

Veränderung der Knochendichte bei postmenopausalen Frauen nach
Umstellung auf Teriparatid [hPTH (1-34)] bei Versagen einer
Bisphosphonat- Therapie

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus- Liebig- Universität Gießen

vorgelegt von
Andreas Knabe
aus Siegburg

Gießen 2009

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik III und Poliklinik,
Direktor: Prof. Dr. med. R. G. Bretzel,
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH - Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Stracke

Gutachter: Prof. Dr. Münstedt

Tag der Disputation: 02.04.2009

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Osteoporose	1
1.1.1	Definition und Epidemiologie	1
1.1.2	Einteilung	2
1.1.3	Pathophysiologie des primären postmenopausalen Typs	3
1.1.4	Frakturen bedingt durch Osteoporose	4
1.1.5	Therapieprinzipien	5
1.2	Regulation und Diagnostik des Knochenstoffwechsels	8
1.2.1	Parathormon und Calcitonin	8
1.2.2	Biochemische Knochenmarker	10
1.2.3	Knochendichtemessung	13
2.	Fragestellung	15
3.	Material und Methoden	17
3.1	Patientenkollektiv	17
3.2	Methode der Knochendichtemessung	18
3.3	Röntgendiagnostik der Wirbelsäule	22
3.4	Laborchemische Bestimmung der biochemischen Knochenmarker	23
3.4.1	Osteocalcin	23
3.4.2	Knochenspezifische alkalische Phosphatase	23

3.4.3	Pyridinolin und Desoxypyridinolin	24
3.5	Statistische Auswertung	24
4.	Ergebnisse	26
4.1	Altersstruktur des Kollektivs und allgemeine Daten	26
4.2	Betrachtung der Knochendichte	29
4.2.1	Verlauf der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule	29
4.2.1	Verlauf der Knochendichte am Schenkelhals	32
4.3	Betrachtung der biochemischen Knochenmarker	35
4.3.1	Verlauf des Osteocalcins	35
4.3.2	Verlauf der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase	38
4.3.3	Verlauf des Pyridinolins und des Desoxypyridinolins	41
4.4	Häufigkeit von Wirbelkörperfrakturen vor und während der Therapie	44
5.	Diskussion	47
6.	Zusammenfassung	54
7.	Summary	55
8.	Literaturverzeichnis	56

1. Einleitung

1.1 Osteoporose

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Die von der internationalen Consensus Development Conference 1993 in Hongkong erarbeitete Definition der Osteoporose lautet: „Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit konsekutiv erhöhter Knochenbrüchigkeit und erhöhtem Frakturrisiko charakterisiert ist“ (**WHO 1994**).

Um diese Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes festzustellen, muss die Knochenstruktur untersucht werden. Auf der Grundlage der Consensus Development Conference 1993 wurde von der WHO 1994 eine Einteilung der Osteoporose nach den Werten der Knochendichtemessung festgelegt.

Eine Osteoporose liegt dann vor, wenn die Knochenmineraldichte um 2,5 Standardabweichungen (SD) unter dem statistischen Mittelwert (T-Score) gesunder prämenopausaler Frauen liegt (**WHO 1994**).

Von einer Osteopenie spricht man, wenn die Knochenmineraldichte unter $-1,0$ und über $-2,5$ Standardabweichungen liegt. Menschen mit einer Osteopenie haben ein erhöhtes Risiko, an einer Osteoporose zu erkranken.

Zur Zeit sind in der Bundesrepublik Deutschland etwa 7,8 Millionen Menschen im Alter von mindestens 50 Jahren, und damit rund ein Viertel dieser Altersgruppe, von einer Osteoporose betroffen (T-Score $< -2,5$). Die Prävalenz ist bei Frauen deutlich höher als bei Männern (6,5 versus 1,3 Millionen Betroffene) (**Häussler et al. 2006**). Da das zunehmende Alter zu einem steigenden Knochenabbau führt, kommt es bei Frauen nach dem Erlöschen der Ovarfunktion in der Menopause zu einem verstärkten Knochenabbau. Häufig sind Frauen zwischen dem 51. und 75. Lebensjahr betroffen (**Felsenberg et al. 2005**).

Die durch osteoporotische Frakturen verursachten Krankenhauskosten werden jährlich mit 1,33 Milliarden Euro beziffert (**Statistisches Bundesamt Bundesrepublik Deutschland 1998**).

Hinzu kommen noch Folgekosten osteoporotischer Erkrankungen in Höhe von 5 Milliarden Euro im Jahr (**Götte et al. 2001**).

Zur Zeit treten über 400.000 Frakturen in Deutschland als Folge der Osteoporose auf, darunter allein 250.000 osteoporotische Wirbelkörperfrakturen (**Felsenberg et al. 2005**).

Man geht davon aus, dass jede dritte Frau in ihrem Leben mindestens eine osteoporotische Fraktur erleidet.

Anhand dieser Daten ist ersichtlich, welche große finanzielle Belastung die Osteoporose für das Gesundheitssystem und damit auch für die Volkswirtschaft darstellt. Berücksichtigt man die steigende Lebenserwartung in Deutschland, werden die Kosten zur Behandlung osteoporotischer Folgeerkrankungen enorm zunehmen. Außerdem werden die Menschen durch Folgeerkrankungen der Osteoporose in ihrem Lebensalltag stark eingeschränkt und klagen oft über starke Schmerzen. Dadurch wird nicht nur die Lebensqualität der Osteoporose-Patienten herabgesetzt, sondern häufig kommt es auch zu einer Arbeitsunfähigkeit oder längeren Ausfallzeiten, wodurch wiederum die Volkswirtschaft belastet wird.

1.1.2 Einteilung

Es gibt verschiedene Möglichkeiten die Osteoporose einzuteilen. Am sinnvollsten erscheint eine Einteilung der Osteoporose nach ihrer Ätiologie. Man unterscheidet hierbei zwischen einer primären und einer sekundären Form der Osteoporose. Unter dem Begriff der primären oder idiopathischen Osteoporose fasst man die postmenopausale (Typ 1, high turnover) und die senile (Typ 2, low turnover) Osteoporose zusammen. Die primäre Osteoporose umfasst einen Anteil von 95% aller Osteoporosen (**Bartel 2001**).

Die sekundäre Osteoporose wird durch unterschiedliche Grunderkrankungen hervorgerufen. Hier sind vor allem endokrinologische, hämolytische, onkologische,

hepatisch- gastroenterologische und nephrologische Erkrankungen zu nennen. Die sekundäre Osteoporose umfasst nur einen Anteil von 5% aller Osteoporosen (**Bartel 2001**).

1.1.3 Pathophysiologie des primären postmenopausalen Typs

Osteoporose ist das Resultat eines Knochenverlustes, der sowohl durch normale altersabhängige Änderung des Knochen- Remodeling (Knochenumbau) entsteht als auch durch extrinsische und intrinsische Faktoren verstärkt wird (**Felsenberg et al. 2005**).

Die primäre postmenopausale Osteoporose tritt als Folge des Ausfalls der Ovarfunktion mit nachlassender Östrogenproduktion auf. Dieser physiologische Abfall des Östrogens nach der Menopause führt zu einer Dysbalance im Knochenstoffwechsel. Östrogene stimulieren die Osteoblasten und damit die Knochenformation und hemmen wahrscheinlich durch Interleukin-6 die Osteoklasten, also die Knochenresorption (**Turner et al. 1994**). Kommt es nun zu einem Abfall der Östrogenproduktion fällt auch das Interleukin-6 ab, was zu einer verstärkten Rekrutierung und Ansprechbarkeit der Osteoklasten führt (**Bartel 2001**). Zusammen mit einer beginnenden Freisetzung verschiedener knochenkataboler Mediatoren wie TNF, Cytokine und Interleukine verursacht der Wegfall der Östrogene eine enthemmte Knochenresorption (**Pacifici et al. 1991**).

Zusätzlich führt die verminderte Östrogenproduktion zu einem Nachlassen der Osteoblastenaktivität und zu einer Verkürzung der Lebensspanne der Osteoblasten, so dass die Knochenresorption die Knochenformation übersteigt und es zu einer Abnahme der Knochenmasse kommt.

Aber nicht nur die Knochenmasse reduziert sich, sondern auch die Qualität des Knochens wird vermindert, was zu einer Ausdünnung der Knochenbälkchen und Zerstörung der Mikroarchitektur führt. Dies ist dadurch zu erklären, dass das Remodeling vor allem an der Oberfläche des Knochen beginnt und die Spongiosa des Knochens die größte Oberfläche besitzt (80% der Gesamtoberfläche).

Diese quantitative und qualitative Veränderung des Knochens begünstigt bei Bagatelletraumen, aber auch spontan, das Auftreten einer osteoporotischen Fraktur vor allem an Stellen, wo die Knochenfestigkeit hauptsächlich auf Spongiosa beruht (**Felsenberg et al. 2005**).

1.1.4 Frakturen bedingt durch Osteoporose

Eine Fraktur ist eine vollständige oder unvollständige Kontinuitätsunterbrechung des Knochens unter Bildung von Fragmenten (**Pschyrembel 1994**), normalerweise verursacht durch ein adäquates Trauma. Bei einer osteoporotischen Grunderkrankung kommt es aber nicht selten zu Frakturen, ohne dass ein adäquates Trauma eruierbar wäre. Zudem steigt das Risiko, auch bei leichten Traumen, wie z.B. einem Sturz, sich eine Fraktur zuzuziehen, da der osteoporotische Knochen sehr schnell frakturiert.

Die am häufigsten vorkommenden Frakturen im Zusammenhang mit der Osteoporose sind die Wirbelkörperfrakturen. In Deutschland ereignen sich pro Jahr mehr als 250.000 osteoporotische Wirbelkörperfrakturen (**Felsenberg et al. 2005**). Bei der Osteoporose sintert ein Wirbelkörper stadienhaft als Folge zahlreicher Mikrotraumen, wodurch die Körpergröße eines Menschen abnimmt.

Man unterscheidet 3 Grade vertebraler Deformierungen:

1. Grund- und Deckplatten-Deformierungen
2. Vorderwanddeformierungen
3. Kompressionsdeformierungen

Die am frühesten nachweisbaren Deformierungen sind die Einsenkungen der Grund und Deckplatten (**Bartel 2001**).

Patienten mit Wirbelkörperfrakturen leiden unter starken Rückenschmerzen, die oft erst zum Beginn einer adäquaten Therapie der Osteoporose führen.

Durch Osteoporose bedingte Hüftfrakturen ereignen sich in Deutschland ca. 100.000 mal pro Jahr (**Felsenberg et al. 2005**). Meist liegt ein leichtes Trauma vor, woraufhin der Knochen frakturiert.

Folge dieser Fraktur ist meist eine Operation in Form eines künstlichen Hüftgelenkersatzes durch eine Totalendoprothese und eine lange Phase der Rehabilitation. Trotz aller Therapiemaßnahmen bleiben viele Patienten immobil und verlieren ihre Selbstständigkeit.

Andere osteoporoseassoziierte Frakturen umfassen die distale Radiusfraktur, den proximalen Humerus, das Becken, die distale Tibia, die Ferse, das Sprunggelenk, das Schlüsselbein und die Rippen. All diese Skelettanteile weisen einen hohen Spongiosaanteil auf (**Bartel 2001**).

1.1.5 Therapieprinzipien

Das Ziel der Therapie ist die Erhöhung der Knochendichte und die Verbesserung der Mikroarchitektur, um die Gefahr von osteoporoseassoziierten Frakturen zu senken. Dabei ist bemerkenswert, dass zur Zeit nur ca. 22%, also nur jeder Fünfte aller Osteoporose-Patienten, die bei dieser Erkrankung typischerweise indizierten Arzneimittel erhalten (**Häussler et al. 2006**).

Die heute gültige Basistherapie, die alle Patienten mit Osteoporose erhalten sollten, umfasst die Gabe von Vitamin D und Calcium. Hierbei wird empfohlen, 1000 mg Calcium (**Gennant 1993**) und 1000 IE Vitamin D (**Bartel 2001**) pro Tag einzunehmen. Durch diese Basistherapie wird dem Körper die Bausubstanz des Knochens bereitgestellt.

Hat ein Patient eine manifeste Osteoporose und evtl. noch zusätzlich durch Osteoporose bedingte Frakturen, dann reicht diese Basistherapie nicht mehr aus.

Die heutige Therapiestrategie umfasst zwei Säulen:

Zum einem wird versucht, durch Hemmung der Osteoklasten, also antiresorptiv, die Knochendichte zu erhöhen. Dafür werden hauptsächlich die Bisphosphonate eingesetzt. Diese Substanz lagert sich an den Oberflächen von Calciumphosphat an und verzögert so deutlich deren Resorption. Somit nimmt auch die Anzahl der

Resorptionslakunen und damit die Zahl der Schwachstellen ab, die bei mechanischer Belastung bruchanfällig sind. Zusätzlich erhöhen Antiresorptiva über die verminderte Umbaurate die Zeit, die für eine sekundäre Mineralisation der Knochenmatrix zur Verfügung steht. Auf diese Weise nimmt der Mineralisationsgrad der Knochensubstanz unter der Behandlung zu.

Die Antiresorptiva haben aber den Nachteil, dass sie das Knochenremodeling hemmen und so die Zahl der jeweils vorhandenen Umbaustellen im Knochen senken. Auch die Anzahl der Knochenbälkchen, die Trabekeldicke und deren Vernetzungsgrad bleiben unter einer Therapie mit Bisphosphonaten unverändert.

Bei dem anderen neueren Therapieansatz versucht man, die Osteoblasten zu aktivieren und zu stimulieren, um die Bildung von neuer Knochensubstanz zu erreichen. Man wählt hier also einen osteoanabolen Therapieansatz.

Schon erste Studien in den 30er Jahren konnten in Tiermodellen zeigen, dass Parathyreoida-Extrakt die Anzahl der Knochen trabekel bei Ratten erhöhte (**Bauer et al. 1929**) und die Knochenbildung stimulierte (**Selye 1932**).

In späteren Tierversuchen wurde eine Steigerung der Knochendichte, eine erhöhte mechanische Bruchfestigkeit, eine erhöhte trabekuläre Vernetzung und eine erhöhte Kortikalisdicke nachgewiesen (**Kalu et al. 1979, Sato et al. 2000, Hirano et al. 2000**).

In klinischen Studien konnte dokumentiert werden, dass neue Matrix nicht nur im Rahmen des herkömmlichen Knochenumbauprozesses, in den durch die Osteoklastentätigkeit zuvor gebildeten Resorptionslakunen, verstärkt gebildet wird, sondern auch an Knochenoberflächen, die zuvor keinen Resorptionsprozess durchlaufen haben. Auf diese Weise nimmt die Anzahl und Dicke der Knochen trabekel sowie deren Vernetzungsgrad unter der Behandlung zu mit der Folge einer Steigerung des gesamten Knochenumbaus. Durch diesen gesteigerten Knochenumbau wird die alte Knochensubstanz verstärkt durch neue Knochensubstanz ersetzt; daraus resultiert eine Nettozunahme an Knochenmasse (**Lindsay et al. 1997, Roe et al. 1999, Hodsman et al. 1997, Cosman et al. 2001, Neer et al. 2001, Dempster et al. 2001, Reeve et al. 1980**).

Es ließ sich also in den oben genannten Studien feststellen, dass die Zunahme der trabekulären Knochenmasse, die Erhöhung der trabekulären Vernetzung, der Gewinn an endokortikalen Oberflächen, die induzierte periostale Apposition und der endokortikale Umbau in der Summe zu einer Verbesserung der Mikroarchitektur des Knochens und zu einem Zuwachs der kortikalen Dicke führt.

1.2 Regulation und Diagnostik des Knochenstoffwechsels

1.2.1 Parathormon und Calcitonin

Das Parathormon (PTH) wird als Prohormon von den Hauptzellen der Nebenschilddrüse sezerniert und nach Abspaltung eines N-terminalen Hexapeptids in die biologisch aktive Form überführt. Es umfasst 84 Aminosäuren, die biologische Aktivität liegt beim N-terminalen Ende 1-34, dem Teriparatid.

Die Ausschüttung erfolgt praktisch direkt abhängig vom Serumkalziumspiegel, den es anhebt. Zielorgane sind Niere, Intestinum und Knochen (**Schmidt- Gayk et al. 1992**).

Von besonderer Wichtigkeit für die Wirkung des PTH ist die Art der Applikation. Während das PTH bei intermittierender pulsatiler Gabe mit raschem An- und Abfluten im Blut osteoanabol wirkt, hat das PTH bei kontinuierlicher Gabe über einen längeren Zeitraum osteokatabole Effekte.

Die Wirkungen von PTH auf den katabolen Knochenstoffwechsel sind komplex und noch nicht ausreichend geklärt. Offensichtlich bindet sich PTH an Osteoblasten, da diese (und nicht die Osteoklasten) PTH-Rezeptoren besitzen. Vermutlich geben die Osteoblasten Cytokine ab, die die Osteoklasten zu vermehrtem Knochenabbau aktivieren (**Welsch 2001**). Diese kontinuierliche physiologische Freisetzung des Parathormons führt also zu einer Knochenresorption (**Dobnig et al. 1997**).

Die entscheidende Bedeutung für die osteoanabole Wirkung kommt, wie oben beschrieben, der intermittierenden pulsatilen Gabe zu. Es konnte nachgewiesen werden, dass diese intermittierende pulsatile Gabe die Anzahl der Osteoblasten und die Knochenformation erhöht (**Dobnig et al. 1997**), indem die Apoptose der Osteoblasten vermindert wird (**Jilka et al. 1999**) und die Präosteoblasten („lining cells“) zur Differenzierung zu aktiven sezernierenden Osteoblasten stimuliert werden (**Rodan et al. 1981, Dobnig et al. 1995**).

Zu einem späteren Zeitpunkt nimmt zusätzlich zur Stimulation des Modeling auch die Remodeling Aktivität zu. Hierbei ist ebenfalls ein Nettogewinn an Knochenmasse zu

verzeichnen, der wahrscheinlich auf eine „Überfüllung“ der Resorptionslakunen durch die aktivierten Osteoblasten zurückzuführen ist.

Der PTH Rezeptor der Zielzellen weist große extrazelluläre Domänen, sieben Transmembrankomponenten und umfangreiche intrazelluläre Domänen auf. Der Rezeptor bildet einen Komplex mit Adenylatzyklase und G-Protein (**Welsch 2001**).

Das N- terminale Ende 1–14 des Parathormonfragmentes 1-34 ist für die Aktivierung des PTH-Rezeptors verantwortlich. Das C- terminale Segment 15-34 stabilisiert die Anlagerung des Hormons an seinen Rezeptor und stellt die korrekte Positionierung des N- terminalen signalübertragenden Endes im Rezeptor sicher.

Wenn PTH an seinen Rezeptor bindet, stimuliert dies die Generierung von verschiedenen Second Messengers, insbesondere von cyclischem Adenosinmonophosphat (c- AMP), Diacylglycerin (DAG) und Inositoltriphosphat (IP3), wodurch sich die Wirkungen des PTH entfalten, wie z.B. in der Bildung von Wachstumsfaktoren, vor allem IGF I und IGF II (**Jüppner et al. 2001**).

Das Calcitonin wird in den C- Zellen der Schilddrüse produziert und stellt den physiologischen Antagonisten zum Parathormon dar. Das Polypeptidhormon fördert den Einbau von Kalzium in den Knochen und senkt den Blutkalziumspiegel vorwiegend durch Hemmung der Osteoklasten (**Welsch 2001**).

1.2.2 Biochemische Knochenmarker

Der Knochen unterliegt ständigen Umbauvorgängen, d.h. alter Knochen wird abgebaut und neuer gebildet. Die so entstehenden An- und Abbauprodukte des Knochens, die sogenannten Knochenmarker, können im Blut und Urin gemessen werden und zeigen die Aktivität der Osteoblasten und Osteoklasten an (**Melton et al. 1997, Garnero et al. 1996, Seibel et al. 1994, Schlemmer et al. 1994, Eastell et al. 1993**). Diese biochemischen Knochenmarker können dabei in Knochenformationsmarker und Knochenresorptionsmarker unterteilt werden.

Durch diese Bestimmung der Knochenmarker lässt sich aber nicht die Diagnose einer Osteoporose stellen, es können nur Feststellungen über die Wirksamkeit und das Ansprechen einer Therapie getroffen werden. Des Weiteren kann zwischen „high-“ und „low turnover“- Osteoporose differenziert werden (**Bartel 2001**).

Die Knochen corticalis zeigt nur eine geringe Stoffwechselaktivität (**Christenson 1997**), weshalb die Knochenmarker hauptsächlich den Knochenumsatz der Spongiosa wiedergeben.

Marker der Knochenformation

Um die Knochenformation zu beurteilen, kann die enzymatische Aktivität der Osteoblasten über das Osteocalcin und die knochenspezifische alkalische Phosphatase gemessen werden.

Osteocalcin

Das Osteocalcin ist ein kalziumbindendes Protein, welches aus 49 Aminosäuren besteht und ein Molekulargewicht von 5800 Dalton aufweist. Es wird auch als Bone-gamma- Carboxyglutaminsäure- Protein bezeichnet und wird hauptsächlich von den Osteoblasten, in geringer Menge auch von den Odontoblasten, produziert. Osteocalcin stellt die größte Fraktion an nicht- kollagenem Protein in der

extrazellulären Knochenmatrix dar. Es wird Vitamin K abhängig carboxyliert (**Lian et al. 1978**) und nach der Synthese, die durch Vitamin D stimuliert wird (**Delmas 1990**), in die Knochenmatrix eingebaut, wo es sich an das Hydroxylapatit bindet. Es werden ca. 70-80% des neusynthetisierten Osteocalcins in den Knochen eingebaut, während die übrigen 20-30% in die Blutzirkulation gelangen, in welcher sie schon nach sehr kurzer Zeit in Fragmente zerfallen, so dass das freie totale Osteocalcin (tOC) eine sehr kurze Halbwertszeit hat.

Das bedeutet, dass immer gleichzeitig intaktes Osteocalcin (ioC) und untercarboxylierte Osteocalcin Fragmente (uOC) im Blut zirkulieren (**Riggs et al. 1986, Gundberg et al. 1986**), die immunhistochemisch aus dem Serum ermittelt werden können (**Price et al. 1980**).

Das Osteocalcin ist ein spezifischer Marker der Osteoblastenfunktion, mit deren Hilfe die Knochenmineralisation abgeschätzt werden kann (**Stracke et al. 1987**). Ein erhöhter Osteocalcin- Wert lässt also auf einen erhöhten Knochenumsatz schließen. Besteht ein physiologisches Coupling zwischen neugebildetem und resorbiertem „altem“ Osteocalcin (**Christenson 1997**), so ist Osteocalcin ein Marker des Knochenumbaus, liegt allerdings ein Uncoupling vor, so ist es ein Marker der Knochenformation (**Epstein 1998**).

Da, wie oben beschrieben, das Parathormon bei intermittierender Gabe die Knochenformation, sprich die Knochenneubildung, steigert, müsste dementsprechend der Osteocalcin- Wert unter Parathormon- Therapie auch ansteigen. So kann man also mithilfe des Osteocalcin- Spiegels abschätzen, inwieweit die Therapie mit Parathormon erfolgreich ist, und somit die Therapie überwachen.

Knochenspezifische alkalische Phosphatase

Die knochenspezifische alkalische Phosphatase (KNAP) ist ein zellmembranständiges Osteoblastenzym, das die Zellaktivität widerspiegelt (**Seibel et al. 1997**).

Ca. 50% beträgt der Anteil der KNAP an der gesamten alkalischen Phosphatase. Sie ist spezifisch für die Aktivität der Osteoblasten bzw. für die Reifung der extrazellulären Matrix.

Man vermutet, dass die KNAP elementar ist für den Mineralisationsprozess und die Knochenformation (**Yoon et al. 1989, Fallon et al. 1980**).

Es konnte festgestellt werden, dass die KNAP ein guter Indikator für die Knochenformationsrate ist (**Farley et al. 1994**) und einen geeigneten Verlaufsparemeter bei der Osteoporose darstellt (**Van Straalen et al. 1991**).

Somit ist die KNAP bei einer intermittierenden Gabe von Parathormon ein guter Parameter zur Beurteilung der Knochenformation.

Marker der Knochenresorption

Um die Knochenresorption beurteilen zu können, kann die enzymatische Aktivität der Osteoklasten über die Collagen- Crosslinks (Pyrinidolin und Desoxypyridinidolin) gemessen werden.

Pyrinidolin und Desoxypyridinidolin

Die mechanische Stabilität des Knochens hängt von der Quervernetzung (Crosslinks) seiner Kollagenfasern ab. Diese Crosslinks sind chemisch betrachtet Hydroxypyridiniumderivate, die das Kollagen festigen. Es lassen sich nach ihrem Vorkommen im Organismus zwei Vertreter der Crosslinks unterscheiden. Dies ist zum einen das Pyridinidolin (PYD), das vor allem in Knochen, Knorpel, Sehnen und Bändern vorkommt, und zum anderen das Desoxypyridinidolin (DPD), das ausschließlich in Knochen und Dentin zu finden ist (**De la Piedra et al. 1997**). Daher hat das DPD eine höhere Spezifität für den Knochen, da es nur in geringen Mengen außerhalb des Knochengewebes vorkommt. Im Gegensatz zum PYD wird DPD nur von reifem Kollagen freigesetzt. So stammen ca. 98% des DPD im Urin aus dem Knochen (**Seibel et al. 1994**).

Quantitativ ist der Anteil des PYD im Vergleich zum DPD mit 3,5:1 im Knochengewebe aber höher (**Thomas 2000**).

Werden nun im Rahmen einer Osteoporose beim Abbau von Knochensubstanz diese Crosslinks in die Blutzirkulation freigesetzt, so können diese nicht weiter reduziert werden und auch nicht für die neue Kollagensynthese verwendet werden. Daher werden sie unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

Da der Kollagenumsatz im Knochengewebe den der anderen Gewebe weit übersteigt, die Crosslinks nicht mit der Nahrung aufgenommen werden können, diese nicht für die erneute Kollagensynthese zur Verfügung stehen und unverändert renal ausgeschieden werden, können sie als hochspezifischer Marker der Knochenresorption betrachtet werden (**Eyre 1992**). Die Crosslinksbestimmung gilt heute in der osteologischen Diagnostik zum Nachweis einer Knochenresorption als Methode der Wahl.

Auch zur Verlaufskontrolle einer intermittierenden Parathormon- Therapie eignet sich die Bestimmung der Crosslinks. Da das Parathormon die Knochenformation steigert und vermehrt Knochen umgebaut wird, kommt es nachfolgend auch zu einer Resorption von „altem“ Knochengewebe, weshalb es unter einer Parathormontherapie zu einem Anstieg der Crosslinks kommt (**Chen et al. 2005**).

1.2.3 Knochendichtemessung

Allein durch die Messung der Knochendichte ergibt sich die Möglichkeit, frühzeitig, d.h. vor dem Auftreten von Frakturen, die Diagnose einer Osteoporose zu stellen. Man misst die Knochendichte in verschiedenen Arealen des Skeletts (**Bartel 2001**). Es stehen heute verschiedene nicht invasive Verfahren zur Messung der Knochendichte zur Verfügung.

Zu diesen heute vielfach eingesetzten Verfahren gehören die Dual Energy X- ray Absorptiometry (DXA), die quantitative Computertomographie (qCT) sowie verschiedene Ultraschallverfahren (z.B. die quantitative Ultraschallmessung QUS).

Die DXA- Methode ist sehr ausgereift, sehr genau, wenig strahlenbelastend, sehr schnell und wird daher heute in den meisten klinischen Zentren als Standardmethode eingesetzt (**Felsenberg et al. 2005, Bartel 2001**).

Hierbei werden zwei Energiestrahlen unterschiedlicher Intensität durch das Skelett hindurchgeschickt. Aus der Menge der Strahlung, die durch den Knochen gelangt,

kann die Masse des Mineralgehalts des Knochens mittels Computer berechnet werden. Innerhalb einer definierten Fläche wird der Mineralgehalt pro Fläche in g/cm^2 errechnet (**Bartel 2001**) (siehe Kap.3.2).

Die DXA- Messwerte werden dann auf Normwerte bezogen und als sogenannter T-Score ausgegeben. Diese Normwerte vergleichen das individuelle Messergebnis mit den Werten einer jungen Population gleichen Geschlechts und gleicher Rasse (**Felsenberg et al. 2005**). Der T-Score wird dann als Standardabweichung von dieser Kontrollgruppe angegeben.

Nachteile der DXA- Methode sind die fehlende Differenzierung zwischen Corticalis und Spongiosa und falsch hohe Messwerte durch degenerative Prozesse (Verkalkungen, Spondylophyten).

Die quantitative Computertomographie ist die genaueste Methode und eignet sich daher sehr gut zur Früherkennung von Knochensubstanzverlust (**Kalender et al. 1989**). Auch lässt sich mit dieser Methode zwischen Corticalis und Spongiosa unterscheiden (**Bartel 2001**).

Es werden durch Röntgenstrahlen erzeugte Schnittbilder für die einzelnen Skelettareale angefertigt. Das Ergebnis wird als physikalische Dichte in Masse pro Volumen (mg/cm^3) angegeben.

Nachteile dieser Methode sind der hohe Zeitaufwand, die höhere Strahlenbelastung und die geringere Verfügbarkeit (**Felsenberg et al. 2005, Bartel 2001**).

Die dritte Möglichkeit, die Knochendichte zu errechnen, ist die Methode des Ultraschalls. Vorteile dieser Methode sind die fehlende Strahlenbelastung, die schnelle und flexible Einsetzbarkeit und die geringen Kosten, weshalb diese Methode auch teilweise zum Screening eingesetzt wird.

Ultraschallverfahren berechnen die Abschwächung des Schallsignals und sie messen die Geschwindigkeit der Schallwellen auf dem Weg durch den Knochen (**Felsenberg et al. 2005**).

Nachteil der Ultraschallmessung ist jedoch, dass das Verfahren noch nicht ausgereift ist und es keine einheitliche Standardisierung gibt.

2. Fragestellung

Schon vor längerer Zeit wurde in präklinischen Studien mittels Tierversuch die Entdeckung gemacht, dass der biochemische Anteil des Parathormons, das Teriparatid, bei intermittierender Gabe osteoanabol wirkt und eine erhöhte Knochenformation induziert, was schließlich zu einem Gewinn an Knochenvolumen und Knochenmasse führt (**Jilka et al. 19, Sato et al. 2000**).

Dieser osteoanabole Effekt konnte auch später in zahlreichen klinischen Studien bewiesen werden (**Lindsay et al. 1997, Roe et al. 1999, Hodsmann et al. 1997, Neer et al. 2001, Dempster et al. 2001, Reeve et al. 1980**).

Aber es konnte nicht nur eine Erhöhung der Knochendichte gezeigt werden, sondern auch eine Verringerung der Inzidenz bei vertebrealen Frakturen (**Cosman et al. 2001**).

Bisher gibt es aber nur sehr wenige Studien, die den Nutzen einer Parathormon-Therapie bei postmenopausaler Osteoporose analysiert haben, wenn zuvor eine Bisphosphonat- Therapie keinen Erfolg hatte oder unter Bisphosphonaten starke Nebenwirkungen aufgetreten waren.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit die Behandlung mit Teriparatid zu einer Zunahme der Knochendichte und zu einer Verringerung der Frakturinzidenz der Wirbelkörper führt bei Patientinnen, die zuvor trotz Therapie mit Bisphosphonaten eine Progredienz der Osteoporose zeigten oder die aufgrund starker Nebenwirkungen die Bisphosphonat- Therapie abbrechen mussten.

Dies geschah unter folgenden Gesichtspunkten:

1. Kommt es unter einer Therapie mit Parathormon zu einer signifikanten Zunahme der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und am Schenkelhals?
2. Lässt sich die Frakturinzidenz der Wirbelkörper unter Therapie mit Parathormon senken?

Zusätzlich war von Interesse, wie sich die Knochenfunktionsparameter unter der Therapie verhielten:

- Auf der einen Seite das Osteocalcin und die knochenspezifische alkalische Phosphatase als Knochenformationsmarker
- auf der anderen Seite die Pyridoline- Crosslinks als Knochenresorptionsmarker.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von November 2003 bis Dezember 2004 wurden insgesamt 30 Patientinnen, die an einer postmenopausalen Osteoporose erkrankt waren, in diese Studie aufgenommen. Aufgrund von Nebenwirkungen des Medikaments musste eine Patientin aus der Studie ausgeschlossen werden.

Es wurden folgende Einschlusskriterien definiert:

- Die Patientinnen mussten von einer postmenopausalen Osteoporose betroffen sein.
- Die Patientinnen hatten alle vor Beginn der Studie orale Bisphosphonate eingenommen und wurden aufgrund einer Progredienz der Osteoporose bzw. starker Nebenwirkungen der Bisphosphonate auf Teriparatid umgestellt.
- Als Progredienz der Osteoporose wurde eine weitere Abnahme der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule oder am Schenkelhals bzw. das Auftreten neuer osteoporotisch bedingter Wirbelkörperfrakturen definiert.

Als Ausschlusskriterium wurde definiert:

- Bei den Patientinnen durfte keine endokrine, knöchern-entzündliche oder tumoröse Erkrankung vorliegen.

Die Patientinnen erhielten für mindestens 1 Jahr bis maximal 1,5 Jahre den biochemisch wirksamen Anteil des Parathormons, das Teriparatid [hPTH (1-34)]. Nach genauer Anleitung und Einweisung haben sich die Patientinnen täglich 20µg des Parathormons selbst subkutan in den Oberschenkel oder in die Bauchdecke injiziert.

Es wurde jeweils vor Beginn und nach Beendigung der Studie die Knochendichte mittels Dual-(Energie)- X Ray-Absorptiometry (DXA) am Schenkelhals und an der Wirbelsäule (L2- L4) im anterioren- posterioren Strahlengang gemessen.

Des Weiteren wurden vor Beginn und nach Beendigung der Studie die Knochenfunktionsparameter bestimmt. Hier wurde unterschieden zwischen den Formationsmarkern und den Resorptionsmarkern. Als Formationsmarker wurde das Osteocalcin und die knochenspezifische alkalische Phosphatase im Serum gemessen, als Resorptionsmarker wurden die Crosslinks (Pyrinidolin und Desoxypyridinidolin) im Sammelurin bestimmt.

Durch eine Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule wurde vor der Therapie kontrolliert, ob eine alte oder frische osteoporotische Fraktur vorlag. Um festzustellen, ob unter der Therapie neue vertebrale Frakturen aufgetreten sind, wurde die Röntgenuntersuchung am Ende der Therapie an der Wirbelsäule wiederholt.

3.2 Methode der Knochendichtemessung

Das DXA- Verfahren ermöglicht eine quantitative Messung des Knochenmineralgehaltes von einzelnen Regionen des Körpers. Da Photonenstrahlen mit zwei verschiedenen Energien benutzt werden, werden Messfehler minimiert, die auf der ungleichmäßigen Verteilung des Weichteilgewebes und den nicht konstanten Körperkonturen beruhen.

Theoretisch braucht man für die Dichteanalyse einer gegebenen Anzahl von Substanzen Absorptionmessungen mit der gleichen Anzahl verschiedener diskreter Photonenenergien. Mit Hilfe des Lambert'schen Gesetzes erhält man ein unabhängiges Gleichungssystem, das nur dann gelöst werden kann, wenn es die gleiche Anzahl Gleichungen wie Variablen enthält. Da die Schwächungskoeffizienten voneinander abhängen, ist die Anzahl der Substanzen, die gleichzeitig bestimmt werden kann, limitiert.

Eine Messung mit zwei verschiedenen Photonenenergien erlaubt also die Bestimmung von zwei Substanzen unterschiedlicher Dichte in einem System. In diesem Fall ist die Messung sehr genau.

Wenn mehr als zwei Substanzen im System enthalten sind, nimmt die Messgenauigkeit für die beiden Substanzen, die bestimmt werden sollen, ab. Sie hängt von folgenden Faktoren ab: der Anzahl der zusätzlichen hinzugefügten Substanzen, ihren Schwächungskoeffizienten und ihrem prozentualen Anteil am System.

Klinisch kann der Körper in guter Näherung als ein Zweikomponenten-System aus Knochenmineral und Weichteilgewebe beschrieben werden. Die Gleichungen, die die Abschwächung von Photonen mit zwei verschiedenen Energien beschreiben, wenn sie durch Knochengewebe geschickt werden, lauten folgendermaßen:

$$\begin{aligned}
 I_{38} &= I_{038} e^{- (\mu_{S38} M_S + \mu_{B38} M_B)} \\
 I_{70} &= I_{070} e^{- (\mu_{S70} M_S + \mu_{B70} M_B)}
 \end{aligned}$$

I_0 = Intensität des Photonenstrahls beim Austritt aus der Röntgenquelle
(Photonen/sec)

I = Intensität des Photonenstrahls nach dem Durchtritt des Gewebes

M = Masse der zu untersuchenden Substanz (g/cm³)

μ = Massenschwächungskoeffizient

38, 70 = Indices für die Photonenenergien 38 und 70 keV

S, B = Indices für Weichteilgewebe (soft issue) und Knochen (bone)

Die Photonenenergien sind mit 38 und 70 keV angegeben, weil dies die am meisten verwendeten Energien für DXA- Scans sind. Mit diesen niedrigen Photonenenergien sind schon kleine Dichteänderungen im Zweikomponentensystem messbar. Der Photonenfluss kann direkt gemessen werden und die Schwächungskoeffizienten können durch verschiedene Methoden bestimmt oder einfach der Literatur entnommen werden.

Die beiden unbekanntenen Größen (die Massen der Substanzen) können durch die Auflösung des Gleichungssystems bestimmt werden:

$$M_S = \frac{R_B * \ln(I_{70} / I_{070}) - \ln(I_{38} / I_{038})}{\mu_{S38} - \mu_{S70} * R_B}$$

$$M_B = \frac{R_S * \ln(I_{70} / I_{070}) - \ln(I_{38} / I_{038})}{\mu_{B38} - \mu_{B70} * R_S}$$

mit $R_S = \mu_{S38} / \mu_{S70}$

$R_B = \mu_{B38} / \mu_{B70}$

Der RS-Wert ist das Verhältnis der Abschwächungsraten von Photonen mit 38 keV zu der von Photonen mit 70 keV in Weichteilgewebe. Der Durchschnittswert liegt bei 1,34; bei mageren Patienten liegt er höher (1,37), bei kräftigeren Patienten liegt er niedriger (1,31).

In hydratisiertem Knochengewebe macht das Knochenmineral einen Gewichtsanteil von ungefähr 60% aus; 38% des Knochenminerals ist Calcium. Die nicht-mineralischen Bestandteile des Knochengewebes sind u.a. Fett, Kollagen und Hydratwasser.

Die Zusammensetzung des Knochenminerals ist im wesentlichen unvariabel, während die Zusammensetzung des nicht-mineralischen Knochengewebes und des umgebenden Weichteilgewebes bei verschiedenen Patienten sehr unterschiedlich sein kann; dasselbe gilt auch für einen Patienten, der zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht wird. Die LUNAR Software enthält einen Datenreduktionsalgorithmus, der die durch die Variabilität des Weichteilgewebes hervorgerufenen Messfehler korrigiert (Totzeitfehler, Überlauf vom 70 keV in den 38 keV Kanal, Hintergrundstrahlung und Aufhärtung des Strahls).

Ergebnisse der DXA- Methode

Der Scanner misst laufend den Knochenmineralgehalt (BMC, bone mineral content), während er in einzelnen Linien quer über die Lendenwirbelsäule oder andere ROI's¹ bewegt wird. Die so erhaltenen Messprofile bilden die Grundlage für die quantitative Analyse. Die Messung der BMC wird mit Hilfe einiger Standards geeicht, die Knochengewebe simulieren.

LWS (ap)

Für die Lendenwirbelsäule wird die BMD in der Regel für die Region L₂ bis L₄ berechnet, aber es können auch anderen ROIs analysiert werden.

In jedem Scan werden auf das Weichteilgewebe bezogene Nulllinien automatisch berechnet. Es kann dennoch nützlich sein, diese Nulllinien bei der Analyse zu überprüfen. Das gilt besonders für Regionen, in denen Rippen, Querfortsätze, das Becken oder Artefakte im Bild liegen. In die Berechnung von Nulllinien gehen die Werte für die benachbarten Scanlinien mit ein; die Position stellt einen Mittelwert dar, der in einer 1 cm breiten Region ermittelt wurde. Dieser Wert ist verlässlicher, aber immer noch auf die unmittelbare Umgebung bezogen. Die Rohdaten in den knöchernen Anteilen der ROI werden vom Programm nicht gemittelt oder gefiltert. Wenn die Kantenbegrenzung richtig gesetzt wird, werden nur die eigentlichen Wirbelkörper und nicht die Querfortsätze in die Messung einbezogen. Die Software glättet dann die aufgenommenen Werte, begründet dadurch die Kantenbegrenzung und erleichtert somit eventuelle Korrekturen.

Femur

Im proximalen Femur ist die ROI normalerweise eine 1,5 cm breite Fläche quer über den gesamten Schenkelhals. Das Programm definiert zusätzliche ROIs in der Region des Ward'schen Dreiecks, in der die Knochendichte niedriger ist, und in der Region des Trochanter major. Normalerweise beginnt der Knochenverlust im proximalen Femur in der Region des Ward'schen Dreiecks und schreitet von da aus weiter fort. Dadurch sind Veränderungen in dieser Region als früher Indikator für einen

¹ Die anatomische Region, die durch das LUNAR Programm gescannt wird und für die die BMD-Werte berechnet werden.

Knochenverlust zu werten. Da die Messergebnisse hier aber sehr variabel sind, ist für die endgültige Stellung der Diagnose die Region des Oberschenkelhalses besser geeignet (**Sato et al. 2000**).

Die DXA- Messung wurde in der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH - Standort Gießen (Direktor: Prof. Dr. R. G. Bretzel) von einem Medizinisch- technischen- Assistenten des Radiologischen Zentralinstituts des Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH - Standort Gießen (Direktor: Prof. Dr. W. Rau) durchgeführt und von einem Arzt des Zentralinstituts für Radiologie ausgewertet.

3.3 Röntgendiagnostik der Wirbelsäule

Die konventionelle Röntgenaufnahme der Brust- und Lendenwirbelsäule wurde sowohl im anterioren- posterioren Strahlengang als auch im seitlichen Strahlengang durchgeführt.

Bei der Untersuchung im anterioren- posterioren Strahlengang steht die Patientin mit dem Rücken zum Stativ, die Arme hängen herab, die Beine sind gestreckt und parallel nebeneinander.

Für die Aufnahme im seitlichen Strahlengang steht die Patientin mit der rechten Schulter zum Stativ, die Arme sind nach vorne gestreckt, die Beine sind ebenfalls gestreckt und parallel nebeneinander.

Es handelte sich um ein konventionelles Röntgengerät der Firma Philips mit dem Namen „Medio 65 CP-H“. Der Standort des Gerätes ist die Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH - Standort Gießen (Direktor: Prof. Dr. R. G. Bretzel). Die Bedienung und Handhabung obliegt einem Medizinisch- technischen- Assistenten des Radiologischen Zentralinstituts des Universitätsklinikum Gießen und Marburg - Standort Gießen (Direktor: Prof. Dr. W. Rau). Die Ergebnisse wurden von einem Arzt des Zentralinstituts für Radiologie ausgewertet.

3.4 Laborchemische Bestimmung der biochemischen Knochenmarker

Jeweils vor Beginn als auch nach Beendigung der Studie erfolgte bei allen Patientinnen die Blutentnahme in der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH - Standort Gießen (Direktor: Prof. Dr. R. G. Bretzel) im nüchternen Zustand jeweils zwischen 8 und 10 Uhr.

Des Weiteren wurde der Urin vor Beginn und nach Beendigung der Studie über 24 Stunden lichtgeschützt gesammelt.

Die Laborbestimmungen wurden alle im Zentrallabor des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH - Standort Gießen durchgeführt (Direktor: Prof. Dr. Dr. N. Katz).

3.4.1 Osteocalcin

Das Osteocalcin wurde im Plasma mithilfe eines immunometrischen Assay (Osteocalcin Immulite) der Firma DPC-Biermann, Bad Nauheim, bestimmt. Ausgewertet wurde mit dem Immulite 2000 der Firma DPC-Biermann, Bad Nauheim. Der Normbereich für Frauen liegt zwischen 3,1 - 13,7µg/l.

3.4.2 Knochenspezifische alkalische Phosphatase

Die Knochenspezifische alkalische Phosphatase wurde im Serum mittels Enzymimmunassay (METRA BAP EIA Kit) der Firma Quidel, Bünde, gemessen. Ausgewertet wurde mit dem Eisenplattenphotometer der Firma Dynatech Laboratories, welches über die Firma DPC-Biermann, Bad Nauheim, vertrieben wird. Der Normbereich für Frauen über 25 Jahre liegt zwischen 10 - 22 U/l.

3.4.3 Pyridolin und Desoxypyridolin

Die Collagen-Crosslinks (Pyridolin und Desoxypyridolin) wurden im 24 Stunden Sammelurin mit einem Festphasen-, Chemielumineszenz- Enzymimmunassay (PyrilinksD) der Firma DPC-Biermann, Bad Nauheim, bestimmt. Die Auswertung erfolgte mit dem Immulite 2000 der Firma DPC-Biermann, Bad Nauheim. Gemessen wird die Konzentration/ Volumen, ausgegeben wird die Konzentration bezogen auf Kreatinin.

Der Normbereich für Frauen liegt zwischen 2,2 – 8,0 nmol/mmol Crea.

3.5 Statistische Auswertung

Es handelt sich hierbei um eine explorative Studie, bei der die Datenerfassung tabellarisch mittels Microsoft®EXEL 2000 erfolgte. Die statistische Auswertung der Daten wurde mit dem Programm SAS® (Statistical Analysis System) Version 9.1 vorgenommen, welches von der FDA (Food and Drug Administration) zur Auswertung klinischer Studien zertifiziert ist.

Durchgeführt wurde eine konfirmatorische Analyse bezüglich des Hauptzielparameters „Veränderung der Knochendichte an den Lendenwirbelkörpern 2- 4 über die Zeit“.

Als Nebenzielparameter wurden ausgewertet:

- Die Knochendichte am Schenkelhals
- Die Frakturinzidenz der Wirbelkörper
- Die knochenspezifischen Funktionsparameter
 - Osteocalcin,
 - knochenspezifische alkalische Phosphatase
 - Crosslinks

Die Verteilung der Differenzen wurde mit dem Shapiro- Wilk- Test auf Normalverteilung geprüft. Bei Vorliegen einer Normalverteilung wurde der t- Test für abhängige Stichproben gewählt; bei nicht normalverteilten Differenzen wurde der Vorzeichentest angewendet.

Um die Verteilungen graphisch zu veranschaulichen wurde die Darstellung sowohl in Form der Box- and- Whisker- Plots als auch in Form von Säulendiagrammen gewählt.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informatik des Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH - Standort Gießen (kom. Leiter: Prof. Dr. T. Eikmann) unter Mitarbeit von Frau Mann.

4. Ergebnisse

4.1 Altersstruktur und allgemeine Daten

Insgesamt wurden 30 an postmenopausaler Typ I Osteoporose erkrankte Patientinnen in diese Studie aufgenommen, wovon eine Patientin aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie vorzeitig abbrechen musste. Die anderen Patientinnen haben das Teriparatid gut vertragen und zeigten keine Unverträglichkeiten auf das Teriparatid unter der Therapie.

Bei jeweils drei Patientinnen konnte die Knochendichte wegen Frakturen und Vorerkrankungen, nur an der Lendenwirbelsäule L2- L4 bzw. nur am Schenkelhals gemessen werden.

In der Darstellung der Ergebnisse, sowohl der Knochendichte als auch der Knochenfunktionsparameter, wird mit dem Ausdruck „1. Zeitpunkt“ die Messung vor Beginn der Therapie mit Teriparatid und mit dem Ausdruck „2. Zeitpunkt“ die Messung nach Beendigung der Studie bezeichnet.

Das Alter der Patientinnen war nicht entscheidend für die Aufnahme in die Studie, so mussten sich die Patientinnen lediglich in der Postmenopause befinden. Aus diesem Grund lag die Altersspanne der Patientinnen in einem etwas größeren Bereich.

Anzahl	Minimum	Unteres Quartil	Median	Mittelwert	Oberes Quartil	Maximum	Standartabweichung
30	51	64	69.5	69,1	76	83	8,2

Tab. 4.1 Übersicht über die Altersverteilung des Kollektivs in Jahren

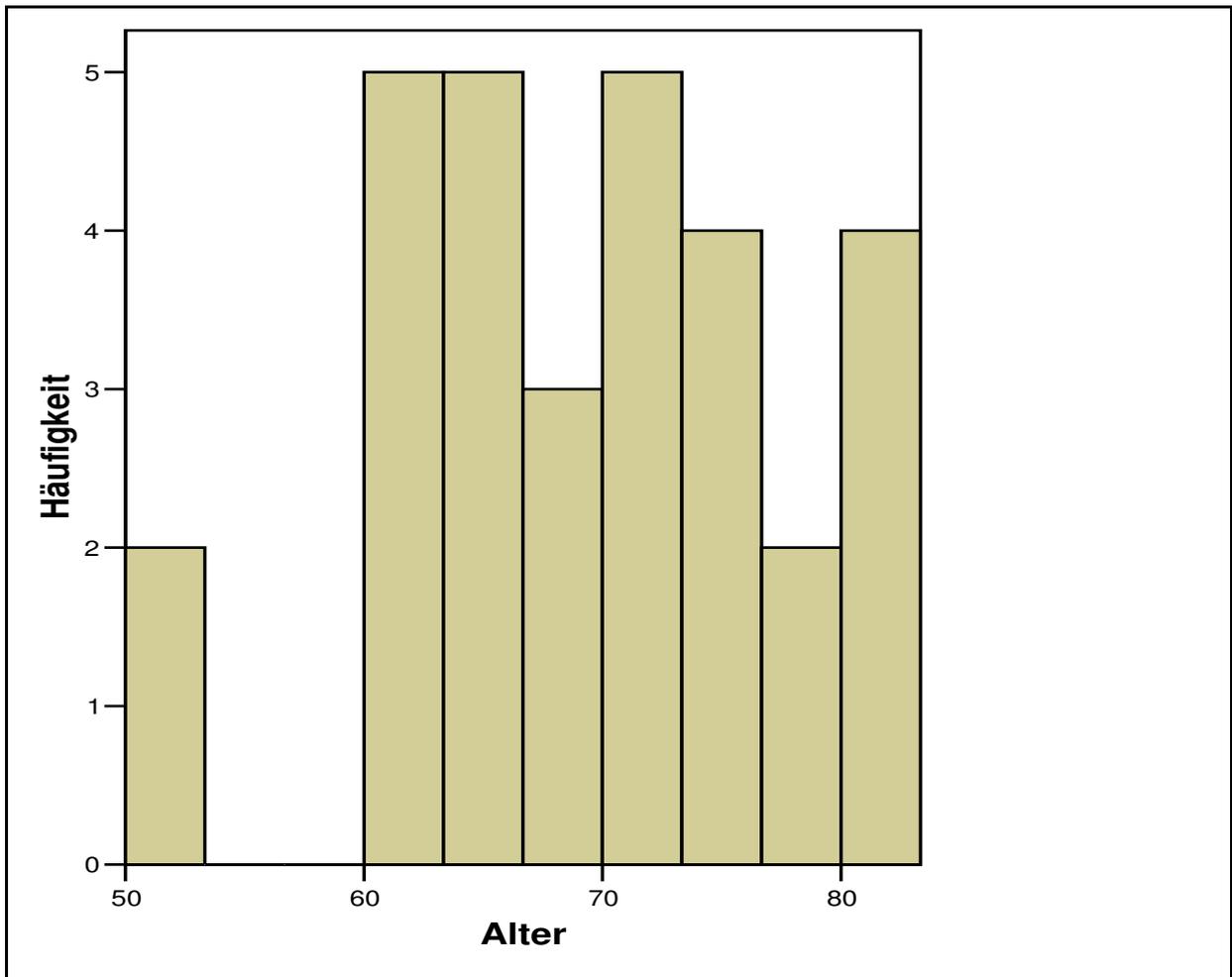


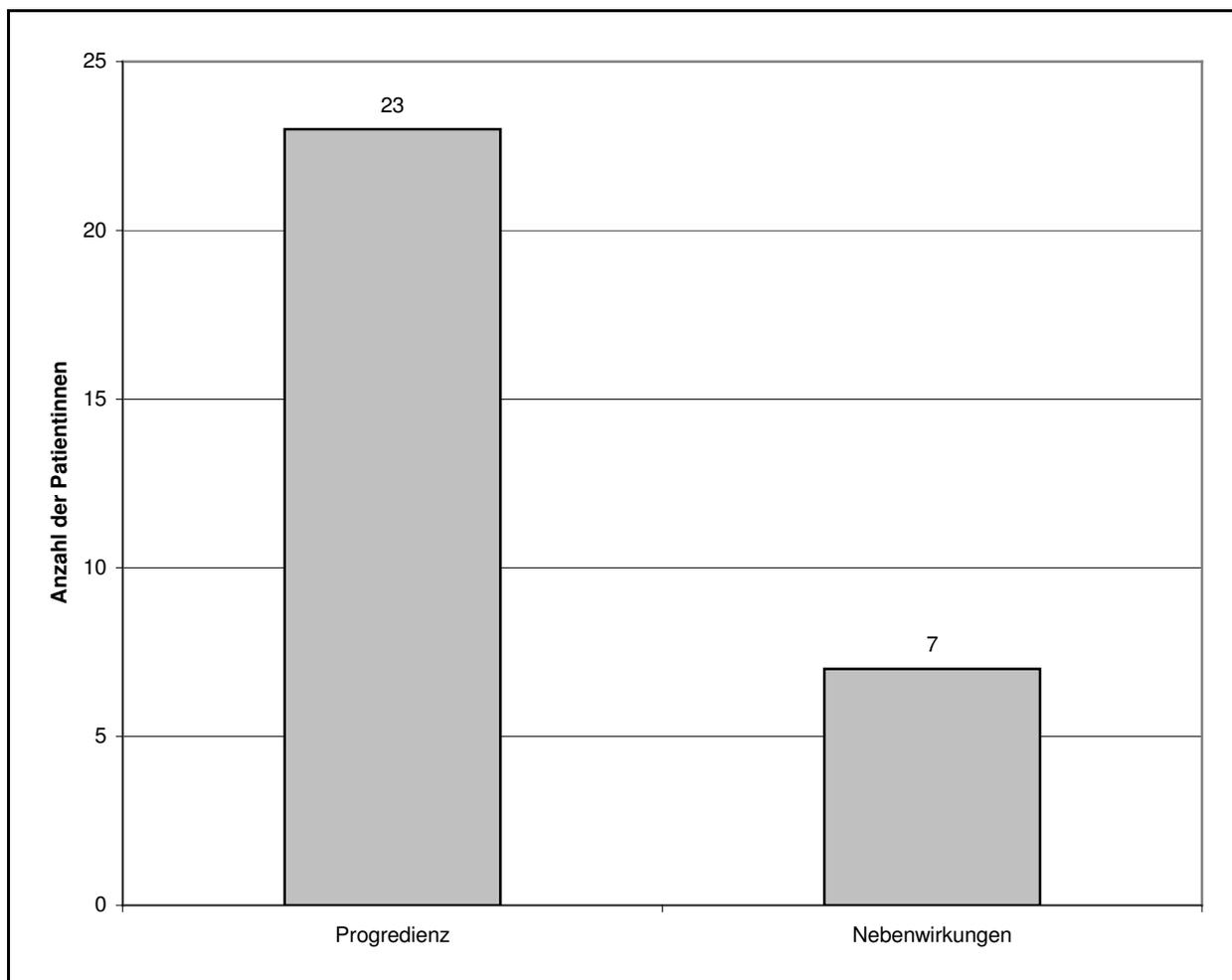
Abb. 4.1 Altersverteilung des Kollektivs in Jahren

Es gab zwei Gründe, die Patientinnen, die alle zuvor mit einem Bisphosphonat behandelt worden waren, auf die Therapie mit Teriparatid umzusetzen:

Ein Teil des Kollektivs zeigte trotz Therapie mit einem oralen Bisphosphonat eine Progredienz der Osteoporose, die entweder durch eine Abnahme der Knochendichte oder durch das Auftreten neuer osteoporotisch bedingter Wirbelkörperfrakturen auffällig wurde.

Der andere Teil des Kollektivs reagierte auf die orale Bisphosphonat- Therapie mit starken Nebenwirkungen, wie z. B. gastrointestinale Beschwerden, so dass ein Umstellen auf Teriparatid erfolgte.

Die folgende **Abbildung 4.2** zeigt, wie viele Patientinnen aufgrund einer Progredienz der Osteoporose bzw. wegen Nebenwirkungen der Bisphosphonate auf Teriparatid umgestellt worden sind.



4.2 Betrachtung der Knochendichte

4.2.1 Verlauf der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule

Die Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule (L2- L4) bei Beendigung der Studie zeigte beim gesamten Kollektiv im Mittel eine Zunahme beim T- Score von 0,55 [SD] im Vergleich zu der Knochendichtemessung zu Beginn der Studie.

Dieser Anstieg bedeutet eine Zunahme der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule (L2- L4) im gesamten Kollektiv um 28 %, welcher als hoch signifikant zu bewerten ist ($p < 0,001$, Normalverteilung).

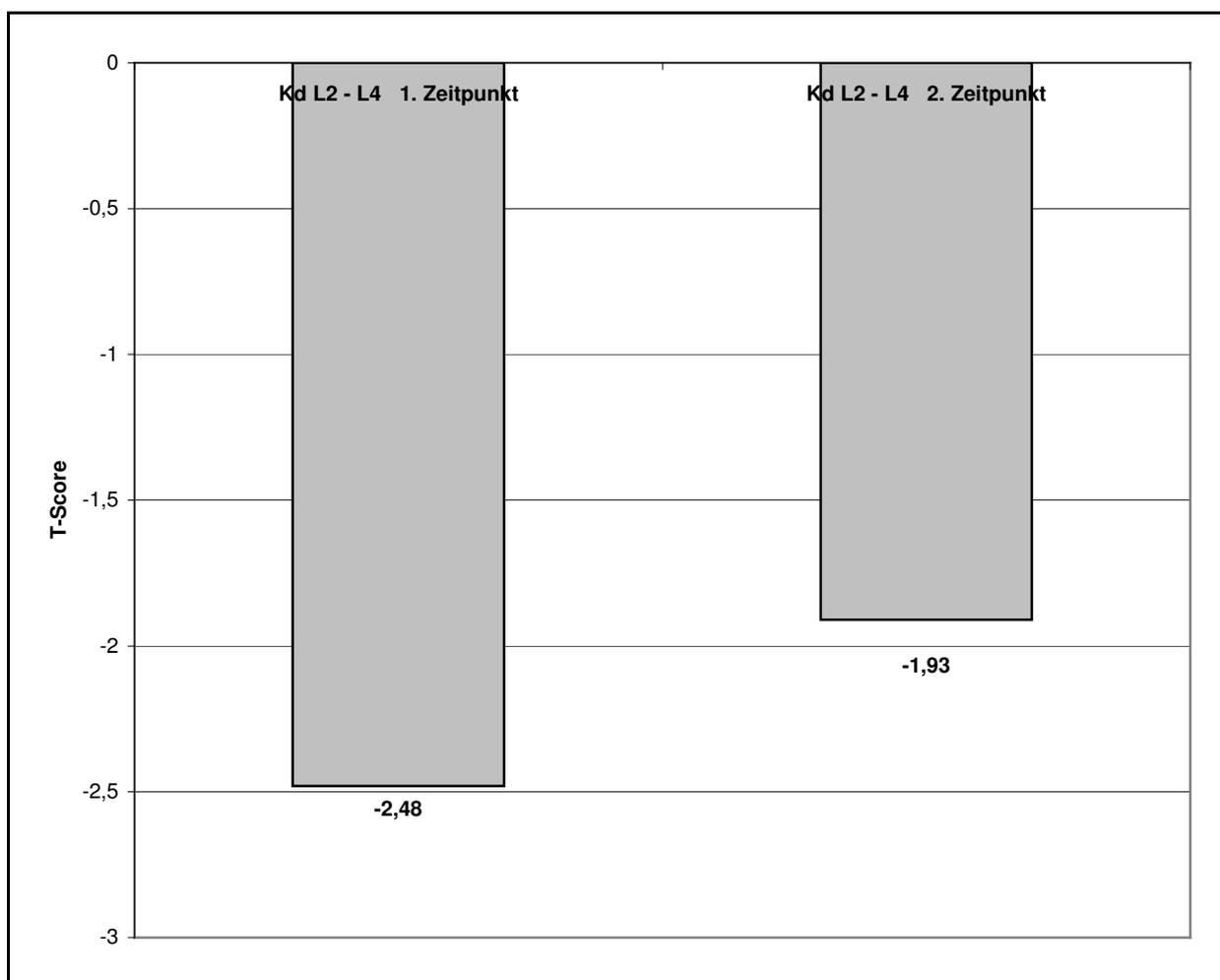


Abb. 4.3 Verlauf des Mittelwertes der Knochendichte für das gesamte Kollektiv an der Lendenwirbelsäule L2- L4 zum 1.- und zum 2. Zeitpunkt

Ein ähnliches Bild zeigen auch die anderen Lageparameter. Sowohl im unteren als auch im mittleren sowie im oberen Quartil konnte ein Anstieg der Knochendichte für das gesamte Kollektiv an der Lendenwirbelsäule L2- L4 zwischen dem 1. Zeitpunkt und dem 2. Zeitpunkt beobachtet werden. Diesen Anstieg der Knochendichte in allen Lageparametern zeigt das folgende Box- and- Whisker- Plot.

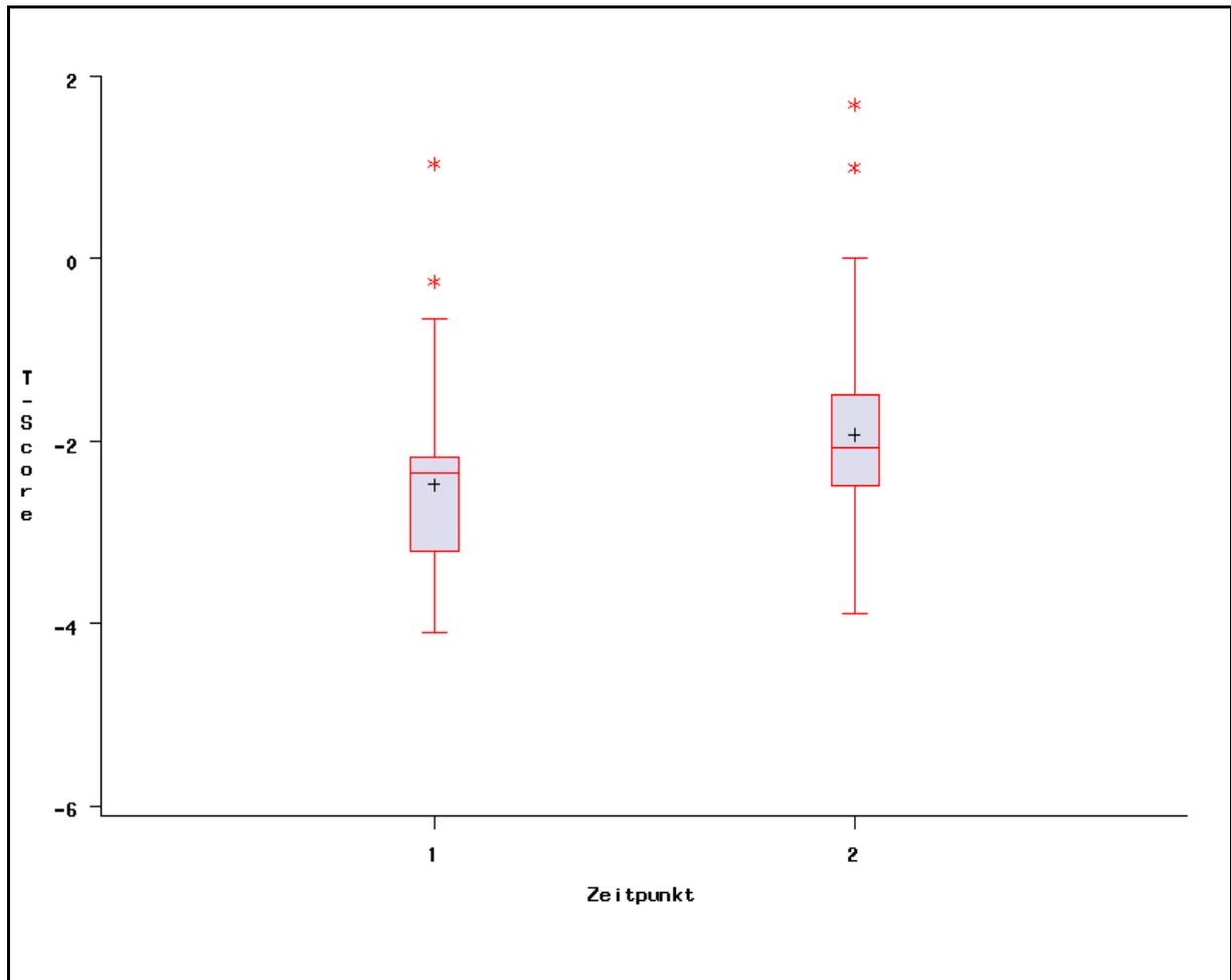


Abb. 4.4 Verlauf der Lageparameter der Knochendichte für das gesamte Kollektiv an der Lendenwirbelsäule L2- L4 zum 1.- und zum 2. Zeitpunkt

Insgesamt zeigten 23 Patientinnen einen Anstieg der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule L2- L4 im Therapiezeitraum, bei 3 Patientinnen kam es zu einer leichten Abnahme der Knochendichte. Bei den übrigen 3 Patientinnen konnte keine Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule durchgeführt werden.

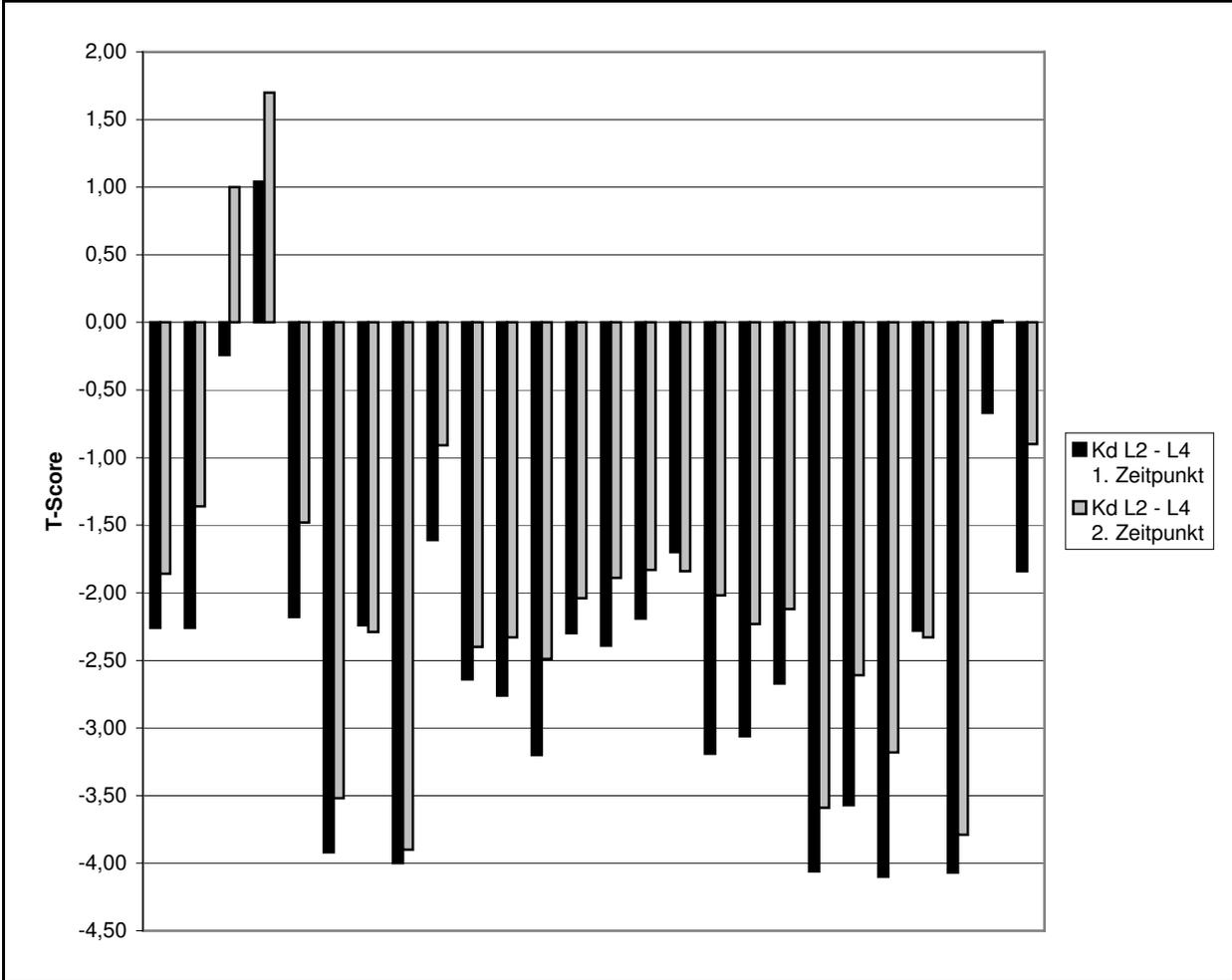


Abb. 4.5 Verlauf der Mittelwerte der Knochendichte für jede einzelne Patientin an der Lendenwirbelsäule L2- L4 zum 1.- und zum 2. Zeitpunkt

4.2.2 Verlauf der Knochendichte am Schenkelhals

Ein nicht so deutlicher Anstieg der Knochendichte wurde am Schenkelhals (Neck) beobachtet. Hier stieg die Knochendichte im Therapiezeitraum beim gesamten Kollektiv im Mittel beim T- Score diskret um 0,12 [SD] an. Dieser Anstieg nach der Therapie bedeutet eine Zunahme der Knochendichte im gesamten Kollektiv um 6% im Vergleich zum Ausgangswert vor Beginn der Teriparatid- Therapie.

Dieser Unterschied ist statistisch nicht so deutlich ($p < 0,16$, Normalverteilung) wie der Unterschied an der Lendenwirbelsäule L2- L4.

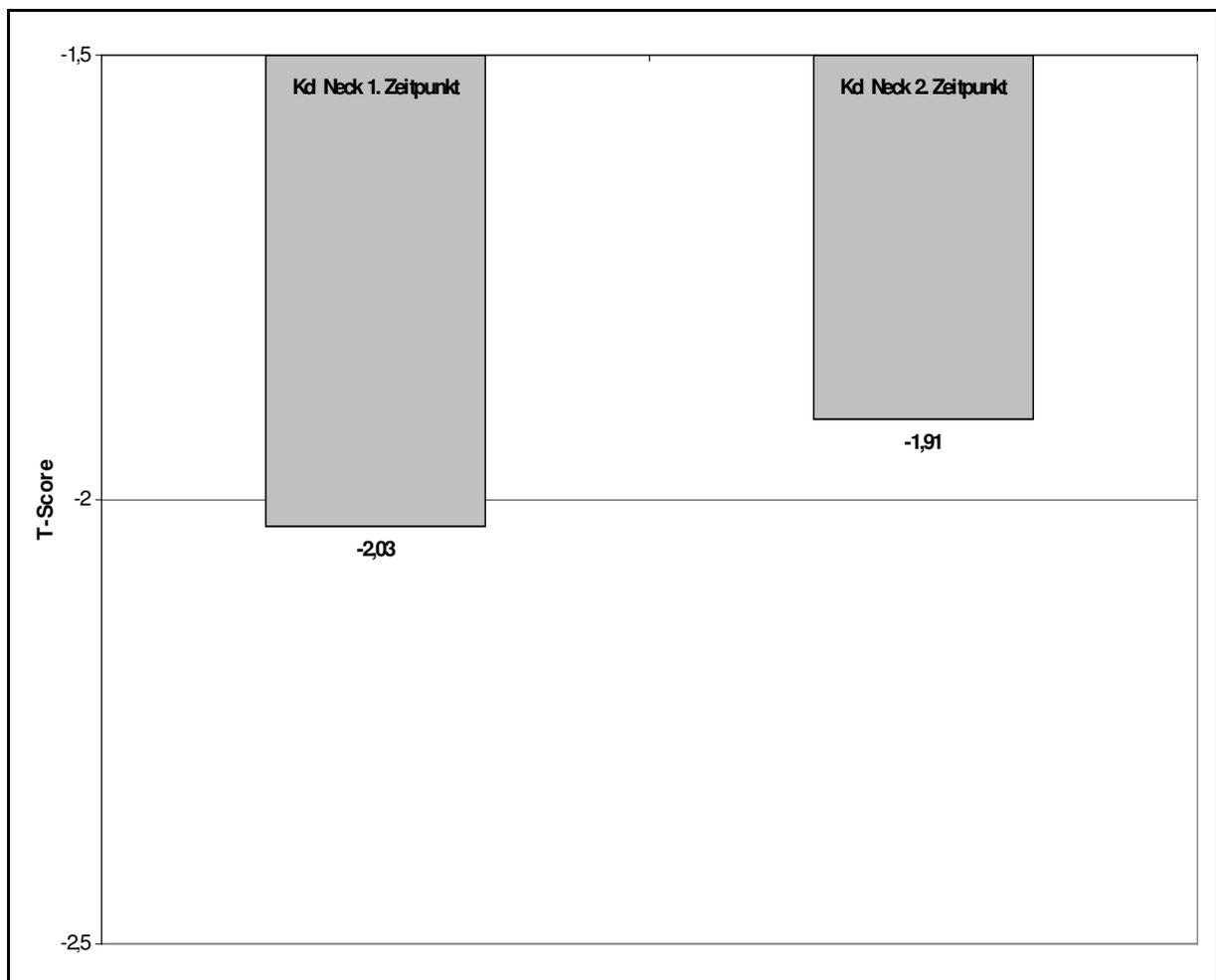


Abb. 4.6 Verlauf des Mittelwertes der Knochendichte für das gesamte Kollektiv am Schenkelhals (Neck) zum 1.- und zum 2. Zeitpunkt

Wie bei der Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule steigen auch am Schenkelhals die übrigen Lageparameter, unteres, mittleres und oberes Quartil, bei der Messung der Knochendichte zum 2. Zeitpunkt an. Auch dieser Anstieg ist diskreter festzustellen, im Vergleich zu der Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule L2- L4, wie das Box- and- Whisker- Plot zeigt.

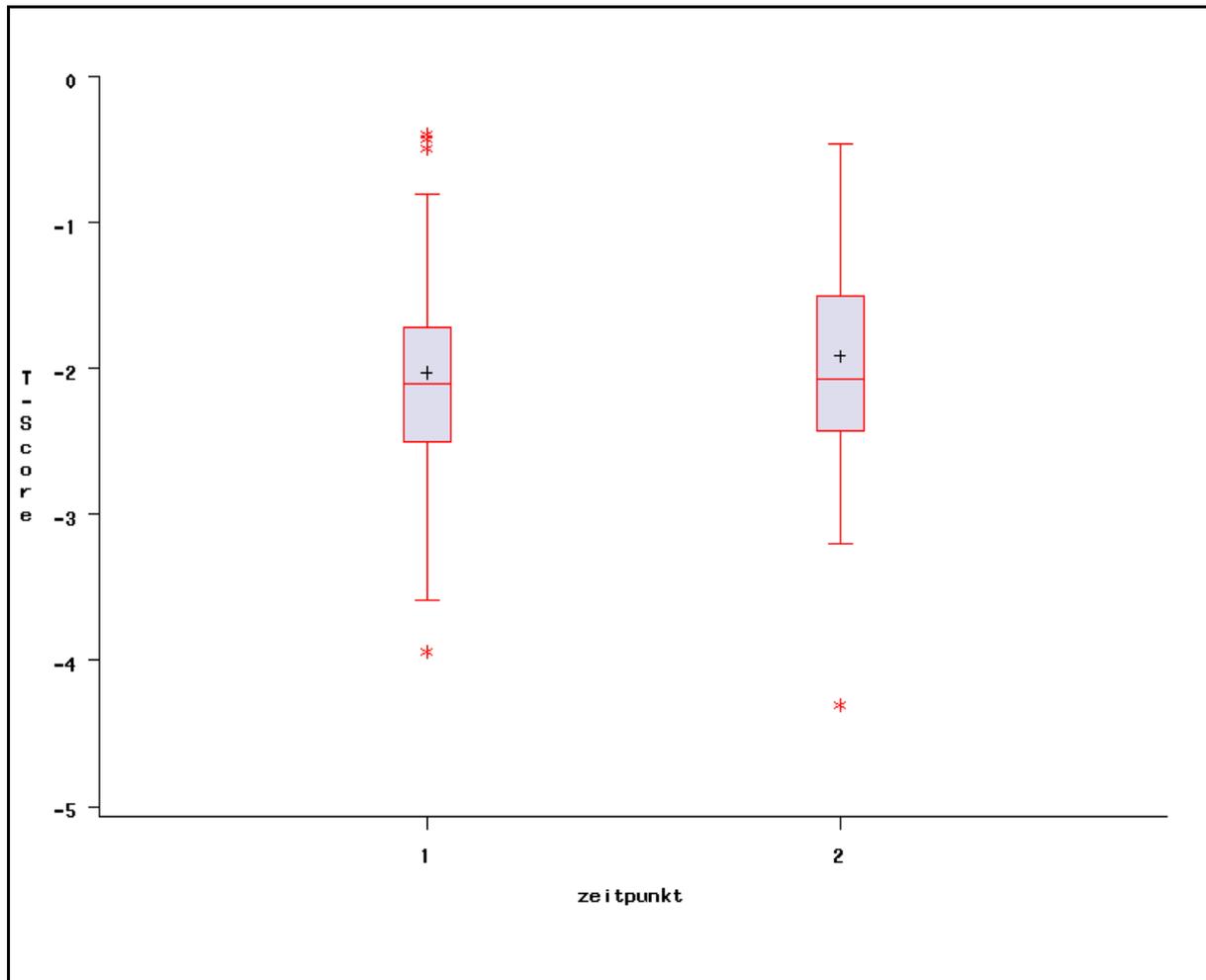


Abb. 4.7 Verlauf der Lageparameter der Knochendichte für das gesamte Kollektiv am Schenkelhals (Neck) zum 1.- und zum 2. Zeitpunkt

Betrachtet man die Veränderung der Knochendichte vor und nach der Therapie mit Teriparatid am Schenkelhals separat für jede einzelne Patientin, so fällt auf, dass es bei 16 Patientinnen zu einem Anstieg der Knochendichte kam, die Knochendichte bei einer Patientin konstant blieb und es bei 10 Patientinnen zu einer Abnahme der Knochendichte kam. Bei 3 Patientinnen konnte die Knochendichtemessung am Schenkelhals nicht durchgeführt werden.

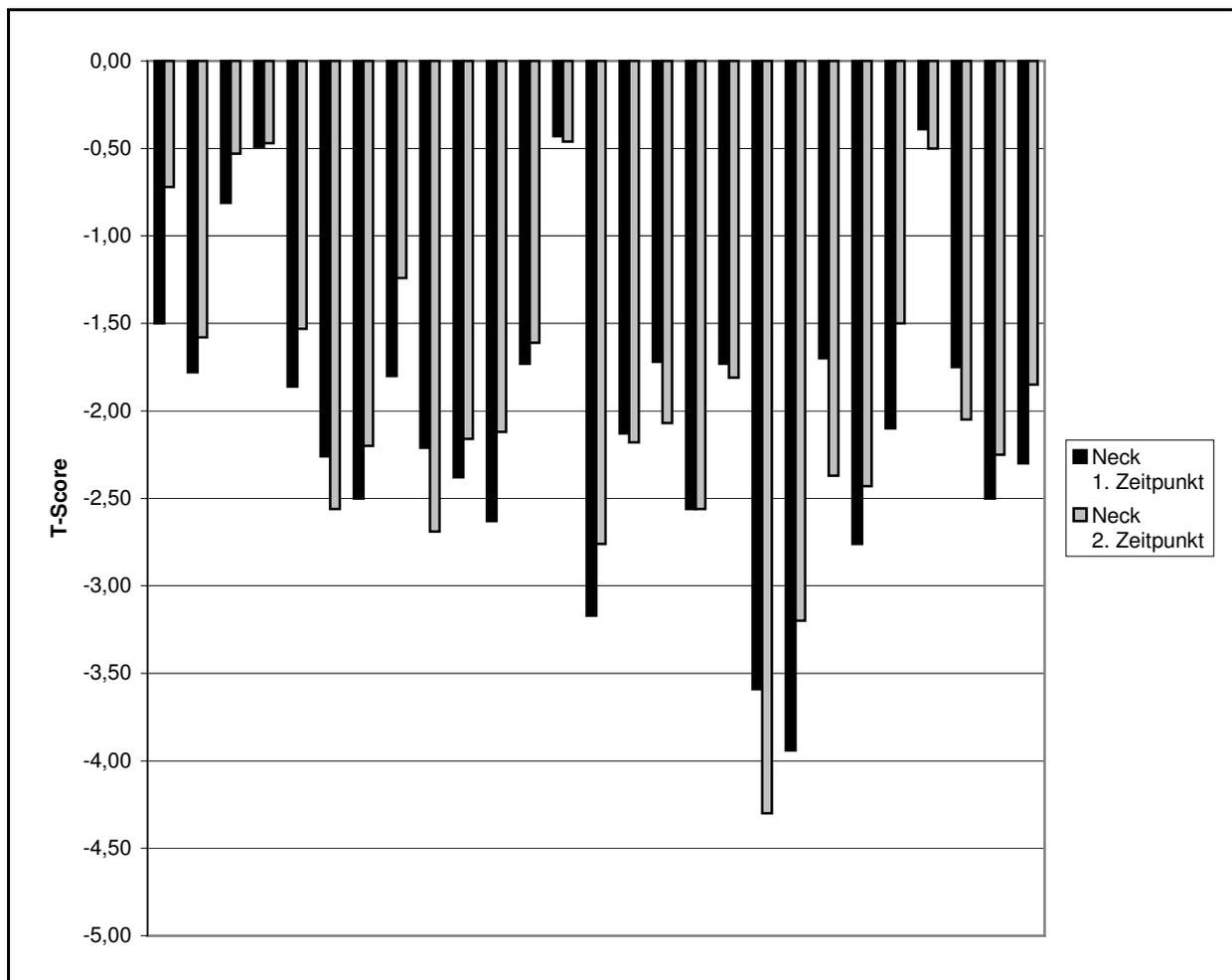


Abb. 4.8 Verlauf der Mittelwerte der Knochendichte für jede einzelne Patientin am Schenkelhals (Neck) zum 1.- und zum 2. Zeitpunkt

4.3 Betrachtung der biochemischen Knochenmarker

4.3.1 Verlauf des Osteocalcins

Der biochemische Knochenformationsmarker Osteocalcin stieg zum Ende der Therapie im Mittel beim gesamten Kollektiv um 5,5 µg/l an, im Vergleich zur Ausgangsmessung vor der Teriparatid- Therapie (1. Zeitpunkt). Das bedeutet eine statistisch auffällige ($p < 0,04$, Normalverteilung) Erhöhung des Osteocalcinwertes um 24%.

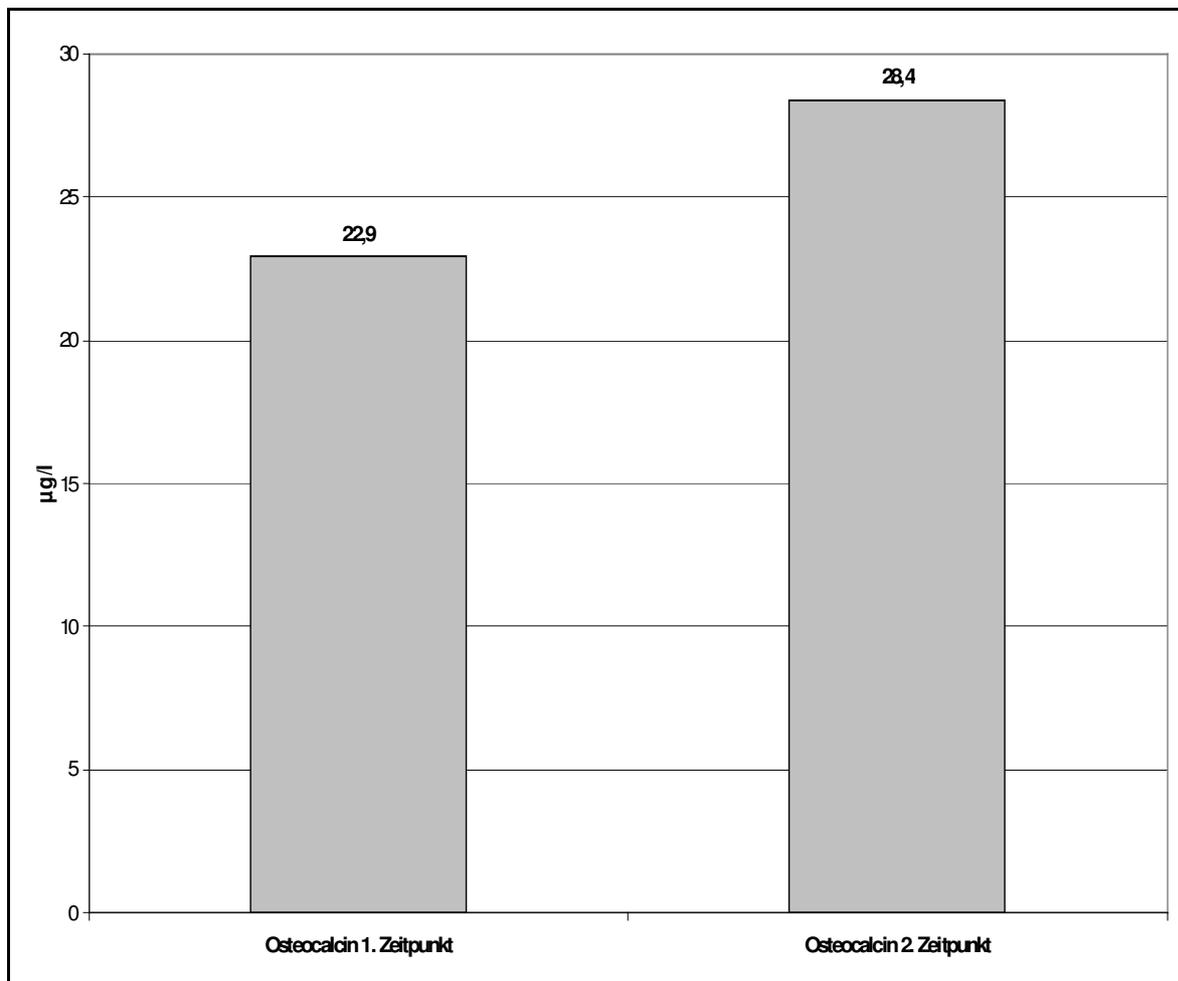


Abb. 4.9 Verlauf des Mittelwertes des Osteocalcins für das gesamte Kollektiv zum 1.- und zum 2. Zeitpunkt

Dieser Anstieg des Osteocalcins wird auch im unteren, mittleren und oberen Quartil verdeutlicht. So stieg der Osteocalcinwert für das gesamte Kollektiv im Therapiezeitraum in den oben genannten Lageparametern deutlich an.

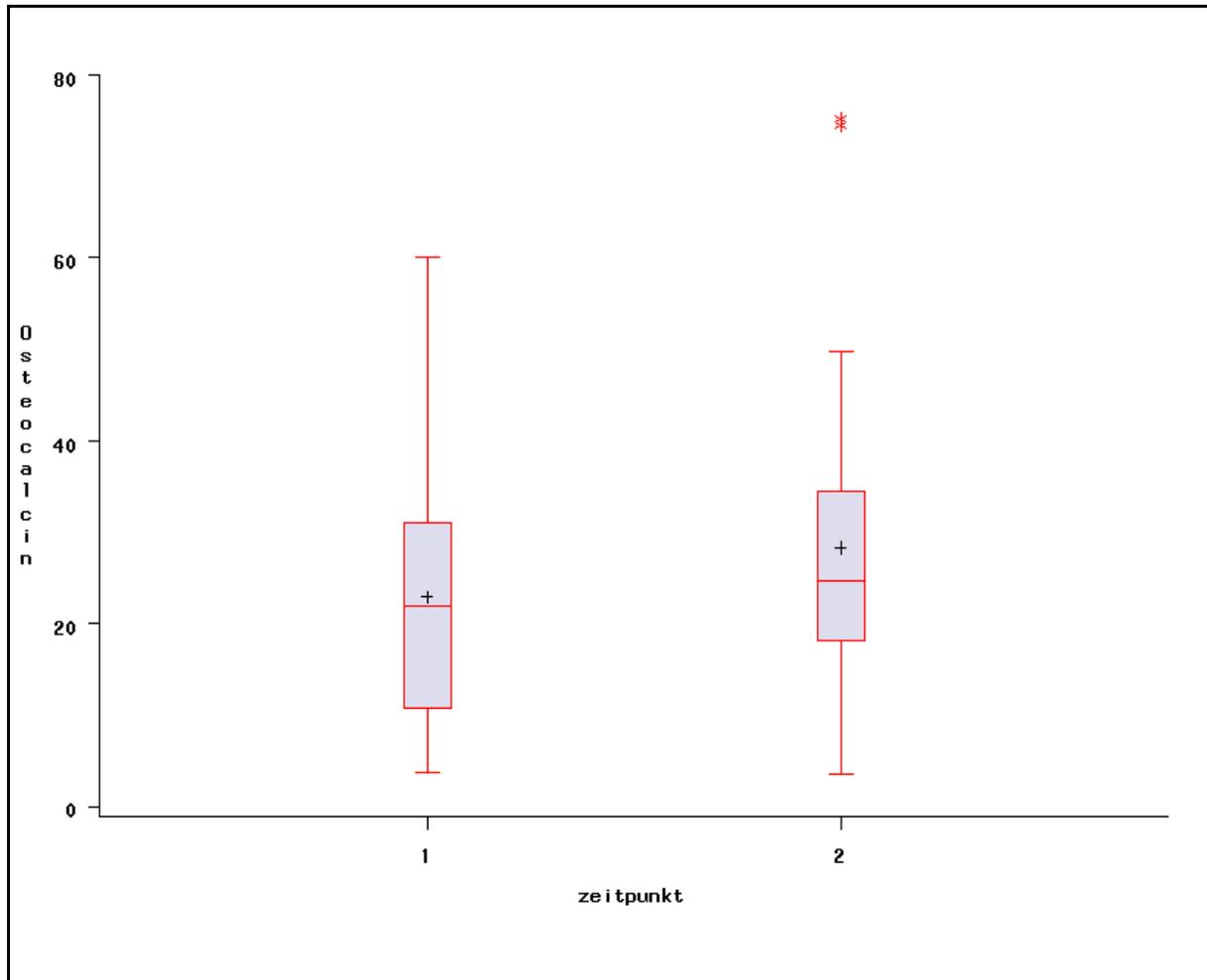


Abb. 4.10 Verlauf der Lageparameter des Osteocalcins (in $\mu\text{g/l}$) für das gesamte Kollektiv zum 1.- und zum 2. Zeitpunkt

Insgesamt zeigten 19 Patientinnen einen Anstieg und 10 Patientinnen einen Abfall des Osteocalcinwertes während der Therapie mit Teriparatid.

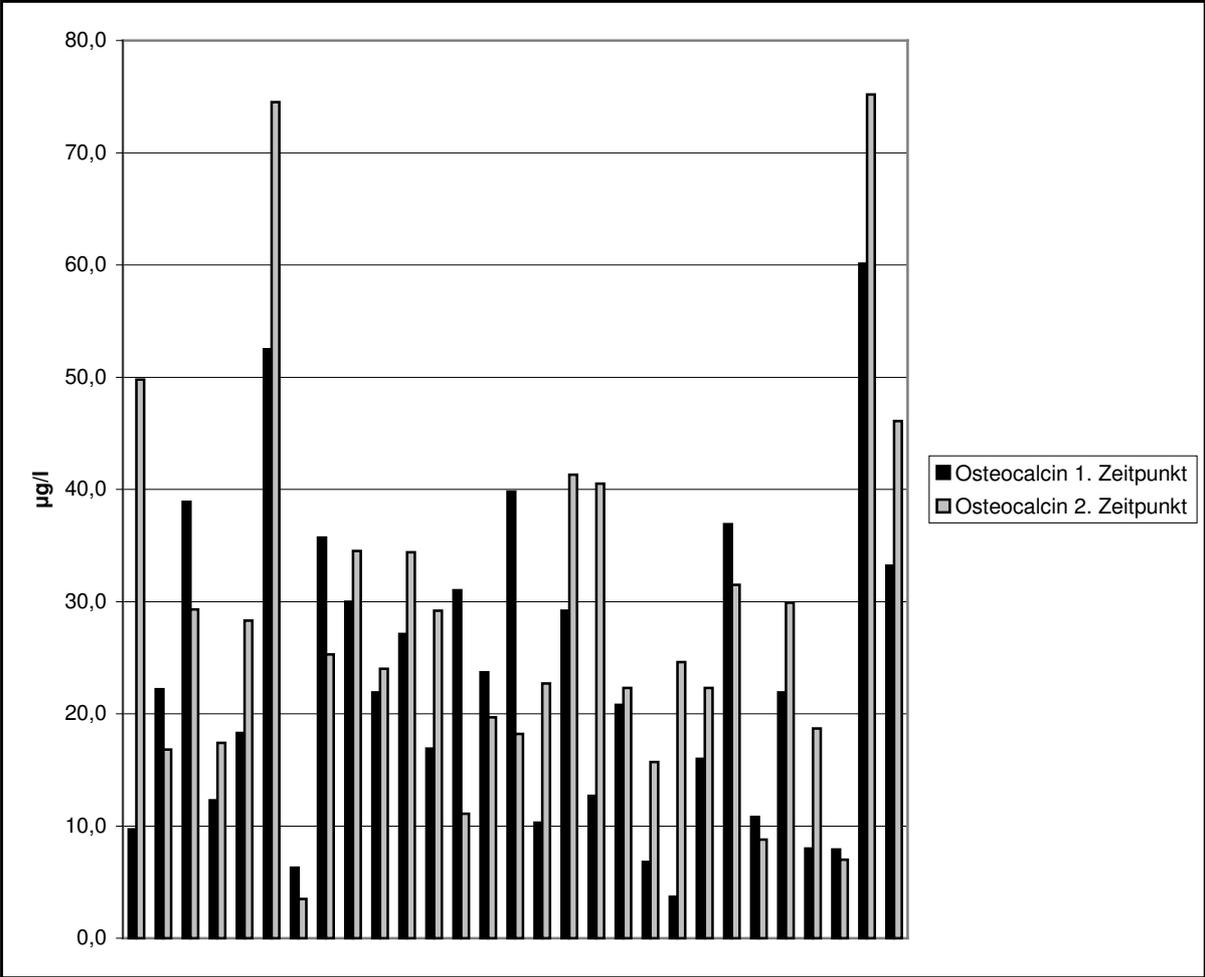


Abb 4.11 Verlauf der Mittelwerte des Osteocalcins für jede einzelne Patientin zum 1.- und zum 2. Zeitpunkt

4.3.2 Verlauf der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase

Auch die knochenspezifische alkalische Phosphatase (KNAP), die ebenfalls ein Knochenformationsmarker ist, zeigte während der Therapie mit Teriparatid beim gesamten Kollektiv im Mittel einen Anstieg von 13,6 U/l, was einer Erhöhung von 37% entspricht und damit statistisch relevant ist ($p < 0,001$, keine Normalverteilung).

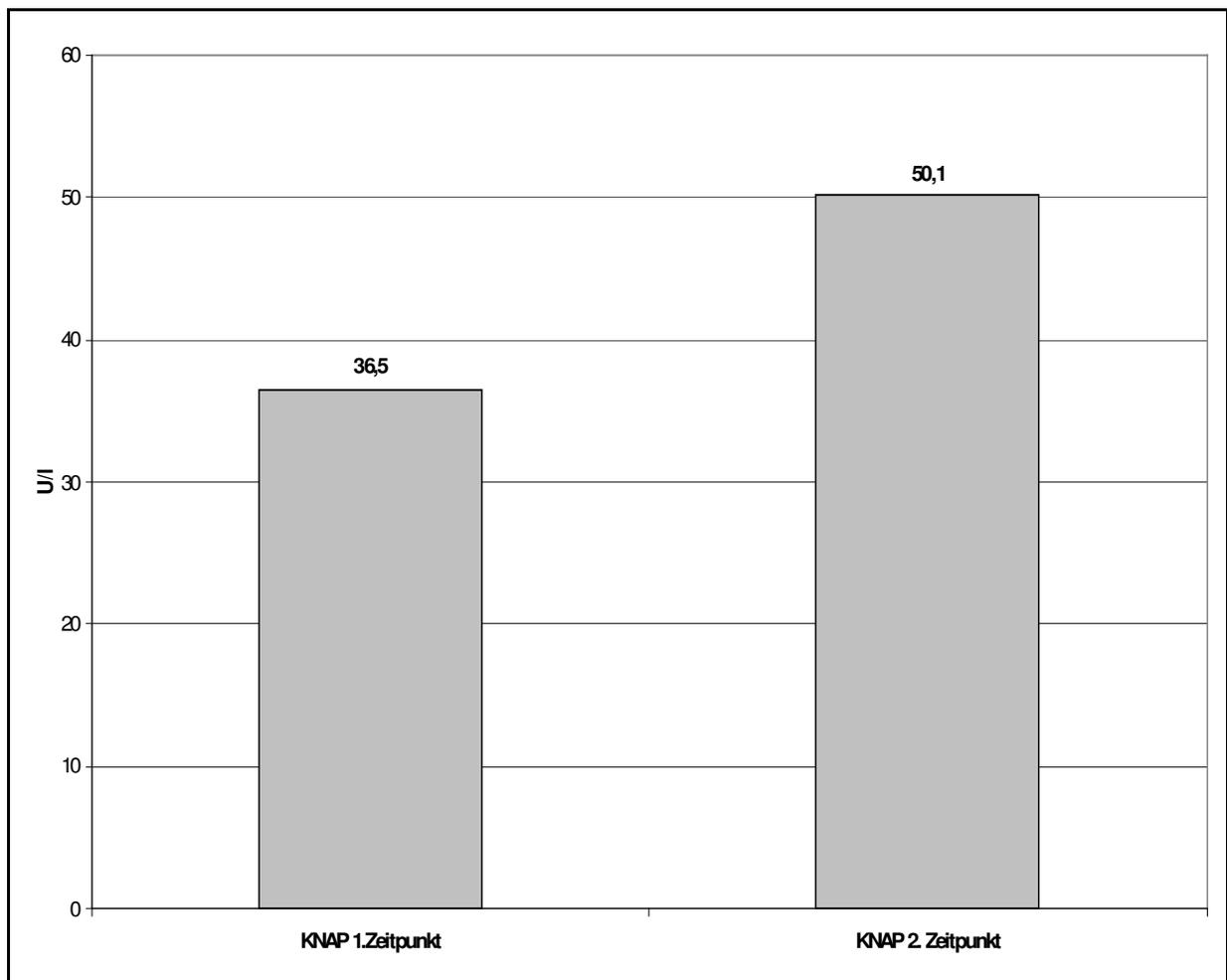


Abb. 4.12 Verlauf des Mittelwertes der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (KNAP) für das gesamte Kollektiv zum 1.- und zum 2. Zeitpunkt

Das folgende Box- and- Whisker- Plot veranschaulicht auch die Erhöhung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase für das gesamte Kollektiv im unteren, mittleren und oberen Quartil unter der Teriparatid- Therapie.

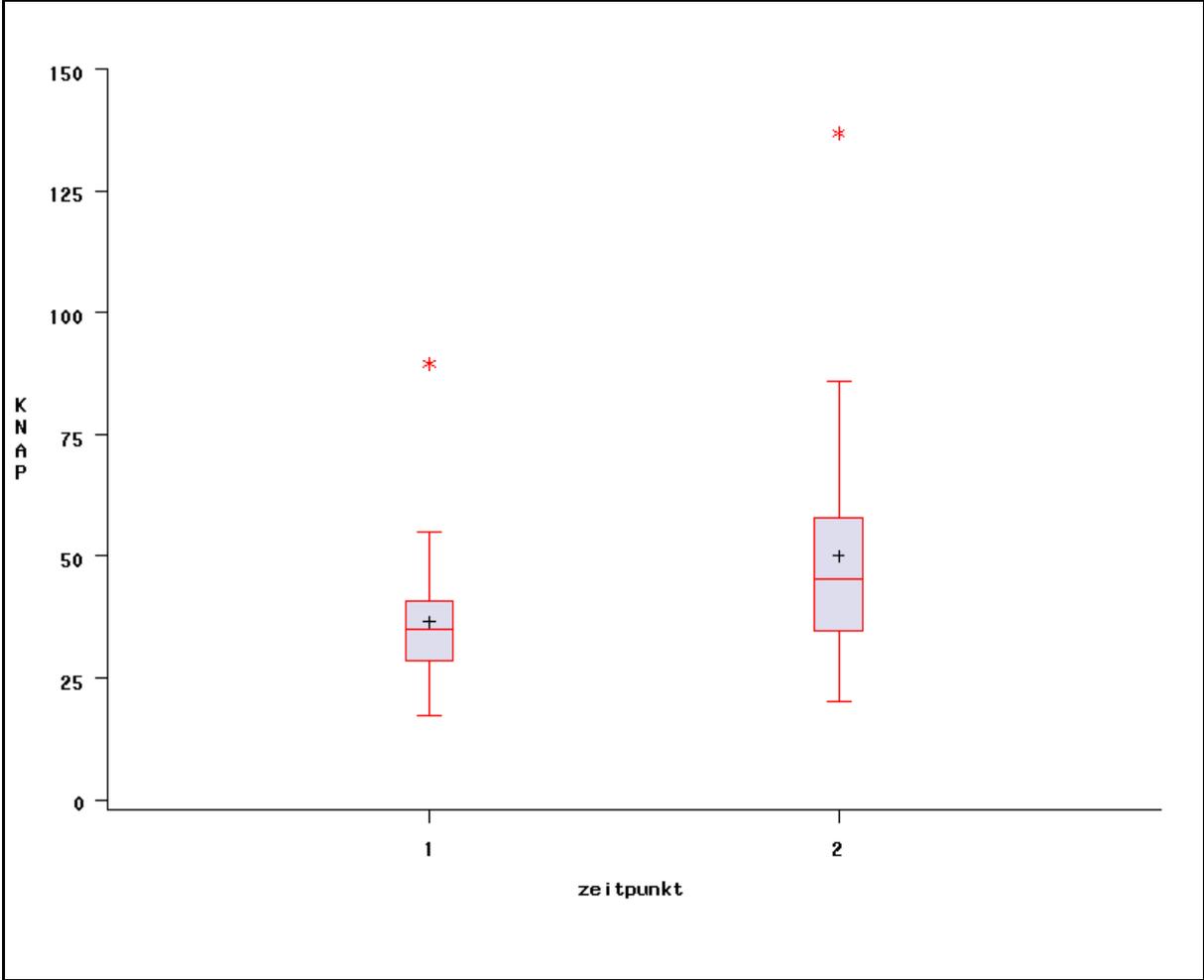


Abb. 4.13 Verlauf der Lageparameter der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (in U/l) für das gesamte Kollektiv zum 1.- und zum 2. Zeitpunkt

Bei 25 Patientinnen konnte im Therapiezeitraum eine Zunahme des Wertes der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase festgestellt werden, bei 4 Patientinnen kam es zu einem Sinken des Wertes.

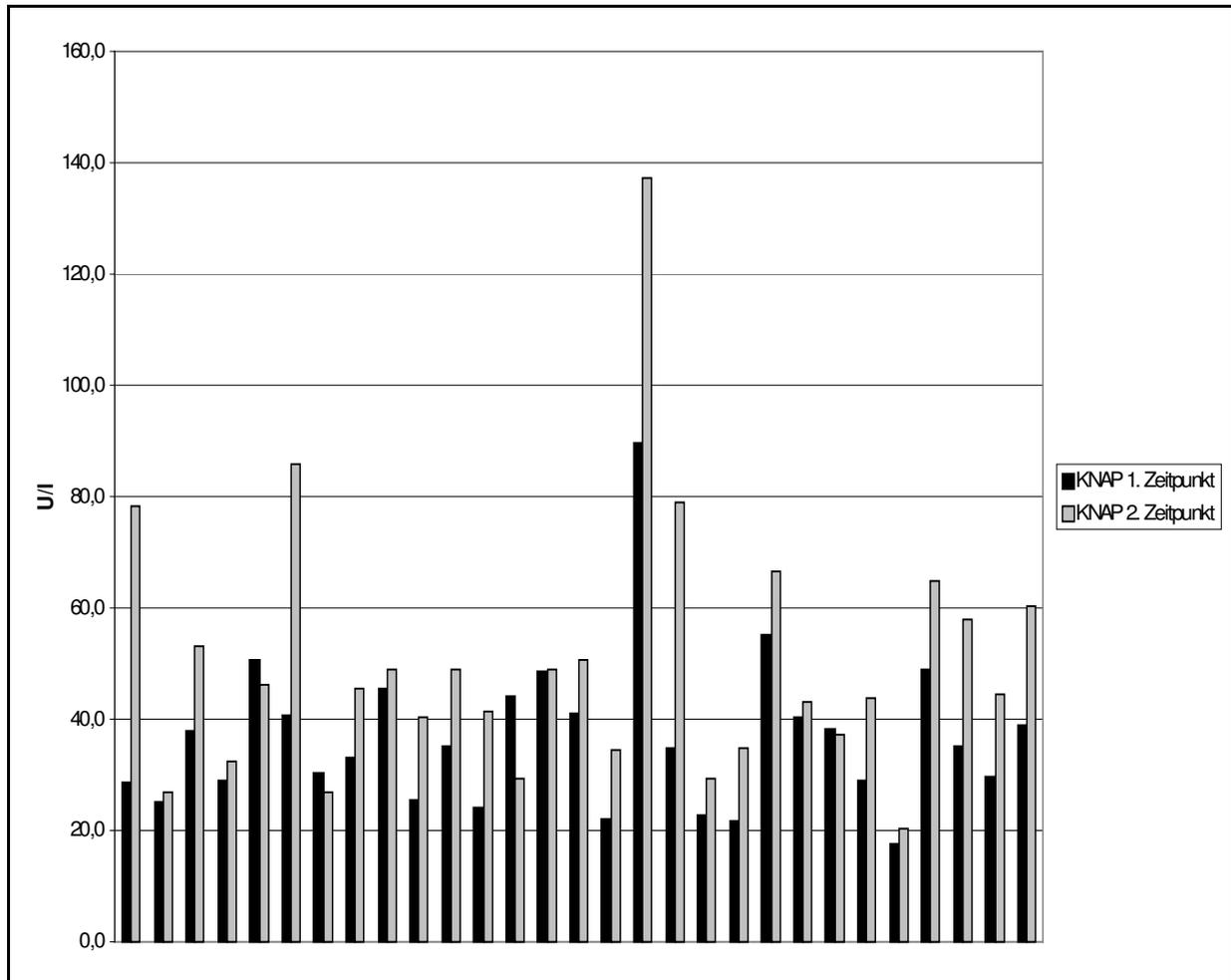


Abb 4.14 Verlauf der Mittelwerte der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (KNAP) für jede einzelne Patientin zum 1.- und zum 2. Zeitpunkt

4.3.3 Verlauf des Pyridinolins und des Desoxypyridinolins (Crosslinks)

Der biochemische Knochenresorptionsmarker Pyridinolin und Desoxypyridinolin (Crosslinks) verzeichnete am Ende des Therapiezeitraums einen Zuwachs beim gesamten Kollektiv im Mittel von 2,8 nmol/mmol Crea. Diese Zunahme um 29% ist statistisch auffällig ($p < 0,008$, keine Normalverteilung)

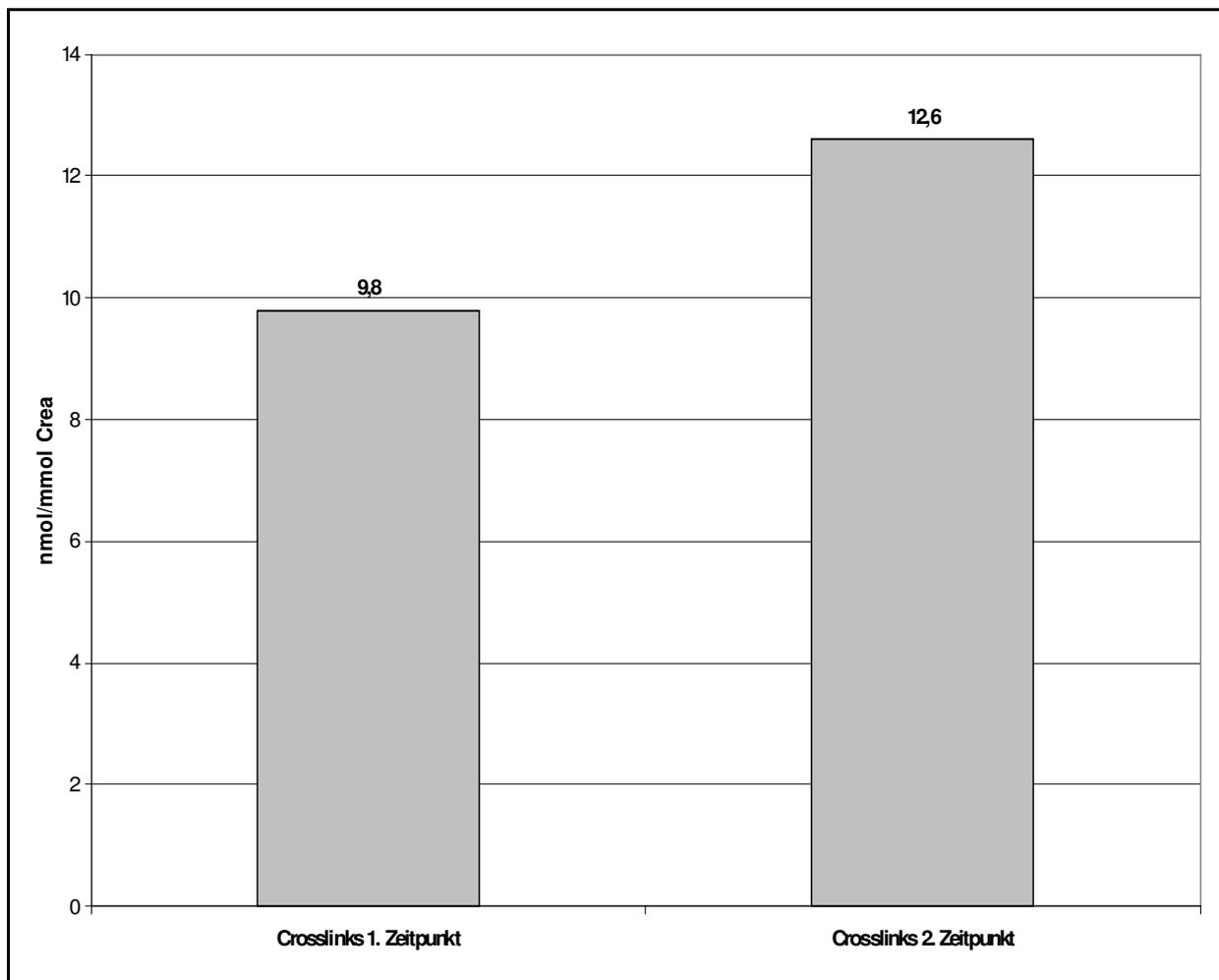


Abb. 4.15 Verlauf des Mittelwertes des Pyridinolins und des Desoxypyridinolins (Crosslinks) für das gesamte Kollektiv zum 1.- und zum 2. Zeitpunkt

Die Lageparameter unteres, mittleres und oberes Quartil zeigen ebenfalls einen Anstieg des Pyridinolins und des Desoxypyridinolins (Crosslinks) im Mittel während der Therapie mit Teriparatid.

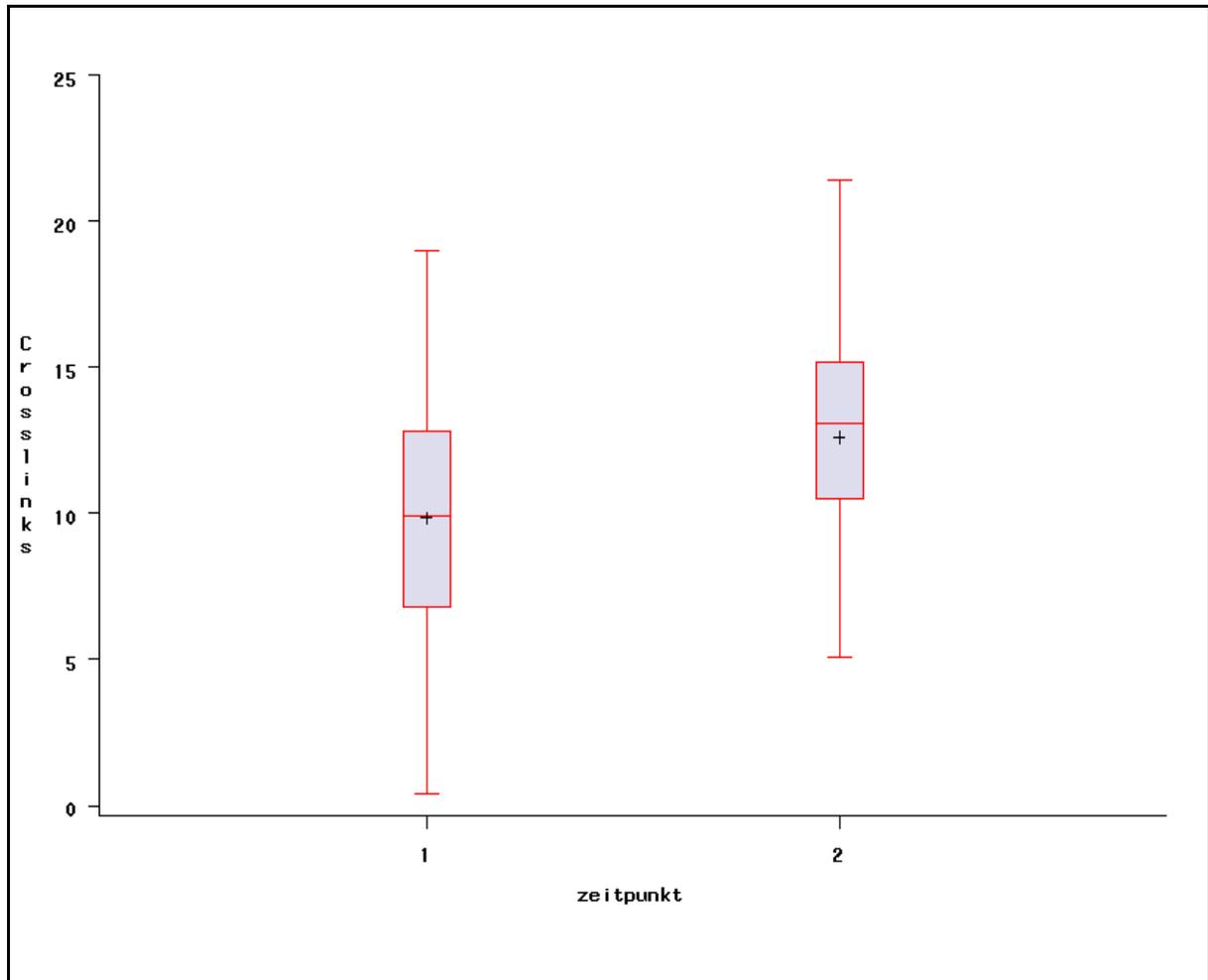


Abb. 4.16 Verlauf der Lageparameter des Pyridinolins und des Desoxypyridinolins (Crosslinks in nmol/mmol Crea) für das gesamte Kollektiv zum 1.- und zum 2. Zeitpunkt

Von den 29 Patientinnen zeigten 22 eine Erhöhung und 7 eine Absenkung des Pyridinolin- und des Desoxypyridinolinwertes (Crosslinks) im Vergleich zwischen 1.- und 2. Messung.

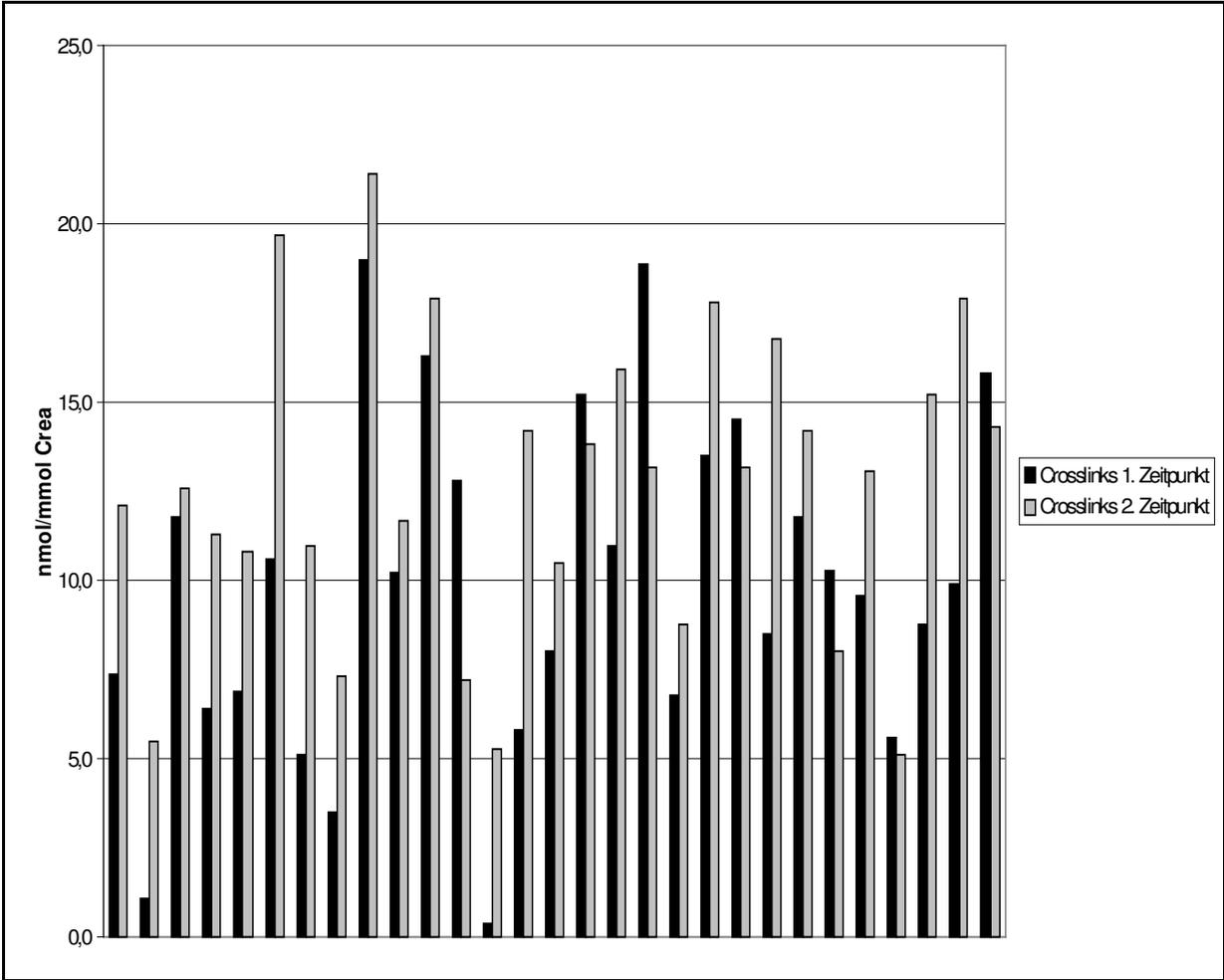
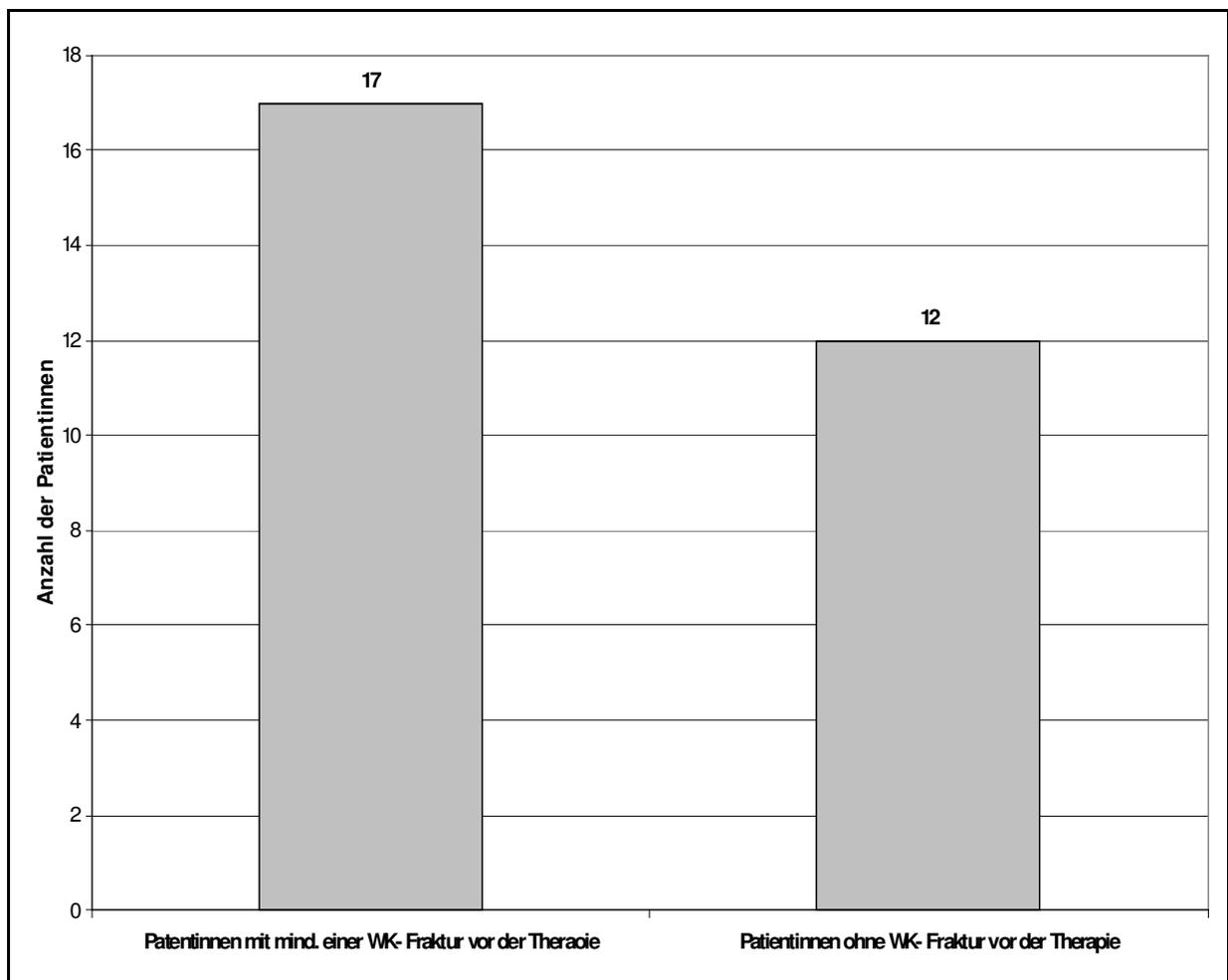


Abb 4.17 Verlauf der Mittelwerte des Pyridinolins und des Desoxypyridinolins (Crosslinks) für jede einzelne Patientin zum 1.- und zum 2. Zeitpunkt

4.4 Häufigkeit von Wirbelkörperfrakturen vor und während der Therapie

Vor dem Beginn der Teriparatid- Therapie wiesen knapp 59% der Patientinnen mindestens eine osteoporotische Wirbelkörperfraktur auf, 41% der Patientinnen zeigten zu diesem Zeitpunkt keine Wirbelkörperfraktur.

Die **Abbildung 4.18** zeigt diese Verteilung in absoluten Zahlen.



Von diesen 59% der Patientinnen mit mindestens einer osteoporotischen Wirbelkörperfraktur hatten 65% weniger als drei und 35% mehr als drei vertebrale Frakturen vor der Teriparatid- Therapie.

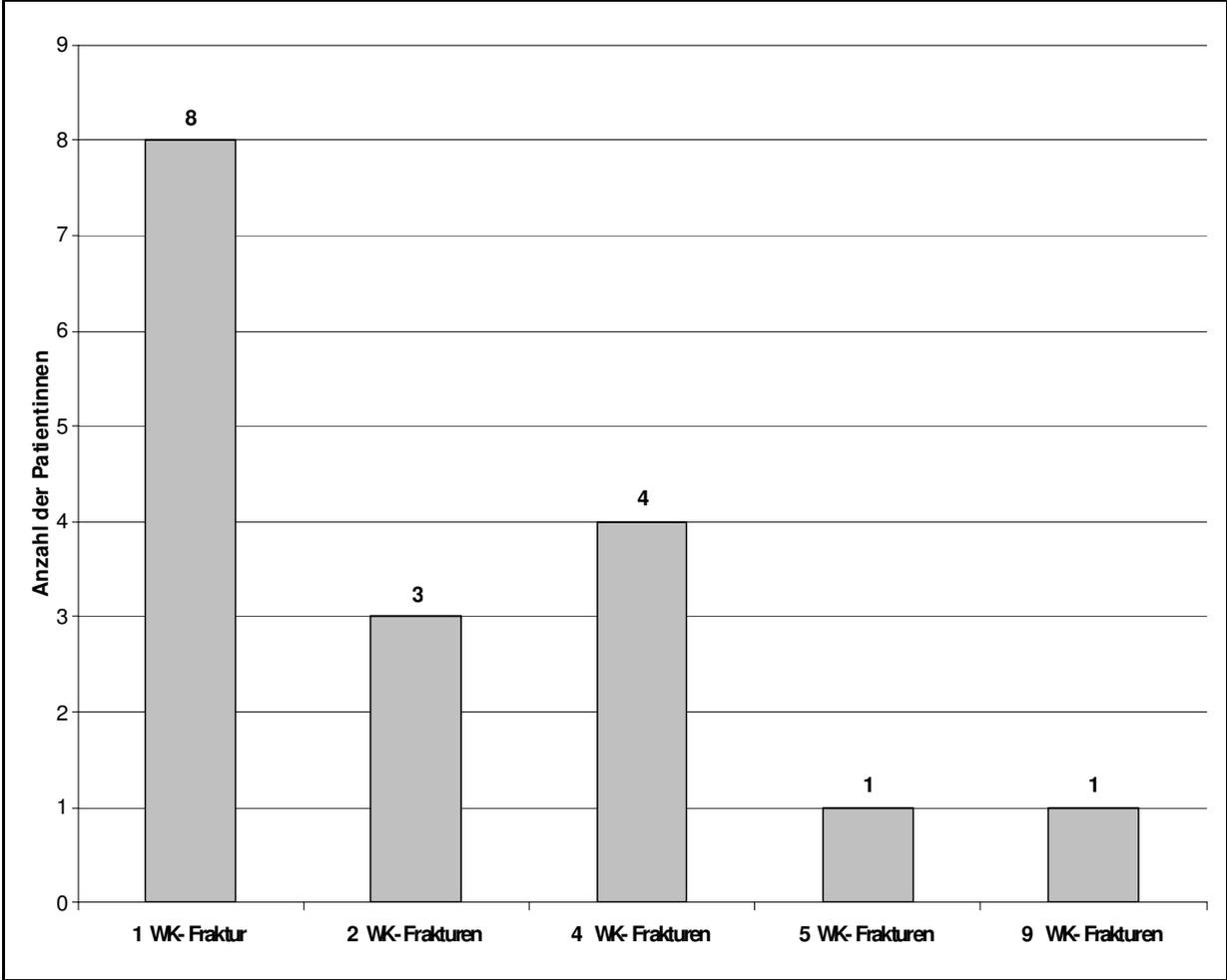


Abb. 4.19 Häufigkeit der Anzahl osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen vor der Therapie

Während des Therapiezeitraums traten bei allen Patientinnen keine neuen osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen auf.

Die Inzidenz der vertebrealen Frakturen sank in diesem Zeitraum um 100%.

Anzahl der Frakturen vor der Therapie	Anzahl der Patientinnen	Prozent
0	12	41,38
1	8	27,59
2	3	10,34
4	4	13,79
5	1	3,45
9	1	3,45
Anzahl der Frakturen während der Therapie	Anzahl der Patientinnen	Prozent
0	29	100

Tab. 4.2 Osteoporotische Wirbelkörperfrakturen vor und während der Therapie

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollte überprüft werden, ob es unter der Therapie mit Teriparatid bei Patienten, die zuvor trotz Therapie mit Bisphosphonaten eine Progredienz der Osteoporose zeigten, also ein klinisch inadäquates Ansprechen auf die Bisphosphonate geboten haben, oder die aufgrund starker Nebenwirkungen die Bisphosphonat- Therapie abbrechen mussten, zu einer Zunahme der Knochendichte und zu einer Verringerung der Frakturinzidenz der Wirbelkörper kommt.

Dass Teriparatid bei einmal täglicher Gabe osteoanabol wirkt und sowohl die Knochendichte steigert als auch das Frakturrisiko reduziert, konnte schon in vielen klinischen Studien nachgewiesen werden (**Lindsay et al. 1997, Roe et al. 1999, Hodsman et al. 1997, Cosman et al. 2001, Neer et al. 2001, Dempster et al. 2001**).

Andere Ergebnisse zeigen, dass eine Kombinationstherapie von Teriparatid mit einem Bisphosphonat keinen additiven oder synergistischen Effekt hat, sondern im Gegenteil die osteoanabole Wirkung von Teriparatid auf den trabekulären Knochen und die kortikale Knochenneubildung durch die Kombination mit einem Bisphosphonat gehemmt wird (**Black et al. 2003**).

Ob es aber im Anschluss an eine antiresorptive Vortherapie mit Bisphosphonaten unter einer Teriparatid- Behandlung zu einer Zunahme der Knochendichte kommt, ist bisher nur in sehr wenigen Studien untersucht worden.

Gerade die Eigenschaften der Bisphosphonate lassen doch einen gewissen Zweifel an dem Erfolg einer anschließenden Teriparatid- Therapie aufkommen. So ist zum Beispiel für das Bisphosphonat Alendronat bekannt, dass es langfristig den Knochenstoffwechsel suppremiert (**Chavassieux et al. 1997**), lange im Knochengewebe verbleibt (**Porras et al. 1999**) und die Knochenneubildung noch lange nach dem Absetzen negativ beeinflusst (**Tonino et al. 2000**).

Da heute meistens, gemäß den Leitlinien für Osteoporose, zuerst über einen längeren Zeitraum antiresorptiv behandelt wird, ist es wichtig zu hinterfragen, ob eine Teriparatid- Therapie im Anschluss an eine antiresorptive Therapie einen nennenswerten Zugewinn an Knochensubstanz bringt bzw. eine Senkung der vertebralen Frakturinzidenz erreicht werden kann.

In der sogenannten Triple- A Studie (Anabolic after Antiresorptives) (**Ettinger et al. 2004**) wurden Patientinnen, die zuvor entweder das Bisphosphonat Alendronat bzw. den selektiven Östrogen- Rezeptor- Modulator Raloxifen für 18-36 Monate eingenommen hatten, auf Teriparatid umgestellt. Im Unterschied zu unserer Studie handelte es sich bei diesem Kollektiv nicht ausdrücklich um „Non- Responder“ der Bisphosphonat- Therapie.

Bei den Frauen, die mit Alendronat vorbehandelt waren, nahm die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule um 4,1%, am Schenkelhals um 0,3% zu. Bei jenen, die mit Raloxifen vorbehandelt waren, stieg die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule um 10,2% und am Schenkelhals um 1,8%.

Das zeigt, dass Teriparatid auch nach antiresorptiver Vortherapie sowohl mit Raloxifen als auch mit Alendronat den Knochenumsatz stimuliert und die Knochenmineraldichte erhöht. Allerdings führt die Vortherapie mit Alendronat zu einem verzögerten und geringeren Anstieg der Knochenmineraldichte im Vergleich zu der Vortherapie mit Raloxifen.

Es lässt sich also schlussfolgern, dass bei dieser Studie zwar auch eine Zunahme der Knochendichte nach einer Bisphosphonat- Vortherapie erreicht wurde, allerdings lassen die Ergebnisse vermuten, dass eine zuvor durchgeführte Bisphosphonat- Therapie zu Lasten eines stärkeren Anstiegs der Knochendichte geht.

Weitere Ergebnisse zu der Fragestellung, ob Teriparatid im Anschluss an eine Bisphosphonat- Therapie noch osteoanabol wirken kann, liefert die sogenannte EUROFORS Studie (European Forsteo Sequential Trial) (**Obermayer-Pietsch et al. 2006**) , bei der auch explizit untersucht worden ist, ob bei inadäquatem klinischen

Ansprechen auf eine Vortherapie mit Bisphosphonaten eine Zunahme der Knochendichte unter einer Teriparatid- Therapie zu erreichen ist.

In dieser Studie konnte europaweit ein großes Patientenkollektiv eingeschlossen werden. Es wurde im Kollektiv unterschieden zwischen Frauen, die keine Vortherapie erhalten hatten, und Frauen, die mit Antiresorptiva vorbehandelt waren. Bei der Gruppe dieser vorbehandelten Frauen unterschied man zwischen einem adäquaten und einem inadäquaten klinischen Ansprechen auf die Antiresorptiva.

Die Vortherapie bestand in der Gruppe mit adäquatem klinischen Ansprechen zu 82%, in der Gruppe mit inadäquatem klinischem Ansprechen sogar zu 90%, aus Bisphosphonaten.

Im ersten Studienjahr erhielten alle Patientinnen das Teriparatid. Die unvorbehandelten Studienteilnehmerinnen und jene mit einem adäquaten Ansprechen der Bisphosphonate wurden für das zweite Jahr in einem Verhältnis von 3:1:1 einer der drei folgenden Anschlusstherapien zugeteilt:

Fortsetzung der Teriparatid- Therapie, Wechsel zu Raloxifen und alleinige Weiterführung der Calcium und Vitamin D Gabe.

Die Frauen, die ein inadäquates Ansprechen auf die Bisphosphonate gezeigt haben, hatten alle die Option, die Teriparatid- Behandlung auch im zweiten Jahr fortzuführen.

Für die Fragestellung dieser Arbeit ist nun von Bedeutung, wie sich die Knochendichte in den Gruppen verhalten hat, die zwei Jahre kontinuierlich mit Teriparatid behandelt worden sind.

Bei der Gruppe der Frauen, die unvorbehandelt Teriparatid für zwei Jahre erhalten hatte, stieg die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule um 13,5% und am Schenkelhals um 4,6% an. Die Gruppe mit einem adäquaten Ansprechen der antiresorptiven Vortherapie zeigte nach zwei Jahren Teriparatid- Behandlung eine Zunahme der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule von 10,8% und am Schenkelhals von 3,4%. In der Gruppe der Frauen mit einem inadäquaten Ansprechen der antiresorptiven Vortherapie konnte nach zwei Jahren Teriparatid-

Gabe eine Erhöhung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule von 9,7% und am Schenkelhals von 3,9% festgestellt werden.

Auch diese Ergebnisse zeigen, dass Teriparatid nach antiresorptiver Vortherapie noch osteoanabol wirken kann. Hervorzuheben ist besonders die Zunahme der Knochendichte in jenem Kollektiv, die zuvor erfolglos mit Bisphosphonaten vorbehandelt wurden.

Es scheint nicht von so entscheidender Bedeutung für den Erfolg einer Teriparatid-Therapie zu sein, ob die Patientinnen zuvor auf eine durchgeführte antiresorptive Therapie klinisch adäquat bzw. inadäquat angesprochen haben.

Allerdings lässt sich auch in dieser Studie, ähnlich der Triple- A Studie, feststellen, dass die unvorbehandelten Frauen einen stärkeren Anstieg der Knochendichte zeigten als jene, die antiresorptiv vorbehandelt wurden.

Diese Beobachtung der EUROFORS Studie (European Forsteo Sequential Trial), dass Teriparatid bei einem inadäquaten klinischen Ansprechen auf eine antiresorptive Vortherapie noch osteoanabol wirken kann, stimmt mit unseren Ergebnissen überein. So stieg in unserem Kollektiv die Knochendichte im Mittel an der Lendenwirbelsäule L2- L4 im Therapiezeitraum signifikant ($p < 0,001$) um 28% an.

Eine geringere Zunahme der Knochendichte beobachteten wir am Schenkelhals. Hier lag der Anstieg der Knochendichte im Mittel bei 6% ($p < 0,16$).

Unser Patientenkollektiv zeigt allerdings im Vergleich zu den oben genannten Studien einen viel deutlicheren Anstieg der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und einen etwas deutlicheren Anstieg am Schenkelhals. Ob dieses Phänomen mit der Zusammensetzung der Studienpopulation oder der geringeren Größe unseres Studienkollektivs zusammenhängt, lässt sich nur vermuten.

Neben der Knochendichtemessung kann auch anhand der biochemischen Knochenfunktionsparameter die Knochenneubildung während der Teriparatid-Therapie abgeschätzt werden.

Wie in einer Studie schon gezeigt werden konnte, kommt es während der Behandlung mit Teriparatid zu einem Anstieg sowohl der Knochenformationsmarker als auch der Knochenresorptionsmarker. Dabei korreliert der Anstieg der Knochenformationsmarker und der Knochenresorptionsmarker positiv und statistisch signifikant mit der Zunahme der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule. Allerdings konnte kein Zusammenhang zwischen dem Anstieg der biochemischen Knochenfunktionsmarker und dem Frakturrisiko gefunden werden (**Chen et al. 2005**).

Es ist aber auch bekannt, dass die Bisphosphonate den Knochenstoffwechsel und das Knochenremodeling hemmen und dadurch sowohl die Knochenformationsmarker als auch die Knochenresorptionsmarker supprimiert werden (**Ravn et al. 1999, Greenspan et al. 1998**).

Interessant erscheint nun die Frage, wie sich die Knochenfunktionsparameter unter einer Teriparatid- Behandlung verhalten, wenn mit Bisphosphonaten vortherapiert worden ist.

Erste Ergebnisse lieferte hierzu die Triple- A Studie (Anabolic after Antiresorptives) (**Ettinger et al. 2004**). In dieser bereits oben erwähnten Studie wurden neben der Knochendichte auch die Knochenformationsmarker und Knochenresorptionsmarker im Verlauf der Teriparatid- Therapie gemessen.

Die Knochenformationsmarker stiegen im Verlauf der Teriparatid- Therapie an, wobei der Anstieg bei den mit Bisphosphonaten vorbehandelten Patientinnen weniger stark ausfiel als der Anstieg bei den mit Raloxifen vortherapierten Frauen.

Das gleiche Phänomen wurde für die Knochenresorptionsmarker beobachtet.

Auch konnte ein schnellerer und früherer Anstieg der Knochenmarker bei den mit Raloxifen vortherapierten Frauen gefunden werden.

Dieses Ergebnis deckt sich mit der Feststellung, dass der Anstieg der Knochenformationsmarker und der Knochenresorptionsmarker positiv und statistisch signifikant mit der Zunahme der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule korreliert **(Chen et al. 2005)**.

Die mit Raloxifen vortherafierten Frauen zeigten analog zu den höheren biochemischen Knochenfunktionsmarkern auch einen größeren Anstieg der Knochendichte als jene, die zuvor Bisphosphonate eingenommen hatten.

Diese Beobachtung stützt die Theorie, dass Teriparatid auch nach einer Vortherapie mit Bisphosphonaten den Knochenstoffwechsel noch positiv stimulieren kann. Allerdings scheinen die Bisphosphonate, auch nach deren Absetzen, wegen ihres langen Verbleibs im Knochengewebe **(Porras et al. 1999)** den Knochenstoffwechsel auch unter einer Teriparatid- Therapie noch länger leicht negativ beeinflussen zu können und damit zu Lasten eines stärkeren Knochenremodeling zu gehen.

Den beschriebenen Anstieg der Knochenformations- und Knochenresorptionsmarker unter einer Teriparatid- Therapie bei einer Vortherapie mit Bisphosphonaten konnten wir auch in unserer Studie beobachten.

So zeigten die Knochenformationsmarker Osteocalcin und die knochenspezifische alkalische Phosphatase in unserem Kollektiv einen Anstieg im Therapiezeitraum. Der Osteocalcinwert stieg im Mittel um 24% ($p < 0,04$) und der Wert der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase erhöhte sich im Mittel um 37% ($p < 0,001$).

Auch der Knochenresorptionsmarker Pyridinolin und Desoxypyridinolin (Crosslinks) verzeichnete am Ende des Therapiezeitraums einen Zuwachs im Mittel beim gesamten Kollektiv von 29% ($p < 0,008$).

Neben der Veränderung der Knochendichte untersuchten wir als zweiten Zielparameter die Frakturinzidenz der Wirbelkörper unter der Teriparatid-Behandlung.

In einer Studie mit großem Studienkollektiv, der sogenannten „Fracture Prevention Trial“, wurde die Frakturinzidenz während der Therapie mit Teriparatid beobachtet. Dabei stellte man fest, dass das Risiko für neue Wirbelkörperfrakturen im Vergleich zu der Placebo- Kontrollgruppe um 65% gesenkt werden konnte (**Neer et al. 2001**). Allerdings waren die Patientinnen nicht, wie in unserer Studie, zuvor mit Bisphosphonaten vortherapiert worden.

Subgruppenanalysen des „Fracture Prevention Trial“ zeigten eine Risikoreduktion neuer vertebraler Frakturen unabhängig vom Schweregrad und der Anzahl der bei Studienbeginn bereits bestehenden Wirbelfrakturen.

Während in der Placebo- Gruppe mit steigender Anzahl oder zunehmendem Schweregrad der vorbestehenden Frakturen sowohl das Auftreten aller neuer Wirbelfrakturen als auch das Auftreten neuer schwerer vertebraler Frakturen zunahm, korrelierte das Auftreten neuer Frakturen in der mit Teriparatid behandelten Gruppe weder mit dem Schweregrad noch mit der Anzahl der vorbestehenden Wirbelfrakturen (**Gallagher et al. 2003**).

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass eine Therapie mit Teriparatid, auch bei einer prognostisch besonders ungünstigen Ausgangssituation mit Vorliegen von mehreren schweren vertebralen Frakturen, den Verlauf und die Komplikationen der Osteoporose entscheidend beeinflussen kann.

Auch bei unserem mit Bisphosphonaten vorbehandelten Patientenkollektiv stellten wir eine deutliche Senkung der Frakturinzidenz fest. So trat während des Therapiezeitraums bei keiner Patientin eine neue osteoporotisch bedingte Wirbelkörperfraktur auf.

Vor der Therapie hatten knapp 59% der Frauen mindestens eine vertebrale Fraktur aufgewiesen. Wir beobachteten dementsprechend eine 100% Senkung der Frakturinzidenz in unserem Kollektiv.

Es lässt sich anhand dieser Daten außerdem vermuten, dass eine Vortherapie mit Bisphosphonaten keinen negativen Effekt auf das vertebrale Frakturrisiko während der Teriparatid- Therapie gehabt hat.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte überprüft werden, inwieweit die Behandlung mit dem biochemisch wirksamen Anteil des Parathormons, dem Teriparatid [hPTH (1-34)], bei Patientinnen, die trotz Therapie mit Bisphosphonaten eine Progression der Osteoporose zeigten oder die aufgrund starker Nebenwirkungen die Bisphosphonat-Therapie abbrechen mussten, zu einer Zunahme der Knochendichte und zu einer Verringerung der Frakturinzidenz der Wirbelkörper führt.

Untersucht wurde eine Gruppe von 30 Frauen, die von postmenopausaler (Typ 1) Osteoporose betroffen war und die für mindestens 1-1,5 Jahre Teriparatid erhalten hatten.

Die Knochendichte wurde mittels DXA vor Beginn und nach Beendigung der Therapie an der Wirbelsäule und am Schenkelhals gemessen. Eine konventionelle Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule sollte klären, ob während der Teriparatid-Therapie neue osteoporotisch bedingte Wirbelkörperfrakturen aufgetreten waren. Zusätzlich wurden die biochemischen Knochenformationsmarker Osteocalcin und knochenspezifische alkalische Phosphatase sowie der Knochenresorptionsmarker Crosslinks (Pyridinolin und Desoxypyridolin) bestimmt.

Es zeigte sich, dass die Knochendichte nach Beendigung der Therapie an der Lendenwirbelsäule im Mittel beim T-Score signifikant angestiegen war. Einen nicht so deutlichen Anstieg der Knochendichte beobachteten wir am Schenkelhals.

Zudem traten bei allen Patientinnen während der Therapie keine neuen vertebrealen Frakturen auf.

Eine deutliche Zunahme konnten wir auch sowohl bei den Knochenformationsmakern als auch bei den Knochenresorptionsmakern feststellen.

Zusammenfassend ergab sich unter der Teriparatid- Therapie eine signifikante Zunahme der Knochendichte im Bereich der Wirbelsäule in Kombination mit einer deutlichen Senkung der vertebrealen Frakturinzidenz.

Die Erhöhung der Knochenfunktionsparameter zeigte den unter Therapie vermehrten Knochenanbau und Knochenumbau an.

7. Summary

The objekt of the paper presented here was to establish how effective the biochemically active part of the parathormone, teriparatid [hPTH (1-34)] is, increasing bone density and reducing the incidence of vertebral fractures in patients who, despite treatment with bisphosphonates, suffered from continued progression of osteoporosis, or in patients forced to abandon the bisphosphonate therapy due to serious side- effects.

A group of 30 women suffering from postmenopausal osteoporosis (type 1) and who received treatment with teriparatide for a period of 1- 1,5 years were examined.

Bone density of the spinal column and femoral neck was measured using DXA before and after completion of the treatment. A conventional X- ray of the spine was to reveal whether osteoporosis had caused any new fractures to the vertebrae during treatment with teriparatide. In addition, the bone formation marker osteocalcin, the bone specific alkaline phosphatase and the bone resorption marker, crosslinks (pyridinoline and desoxypyridinoline), were determined.

It was shown that after completion of treatment the mean T- score verified a significant increase in bone density of the lumbar spine, whereas we observed a similar but less significant increase at the femur neck. Moreover, none of the patients suffered any new vertebral fractures during treatment.

We were able to reveal a significant increase in both the bone formation marker and the bone resorption marker.

In summery, there was a significant increase in bone density in the spinal region along with a considerable decrease in the incidence of vertebral fractures.

The rise in the bone function parameter demonstrated the increase in bone growth and restructuring.

8. Literaturverzeichnis

1. Bartel R
Osteoporose – Prävention, Diagnostik, Therapie,
Thieme Verlag 2001
2. Bauer W, Aub AC, Albright F
Studies of calcium and phosphorus metabolism. V. A study of the bone trabeculae as a readily available reserve of calcium.
J Exp Med 49: 145- 161, 1929
3. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, Ganero P, Brouxsein ML, Bilezikian P, Rosen CL
The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis.
New Engl J Med 349: 1207- 1215, 2003
4. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates JA, Meunier PJ
Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis.
J Clin Invest 100: 1475- 1480, 1997
5. Chen P, Satterwhite HJ, Licata AA, Lewiecki EM, Sipos AA, Misurski DM, Wagman RB
Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to Teriparatid in postmenopausal women with osteoporosis.
J Bone Miner Res 20: 962- 970, 2005
6. Christenson RH
Biochemical markers of bone metabolism : an overview.
Clin Biochem 30: 573- 593, 1997

7. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V, Lindsay R.
Parathyroid hormone added to established hormone therapy: Effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal.
J Bone Miner Res 16: 925- 931, 2001
8. De la Piedra C, Traba ML, Dominguez Cabrera C, Sosa Henriquez M
New biochemical markers of bone resorption in the study of postmenopausal osteoporosis.
Clin Chem Acta 265 : 225- 234, 1997
9. Delmas PD
Biochemical markers of bone turnover for the clinical assesment of metabolic bone disease.
Endocrinol Metab Clin North Am 19(1): 1- 18, 1990
10. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou H, Nieves J, Woelfert L, Shane E, Plavetic K, Muller R, Bilezikian J, Lindsay R
Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: A paired biopsy study.
J Bone Miner Res 16: 1846- 1853, 2001
11. Dobnig H and Turner RT
Evidence that treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells.
Endocrinol 136: 3632- 3638, 1995
12. Dobnig H and Turner RT
The effects of programmed administration of human parathyroid hormone fragment (1-34) on bone histomorphometry and serum chemistry in rats.
Endocrinology 138: 4607- 4612, 1997

13. Eastell R, Robins SP, Colwell T, Assiri AM, Riggs BL, Russel RG
Evaluation of bone turnover in type I osteoporosis using biochemical markers specific for both bone formation and bone resorption.
Osteoporos Int 3: 255- 260, 1993
14. Epstein S
Serum and urinary makers of bone remodelling: Assesment of bone turnover.
Endocrine Reviews Vol.9, No.4: 34- 40, 1988
15. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I
Differential effects of Teriparatid on BMD after Treatment with Raloxifen or Alendronat.
J Bone Miner Res 19: 745- 751, 2004
16. Eyre DR
New biomarkers of bone resorption.
J Clin Endocrinol Metab 74: 470A- 470C, 1992
17. Fallon MD, Whyte MP, Teitelbaum SL
Sterespecific inhibition of alkaline phosphatase by L-tetramisole prevents in vitro cartilage calcification.
Lab Invest 43: 489- 494, 1980
18. Farley JR, Hall SL, Tanner MA, Wergedal JE
Specific activity of skeletal alkaline phosphatase in human osteoblast-line cells regulated by phosphatase, phosphate esters, and phosphateanalogs and release of alkaline phosphatase activity inversely regulated by calcium.
J Bone Miner Res 497- 508, 1994
19. Felsenberg D, Rittweger J
Harrisons Innere Medizin
Band 2, 16. deutsche Auflage, 2439- 2451, 2005
ABW Wissenschaftsverlag

20. Gallagher JC, Vargas SJ, Crans G, Gaich GA, Mitlak BH
Teriparatide reduces the risk of vertebral fractures regardless of baseline vertebral fracture number and severity.
Calcif Tissue Int 72: 333, 2003
21. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD
Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis.
J Bone Miner Res 11: 337- 349, 1996
22. Gennant HK
Interim report and recommendations of the World Health Organisation Task Force for osteoporosis.
Osteoporosis Int 10: 259– 264, 1993
23. Götte S, Dittmar K
Epidemiologie und Kosten der Osteoporose.
Orthopäde 30: 402– 404, 2001
24. Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ransey L, Karpf DB
Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: A randomized clinical trial.
J Bone Miner Res 13: 1431- 1438, 1998
25. Gundberg CM, Weinstein RS
Multiple immunoreactive forms of osteocalcin in uremic serum.
J Clin Invest 77: 1762- 1767, 1986
26. Häussler B, Gothe H, Mangiapane S, Glaeske D, Pientka L, Felsenberg D
Outpatient care for osteoporosis patients in Germany- results from the BoneEVA study.
Dtsch Arztebl 103(39): A 2542- 2548, 2006

27. Hirano T, Burr DB, Cain RL, Hock JM
Changes in geometry and cortical porosity in adult, ovary-intact rabbits after 5 months treatment with LY333334 (hPTH1-34).
Calcif Tissue Int 66: 456- 460, 2000
28. Hodsman AB, Fraher LJ, Watson PH, Ostbye T, Stitt LW, Adachi JD, Taves DH, Drost D
A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis.
J Clin Endocrinol Metab 82: 620- 628, 1997
29. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC
Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone.
J Clin Invest 104 :439- 444, 1999
30. Jüppner HW, Gardella TJ, Brown EM, Kronenberg HM, Potts JT Jr.
Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in the regulation of calcium homeostasis and bone development.
In: DeGroot LJ and Jameson JL (eds):
Endocrinology. Philadelphia, WB Saunders Company, Vol 2, pp 969- 998, 2001
31. Kalender WA, Felsenberg D, Luis O, Lopez P, Klotz E, Osteaux M, Fraga J
Reference values for trabecular and cortical vertebral bone density in single and dual- energy quantitative computed tomography.
Europ J Radiol 9: 75- 80, 1989
32. Kalu DN, Pennock J, Doyle FH Foster GV
Parathyroid hormone and experimental osteosclerosis.
Lancet 1: 1363- 1366, 1979

33. Lian JB, Friedmann PA
The vitamin K-dependent synthesis of gamma-carboxyglutamic acid by bone microsomes.
J Biol Chem 253: 6623- 6626, 1978
34. Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, Dempster D
Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis.
Lancet 350: 550- 555, 1997
35. Melton LJ, Khosla S, Atkinson EJ, O`Fallon WM, Riggs BL
Relationship of bone turnover to bone density and fractures.
J Bone Miner Res 12: 1083- 1091, 1997
36. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O., Mitlak BH, Mellstrom D, Oefjord ES, Marcinowska-Suchowierska E, Salmi J, Mulder H, Halse J, Sawicki AZ
Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis.
N Engl J Med 344: 1434- 1441, 2001
37. Obermayer-Pietsch B, Nickelsen T, Barker C, Hadji P, Farrerons J, Audran M, Boonen S, Anastasilakis A, McCloskey E
Response of BMD to 24 months of Teriparatide (rhPTH 1-34) in patients with and without prior antiresorptive treatment: final results from the EUROFORS Study.
J Bone Miner Res 21: 43, 2006

38. Pacifici R, Brown C, Puschek E, Friedrich E, Slatopolsky E, DM, Mc Cracken R, Avioli LV
Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokinerelease from human blood mononuclear cells.
Proc Natl Acad Sci USA 88: 5134– 5138, 1991
39. Pepler WW; Mazess RB
Total bone mineral and lean body mass by dual-photon absorptionmetry.
I. Theory and measurement procedure.
Clacif Tissue Int 33; 353- 359, 1981
40. Porras AG, Holland SD, Gertz BJ
Pharmacokinetics of alendronate
Clin Pharmacokinet 36: 315- 328, 1999
41. Price PA, Nishimoto SK
Radioimmunassey for the vitamin K-dependent protein of bone and its discovery in plasma.
Proc Natl Acad Sci USA 77: 2234- 2238, 1980
42. Pschyrembel W
Klinisches Wörterbuch
257., neu bearb. Auflage, Wörterbuchredaktion des Verlages unter der Leitung von Hildebrandt H.
Berlin; New York de Gruyter 1994
43. Ravn P, Clemmesen B, Chistiansen C
Biochemical markers can predict the response in bone mass during alendronate treatment in early postmenopausal women.
Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group
Bone 24: 237- 244, 1999

44. Ravn P, Hosking D, Thompson D, Cizza G, Wasnich RD, McClung M, Yates AJ, Bjarnason NH, Christiansen C
Monitoring of alendronate treatment and prediction to effect on bone mass by biochemical markers in the early postmenopausal intervention cohort study.
J Clin Endocrinol Metab 84: 2363- 2368, 1999
45. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OLM, Courpron P, Edouard C, Klenerman L, Neer RM, Renier JC, Slovik D, Vismans JFJE, Potts JT
Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: A multicentre trial.
Br Med J 280: 1340- 1344, 1980
46. Riggs BL, Tsai KS, Mann KG
Effect of acute increase in bone matrix degeneration on circulating levels of bone-GLA protein.
J Bone Min Res 1: 539, 1986
47. Rodan GA, Martin TJ
Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption: a hypothesis.
Calcif Tissue Int 33: 349- 351, 1981
48. Roe EB, Sanchez SD, del Puerto GA, Pierini E, Bachetti P, Cann CE, Arnaud CD
Parathyroid hormone 1-34 [hPTH(1-34)] and estrogen produce dramatic bone density increases in postmenopausal osteoporosis - Results from a placebo-controlled randomized trial.
J Bone Miner Res 14(Suppl 1): 137, 1999
49. Sato M, Westmore M, Clendenon J, Smith S, Hannum B, Zeng GQ, Brommage R, Turner CH
Three-dimensional modeling of the effects of parathyroid hormone on bone distribution in lumbar vertebrae of ovariectomized cynomolgus macaques.
Osteoporos Int 11:871- 880, 2000

50. Schlemmer A, Hassager C, Delmas PD, Christiansen C
Urinary excretion of pyridinium cross-links in healthy women; the long-term effects of menopause and oestrogen/progesterone therapy.
Clin Endocrinol 40: 777- 782, 1994
51. Schmidt- Gayk H, Thomas L
Mineralhaushalt und Nebenschilddrüse
Labor und Diagnose
4. Auflage: 342- 382; 1992
Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg
52. Seibel MJ, Baylink DJ, Farley JR, Epstein S, Yamauchi M, Eastell R,
Pols HAP, Raisz LG, Gundberg CM
Basic science and clinical utility of biochemical markers of bone turnover- a congress report.
Exp Clin Endocrinol Diabetes 105 : 125- 133, 1997
53. Seibel MJ, Woitge H, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G, Duncan A, Nicol P,
Ziegler R, Robins SP
Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen in population-based screening for overt vertebral osteoporosis: Results of a pilot study.
J Bone Miner Res 9: 1433- 1440, 1994
54. Seibel MJ, Zipf A, Ziegler R
Pyridinium cross-links in urine.
Dtsch Med Wochenschr 119: 923- 929, 1994
55. Selye H
On the stimulation of new bone formation with parathyroid extract and irradiated ergosterol.
Endocrinol 16: 547- 558, 1932
56. Statistisches Bundesamt Bundesrepublik Deutschland
Gesundheitsbericht für Deutschland 1998

57. Stracke H, Schulz A, Weber U, Ullmann J, Schatz H
Osteocalcin and bone histology in osteoporosis.
Klien Wochenschr 65: 1095- 1100, 1987
58. Thomas L
Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die
medizinische Diagnostik
5. Erweiterte Auflage. TH-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main, 2000
59. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ,
Wasnich RD, Bone HG, Santora AC, Wu M, Desai R, Ross PD
Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal
osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group.
J Clin Endocrinol Metab 85: 3109- 3115, 2000
60. Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC
Skeletal effects of estrogen
Endocr Rev 15: 275– 300, 1994
61. Van Straalen JP, Sanders E., Prummel MF, Sanders GTB
Bone-alkaline phosphatase as indicator of bone formation.
Clin Chem Acta 201: 27, 1991
62. Welsch U
Lehrbuch Histologie
1. Auflage: 384-385, 2001
Urban und Fischer
63. WHO
Assesment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal
osteoporosis. Report of a WHO Study Group.
World Health Organisation Technical Report Series 843: 1– 129, 1994

64. Yoon K, Golub E, Rodan GA
Alkaline phosphatase cDNA transfected cells promote calcium and
phosphorus deposition.
Connect Tissue Res 22: 17- 25, 1989

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. R. G. Bretzel, Leiter der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH - Standort Gießen, danke ich für die Ermöglichung der vorliegenden Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H. Stracke für die Überlassung des Themas, das in mich gesetzte Vertrauen und die intensive Betreuung während der Entstehung dieser Dissertation. Auch für die Ermöglichung und die Erfahrung einer Poster- Präsentation auf dem Osteologie- Kongress 2007 in Wien möchte ich mich bedanken.

Danken möchte ich ebenfalls Frau Dr. oec. troph A. Liebchen für die Einarbeitung in die Thematik und die Unterstützung während der schwierigen Anfangsphase.

Ein herzlicher Dank geht an Frau N. Fraek für die Hilfe bei der Ausarbeitung des Posters für den Osteologie- Kongress 2007 in Wien und den Endokrinologie- Kongress 2007 in Salzburg.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei Frau postgrad. Biometrikerin M. Mann für die gute Zusammenarbeit und die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Meinen Eltern und meiner Familie sowie meiner Freundin danke ich ganz herzlich für die Ermutigung und Unterstützung während der Dissertation.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**

Veröffentlichungen aus dieser Arbeit:

Knabe A, Liebchen A, Mann M, Bretzel RG, Stracke H
Veränderung der Knochendichte unter Therapie mit Parathormon
Osteologie 16(Suppl 1): 82, 2007

Stracke H, Knabe A, Liebchen A, Bretzel RG
Changes in bone density under treatment with parathyroid hormone
Exp Clin Endocrinol Diabetes 115: 90, 2007

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig- Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.