktuellen Leitlinie der DVO 2017 keine Erwähnung mehr.

(Ringe et al. 2004; Riggs et al. 1990; Bartl et al. 2010; Christiansen et al 1996, DVO 2017).

2. Zielsetzung der Studie

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es erstmalig im Rahmen einer placebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie den Einfluss einer HRT mit und ohne Fluoride (jeweils mit Calcium und Vitamin D) versus Calcium und Vitamin D alleine auf die Knochendichte (DXA und QUS) zu untersuchen

3. Material und Methoden

3.1. Studienkollektiv/ Studiendesign

Die Studie wurde als placebokontrollierte, randomisierte, prospektive Doppelblindstudie durchgeführt. Hierbei wurden die Teilnehmerinnen nach Randomisierung entweder der Placebo-Gruppe (1000 mg Calcium + 1000 IU Vitamin D), der HRT-Gruppe (kontinuierliche, kombinierte, transdermale Hormonersatztherapie mit 50 µg Estradiol + 155 µg NETA) oder der HRT-Gruppe mit zusätzlicher Gabe von Fluoriden zugeteilt (50 µg Estradiol + 155 µg NETA + 76 mg Natriummonofluorophosphat (MFP)).

Die Rekrutierung erfolgte in Form einer ambulanten Vorstellung in der Osteoporoseambulanz der Klinik für Gynäkologie an der Universität Marburg. Nach ausführlicher Aufklärung über die Studie selbst und die Studienteilnahme sowie nach erfolgter Einwilligung wurde die Patientin in die Studie aufgenommen.

Es wurden 77 postmenopausale Patientinnen, deren Profil auf die Studie passend war, in die Studie aufgenommen.

3.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Aufnahme in die Studie und zur Sicherstellung der Qualität gab es eine Reihe an Ein- und Ausschlusskriterien, welche zu Beginn der Studie eingehalten werden mussten.

Zu den Einschlusskriterien zählten:

- Postmenopausale Frauen (>5 Jahre nach Menopause) in gutem Allgemeinzustand entsprechend der Einschätzung aufgrund von Anamnese, körperlicher sowie laborchemischer Untersuchung
- Alter von 45-70 Jahren
- Osteoporoserisikofaktoren und/oder Osteopenie mit einem T-Score von -1 bis -2,5
- Keine schweren oder chronisch behindernde Erkrankungen
- Keine absehbaren stationären Aufenthalte

Gegen die Teilnahme an der Studie sprachen folgende Ausschlusskriterien:

- Eine bereits bestehende Osteoporose oder Osteoporose assoziierte Frakturen
- Den Knochenstoffwechsel belastende Erkrankungen oder vorangegangene medikamentöse Behandlungen der letzten 12 Monate, welche den Knochenstoffwechsel beeinflussen
- Kontraindikationen für eine Hormonersatzbehandlung
- Systemische oder lokale Behandlungen mit Östrogenen oder Gestagenen in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn
- Akute oder chronischer Lebererkrankung
- Zustand nach tiefer Venenthrombose oder Thromboembolie
- Frauen, die innerhalb der 2 Studienjahre an anderen klinischen Studien teilnehmen

Ein vorzeitiger Ausschluss aus der Studienteilnahme erfolgte bei:

- Patientinnenwunsch
- Auftreten eines unerwünschten Ereignisses
- Compliance Schwierigkeiten
- Kontaktabbruch

3.3. Zeitplan und Untersuchungsablauf

Der zeitliche Ablauf der Studie gestaltete sich wie folgt:

- Eingehende Aufklärung der Patientinnen über die Studienteilnahme
- Schriftliche Einwilligung
- Erhebung der Anamnese
- Körperliche und gynäkologische Untersuchung inklusive Papanicolaou-Abstrich, transvaginalem Ultraschall (am Anfang der Studie sowie nach 12 und 24 Monaten) und Mammographie (falls keine Mammographie innerhalb der letzten sechs Monate erstellt wurde am Anfang sowie am Schluss der Studie)
- DXA-Messungen: Mit einem Prodigy-Gerät der Firma GE/Lunar wird die Knochenmineraldichte am Anfang der Studie sowie nach 12 und 24 Behandlungsmonaten an der LWS, Gesamtfemurregion ("total hip")
- QUS-Messungen: Am Os calcaneum mit dem Achilles Insight Gerät der Firma

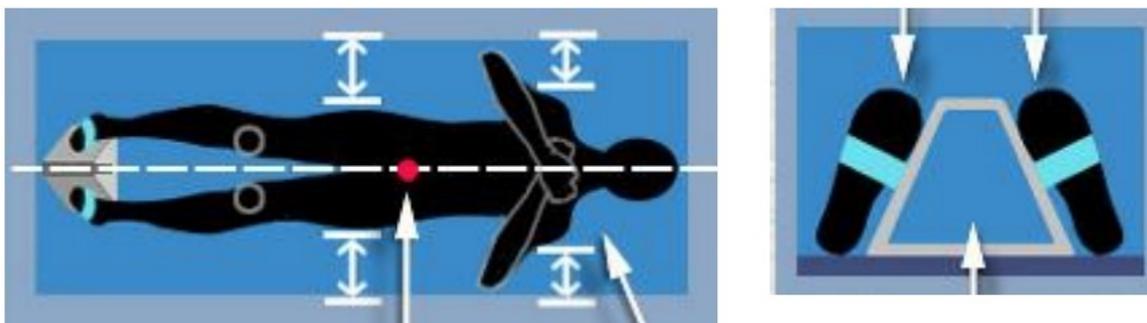
GE/Lunar und den Phalangen mit dem Bone Profiler Gerät der Firma IGEA am Anfang der Studie sowie nach 12 und 24 Behandlungsmonaten

- Laborwerte: Abnahme von CTX, PINP und Osteocalcin bei nüchternen Patientinnen am Morgen bei Baseline, 6,12 und 24 Monaten

3.3.1. DXA-Messungen

In dieser Arbeit wurden vor allem die Lendenwirbelsäule und die Oberschenkelhalsregion mit Hilfe der DXA beurteilt. Die Messung erfolgt hierbei unter anderem in Seitenlage zur Beurteilung der gesamten Wirbelsäule und zur Detektion klinisch stummer Wirbelkörperfrakturen. Bei der Messung der Lendenwirbelsäule werden die Wirbel L 1-4 sowohl einzeln als auch in Kombination berechnet, dies ermöglicht die Elimination einzelner, degenerativ veränderter oder frakturierter Wirbel. Die Durchführung der Messung setzt eine tägliche Qualitätskontrolle mit einem Phantom voraus. Patientinnen werden gebeten Materialien, die die Röntgenstrahlung abschwächen könnten abzulegen (Gürtelschnallen, Schmuck etc.). Anschließend legen sich die Patientinnen mit dem Rücken flach und still auf die Mitte des Gerätetisches. Hierbei sollte der Kopf genau unter der Querlinie am oberen Ende des Tisches positioniert werden.

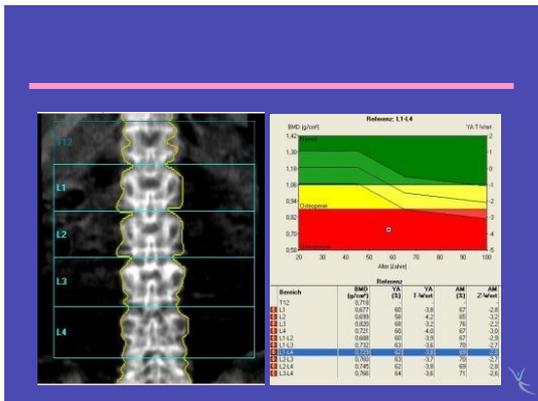
Abbildung 5: Darstellung der Liegeposition während einer DXA-Messung (Bedienungsanleitung GE/Lunar 2007)



Bei der Wirbelsäulenmessung zeigt sich eine erfolgreiche Aufnahme durch das Auftauchen der Wirbelsäule auf der Mitte des Computerbildschirmes, hierbei befindet sich der 5. LWK oben und die Beckenschaufeln unten auf dem Bild.

Die Messung des Oberschenkelhalses erfolgt bei gestrecktem Bein in Innenrotation. Bei korrekter Aufnahme ist der Trochanter minor ebenfalls zu erkennen (Bedienungsanleitung GE/Lunar 2007).

Abbildung 6: Darstellung der DXA-Messung LWK 1-4 (GE/Lunar Website; GE/Lunar Bedienungsanleitung 2007)



3.3.2. QUS-Messungen

Weitere Messungen erfolgten mit Hilfe der quantitativen Ultrasonometrie (QUS). Hierbei erfolgen Messungen mit einem kombinierten Schallsender und -empfänger. Diese werden, an sich gegenüberliegenden, Knochenseiten positioniert. Aus diesem Grund eignet sich die Methode besonders gut für leicht zugängliche Regionen wie die Phalangen oder das Os calcaneum.

Wichtig anzumerken ist, dass bei normalen Werten an den Fingern eine schwere Osteoporose der Wirbelsäule oder der Hüfte nicht ausgeschlossen werden kann. Findet man jedoch einen erniedrigten Messwert im Bereich der Phalangen ist davon auszugehen, dass bereits eine schwere generalisierte Osteoporose vorliegt. Zur weiteren Abklärung sollte dann eine DXA der Lendenwirbelsäule und Hüfte erfolgen (Bartl et al. 2010). Auch in dieser Arbeit wurden das Os calcaneum und die Phalangen untersucht.

Die Messungen am Os calcaneum erfolgten mit dem Achilles Insight Gerät der Firma GE/Lunar. Das Os calcaneum ist aus mehreren Gründen der Messort der Wahl. Er zeichnet sich durch gute Zugänglichkeit und wenig darüber liegendem Fettgewebe aus. Weiterhin ist er durch seinen hohen Anteil an trabekulärem Knochen und der großen Belastung durch das Körpergewicht besonders gut geeignet (Hans et al. 1996; Bauer et al. 1997; Hadji et al. 1999; Hadji et al. 2001; Schnabel et al. 2005).

Die Untersuchung erfolgt am gesäuberten und desinfizierten Os calcaneum, anschließend erfolgt die Durchführung nach Vorgaben des Gerätes. Hierbei wird der Fuß in einem Haltegerät fixiert und die Transducer entsprechend angebracht. Das Ultraschallsignal wird im Folgenden digitalisiert und es folgt eine Errechnung der verschiedenen Ergebnisse (SOS, BUA, SI), welche anschließend auf einem Computer

angezeigt werden. Eine Messung dauert circa 2-5 Minuten (GE/Lunar) (Siehe Abbildung 8).

In dieser Arbeit liegt das Hauptaugenmerk auf den Ergebnissen des Steifigkeitindex (Stiffness-Index, SI). Hierbei handelt es sich um einen errechneten Wert aus der Schalleitungsgeschwindigkeit (SOS) und der Breitbandultraschallabschwächung (BUA).

$$SI = (0,68 \times BUA + 0,28 \times SOS) - 420$$

Er besitzt eine höhere Präzision als die Einzelvariablen SOS und BUA, da er weniger abhängig von der Fußtemperatur oder der Dicke des Weichteilmantels ist. Zudem gelingt durch ihn eine vereinfachte Unterscheidung von osteoporosegefährdeten- und gesunden Patienten (Hadji et al. 1999). Auch die Ergebnisse des Stiffness-Indexes können in T – und Z- Werten angegeben werden, um das Frakturrisiko einzuschätzen. Ein erniedrigter SI ist mit einem erhöhten Frakturrisiko verbunden (Huang et al. 1998).

Abbildung 7: Schematische Darstellung der Ultraschallmessung am Calcaneus im Wasserbad mittels Quertransmission (S=Sender, E=Empfänger, Ca=Calcaneus, Wb=Wasserbad, Wt=Weichteil). (Bedienungsanleitung GE/Lunar 2007)

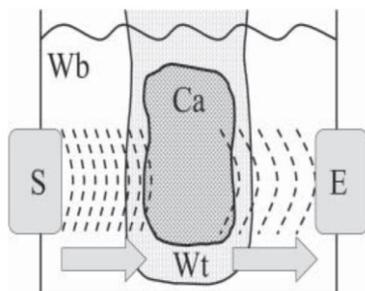


Abbildung 8: Demonstration der quantitativen Ultraschallmessung am Calcaneus im Wasserbad mit dem Lunar Achilles. (Bedienungsanleitung GE/Lunar 2007)



Wie oben bereits erwähnt wurden auch Ultraschalluntersuchungen der Phalangen durchgeführt, diese liegen etwa im gleichen Präzisionsbereich wie die QUS-Messungen des Os calcaneum.

Diese erfolgten mit dem Bone-Profiler-Gerät DBM Sonic 1200 der Firma IGEA. Gemessen wird die distale Metaphyse der Grundphalangen der Finger II-V. Man wählt als Messort die Phalangen, da sie eine hohe, mit der Wirbelsäule zu vergleichende, Knochendichte aufweisen. Zusätzlich bestehen sie aus etwa 40% trabekulärem Knochen. Zusätzlich bietet die Methode die Möglichkeit nicht nur die Knochenbälkchen zu beurteilen, sondern auch noch die Kortikalisdicke zu berechnen.

Im Rahmen der Messung werden die zu untersuchenden Finger mit Gel eingestrichen und anschließend am Gerät in der entsprechenden Vorrichtung dem „Caliper“ eingeklemmt.

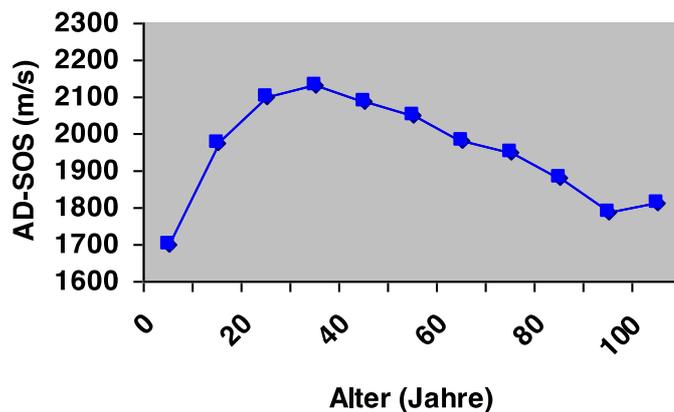
Während der Untersuchung wird der Phalanx von Ultraschallwellen von 1,25 MHz, alle 102,4 μ s, durchdrungen. Ein Zirkonat-Titanat-Kristall des Empfängers wandelt die verbleibende Energie in elektrische Energie um und leitet sie weiter an den Rechner. Als Amplitude Dependent Speed Of Sound (AD-SOS) wird die Zeit, die die Ultraschallwelle vom Sender bis zur Aufzeichnung der ersten Amplitude braucht, genannt. Der AD-SOS Wert wird als Durchschnittswert aller vier Finger angegeben (Bone Profiler/IGEA Bedienungsanleitung, 2001).

Der AD-SOS Wert zeigt einen alterstypischen Verlauf, dieser korreliert mit dem physiologischen Verlauf der Knochenmineralisation. Bis zum 30. Lebensjahr steigt dieser stetig an, nach der Menopause kommt es zum Abfall des Wertes.

Abbildung 9: Messanordnung bei der QUS Messung an den distalen Phalangen- Caliper (Bone Profiler/IGEA Bedienungsanleitung, 2001)



Abbildung 10: AD-SOS Verlauf in Abhängigkeit vom Lebensalter (IGEA 2001)



3.4. Abnahme der Laborwerte

Zur Verlaufskontrolle wurden in dieser Arbeit zusätzlich Laborwerte (P-I-NP, Osteocalcin, sowie CTX) abgenommen. Die Abnahmen erfolgten nach 6, 12 und 24 Monaten. Die zusätzliche Abnahme von osteoporosespezifischen Markern im Blut bietet eine schnellere Möglichkeit Therapieerfolge- und Misserfolge zu detektieren.

3.4.1. CTX

C-terminale Stoffwechselprodukte des Kollagens gelten schon seit längerem als stabile Indikatoren für den Knochenstoffwechsel. Die CTX (carboxyterminale Kollagen-Crosslinks) stellen Spaltprodukte des Kollagens dar. CTX wird als Serumbiomarker aus dem Blut bestimmt und hat sich in der Vergangenheit in vielen Studien durch gute Handhabung bewert gemacht. Sie sind bei Raumtemperatur stabil. Standardisierte Abnahmeverfahren sollten gegeben sein, hierbei sollte die Blutentnahme vorzugsweise morgens und bei nüchternen Patienten erfolgen. Dies begründet sich durch eine zirkadiane Rhythmik der CTX-Spiegel im Blut.

In der Menopause kommt es zu einer physiologischen Steigerung der Werte im Blut, welche unter Hormonsubstitution wieder sinken können. Bei erfolgreicher Therapie kommt es zu einem Absinken der Serum-Spiegel um 30 %, hierbei spricht man bei den Patienten von sogenannten „Respondern“. Bleibt eine adäquate Senkung aus spricht man von „Non-Respondern“ (Bartl et al 2010).

3.4.2. PINP

Weitere Marker für den Knochenaufbau sind Propeptide des Typ-1-Prokollagens mit jeweils C- bzw. N-terminalen Molekülen, darunter PICP und PINP.

PINP ist in Routinelabors bereits weit verbreitet und ist auch Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Aufgrund von guter Korrelation des Knochenremodelings gelten sowohl PICP und PINP als sensitive Marker für die Knochenformation (Glover et al. 2009). Typischerweise kommt es zu einer Reduktion der PINP-Werte im Serum nach begonnener antiresorptiver Therapie. Jedoch konnte mehrheitlich gezeigt werden, dass mit einem Anstieg der Werte nach Teriparatid-Therapie gerechnet werden kann. Dieser begründet sich auf das Ansprechen des Knochenstoffwechsels unter osteoanaboler Therapie (Naylor et al. 2016).

3.4.3. Osteocalcin

Osteocalcin ("bone γ -carboxylglutamic acid-containing protein", OC) ist ein Peptidhormon. Seine Synthese ist abhängig von Vitamin D und Vitamin K. Es gilt als Biomarker des Knochenstoffwechsels und gibt spezifisch Auskunft über die Knochenbildung. Erniedrigte Werte nach Therapiebeginn sprechen für ein Ansprechen der begonnenen Therapie. Auch Osteocalcin sollte in den frühen Morgenstunden, nüchtern abgenommen werden (Bergmann et al. 2009).

3.5. Statistik

Die Berechnung der Fallzahlen erfolgte durch die Firma ClinResearch GmbH unter zu Hilfenahme der statistischen Software SAS[®] 9.1 unter Windows[®] XP. Die Bestätigungstestungen wurden mit der ADDPLAN-software Version 3.0 durchgeführt. Die Studie wurde ausgelegt um zu prüfen, ob mit einer vermehrten Knochendichtezunahme zu rechnen ist, wenn eine Kombination einer HRT mit Fluoriden im Gegensatz zu einer alleinigen HRT verabreicht wird. Demzufolge lautet die in dieser Arbeit zu untersuchende Hypothese:

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 \text{ Versus } H_1 : \mu_1 \leq \mu_2 \leq \mu_3$$

Diese Hypothese bezieht sich auf eine Studie aus dem Jahr 1995 von Christiansen et al., in der dies bereits gezeigt werden konnte.

μ_1 , μ_2 , μ_3 repräsentieren hierbei die jährlichen Knochendichtemessungen per DXA an der Lendenwirbelsäule (α BMD) für Placebo, HRT sowie HRT+MFP.

Die Dropoutrate betrug ca. 29%. Es wurde von einem Signifikanzniveau (α) von 5% ausgegangen unter Verwendung der üblichen Standardabweichungen. Die Gesamtzahl von 77 Patientinnen von denen 22 ausgefallen sind erschien hierbei als adäquat.

Insgesamt gilt allerdings festzustellen, dass ein Vergleich dreier Studienarme bei gleichzeitig niedriger Fallzahl zu einer Minderung der Studienqualität führen kann.

4. Ergebnisse

Primäre Fragestellung:

Es soll geprüft werden, ob es einen signifikanten Unterschied im Verlauf der Messwerte bei der DXA- Untersuchung, mit der Messlokalisierung LWS (L1 bis L4), bei postmenopausalen Frauen unter Therapie mit einer kombinierten, kontinuierlichen, transdermalen Hormonersatztherapie im Vergleich zur kombinierten Therapie mit Monofluorosphat (MFP) sowie im Vergleich zu Placebo gibt.

Sekundäre Fragestellung:

Besteht ein Wirkungsunterschied im Verlauf der Messwerte bei:

1. Knochendichtemessungen per DXA am Total Hip
2. QUS (Phalangen, Os Calcaneum)
3. Laborwertbestimmungen (CTX sowie P-I-NP)

bei postmenopausalen Frauen unter Therapie mit einer kombinierten, kontinuierlichen, transdermalen Hormonersatztherapie im Vergleich zur kombinierten Therapie mit Monofluorosphat (MFP) sowie im Vergleich zu Placebo.

4.1. Beschreibung des Gesamtkollektives

Insgesamt wurden 77 postmenopausale Patientinnen in die Studie aufgenommen. Im Verlauf zeigte sich eine Dropoutrate von 22. Nach zwei Jahren Therapiezeit erfolgte eine Datenauswertung. Von den 55 Patientinnen befanden sich 18 Patientinnen in der Gruppe mit einer kombiniert-kontinuierlichen, transdermalen Hormonersatztherapie (Combestril), 17 in der Gruppe mit einer kombiniert-kontinuierlichen, transdermalen Hormonersatztherapie + Monofluorosphat (Combestril + MFP) und 20 Patientinnen in der Placebo-Gruppe mit einer alleinigen Behandlung mit Calcium und Vitamin D.

Zu Studienbeginn befanden sich die Patientinnen in einem Alter zwischen 49 und 70 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug ca. 61 Jahre.

Tabelle 3: Basisdaten der Einzelkollektive:

	HRT			HRT+MFP			Placebo		
	N	Mitw	SD	N	Mitw	SD	N	Mitw	SD
Alter [Jahren]	18	61,1	4,7	17	59,5	6,3	20	60,5	5,2
Gewicht [kg]	18	71,7	6,8	17	73,6	9,3	20	73,8	9,6
Größe [cm]	18	163,6	6,4	17	164,8	7,5	20	162,1	6,7
Body mass index [kg/m ²]	18	26,9	3,4	17	27,1	3,4	20	28,2	3,8

Es zeigten sich nur marginale Unterschiede der untersuchten Parameter zwischen den drei Behandlungsgruppen.

4.2. Darstellung der Ergebnisse zu den Fragestellungen

4.2.1. Primäre Fragestellung:

Es soll geprüft werden, ob es einen signifikanten Unterschied im Verlauf der Messwerte bei der DXA- Untersuchung, mit der Messlokalisierung LWS (L2 bis L4), bei postmenopausalen Frauen unter Therapie mit einer kombinierten, kontinuierlichen, transdermalen Hormonersatztherapie im Vergleich zur kombinierten Therapie mit Monofluorophosphat (MFP) sowie im Vergleich zu Placebo gibt.

Tabelle 4: Verlauf DXA -Messung von L2-L4 für HRT, HRT+MFP sowie Placebo

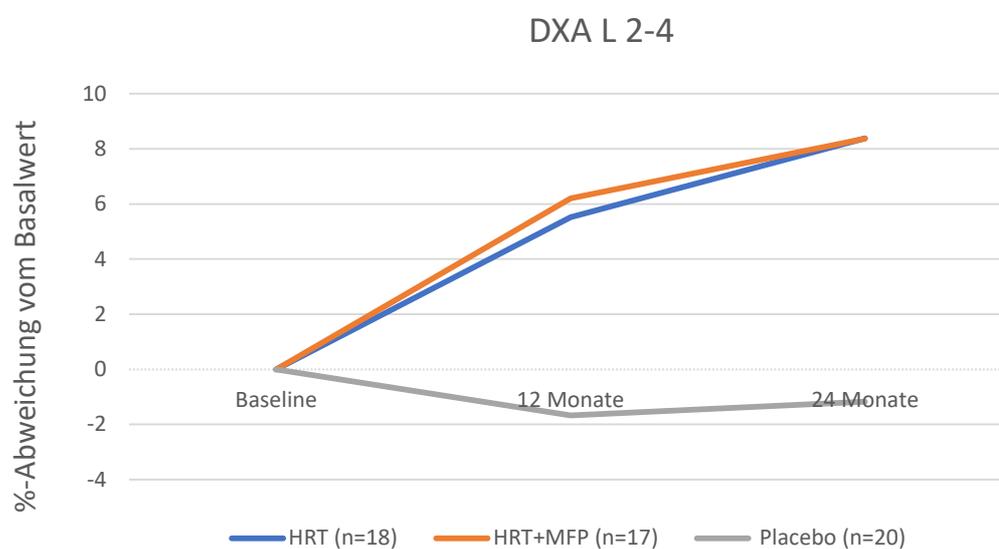
	L2-L4 [g/cm ²]					
	HRT (n=18)		HRT+MFP (n=17)		Placebo (n=20)	
	Mitw	SD	Mitw	SD	Mitw	SD
Baseline	1,050	0,156	1,063	0,099	1,018	0,076
12 Monate	1,108	0,166	1,129	0,119	1,001	0,082
24 Monate	1,138	0,153	1,152	0,186	1,006	0,083
Prozentuale Änderung pro Jahr	3,729	2,471	3,946	5,360	-1,052	2,737

Knochendichte [g/cm²]; SD = Standardabweichung; Mitw = Mittelwert

Der Vergleich zwischen HRT und Placebo zeigte eine signifikant bessere Zunahme der Knochendichte in der DXA-Messung mit der Lokalisation L2-L4 nach einem Jahr Therapiedauer. Dies bestätigte sich mit einem p-Wert von $< 0,0001$. Ebenso zeigte die Gruppe mit HRT und MFP in der DXA-Messung (L2-L4) im Vergleich zu der Placebo-Gruppe eine signifikante Verbesserung der Knochendichte nach einem Jahr (p-Wert $< 0,0004$). Der Vergleich der HRT+MFP-Gruppe mit der alleinigen HRT-Gruppe konnte keinen signifikanten Knochendichtezuwachs in der Gruppe zeigen, welche zusätzlich mit Fluoriden behandelt wurde. Wie aus der oben gezeigten Tabelle ersichtlich wird, zeigt eine alleinige Behandlung mit Vitamin D sowie Calcium bei postmenopausalen Frauen eher eine Abnahme der Knochendichte.

Durch beide Therapien, sowohl HRT+MFP sowie HRT allein kann die physiologische Knochendichteabnahme gehemmt und letztendlich sogar eine Zunahme der Knochendichteparameter erzielt werden. Es zeigt sich eine ungefähre Knochendichtezunahme von 8% nach 24 Monaten Therapiedauer.

Abbildung 11: Prozentuale Knochendichtezunahme im zeitlichen Verlauf DXA L2-L4



Im obenstehenden Diagramm ist die Knochendichtezunahme prozentual im Verlauf der Studiendauer aufgezeigt. Das Diagramm zeigt deutlich die bereits beschriebenen Ergebnisse.

Tabelle 5: Responderrate DXA L2-L4

		Alle Patienten		Behandlungsgruppe					
				HRT		HRT+MFP		Placebo	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Respon- der nach 1 Jahr	Nein	13	23,6	1	5,6	1	5,9	11	55,0
	Ja	42	76,4	17	94,4	16	94,1	9	45,0
Respon- der nach 2 Jahren	Nein	14	25,5	1	5,6	4	23,5	9	45,0
	Ja	36	65,5	15	83,3	12	70,6	9	45,0
	Keine Bemerkung	5	9,1	2	11,1	1	5,9	2	10,0

*Responder sind Patienten mit BMD-Änderungen über dem Ausgangswert

Nach der Knochendichtemessung der Lendenwirbelsäule (L2-L4) waren nach dem ersten Jahr 42/55 (76,4%) Patienten Responder (17/18 (94,4%) vs. 16/17 (94,1%) vs. 9/20 (45,0%) und nach zwei Jahren 36/55 (65,5%), (15/18 (83,3%) vs. 12/17 (70,6%) vs. 9/20 (45,0%) (HRT vs. HRT+ MFP vs. Placebo).

4.2.2. Sekundäre Fragestellung:

Besteht ein Wirkungsunterschied im Verlauf der Messwerte bei:

1. Knochendichtemessungen per DXA am Total Hip
2. QUS (Os Calcaneum, Phalangen)
3. Laborwertbestimmungen (P-I-NP sowie CTX)

bei postmenopausalen Frauen unter Therapie mit einer kombinierten, kontinuierlichen, transdermalen Hormonersatztherapie im Vergleich zur kombinierten Therapie mit Monofluorophosphat (MFP) sowie im Vergleich zu Placebo.

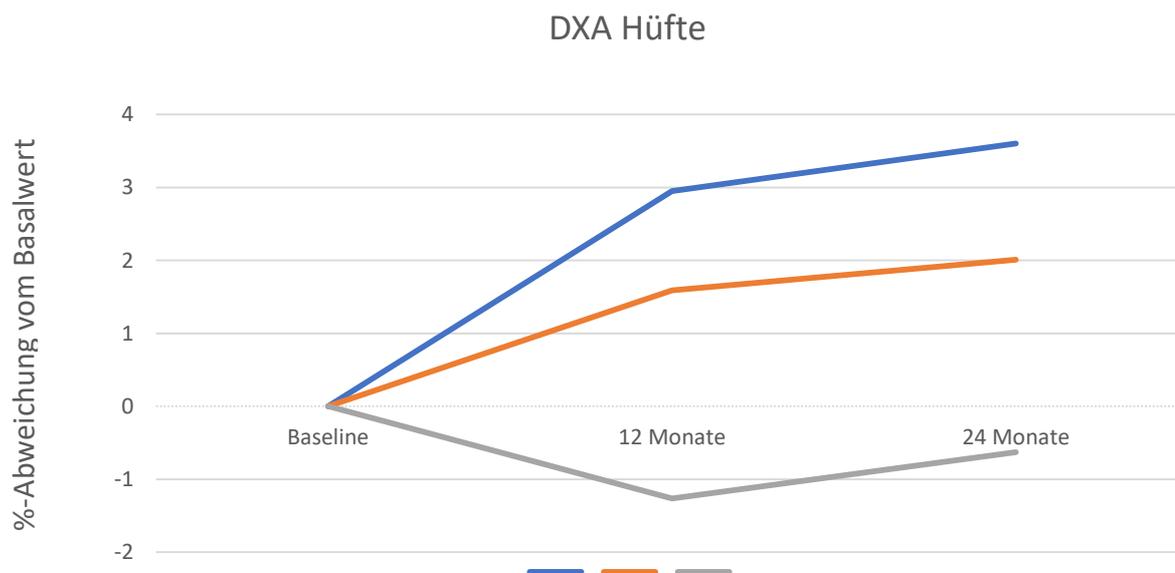
Tabelle 6: Verlauf DXA- Messungen an der Hüfte (total Hip) für HRT, HRT+MFP sowie Placebo

	Hüfte [g/cm ²]					
	HRT (n=18)		HRT+MFP (n=17)		Placebo (n=20)	
	Mitw	SD	Mitw	SD	Mitw	SD
Baseline	0,915	0,052	0,945	0,092	0,948	0,083
12 Monate	0,942	0,052	0,960	0,102	0,936	0,087
24 Monate	0,948	0,060	0,964	0,095	0,942	0,083
Prozentuale Änderung pro Jahr	2,011	1,522	1,282	1,723	-0,997	1,664

Knochendichte [g/cm²]; SD = Standardabweichung; Mitw = Mittelwert

Die oben gezeigten Ergebnisse hinsichtlich der DXA-Messungen mit der Lokalisation Hüfte zeigen ebenfalls eine Knochendichtezunahme in den mit HRT oder HRT+MFP behandelten Gruppen. Eine Behandlung ausschließlich mit Vitamin D und Calcium führt auch in dieser Messlokalisierung eher zu einem geringgradigen Verlust der Knochenmasse.

Abbildung 12: Prozentuale Knochendichtezunahme im zeitlichen Verlauf DXA Hüfte



Auch die Messungen an der Hüfte konnten im prozentualen Verlauf zeigen, dass ein physiologischer Knochendichteverlust mit einer HRT oder einer HRT+MFP ausbleibt und ein geringgradiger Knochendichte Verlust in der Placebogruppe zu verzeichnen ist.

Tabelle 7: Responderrate DXA Hüfte

		Alle Patienten		Behandlungsgruppe					
				HRT		HRT+MFP		Placebo	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Responder nach 1 Jahr	Nein	17	30,9			3	17,6	14	70,0
	Ja	36	65,5	18	100,0	13	76,5	5	25,0
	Keine Bemerkung	2	3,6			1	5,9	1	5,0
Responder nach 2 Jahren	Nein	19	34,5	2	11,1	5	29,4	12	60,0
	Ja	30	54,5	14	77,8	11	64,7	5	25,5
	Keine Bemerkung	6	10,9	2	11,1	1	5,9	3	15,0

Nach der Knochendichtemessung der Hüfte waren nach dem ersten Jahr 36/55 (65,5%) Patienten Responder 18/18 (100,0%) vs. 13/17 (76,5%) vs. 5/20 (25,0%) und nach zwei Jahren 30/55 (54,5%), (14/18 (77,8%) vs. 11/17 (67,7%) vs. 5/20 (25,0%) (HRT vs. HRT+ MFP vs. Placebo).

Tabelle 8, 9, 10 & 11: QUS- Messung am Os Calcaneum (Stiffness Index % und T-Score) mit dem Lunar Achilles Express für HRT, HRT+MFP sowie Placebo

	QUS SI (%) rechte Ferse					
	HRT (n=18)		HRT+MFP (n=17)		Placebo (n=20)	
	Mitw	SD	Mitw	SD	Mitw	SD
Baseline	84,6	12,9	85,9	10,2	88,7	15,5
12 Monate	86,9	13,0	90,6	10,6	87,4	14,5
24 Monate	86,7	13,6	91,4	11,5	86,6	12,6
24 Monate (LOCF)	86,6	13,8	91,4	11,5	87,3	12,8
Differenz LOCF-Baseline	2,0	5,5	5,5	5,1	- 1,5	8,0

Betrachtet man den Stiffness-Index der rechten Ferse in der HRT-Gruppe, so lässt sich zwischen der Baseline mit 84,6% und der Untersuchung nach 12 Monaten mit 86,9% sowie nach 24 Monaten mit 86,7% eine Steigerung des Indexes feststellen. Dies macht auch der Unterschied zwischen der LOCF und der Baseline von +2% deutlich. Auch in der HRT+MFP-Gruppe (Baseline 85,9%) zeigen sich Verbesserungen des Stiffness-Indexes sowohl nach 12 (90,6%) sowie nach 24 Monaten (91,4%). Hier beträgt der LOCF-Baseline-Unterschied +5,5%. Dem gegenüber steht in der Placebo-Gruppe (Baseline 88,7%) ein leichter Abfall des Stiffness-Indexes sowohl nach 12 Monaten mit 87,4% als auch nach 24 Monaten mit 86,6%. Hier betrug der LOCF-Baseline-Unterschied -1,5%.

	QUS T-Score rechte Ferse					
	HRT (n=18)		HRT+MFP (n=17)		Placebo (n=20)	
	Mitw	SD	Mitw	SD	Mitw	SD
Baseline	-1,19	1,00	-1,08	0,79	-0,87	1,20
12 Monate	-1,00	1,00	-0,73	0,85	-0,97	1,11
24 Monate	-1,02	1,05	-0,65	0,89	-1,04	0,97
24 Monate (LOCF)	-1,03	1,06	-0,65	0,89	-0,98	0,99
Unterschied LOCF-Baseline	0,16	0,41	0,43	0,38	-0,11	0,61

SI = Stiffness Index; SD = Standardabweichung; Mitw = Mittelwert, LOCF= last observation carried forward; T-Score = Abweichung von einer geschlechtsangeglichen Norm 30-Jähriger in SD

Der ermittelte T-Score für die HRT-Gruppe in der QUS-Messung der rechten Ferse (Baseline -1,19) ergab nach 12 Monaten -1,00 und nach 24 Monaten -1,02. Der LOCF-Baseline-Unterschied betrug hierbei 0,16. In der Gruppe HRT+MFP betrug die Baseline -1,08. Nach 12 Monaten -0,73 und nach 24 Monaten -0,65. Im LOCF-Baseline-Unterschied ließ sich eine Steigerung von 0,43 ermitteln. In der Placebo-Gruppe mit einer Baseline von -0,87 zeigte sich nach 12 Monaten mit -0,97 sowie nach 24 Monaten mit -1,04 eine leichte Verschlechterung des T-Scores. Dies zeigt sich auch im LOCF-Baseline-Unterschied von -0,11.

	QUS SI (%) linke Ferse					
	HRT (n=18)		HRT+MFP (n=17)		Placebo (n=20)	
	Mitw	SD	Mitw	SD	Mitw	SD
Baseline	82,6	13,2	87,6	12,0	86,6	16,0
12 Monate	86,9	13,5	90,5	14,9	85,2	14,9
24 Monate	84,9	13,4	88,4	13,1	81,8	11,9
24 Monate (LOCF)	85,6	12,9	89,9	14,0	83,3	12,6
Differenz LOCF-Baseline	3,0	5,5	5,8	5,8	- 3,3	5,8

	QUS T-Score linke Ferse					
	HRT (n=18)		HRT+MFP (n=17)		Placebo (n=20)	
	Mitw	SD	Mitw	SD	Mitw	SD
Baseline	-1,33	1,01	-0,95	0,92	-1,03	1,24
12 Monate	-1,00	1,04	-0,73	1,14	-1,13	1,14
24 Monate	-1,17	1,04	-0,89	1,00	-1,40	0,91
24 Monate (LOCF)	-1,11	1,00	-0,78	1,07	-1,28	0,97
Differenz LOCF-Baseline	0,21	0,43	0,45	0,45	-0,26	0,45

SI = Stiffness Index; SD = Standardabweichung; Mitw = Mittelwert, LOCF= last observation carried forward; T-Score = Abweichung von einer geschlechtsangeglichen Norm 30-Jähriger in SD

Wie in den obigen Tabellen, welche die QUS-Messungen der linken Ferse mit dem Lunar Express beschreiben ergeben sich sowohl für den Stiffness-Index sowie auch für den T-Score ähnliche Ergebnisse wie die Messungen an der rechten Ferse.

Tabelle 12: QUS- Messung an den Phalangen (T-Score) für HRT, HRT+MFP sowie Placebo Bone Profiler IGEA

	QUS T-Score Phalangen (nicht-dominante Hand)					
	HRT (n=18)		HRT+MFP (n=17)		Placebo (n=20)	
	Mitw	SD	Mitw	SD	Mitw	SD
Baseline	-3,49	1,58	-3,18	1,80	-3,48	1,81
12 Monate	-3,04	1,30	-2,85	1,65	-3,49	1,51
24 Monate	-2,82	1,16	-3,00	1,37	-3,50	0,98
24 Monate (LOCF)	-2,95	1,38	-3,00	1,37	-3,47	0,96
Differenz LOCF-Baseline	0,54	1,13	0,18	1,04	0,01	1,25

SD = Standardabweichung; Mitw=Mittelwert, LOCF= last observation carried forward; T-Score = Abweichung von einer geschlechtsangeglichen Norm 30-Jähriger in SD

Der T-Score der QUS-Messungen mit der Messlokalisierung Phalangen an der nicht-dominanten Hand ergab für die HRT-Gruppe mit einer Baseline von -3,49 eine Verbesserungen nach 12 Monaten mit -3,04 sowie nach 24 Monaten mit -2,82. Der LOCF-Baseline-Unterschied ergab einen Wert von 0,54. In der HRT+MFP-Gruppe, welche eine Baseline von -3,18 aufwies erreichte der T-Score nach 12 Monaten -2,85 und nach 24 Monaten -3,00. Hieraus ergab sich eine LOCF-Baseline-Differenz von 0,18. In der Placebo-Gruppe (Baseline -3,48) ergaben sich nach 12- bzw. 24 Monaten nur geringe Abweichungen im Gegensatz zur Baseline (-3,49 bzw. -3,50) hieraus resultiert eine LOCF-Baseline-Differenz von lediglich 0,01.

Tabelle 13 und 14: Laborwertbestimmungen (CTX und PINP) für HRT, HRT+MFP sowie Placebo

	CTX in ng/ml (Crosslabs)					
	HRT (n=20)		HRT+MFP (n=18)		Placebo (n=27)	
	Mitw	SD	Mitw	SD	Mitw	SD
Baseline	0,3701	0,1589	0,2956	0,0690	0,3169	0,1334
6 Monate	0,1707	0,1585	0,1237	0,0654	0,2888	0,1462
12 Monate	0,1754	0,2289	0,1812	0,1567	0,2959	0,1802
24 Monate	0,1880	0,1615	0,2089	0,1647	0,3041	0,1437
Differenz 24 Monate-Baseline	-0,1821	0,1979	-0,0757	0,1840	-0,0128	0,1378

	PINP in ng/ml					
	HRT (n=20)		HRT+MFP (n=18)		Placebo (n=27)	
	Mitw	SD	Mitw	SD	Mitw	SD
Baseline	51,2100	17,2623	45,4575	16,6339	42,7833	17,8918
6 Monate	29,1414	13,2864	31,4817	13,0065	42,4912	19,1050
12 Monate	27,2920	13,6257	30,2083	16,0648	45,5785	20,7731
24 Monate	29,1010	13,7786	39,4933	22,4727	44,3259	12,2336
Differenz 24 Monate-Baseline	-22,1090	18,2421	-4,4162	27,3866	1,5426	14,8633

Die oben aufgeführten Tabellen zeigen die exemplarischen Laborwertuntersuchungen der Crosslabs sowie von PINP in den Untersuchungsgruppen.

In Tabelle 13 für die Crosslab-Untersuchung zeigt sich in der HRT-Gruppe eine Baseline von 0,3701 ng/ml. Nach 24 Monaten ergab sich ein Wert von 0,1880 ng/ml und somit ein prozentuales Absinken um -49,21%. In der HRT+MFP-Gruppe konnte mit einer Baseline von 0,2956 ng/ml und einem Wert von 0,2089ng/ml nach 24

Monaten nur eine Verbesserung von -29,33% erzielt werden. Die Placebogruppe zeigte eine Verbesserung von -4,039% nach 24 Monaten.

In Tabelle 14 für die PINP-Untersuchung zeigt sich in der HRT-Gruppe eine Baseline von 51,2100 ng/ml. Nach 24 Monaten zeigte sich ein Wert von 29,1010 ng/mg dies ergibt eine Abnahme von -43,173%. In der Kombinationsgruppe zeigte sich eine Reduktion von -13,120%. In der Placebogruppe zeigte sich eine Steigerung des PINP-Wertes von 42,7833 ng/ml bei Baseline auf 44,3259 ng/ml nach 24 Monaten und somit eine Erhöhung um +3,606%.

Tabelle 15: Unerwünschte Nebeneffekte

Unerwünschte Nebeneffekte		Alle Patienten		Behandlungsgruppe					
				HRT		HRT+MFP		Placebo	
		n	%	n	%	n	%	n	%
	Patienten mit Ereignissen	26	33,8	9	36,0	10	38,5	7	26,9
Nicht schwerwiegend	Anzahl der Patienten	23	29,9	7	28,0	9	34,6	7	26,9
	Unterbauchschmerzen	1	1,3	1	4,0				
	Oberbauchschmerzen	1	1,3			1	3,8		
	Ovarialzyste	1	1,3					1	3,8
	Arrythmie	1	1,3					1	3,8
	Rückenschmerzen	1	1,3	1	4,0				
	Mikrocalcifikation Mamma	1	1,3			1	3,8		
	Depression	1	1,3					1	3,8
	Dermatitis	1	1,3	1	4,0				
	Endometriumhyperplasie	1	1,3					1	3,8
	Gesichtslähmung	1	1,3			1	3,8		

	Allgemeinzustandsverschlechterung	1	1,3					1	3,8
	Hypertension	2	2,6	1	4,0			1	3,8
	Hypertensive Krise	2	2,6			1	3,8	1	3,8
	Labile Hypertension	1	1,3			1	3,8		
	Metrorrhagie	1	1,3	1	4,0				
	Übelkeit	1	1,3					1	3,8
	Mundbeschwerden	1	1,3	1	4,0				
	Schmerz in Extremitäten	1	1,3	1	4,0				
	Subarachnoidalblutung	1	1,3	1	4,0				
	Thrombophlebitis	1	1,3			1	3,8		
	Vaginaler Ausfluss	1	1,3					1	3,8
	Vaginale Blutung	6	7,8	3	12,0	3	11,5		
Schwerwiegend	Anzahl der Patienten	3	3,9	2	8,0	1	3,8		
	Sprunggelenksfraktur	1	1,3	1	4,0				
	Tiefe Beinvenenthrombose	1	1,3			1	3,8		
	Lagerungsschwindel	1	1,3	1	4,0				
Zusammenhang Mit Studienmedikation	Unbekannt	1	1,3			1	3,8		
	kein	2	2,6	1	4,0	1	3,8		
	unwahrscheinlich	5	6,5	2	8,0	1	3,8	2	7,7
	möglich	9	11,7	1	4,0	5	19,2	3	11,5
	wahrscheinlich	2	2,6					2	7,7
	definitiv	10	13,0	6	24,0	3	11,5	1	3,8

Bei 26 (33,8%) von 77 Patientinnen traten unerwünschte Nebenwirkungen auf. Die obenstehende Tabelle nimmt eine Unterscheidung der Schweregrad und dem vermeintlichen Zusammenhang mit den Studienmedikamenten vor.

23 (29,9%) Patientinnen erlitten nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, hiervon waren 7 (28%) in der HRT-Gruppe, 9 (34,6%) in der HRT+MFP-Gruppe und 7 (26,9%) in der Placebo-Gruppe. Schwerwiegende Ereignisse betrafen insgesamt 3 Patientinnen (3,9%) hiervon befanden sich 2 (8%) in der HRT-Gruppe und 1 (3,8%) in der HRT+MFP-Gruppe.

Unter den schwerwiegenden Ereignissen stand nur die tiefe Beinvenenthrombose aus der HRT+MFP-Gruppe in einem möglichen Zusammenhang mit der verwendeten Studienmedikation. Dem gegenüber stehen die aufgetretene Sprunggelenksfraktur und der Lagerungsschwindel mit keinem- oder nur einem geringen Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Aus den nicht schwerwiegenden Ereignissen ist vor allem die Kontaktdermatitis zu erwähnen, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Studienmedikation (Pflaster) zurückzuführen ist.

Eine vaginale Blutung mit definitivem Zusammenhang mit der Studienmedikation kam jeweils mit 3 Fällen in der HRT- sowie in der HRT+MFP-Gruppe vor.

5.0. Diskussion

Die Osteoporose gehört nach wie vor zu den häufigsten Volkskrankheiten weltweit. Ihre klinische und wirtschaftliche Gewichtung konnte in vielen Studien nachgewiesen werden. Bereits in der EPOS-Studie zeigte sich eine Prävalenz bei postmenopausalen Frauen im Alter von 50-60 Jahren mit 15%. Ab einem Alter von 70 Jahren stieg sie auf 45% an (Scheidt-Nave C. et al. 1997).

In der BEST-Studie ergab sich eine geschätzte Prävalenz für die deutsche Bevölkerung von etwa 6,3 Millionen Osteoporosepatienten, davon etwa 5,2 Millionen Frauen. Etwa die Hälfte dieser Patienten erlitten innerhalb von drei Jahren Frakturen (Hadji P., Klein S et al. BEST 2013).

Die beobachteten Daten spiegelten sich ebenfalls in den durch eine Osteoporose bedingte Fraktur verursachten Krankenhausaufenthalten wieder (Icks et al. 2013).

Goldstandard in der Diagnostik der Osteoporose ist die DXA-Messung. Sollte diese aus logistischen Gründen oder auf Grund von Kontraindikationen nicht möglich sein, kann auch eine quantitative Ultraschalluntersuchung als Diagnostik durchgeführt werden (DVO-Leitlinie 2017).

Frauen sind von Osteoporose häufiger betroffen als Männer. Dies begründet sich durch das physiologische Einsetzen der Menopause und dem damit verbundenen Absinken des Sexualhormonspiegels durch eine nachlassende endokrine Funktion der Eierstöcke. Das daraus resultierende Östrogendefizit führt zu einer Abnahme der Knochendichte und zusätzlich zu einer Erhöhung des Knochenumsatzes. Dementsprechend gilt die HRT als wirksamste Behandlungsmethode der primären Osteoporose (Östrogenmangelkrankung) bei Frauen.

Trotz der, in vielen Studien sowie Metanalysen, nachgewiesenen guten Wirksamkeit der HRT, wird diese kontrovers diskutiert. Dies ist maßgeblich auf die Ergebnisse aus der WHI-, HERS und MWS-Studie zurückzuführen. Besonders die beobachteten unerwünschten Ergebnisse (darunter ein Anstieg thrombembolischer Ereignisse, ein signifikanter Anstieg der Mammacarcinomrate sowie ein Anstieg der kardiovaskulären Ereignisse) im Östrogen- und Progesteronarm der WHI-Studie sorgten für großes Aufsehen sowie Überdenken der HRT-Thematik weltweit. Dies spiegelte sich in einer mehr als Halbierung der Verordnungen der HRT wieder (Bartl et al. 2010; Torgerson et Bell-Syer 2001; Cauley et al. 2003, Wells et al. 2002; Rossouw et al. 2002; Yu et al. 2017; Verkooyen et al. 2009, Manson et al 2013).

Bezüglich der Osteoporose gehört die HRT, nach korrekter Risikoanamnese, immer noch zu den effektivsten und kostengünstigsten Therapieansätzen. Hierzu äußert sich auch die aktuelle Leitlinie des Dachverbandes für Osteologie klar. Allerdings sind Östrogene nur für die Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko zugelassen, wenn Kontraindikationen gegen andere zur Osteoporoseprävention zugelassenen Medikamenten vorliegen. Dementsprechend sollte von einer primären Prävention der Osteoporose, außer bei vasomotorischen Symptome zur Frakturprophylaxe nur im Einzelfall eingesetzt werden. Werden Vasomotorische Symptome bereits in korrekter Dosis mit einer HRT (Östrogen-Monotherapie oder Kombination mit Gestagenen) behandelt, so ist keine weitere Therapie der Osteoporose mehr nötig (DVO 2017, NICE-Guidelines 2015).

Neben der antiresorptiv wirkenden HRT in der Behandlung der Osteoporose soll es in dieser Arbeit auch noch um Knochenaufbau stimulierende Fluoride gehen. Diese können entweder als Monotherapie- oder als Kombinationstherapie mit einer HRT, Calcium und Vitamin D zusammen verabreicht werden. Ziel der Kombinationstherapien ist die Dissoziation der antiresorptiven und der Knochenaufbau stimulierenden Effekte zu erreichen.

Auch die vorliegende placebokontrollierte, randomisierte, prospektive Doppelblindstudie beschäftigt sich mit dem Effekt einer Kombination einer HRT mit Fluoriden auf die Knochendichte der Lendenwirbelsäule sowie der Gesamtfemurregion, am Os Calcaneum und den Phalangen. Es wurde eine Hormonersatztherapie mit 50 µg Estradiol + 155 µg NETA (Combestril®) im Vergleich zu einer HRT inklusive 152 mg Natriummonofluorophosphat (MFP) gegenüber einer Placebogruppe durchgeführt. Alle Arme der Studie erhielten zusätzlich eine Komplettierung der Therapie mit 1000mg Calcium und 1000 IU Vitamin D.

Vordergründig sollte diese Arbeit die Primärprävention der Osteoporose eingehender untersuchen. Es galt zu zeigen, dass eine Kombination einer HRT mit MFP zu einer signifikant besseren Knochendichtezunahme führt als eine alleinige HRT. Die Knochendichtemessungen erfolgten mit Hilfe von DXA (LWS, Gesamtfemurregion) und QUS (Calcaneus und Phalangen).

5.1.

Einfluss einer kombiniert-kontinuierlichen, transdermalen Hormonersatztherapie im Vergleich zur kombinierten Therapie mit Natriummonofluorophosphat und kombiniert-kontinuierlichen, transdermalen Hormonersatztherapie im Vergleich zu Placebo auf die Knochendichte

In unserer Studie konnte sowohl für eine alleinige HRT (50 µg Estradiol + 155 µg NETA (Combestril®)) sowie für eine Kombination einer HRT mit MFP (152 mg Natriummonofluorophosphat (MFP; Tridin®)) ein protektiver Effekt mit Erhöhung der Knochendichte in der DXA-Messung der Lendenwirbelsäule gezeigt werden. Jedoch konnte kein signifikant besserer Knochendichtezuwachs (p-Wert= 0,4388) in der HRT+MFP-Gruppe im Vergleich zur HRT-Gruppe gezeigt werden.

Die DXA-Messungen an der Gesamtfemurregion sowie die QUS-Messungen der Phalangen und des Calcaneus zeigten ähnliche Verläufe der Knochendichte über eine Behandlungsdauer von zwei Jahren.

Schon 1982 in einer Arbeitsgruppe um Riggs et al. wurde in einer klinischen Studie die Wirksamkeit von Fluoriden als Monotherapie oder in Kombination mit Östrogenen sowie mit Calcium und Vitamin D auf die Raten von Wirbelkörperfrakturen untersucht. In dieser Studie zeigte sich, dass eine Kombinationstherapie mit Calcium, Fluoriden sowie Östrogenen effektiver als jede andere, in der Studie untersuchte, Kombination in der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose sein soll. Man begann Fluoride als wirksamkeitssteigernde Kombinationspartner für bereits bestehende Therapieregime der postmenopausalen Osteoporose anzusehen (Riggs et al. 1982). Immer wieder stieß man im Zusammenhang mit Fluoriden auf das Problem von unerwünschten Nebenwirkungen wie zum Beispiel Fluorosen oder Schmerzen in den unteren Extremitäten sowie peripheren Frakturen (auf Grund von Fehlerhafter Mineralisation (Lundy et al. 1995; Boivin et al. 1993) und gastrointestinalen Beschwerden. Man fand heraus, dass diese Nebenwirkungen vor allem auf den Gebrauch von Natriumfluorid zurückzuführen waren (Meunier et al. 1990).

Ebenso konnte in zwei großen doppelblinden Studien der 1990er Jahre gezeigt werden, dass eine Monotherapie mit Fluoriden (NaF oder MFP) zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose nicht die Therapie der ersten Wahl darstellt. In einer Studie von Riggs et al. wurden 202 postmenopausale Frauen mit 75 mg/Tag

Natriumfluorid (entspricht 33,9 mg Fluoridionen pro Tag) und Kalziumergänzung von 1500 mg/Tag im Vergleich zur Placebogruppe behandelt, die Studie erstreckte sich über vier Jahre. Die Studie konnte eine Knochendichtezunahme der Wirbelsäule um etwa 8-9%/Jahr zeigen. Die Wirbelkörperfrakturrate unterschied sich nicht signifikant von der Placebogruppe, es zeigte sich sogar eine höhere Inzidenz von nicht vertebrealen Frakturen in der Fluoridgruppe. Die Gruppe um Riggs machte die zu Hohe Dosierung des Fluorids für die Ergebnisse verantwortlich.

In der französischen FAVOS-Studie von 1998 erhielten 354 osteoporotische Frauen zwei Jahre lang entweder Fluorid als Natriumfluorid (50 mg/Tag, entsprechend 22,6 mg Fluoridionen pro Tag) oder als MFP (150 mg oder 200 mg, entsprechend 19,8 mg bzw. 26,4 mg Fluoridionen pro Tag) im Vergleich zu einer Placebogruppe. Es zeigte sich lediglich eine um 5%/Jahr (signifikant) ansteigende BMD der Lendenwirbelsäule bei den mit Fluoriden behandelten Frauen, allerdings blieb eine Verringerung des Auftretens neuer Wirbelkörperfrakturen während der zwei Jahre aus. Die Inzidenzen von nicht-vertebralen und vertebrealen Frakturen ähnelten sich in beiden Gruppen (Riggs et al. 1990; Kleerekoper et al. 1991; Meunier et al. 1998).

1999 wurde von einer dänischen Arbeitsgruppe das Thema Fluoride in Kombinationstherapien mit Östrogenen sowie Vitamin D und Calcium erneut aufgegriffen. Bis dahin fehlten hochqualitative Daten aus klinischen, doppelverblindeten, randomisierten sowie prospektiven Studien, die diesen Sachverhalt ausreichend beleuchten konnten.

Es wurden 100 postmenopausale Frauen in die Studie von zwei Jahren eingeschlossen, welche sich in vier Armen der Gruppe aufteilten: HRT, HRT+MFP (20 mg Fluoridionen pro Tag), MFP-Monotherapie sowie Placebo - alle erhielten eine zusätzliche Therapie mit Calcium. Die Patientinnen bekamen in der Positivkontrollgruppe Estradiol und NETA (50 µg plus 1 mg), da sich diese Kombination der Hormontherapie bereits in früheren Daten positive Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel zeigte (Christiansen et al. 1985; Christiansen et al. 1990).

Die Studie beschäftigte sich, anders als die vorher durchgeführten Studien, vor allem auch mit den biochemischen Markern des Knochenstoffwechsels. So konnte die Wirksamkeit der Therapie von einem anderen Gesichtspunkt untersucht werden. Schlussendlich konnte diese Studie zeigen, dass ein positiver Effekt bei einer niedrig dosierten Kombinationstherapie von antiresorptiv- wirkenden und Knochenaufbau stimulierenden Substanzen zu erwarten ist. Zudem kann mit einer Zunahme des

trabekulären und wahrscheinlich auch des kortikalen Knochens gerechnet werden. Die Knochendichte der Wirbelsäule zeigte einen signifikanten Anstieg in der Östrogen plus Fluoridgruppe ($11,8 \% \pm 1,7 \%/Jahr$ [HRT + F] vs. $4,0 \% \pm 0,5 \%/Jahr$ [HRT mono] vs. $2,4 \% \pm 0,6 \%$ [Fluorid mono] vs. $0,0 \% \pm 0,5 \%/Jahr$ [Placebo]).

(Alexandersen et al. 1999).

Die vorliegende Arbeit greift das Thema Kombinationstherapien von HRT und Fluoriden in ähnlicher Dosierung erneut auf. Hierbei konnten die von Alexandersen erzielten Ergebnisse bezüglich des Benefits einer Fluoridtherapie in Ergänzung zur HRT nicht bestätigt werden.

Bei den gewählten Therapieoptionen handelt es sich um äußerst kostengünstige und bei niedriger Dosierung und individueller Nutzen-Risikoanalyse sehr nebenwirkungsarme Ansätze. Wie oben bereits erwähnt genießt die HRT in der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose einen hohen Stellenwert. Trotz des der WHI-Studie Anfang der 2000er Jahre geschuldeten Image-Einbruchs, konnte sie ihre Bedeutsamkeit in der Osteoporoseprävention- und -behandlung zurückerlangen und steht heute als effizientes und kostengünstiges Mittel zur Verfügung.

Bei Fluoriden sieht es aktuell allerdings anders aus, diese konnten ihren hohen Stellenwert als kostengünstige osteoanabol wirksame Therapieoption nicht beibehalten. Immer wieder bewiesen sie in Studien ihre gute Wirksamkeit, teilweise aber verbunden mit einem schlechten Nebenwirkungsprofil. Auf Grund dessen und der schlechten Reproduzierbarkeit der Ergebnisse traten Fluoride immer weiter in den Hintergrund der Osteoporosebehandlung. Auch in der aktuellen Leitlinie des Dachverbandes für Osteologie finden sie mit keinem Wort Erwähnung.

6.0. Zusammenfassung

Die Osteoporose gilt, damals wie heute, als eine wichtige und unterdiagnostizierte Volkskrankheit, welche einen großflächigen Behandlungsansatz bedarf. Vor allem betroffen sind Frauen in der Postmenopause, bedingt durch eine physiologische Einstellung der Östrogenproduktion der Ovarien.

Die präventive Behandlung der postmenopausalen Osteoporose mit Hilfe von Hormontherapien ist bereits in zahlreichen hochqualitativen Studien hinreichend belegt worden. Durch eine Verabreichung von Hormonersatztherapien mit Östrogenen und Gestagenen kann das Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen auch ohne erhöhtes Frakturrisiko signifikant gesenkt werden.

Auch in der aktuellen S3 Leitlinie des Dachverbandes für Osteologie stellt die Behandlung der Osteoporose durch eine Hormonersatztherapie eine sehr gut wirksame Therapiemöglichkeit dar, auch wenn sie nur nach ausführlicher Kosten-Nutzen-Analyse verabreicht werden darf. Eine Erstlinientherapie mit Hormonen ist durch den Dachverband nur bei bestehenden klimakterischen Beschwerden oder als Einzelfallentscheidung vorgesehen (DVO 2017, NICE-Guidelines 2015).

Lange Zeit glaubte man, dass eine zusätzliche Therapie mit Fluoriden in einer Kombination mit einer HRT einen weiteren, Effektivität steigernden, Ansatz zeigt. Auch diese Arbeit beschäftigte sich eingehender mit dieser Therapiemöglichkeit und versuchte durch eine placebokontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie die Wirksamkeit der Fluoride zu beweisen. Wie bereits oben erwähnt konnte der erwünschte Effekt nicht gezeigt werden. Und es bleibt fraglich, ob weitere wissenschaftliche Arbeiten in dieser Richtung zu erwarten sind.

Die aktuellen Therapiemöglichkeiten der Osteoporose müssen unterteilt werden in Basismaßnahmen, wie Ernährung, Verzicht auf Nikotin sowie ausreichende Bewegung u.w. und zusätzlich natürlich die medikamentösen Therapien der Osteoporose. Hierbei kann eine grobe Unterteilung in drei Säulen vorgenommen werden, welche die Wirkweise der verschiedenen Medikamentengruppen darstellen.

1. Antiresorptiv (z.B. Bisphosphonate, Denosumab, Östrogene)
2. Dualer Wirkansatz (z.B. Romosozumab)
3. Osteoanabol (z.B. Teriparatid)

Nach der aktuellen Leitlinie des Dachverbandes für Osteologie stellen alle obengenannten Medikamente mögliche Therapieoptionen dar und es sollte individuell abgewogen werden welches Medikament für welche Dauer gegeben werden sollte.

7.0. Summary

Osteoporosis, then as now, is considered an important and underdiagnosed common disease that requires a large-scale treatment approach. It mainly affects postmenopausal women, due to a physiological cessation of estrogen production by the ovaries.

The preventive treatment of postmenopausal osteoporosis with the help of hormone therapies has already been sufficiently proven in numerous high-quality studies. Administration of hormone replacement therapies with estrogens and progestins can significantly reduce the risk of fracture in postmenopausal women even without an increased risk of fracture.

Also in the current S3 guideline of the “Dachverband für Osteologie” the treatment of osteoporosis by hormone replacement therapy is a very effective therapeutic option, even though it may only be administered after a detailed cost-benefit analysis. First-line hormone therapy is envisaged by the organization only in cases of existing menopausal symptoms or as a case-by-case decision (DVO 2017, NICE guidelines 2015).

For a long time, it was believed that additional therapy with fluorides in a combination with HRT showed a further, effectiveness-increasing, approach. This work also looked more closely at this therapeutic option and attempted to prove the efficacy of fluorides through a placebo-controlled, randomized, double-blind trial. As mentioned above, the desired effect could not be shown. And it remains questionable whether further scientific work in this direction can be expected.

The current therapeutic options for osteoporosis must be subdivided into basic measures, such as diet, renunciation of nicotine as well as sufficient exercise, etc., and in addition, of course, the medicinal therapies for osteoporosis. A subdivision can be made into three pillars, which represent the mode of action of the various groups of drugs.

1. antiresorptive (e.g. bisphosphonates, denosumab, estrogens)
2. dual mode of action (e.g. Romosozumab)
3. osteoanabolic (e.g. teriparatide)

According to the current guideline of the organization for osteology (Dachverband für Osteologie), all of the above-mentioned drugs represent possible therapy options and it should be considered individually which drug should be given for which duration.

8.0. Literaturverzeichnis

Alexandersen P, Riis BJ, Christiansen C. Monofluorophosphate combined with hormone replacement therapy induces a synergistic effect on bone mass by dissociating bone formation and resorption in postmenopausal women: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Sep;84(9):3013-20. doi: 10.1210/jcem.84.9.5988. PMID: 10487657.

Amgen (2014) Prolia® EU Summary of Product Characteristics [Available at: <https://www.medicinesorguk/ema/medicine/23127>]. Accessed November 2014

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 Apr 14;291(14):1701-12. doi: 10.1001/jama.291.14.1701. PMID: 15082697.

Andersson KE, CR Chapple, L Cardozo, F Cruz, C Gratzke, KS Lee, C Tannenbaum, AL Wein Pharmacological treatment of urinary incontinence. *Incontinence – 5th Int Consult on Incont ICUD-EAU 2013* pp.625-728

Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129. PMID: 7941614.

Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 14;2014(4):CD000227. doi: 10.1002/14651858.CD000227.pub4. PMID: 24729336; PMCID: PMC7032685.

Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Hansen HB, Møllgaard A, Ravn P, Qvist P, Kanis JA, Christiansen C. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone.* 2004 Apr;34(4):728-35. doi: 10.1016/j.bone.2003.12.021. PMID: 15050905.

Bartl R. Osteoporose – Prävention, Diagnostik, Therapie. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011. 4.

Bauer DC, Glüer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, Black DM. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group.* *Arch Intern Med.* 1997 Mar 24;157(6):629-34. PMID: 9080917.

Bergmann P, Body JJ, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, Kaufman JM, Reginster JY, Gangji V; Members of Advisory Board on Bone Markers. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Int J Clin Pract*. 2009 Jan;63(1):19-26. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01911.x. PMID: 19125989; PMCID: PMC2705815.

Boivin, G., Duriez, J., Chapuy, M.C. *et al*. Relationship between bone fluoride content and histological evidence of calcification defects in osteoporotic women treated long term with sodium fluoride. *Osteoporosis Int* 3, 204–208 (1993). <https://doi.org/10.1007/BF01623677>

Bolotin HH, Sievänen H, Grashuis JL, Kuiper JW, Järvinen TL. Inaccuracies inherent in patient-specific dual-energy X-ray absorptiometry bone mineral density measurements: comprehensive phantom-based evaluation. *J Bone Miner Res*. 2001 Feb;16(2):417-26. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.2.417. PMID: 11204442.

Bouxsein ML, Delmas PD. Considerations for development of surrogate endpoints for antifracture efficacy of new treatments in osteoporosis: a perspective. *J Bone Miner Res*. 2008 Aug;23(8):1155-67. doi: 10.1359/jbmr.080301. PMID: 18318643; PMCID: PMC2680170.

Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003 May 15;423(6937):337-42. doi: 10.1038/nature01658. PMID: 12748652.

Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Alvaro-Gracia JM, Wang H, Austin M, Wagman RB, Newmark R, Libanati C, San Martin J, Bone HG. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res*. 2009 Jan;24(1):153-61. doi: 10.1359/jbmr.0809010. PMID: 18767928.

Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003 Oct 1;290(13):1729-38. doi: 10.1001/jama.290.13.1729. PMID: 14519707.

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003 Jun 25;289(24):3243-53. doi: 10.1001/jama.289.24.3243. PMID: 12824205.

Christiansen C, Riis BJ, Nilas L, Rødbro P, Deftos L. Uncoupling of bone formation and resorption by combined oestrogen and progestagen therapy in postmenopausal osteoporosis. *Lancet*. 1985 Oct 12;2(8459):800-1. doi: 10.1016/s0140-6736(85)90794-9. PMID: 2864532.

Christiansen C, Riis BJ. 17 Beta-estradiol and continuous norethisterone: a unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Oct;71(4):836-41. doi: 10.1210/jcem-71-4-836. PMID: 2205624.

Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;10(10):CD001405. doi: 10.1002/14651858.CD001405.pub3. PMID: 23076892; PMCID: PMC7086391.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant metaanalysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet.* 2019;394(10204):1159- 1168.

Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993 Jun;94(6):646-50. doi: 10.1016/0002-9343(93)90218-e. PMID: 8506892.

COPP DH, CAMERON EC, CHENEY BA, DAVIDSON AG, HENZE KG. Evidence for calcitonin--a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology.* 1962 May;70:638-49. doi: 10.1210/endo-70-5-638. PMID: 13881211.

Cummings SR, Ensrud K, Delmas PD, LaCroix AZ, Vukicevic S, Reid DM, Goldstein S, Sriram U, Lee A, Thompson J, Armstrong RA, Thompson DD, Powles T, Zanchetta J, Kendler D, Neven P, Eastell R; PEARL Study Investigators. Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2010 Feb 25;362(8):686-96. doi: 10.1056/NEJMoa0808692. Erratum in: *N Engl J Med.* 2011 Jan 20;364(3):290. Kucu kdeveci A [corrected to Kucukdeveci, A]. PMID: 20181970.

Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493. Epub 2009 Aug 11. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009 Nov 5;361(19):1914. PMID: 19671655.

Díez-Pérez A, Marin F, Eriksen EF, Kendler DL, Krege JH, Delgado-Rodríguez M. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Bone.* 2019 Mar;120:1-8. doi: 10.1016/j.bone.2018.09.020. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30268814.

DVO-Leitlinie 2017

https://dvosteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017_end.pdf

Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999 Aug 18;282(7):637-45. doi:

10.1001/jama.282.7.637. Erratum in: JAMA 1999 Dec 8;282(22):2124. PMID: 10517716.

Franz-Odendaal TA, Hall BK, Witten PE. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. *Dev Dyn*. 2006 Jan;235(1):176-90. doi: 10.1002/dvdy.20603. PMID: 16258960.

Garg MK, Kharb S. Dual energy X-ray absorptiometry: Pitfalls in measurement and interpretation of bone mineral density. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Mar;17(2):203-10. doi: 10.4103/2230-8210.109659. PMID: 23776890; PMCID: PMC3683192.

Gaudio A, Pennisi P, Bratengeier C, et al. Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010 May;95(5):2248-2253. DOI: 10.1210/jc.2010-0067.

GE/Lunar. 1996. Produkt-Information Achilles+ Ultraschall-Densitometer. Nauheim; Deutschland: GE/Lunar GmbH. GE/Lunar. 2008. Lunar Achilles Insight, Lunar Achilles Express Bedienerhandbuch. Solingen: GE/Lunar GmbH.

Glover SJ, Eastell R, McCloskey EV, Rogers A, Garnero P, Lowery J, Belleli R, Wright TM, John MR. Rapid and robust response of biochemical markers of bone formation to teriparatide therapy. *Bone*. 2009 Dec;45(6):1053-8. doi: 10.1016/j.bone.2009.07.091. Epub 2009 Aug 11. PMID: 19679211.

Hadji P, Imani P, Wüster C, Hars O, Albert US, Kyvernitakis I. Comparison of dual-energy X-ray absorptiometry with six quantitative ultrasonometry devices in women with hip fractures. *Climacteric*. 2015 Jun;18(3):411-8. doi: 10.3109/13697137.2014.984675. Epub 2014 Dec 26. PMID: 25382629.

Hadji P, Klein S, Gothe H, Häussler B, Kless T, Schmidt T, Steinle T, Verheyen F, Linder R. The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Jan;110(4):52-7. doi: 10.3238/arztebl.2013.0052. Epub 2013 Jan 25. PMID: 23413388; PMCID: PMC3570954.

Hadji P, Hars O, Bock K, Albert U, Beckmann MW, Emons G, Schulz K. Age changes of calcaneal ultrasonometry in healthy German women. *Calcif Tissue Int*. 1999 Aug;65(2):117-20. doi: 10.1007/s002239900667. PMID: 10430642.

Hadji P, Hars O, Schüler M, Bock K, Wüster C, Emons G, Schulz KD. Assessment by quantitative ultrasonometry of the effects of hormone replacement therapy on bone mass. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Mar;182(3):529-34. doi: 10.1067/mob.2000.104204. PMID: 10739503.

Hadji P, Hars O, Wüster C, Bock K, Alberts US, Bohnet HG, Emons G, Schulz KD. Stiffness index identifies patients with osteoporotic fractures better than ultrasound velocity or attenuation alone. *Maturitas*. 1999 Mar 15;31(3):221-6. doi: 10.1016/s0378-5122(99)00003-1. PMID: 10340281.

Hadji, P., Kalder, M., Meyer-Wittkopf, M., Gottschalk, M., Münstedt, K., Hars, O. et Schulz, K. –D. (2001). "Quatitative Ultrasonometrie (QUS) am Os

calcaneus bei Frauen. Erstellung eines deutschen Referenzkollektives." *Geburtsh Frauenheilk* 61: 70- 74.

Hadji, P., Rabe, T., Ortmann, O., Mueck, A. O., von Holst, T., Emons, G., et Schulz, K. –D. (2002). "Möglichkeiten und Grenzen der Osteoporoseprävention durch Östrogene und Gestagene." *Geburtsh Frauenheilk* 436-445.

Hadji, P. (2003). "Möglichkeiten und Grenzen der Quantitativen Ultrasonometrie in der klinischen Praxis." *Dtsch Med Wochenschr* 128: 951-953.

Hadji, P. (2003). "Möglichkeiten und Grenzen der Quantitativen Ultrasonometrie in der klinischen Praxis." *Dtsch Med Wochenschr* 128: 951-953.

Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* (London, England). 1996 Aug;348(9026):511-514. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)11456-4.

Hassa H, Tanir HM, Senses T, Oge T, Sahin-Mutlu F. Related factors in bone mineral density of lumbal and femur in natural postmenopausal women. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2005 Dec;273(2):86-89. DOI: 10.1007/s00404-005-0015-0.

Hofbauer L., Racher T. (2010) Die Rolle des RANK/RANKL/OPG-Signalwegs im Knochenstoffwechsel. In: *Fortbildung Osteologie*. Fortbildung Osteologie, vol 3. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-05385-6_26

Icks A, Arend W, Becker C, Rapp K, Jungbluth P, Haastert B. Incidence of hip fractures in Germany, 1995-2010. *Arch Osteoporos*. 2013;8:140. doi: 10.1007/s11657-013-0140-5. Epub 2013 May 15. PMID: 23674147.

Icks A, Haastert B, Wildner M, Becker C, Meyer G. Inzidenz von Hüftfrakturen in Deutschland - Auswertung der Krankenhausdiagnosestatistik 2004 [Hip fracture incidence in Germany: analysis of the national hospital discharge registry 2004]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008 Jan;133(4):125-8. German. doi: 10.1055/s-2008-1017485. PMID: 18197586.

Infante M, Fabi A, Cognetti F, Gorini S, Caprio M, Fabbri A. RANKL/RANK/OPG system beyond bone remodeling: involvement in breast cancer and clinical perspectives. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019 Jan 8;38(1):12. doi: 10.1186/s13046-018-1001-2. PMID: 30621730; PMCID: PMC6325760.

Kanis, JA & Glüer, Claus. (2000). An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 11. 192-202.

Kann, P. et Hofbauer, L. (2006). "Mögliche Perspektiven der Osteoporosetherapie." *Evidenzbasierte Therapie der Osteoporose*. Bremen, London, Boston, Uni-Med.

Kann, P.H. (2001). "Osteodensitometrie und Ultraschalluntersuchungen des Knochens: Methoden, Indikationen und Aussagekraft." *Orthopäde* 30: 437-443.

Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillstol M, Siddhanti S, Man HS, San Martin J, Bone HG. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res*. 2010 Jan;25(1):72-81. doi: 10.1359/jbmr.090716. PMID: 19594293.

Kennedy OD, Herman BC, Laudier DM, Majeska RJ, Sun HB, Schaffler MB. Activation of resorption in fatigue-loaded bone involves both apoptosis and active pro-osteoclastogenic signaling by distinct osteocyte populations. *Bone*. 2012 May;50(5):1115-22. doi: 10.1016/j.bone.2012.01.025. Epub 2012 Feb 9. PMID: 22342796; PMCID: PMC3366436.

Kleerekoper M, Peterson EL, Nelson DA, Phillips E, Schork MA, Tilley BC, Parfitt AM. A randomized trial of sodium fluoride as a treatment for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1991 Jun;1(3):155-61. doi: 10.1007/BF01625446. PMID: 1790403.

Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA*. 2002 May 22-29;287(20):2668-76. doi: 10.1001/jama.287.20.2668. PMID: 12020302.

Lüllmann-Rauch, Taschenlehrbuch Histologie (ISBN 978-3-13-242529-3), © 2019 Georg Thieme Verlag KG

Lundy MW, Stauffer M, Wergedal JE, Baylink DJ, Featherstone JD, Hodgson SF, Riggs BL. Histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies in placebo-treated versus fluoride-treated subjects. *Osteoporos Int*. 1995 Mar;5(2):115-29. doi: 10.1007/BF01623313. PMID: 7599448.

Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, Anderson G, Howard BV, Thomson CA, LaCroix AZ, Wactawski-Wende J, Jackson RD, Limacher M, Margolis KL, Wassertheil-Smoller S, Beresford SA, Cauley JA, Eaton CB, Gass M, Hsia J, Johnson KC, Kooperberg C, Kuller LH, Lewis CE, Liu S, Martin LW, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Powell LH, Simon MS, Van Horn L, Vitolins MZ, Wallace RB. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013 Oct 2;310(13):1353-68. doi: 10.1001/jama.2013.278040. PMID: 24084921; PMCID: PMC3963523.

Marín F, González-Macías J, Díez-Pérez A, Palma S, Delgado-Rodríguez M. Relationship between bone quantitative ultrasound and fractures: a meta-analysis. *Journal of Bone and Mineral Research : the Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2006 Jul;21(7):1126-1135. DOI: 10.1359/jbmr.060417.

Haaber AB, Rosenfalck AM, Hansen B, Hilsted J, Larsen S. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *Int J Pancreatol*. 2000 Feb;27(1):21-7. doi: 10.1385/IJGC:27:1:21. PMID: 10811020.

Matsuoka K, Park KA, Ito M, Ikeda K, Takeshita S. Osteoclast-derived complement component 3a stimulates osteoblast differentiation. *J Bone Miner Res.* 2014 Jul;29(7):1522-30. doi: 10.1002/jbmr.2187. PMID: 24470120.

https://media.springernature.com/original/springerstatic/image/art%3A10.1007%2Fs15002-013-0042-3/MediaObjects/15002_2013_42_Fig2_HTML.gif, FFM den 29.07.2021

Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, Briancon D, Appelboom T, Netter P, Loeb G, Rouillon A, Barry S, Evreux JC, Avouac B, Marchandise X. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVOStudy. *Osteoporos Int.* 1998;8(1):4-12. doi: 10.1007/s001980050041. PMID: 9692071.

Meunier PJ. Die Behandlung der vertebralen Osteoporose. Der Einsatz von Natriumfluorid und Natriummonofluorophosphat in Kombination mit Kalzium [The treatment of vertebral osteoporosis. Use of sodium fluoride and sodium monofluorophosphate in combination with calcium]. *Fortschr Med.* 1990 Jan 15;108(1):45-8. German. PMID: 2179080.

Mørch LS, Lidegaard Ø, Keiding N, Løkkegaard E, Kjær SK. The influence of hormone therapies on colon and rectal cancer. *Eur J Epidemiol.* 2016 May;31(5):481-9. doi: 10.1007/s10654-016-0116-z. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26758900.

Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-Hora M, Feng JQ, Bonewald LF, Kodama T, Wutz A, Wagner EF, Penninger JM, Takayanagi H. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med.* 2011 Sep 11;17(10):1231-4. doi: 10.1038/nm.2452. PMID: 21909105.

Nayak S, Greenspan SL. Cost-Effectiveness of Osteoporosis Screening Strategies for Men. *J Bone Miner Res.* 2016 Jun;31(6):1189-99. doi: 10.1002/jbmr.2784. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26751984; PMCID: PMC4891297.

Naylor KE, Jacques RM, Paggiosi M, Gossiel F, Peel NF, McCloskey EV, Walsh JS, Eastell R. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos Int.* 2016 Jan;27(1):21-31. doi: 10.1007/s00198-015-3145-7. Epub 2015 May 20. PMID: 25990354.

Ominsky MS, Niu QT, Li C, Li X, Ke HZ. Tissue-level mechanisms responsible for the increase in bone formation and bone volume by sclerostin antibody. *J Bone Miner Res.* 2014 Jun;29(6):1424-30. doi: 10.1002/jbmr.2152. PMID: 24967455.

Pak CY, Sakhae K, Adams-Huet B, Piziak V, Peterson RD, Poindexter JR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995 Sep 15;123(6):401-8. doi: 10.7326/0003-4819-123-6-199509150-00001. PMID: 7639438.

Pazianas M, Abrahamsen B. Osteoporosis treatment: bisphosphonates reign to continue for a few more years, at least? *Ann N Y Acad Sci.* 2016 Jul;1376(1):5-13. doi: 10.1111/nyas.13166. Epub 2016 Aug 15. PMID: 27525578.

Pfeilschifter, J. et Kann, P. H. (2002) "Diagnostik der Osteoporose." Gastroenterol. Supplement 40: 46-56.

Profiler/IGEA Bedienungsanleitung. (2001). IGEA, Carpi, Italy.

Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, Mamik MM, Ward RM, Meriwether KV, Olivera CK, Abed H, Balk EM, Murphy M; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2014 Dec;124(6):1147-1156. doi: 10.1097/AOG.0000000000000526. PMID: 25415166; PMCID: PMC4855283.

Renz-Polster, H., Krautzig, S., Braun, J. (2017). *Basislehrbuch Innere Medizin*. München, Urban & Fischer Verlag.

Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, Cedel SL, Melton LJ 3rd. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 1990 Mar 22;322(12):802-9. doi: 10.1056/NEJM199003223221203. PMID: 2407957.

Riggs BL, Seeman E, Hodgson SF, Taves DR, O'Fallon WM. Effect of the fluoride/calcium regimen on vertebral fracture occurrence in postmenopausal osteoporosis. Comparison with conventional therapy. *N Engl J Med.* 1982 Feb 25;306(8):446-50. doi: 10.1056/NEJM198202253060802. PMID: 6276746.

Ringe JD. Fluoride and bone health. In Holick MF, Dawson-Hughes B. Hrsg. *Nutrition, bone health*. Totowa NJ: Humana; 2004: 345-62.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002 Jul 17;288(3):321-33. doi: 10.1001/jama.288.3.321. PMID: 12117397.

Schaffler MB, Cheung WY, Majeska R, Kennedy O. Osteocytes: master orchestrators of bone. *Calcif Tissue Int.* 2014 Jan;94(1):5-24. doi: 10.1007/s00223-013-9790-y. Epub 2013 Sep 17. PMID: 24042263; PMCID: PMC3947191.

Scheidt-Nave C, Banzer D, Abendroth K Schlussbericht Multizentrische Studie zu Verteilung, Determination und prädiktivem Wert der Knochendichte in der deutschen Bevölkerung Förderprojekt des Bundesministeriums für Forschung und Technologie Förderkennzeichen 01KM 9304/0, 1997; 1- 45.

Schnabel M, Eser G, Ziller V, Mann D, Mann E, Hadji P. Knochendichte bei postmenopausalen Frauen mit proximaler Femurfraktur--Eine Untersuchung zur Wertigkeit der quantitativen Ultrasonometrie im Vergleich zum Gold Standard DXA [Bone mineral density in postmenopausal women with proximal femoral fractures--comparative study between quantitative ultrasonometry and gold standard DXA]. *Zentralbl Chir.* 2005 Oct;130(5):469-75. German. doi: 10.1055/s-2005-836871. PMID: 16220445.

Schnabel, M., Eser, G., Ziller, V., Mann, D., Mann, E. Hadji, P. (2005).

"Knochendichte bei postmenopausalen Frauen mit proximaler Femurfraktur."
Zentralbl Chir 130: 469- 475.

Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AW, Teglbjærg CS, Felsenberg D, Mairon N, Constantine GD, Adachi JD; Bazedoxifene Study Group. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int*. 2012 Jan;23(1):351-63. doi: 10.1007/s00198-011-1691-1. Epub 2011 Jul 21. PMID: 21779819.

Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, Constantine GD, Chines AA. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res*. 2008 Dec;23(12):1923-34. doi: 10.1359/jbmr.080710. PMID: 18665787.

Stevenson JC; International Consensus Group on HRT and Regulatory Issues. HRT, osteoporosis and regulatory authorities Quis custodiet ipsos custodes? *Hum Reprod*. 2006 Jul;21(7):1668-71. doi: 10.1093/humrep/del043. Epub 2006 Mar 23. PMID: 16556675.

Tabatabaei-Malazy O, Salari P, Khashayar P, Larijani B. New horizons in treatment of osteoporosis. *Daru*. 2017 Feb 7;25(1):2. doi: 10.1186/s40199-017-0167-z. PMID: 28173850; PMCID: PMC5297185.

Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, Fortun Y, Redini F, Heymann D. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004 Dec;15(6):457-75. doi: 10.1016/j.cytogfr.2004.06.004. PMID: 15561602.

Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2001 Jun 13;285(22):2891-7. doi: 10.1001/jama.285.22.2891. PMID: 11401611.

van Tol AF, Schemenz V, Wagermaier W, Roschger A, Razi H, Vitiennes I, Fratzl P, Willie BM, Weinkamer R. The mechanoresponse of bone is closely related to the osteocyte lacunocanalicular network architecture. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Dec 22;117(51):32251-32259. doi: 10.1073/pnas.2011504117. Epub 2020 Dec 7. PMID: 33288694; PMCID: PMC7768754.

Verkooijen HM, Bouchardy C, Vinh-Hung V, Rapiti E, Hartman M. The incidence of breast cancer and changes in the use of hormone replacement therapy: a review of the evidence. *Maturitas*. 2009 Oct 20;64(2):80-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.07.015. Epub 2009 Aug 25. PMID: 19709827.

Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, Robinson V, Henry D, O'Connell D, Cranney A; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and

preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev.* 2002 Aug;23(4):529-39. doi: 10.1210/er.2001-5002. PMID: 12202468.

Wüster C, Hadji P, Blaul G, Nass-Griegoleit I. Quantitative Knochenultrasonometrie (QUS) am Fersenbein zur Osteoporose-Diagnostik in der Bevölkerung [Quantitative bone ultrasound (QUS) of the heel bone for diagnosis of osteoporosis in the general community]. *Zentralbl Gynakol.* 1999;121(3):137-42. German. PMID: 10209856.

Yu X, Zhou S, Wang J, et al. Hormone replacement therapy and breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer (Tokyo, Japan).* 2017 Sep;24(5):643-657. DOI: 10.1007/s12282-017-0789-5.

Lebenslauf

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen / Herren:

In Marburg und Gießen: Adamkiewicz, Bartsch, Becker, Bliemel, Burchert, Cetin, Daut, Decher, del Ray, Eggert, Fendrich, Feuser, Geks, Gress, Grgic, Hadji, Hegele, Hertl, Hofmann, Hoyer, Irsusi, Jerrentrup, Josephs, Kalder, Kamp-Becker, Kann, Kinscherf, Kircher, Kirschbaum, Knake, Kühnert, Lill, Lohoff, Lüsebrink, Mirow, Neubauer, Neuhaus, Neumüller, Nimsky, Oberwinkler, Oehler, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Pfützner, Preisig-Müller, Renz, Richter, Rost, Ruchholtz, Sahmland, Schieffer, Schratt, Schröder, Sekundo, Sevinc, Sohlbach, Stahl, Steiniger, Tackenberg, Torossian, Völlger, Wagner, Weihe, Westermann, Wiesmann, Wrocklage, Wulf.

In Frankfurt: Jäger, Zegelmann

Danksagung

Ich möchte Herrn Professor Dr. med. P. Hadji für die Betreuung und das Ermöglichen meiner Dissertation danken.

Außerdem möchte ich meiner Schwester Sabrina danken, welche Mir mit unendlicher Geduld und Motivation in dieser Arbeit zur Seite stand.

Ich danke meinem Ehemann Kaan für die vielen guten Ratschläge sowie Aufmunterungen.

Und zuletzt danke ich natürlich noch meinen Eltern dafür, dass sie immer da sind.

Nicht zu vergessen mein Schwager Jan, der in technischen Fragen immer ein offenes Ohr hat.

Ehrenwörtliche Erklärung