

Zoledronsäure in der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Stefanie Wamsler aus Mutlangen

Gießen 2011

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. med. H. Stracke

Gutachter: Prof. Dr. med. M. Rickert

Tag der Disputation: 13.10.2011

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
2 Grundlagen der Osteoporose.....	3
2.1 Krankheitskomplex Osteoporose	3
2.1.1 Definition	3
2.1.2 Klassifikation.....	4
2.1.3 Epidemiologie	5
2.2 Pathogenese der Primären Osteoporose	6
2.3 Klinisches Bild	9
2.4 Diagnose	10
2.4.1 Kriterien für eine Osteoporosediagnostik	10
2.4.2 Anamnese	11
2.4.3 Klinische Untersuchung	11
2.4.4 Apparative Diagnostik.....	12
2.4.5 Laborkontrolle	13
2.5 Therapie	14
2.5.1 Basismaßnahmen.....	15
2.5.2 Schmerztherapie	15
2.5.3 Medikamentöse Therapie	15
3 Bisphosphonate.....	17
3.1 Struktur und Chemische Eigenschaften der Bisphosphonate.....	17
3.2 Pharmakodynamik	17
3.2.1 Pharmakokinetik	19
3.2.2 Struktur-Wirkungsbeziehung.....	19

3.3	Zoledronat	20
3.3.1	Strukturelle Besonderheit.....	21
3.3.2	Pharmakokinetisches Profil.....	21
3.3.3	Wirksamkeit.....	21
3.3.4	Verträglichkeit und Sicherheit	22
4	Fragestellung	24
5	Material und Methoden	26
5.1	Studiendesign	26
5.1.1	Einschlusskriterien.....	27
5.1.2	Ausschlusskriterien.....	27
5.2	Endpunkte	28
5.3	Die Testsubstanz Aclasta™	28
5.4	Studieninstrumente.....	29
5.4.1	Standard – Röntgenbild in 2 Ebenen	29
5.4.2	Knochendichtemessung.....	29
5.4.3	Visuelle Analogskala.....	32
5.4.4	Laborparameter	32
5.4.5	Statistische Methoden	33
6	Ergebnisse.....	35
6.1	Beschreibung des Teilnehmerkollektivs	35
6.2	Anzahl der Frakturen an Wirbelkörper und Hüfte vor und nach Therapie37	
6.2.1	Wirbelkörperfrakturen	38
6.2.2	Hüftfrakturen.....	40
6.3	Betrachtung der Knochendichte.....	41
6.3.1	Veränderung der Knochendichte (L2-L4)	41
6.3.2	Veränderung der Knochendichte am Gesamt-Neck.....	44
6.4	Betrachtung der Schmerzsymptomatik	46

6.5	Betrachtung der biochemischen Laborparameter	48
7	Diskussion.....	49
7.1	Studiendesign	50
7.2	Primärer Endpunkt: Neue Frakturen	51
7.3	Sekundärer Endpunkt: Knochendichte.....	55
7.4	Sekundärer Endpunkt: Schmerzreduktion.....	57
7.5	Schlussfolgerung	59
8	Zusammenfassung	61
9	Summary	63
	Literaturverzeichnis	i
	Anhang	xi

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenetische Faktoren der Osteoporose	6
Abbildung 2: Pyrophosphat und Bisphosphonat (107)	17
Abbildung 3: Wirkung der Stickstoffhaltigen Bisphosphonate auf den Mevalonatstoffwechsel (modifiziert nach (49))	18
Abbildung 4: Strukturelle Besonderheiten einzelner Bisphosphonate (6)	20
Abbildung 5: Molekülstruktur von Zoledronat (58).....	20
Abbildung 6: Beispiel einer DXA-Untersuchung des Uniklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen: Messung der Knochendichte an LWS mit nachweisbarer Osteoporose	31
Abbildung 7: Beispiel einer DXA-Untersuchung des Uniklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen: Messung der Knochendichte an der Hüfte mit nachweisbarer Osteoporose sowohl auf der linken, als auch auf der rechten Seite	31
Abbildung 8: Visuelle Analogskala	32
Abbildung 9: Absolute Anzahl der Patientinnen in den jeweiligen Altersklassen	37
Abbildung 10: Prozentuale Aufteilung der Patientinnen mit bzw. ohne Wirbelkörperfrakturen vor Studienbeginn	38
Abbildung 11: Absolute Anzahl an Wirbelkörperfrakturen zu Studienbeginn.....	39
Abbildung 12: : Prozentuale Verteilung der Patientinnen mit bzw. ohne Hüftfrakturen vor Studienbeginn.....	40
Abbildung 13: Messwerte der Knochendichte (T-Wert) L2-L4 im gesamten Patientenkollektiv vor Therapiebeginn	41
Abbildung 14: Median der Knochendichte (T-Wert) L2-L4 für das gesamte Patientenkollektiv vor und nach Therapie.....	42
Abbildung 15: Lageparameter der Knochendichte (T-Wert) L2-L4 für das gesamte Patientenkollektiv vor und nach Therapie.....	43
Abbildung 16: Knochendichte (T-Wert) L2-L4 für jede einzelne Patientin (n=14) vor und nach Therapie	43

Abbildung 17: Messwerte der Knochendichte (T-Werte) Neck im gesamten Patientenkollektiv vor Therapiebeginn	44
Abbildung 18: Median der Knochendichte (T-Wert) am Neck für das gesamte Patientenkollektiv vor und nach Therapie.....	45
Abbildung 19: Lageparameter der Knochendichte (T-Wert) Neck für das gesamte Patientenkollektiv vor und nach Therapie.....	45
Abbildung 20: Knochendichte (T-Wert) Neck für jede einzelne Patientin (n=23) vor und nach Therapie.....	46
Abbildung 21: Subjektives Schmerzempfinden der Patientinnen (n=25) vor und nach Therapie	47
Abbildung 22: Absolute Anzahl an Patientinnen für die jeweilige Verbesserung des Schmerzempfindens unter Therapie mit Aclasta™	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Osteoporose	4
Tabelle 2: Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen.....	9
Tabelle 3: Empfehlung für die Durchführung einer Basisdiagnostik (modifiziert nach DVO-Leitlinien 2006).....	11
Tabelle 4: Basislabor (modifiziert nach DVO-Leitlinien Osteoporose 2009)	14
Tabelle 5: Verschiedene Substanzen zur medikamentösen Osteoporosetherapie.....	16
Tabelle 6: Gründe der Studienteilnehmerinnen für den Therapiewechsel zu Zoledronat	35
Tabelle 7: Ausscheidungsgründe der Studienteilnehmerinnen	35
Tabelle 8: Ausgangswerte des T-Scores in SD an Lendenwirbelsäule und Neck.....	36
Tabelle 9: Kreuztabelle Wirbelkörperfrakturen	39
Tabelle 10: Kreuztabelle Hüftfrakturen	40
Tabelle 11: Kreuztabelle Schmerzempfinden	47

Abkürzungsverzeichnis

a.p.	anterior-posterior
AP	Alkalische Phosphatase
ATP	Adenosintriphosphat
BMD	engl. Bone Mineral Density
BMI	Body Mass Index
BMU	Bone Multicellular Unit
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
Ca	Calcium
C-Atom	Kohlenstoffatom
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktive Protein
DVO	Dachverband Osteologie
DXA	engl. Dual-X-Ray Absorptiometrie
e.V	eingeschriebener Verein
FPP	Farnesylpyrophosphat
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
G-Protein	Guaninnucleotid-bindendes Protein
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
HORIZON	Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly
HORIZON-PFT	Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial
HORIZON-RFT	Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Recurrent Fracture Trial
IE	Internationale Einheiten
iv	intravenös
L2 - L4	Lendenwirbelkörper 2 bis Lendenwirbelkörper 4
L5	Lendenwirbelkörper 5
LH	Luteinisierendes Hormon
LWS	Lendenwirbelsäule
mg	Milligramm
mGy	Milligray

min	Minuten
Mio.	Millionen
ml/min	Milliliter pro Minute
mmol/L	Millimol pro Liter
Mrd.	Milliarden
mU/L	Milliunits pro Liter
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
NSAR	nichtsteroidalen Antiphlogistika
PICP	C-terminale Propeptide of Type I Collagen
Prof.	Professor
PTH	Parathormon
QTC	Quantitative Computertomographie
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for the Social Science, SPSS INC., Chicago, Illinois, USA
Th12	Brustwirbelkörper 12
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon

1 Einleitung

Die Knochenerkrankung Osteoporose ist ein weltweites Problem, welches sowohl gesundheitliche, sozialpolitische als auch finanzielle Folgen mit sich bringt.

Während das Anfangsstadium der Osteoporose meist noch asymptomatisch verläuft, erhält die Erkrankung mit den ersten Frakturen ihre klinische Relevanz. Die Folgen der osteoporose-typischen Frakturen an Wirbelkörper, proximalem Femur und distalem Radius und den damit einhergehenden Komplikationen sind neben starken Schmerzen, die Bettlägerigkeit und eine Einschränkung der Mobilität, was zu einem Verlust an Lebensqualität, Unabhängigkeit und Eigenständigkeit führt.

Im Jahre 2003 wurden in Deutschland 7,8 Millionen Betroffene, davon 6,5 Millionen Frauen gezählt. Damit gehört die Erkrankung der Osteoporose zu den häufigsten chronischen Erkrankungen des älter werdenden Menschen. Etwa 4,3% der an Osteoporose Erkrankten erleiden eine klinische Fraktur. Die durch die Erkrankung anfallenden Kosten führen allein in Deutschland zu einer finanziellen Belastung von geschätzten 5,4 Milliarden Euro pro Jahr. Auf Grund des demographischen Wandels werden die Anzahl der Betroffenen und somit auch die Kosten weiter steigen (61, 105).

Daraus folgt, dass die Prävention, Diagnostik und Therapie der Osteoporose große Bedeutung haben müssen. Obwohl man in den letzten Jahren Fortschritte in der Behandlungsstrategie und Entwicklung neuer Medikamente verzeichnen konnte, werden nur ein geringer Anteil an Patientinnen leitliniengerecht therapiert (8, 61). Um diesen Missstand zu verbessern ist es wichtig, die Patienten selbst bezüglich der Erkrankung zu sensibilisieren, das Wissen der Ärzte in Bezug auf die Identifizierung von Risikopatienten und Behandlungsindikationen zu schulen und die Verträglichkeit, Sicherheit und Effektivität der medikamentösen Therapie zu optimieren.

Die Therapie der Osteoporose mit stickstoffhaltigen Bisphosphonaten der neueren Generation stellt derzeit den Goldstandard dar. Mit den oral verabreichten Präparaten sind Medikamente auf dem Markt, welche den Anforderungen einer evidenzbasierten Therapie entsprechen. Ihre Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion des Frakturrisikos, Verbesserung der Lebensqualität und Senkung der Kosten wurde in mehreren Studien bewiesen (17, 60). Dennoch lässt sich, auf Grund des strikten Einnahmeschemas, der häufig auftretenden Nebenwirkungen und der hohen Einnahmefrequenz, nicht von einer optimalen Therapie sprechen: Viele Patienten nehmen ihre Medikamente nur unregelmäßig ein und brechen ihre Therapie vorzeitig ab. Als Folge dieser mangelnden Compliance und verminderten Persistenz, wird das klinische Benefit

der medikamentösen Osteoporosetherapie nicht erreicht (64, 91, 92, 108). Weiterhin sind orale Bisphosphonate bei Patienten mit Immobilität, einer Erkrankung des Ösophagus, Resorptionsstörungen und anderen gastrointestinalen Erkrankungen kontraindiziert (36).

Ein Fortschritt stellt somit ein einmal jährlich und intravenös applizierbares Bisphosphonat, wie zum Beispiel die Zoledronsäure, auch Zoledronat genannt, dar. Zoledronat erreicht mit seinem stickstoffhaltigen Imidazolring bisher die höchste Wirkpotenz unter den Bisphosphonaten. Auf Grund der intravenösen Applikation kommt es zu einer 100% Bioverfügbarkeit und zu einem raschen Anstieg des Wirkspiegels im Blut. Am Knochen entwickelt Zoledronat auf Grund seiner chemischen Struktur eine hohe Affinität, wodurch sich eine lange Präsenz am bzw. im Knochen erklären lässt (38).

Die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose mit Zoledronat 5 mg erfolgt einmal pro Jahr in einer 15-minütigen Kurzinfusion über die Vene. Dadurch wird die Einnahmemodalität vereinfacht und die Behandlung auch für Patienten mit physischen Einschränkungen und Beschwerden des oberen Gastrointestinaltraktes zugänglich gemacht (24). Die dabei auftretenden Nebenwirkungen entsprechen denen oraler Bisphosphonate. Innerhalb der ersten Stunden nach Medikamentenapplikation können zusätzlich Symptome einer „Akuten-Phase-Reaktion“ auftreten, die sich jedoch mit nichtsteroidalen Antiphlogistika behandeln lassen. Die Wirksamkeit von Zoledronat wurde bereits in der HORIZON-Zulassungsstudie 2007 von den Arbeitsgruppen um Black und Lyles beschrieben (12, 76).

Vor diesem Hintergrund war das Ziel der vorliegenden Arbeit, den klinischen Verlauf der Osteoporose unter Therapie mit Zoledronat zu beobachten. Das Patientenkollektiv setzte sich dabei zusammen aus postmenopausalen Osteoporosepatienten mit primären gastrointestinalen Beschwerden und postmenopausalen Osteoporosepatienten, welche unter bisheriger Therapie eine Progredienz der Erkrankung oder starke Nebenwirkungen aufzeigten. Die Evidenz der Therapie wurde an Hand neu aufgetretener Frakturen, Änderung der Knochendichte und Besserung der Schmerzsymptomatik bestimmt.

2 Grundlagen der Osteoporose

2.1 Krankheitskomplex Osteoporose

2.1.1 Definition

In den vom Dachverband Osteologie e.V. herausgegebenen Leitlinien 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen wird die Erkrankung Osteoporose folgendermaßen definiert:

„Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes charakterisiert ist, mit einem konsekutiven Anstieg der Knochenfragilität und der Neigung zu Frakturen(36).“

Um die praktische Diagnose zu erleichtern, erstellte die WHO 1994 weitere Kriterien, an Hand denen eine Einteilung der Osteoporose in vier Stadien vorgenommen werden kann. Grundlage dabei ist die Dual-Röntgen Absorptiometrie (DXA) mit Hilfe derer man die Knochendichte (BMD) an der Lendenwirbelsäule und dem proximalen Femur quantitativ bestimmen kann.

Die Messung wird in Standardabweichungen (SD) vom Mittelwert der Knochendichte gesunder, junger Erwachsener angegeben und als T-Score bezeichnet. Nach dieser Definition liegt eine Osteoporose vor, wenn der T-Wert $< -2,5$ SD misst. Werte zwischen -1 bis $-2,5$ SD entsprechen einer Osteopenie und Werte > -1 SD werden als „normal“ bezeichnet. Treten zusätzlich zu den verminderten BMD-Werten noch Frakturen auf, so spricht man auch von einer manifesten Osteoporose. Diese Einteilung der Osteoporose nach Schweregraden wurde vom Minne 1995 insofern erweitert, dass er zusätzlich zur Knochendichtemessung das klinische Bild mit einbezog (3).

Schweregrad	Stadien nach Minne	
Osteopenie	Grad 0	Knochendichte T-Score – 1,5 bis – 2,5 SD Keine Frakturen
Präklinische Osteoporose	Grad 1	Knochendichte T-Score < - 2,5 SD Keine Frakturen
Manifeste, schwere Osteoporose	Grad 2	Knochendichte T-Score < - 2,5 SD 1 – 4 Wirbelkörperfrakturen
	Grad 3	Knochendichte T-Score < - 2,5 SD > 4 Wirbelkörper- und periphere Frakturen

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Osteoporose

2.1.2 Klassifikation

Eine Klassifikation der Osteoporose ist nach unterschiedlichen Gesichtspunkten möglich. Die gängigste Differenzierung findet dabei an Hand der Ätiologie statt. Danach unterscheidet man eine primäre von einer sekundären Osteoporose. Während bei der primären Form die Ursache der Osteoporose unklar ist, lässt sich der sekundären Osteoporose eine Grunderkrankung zuordnen. Die primäre Osteoporose macht mit 95% den größeren Anteil an diesem Krankheitsbild aus.

Sie lässt sich lebensaltersbezogen weiter unterteilen:

- Primäre idiopathische Osteoporose
- Typ-I-Osteoporose (postmenopausale Osteoporose)
- Typ-II-Osteoporose (senile Osteoporose)

An einer primär idiopathischen Osteoporose erkranken Jugendliche und junge Erwachsene. Als Ursache wird ein genetischer Defekt der Knochenmatrix oder eine Vitamin-D-Rezeptormutation in Erwägung gezogen.

Die Typ-I-Osteoporose ist die häufigste Form und tritt zwischen dem 51. und 75. Lebensjahr auf. Hauptsächlich betroffen sind postmenopausale Frauen, deren Östrogenabfall im Zusammenhang mit weiteren Risikofaktoren als Ursache gesehen wird. In ihrem Verlauf kommt es

zu einem überdurchschnittlich raschen Verlust des spongiösen Knochens und es treten Frakturen im Bereich der Wirbelkörper auf (100).

Von der Typ-II-Osteoporose sind sowohl Männer als auch Frauen betroffen. Hauptursache ist der Alterungsprozess, welcher kombiniert mit Immobilität, Vitamin-D-Mangel und einem sekundären Hyperparathyreoidismus zu einer Zunahme der Osteoklastentätigkeit führt. Diese Form ist dadurch gekennzeichnet, dass überwiegend der kompakte Anteil des Knochens betroffen ist und entweder Frakturen im Bereich des proximalen Femurs, der Wirbelsäule oder an beiden Stellen auftreten (100).

Auf Grund der Erkenntnis, dass die Osteoporose ein multifaktorielles Geschehen mit mehreren pathogenetischen Mechanismen darstellt, ist diese Form der Einteilung jedoch überholt (94).

2.1.3 Epidemiologie

Die weltweite Rolle der Osteoporose wird dadurch ersichtlich, dass über 200 Mio. Menschen an dieser Krankheit leiden. Rund ein Drittel aller Frauen in den USA und Europa sind während ihres Lebens davon betroffen und 40% von Ihnen werden mindestens eine osteoporoseassoziierte Fraktur erleiden (28, 81). Allein in Deutschland gab es 2003 etwa 7,8 Mio. von Osteoporose betroffene Menschen. Die Tendenz ist auf Grund des demographischen Wandels weiter steigend (61).

Die Prävalenz der Osteoporose nach der WHO-Definition ($BMD < 2,5 \text{ SD}$) liegt für Frauen im Alter von 50 - 64 Jahren bei etwa 23,3% und steigt exponentiell mit dem Lebensalter an, so dass im Alter von 75 Jahren die Prävalenz bereits 59,2 beträgt (61).

Als Folge der Osteoporose kam es 2003 in Deutschland zu rund 333 000 Frakturen pro Jahr. Während der Erkrankung erlitten demnach 4,3% aller Betroffenen mindestens eine klinische Fraktur. Hüftfrakturen traten dabei häufiger auf, als Wirbelkörperfrakturen. Vor allem Hüftfrakturen führen zu einer starken Beeinträchtigung und gehen mit Schmerzen, funktionellen Einschränkungen, dauerhafter Pflegebedürftigkeit – und daraus resultierend – einem Verlust der Lebensqualität einher. Die Gefahr für Folgefrakturen ist besonders in den ersten Jahren erhöht. Im Gesamten führt dies zu einer gesteigerten Mortalitätsrate von bis zu 20% (33, 61).

Durch diese Erkrankung entsteht neben der individuellen Beeinträchtigung auch ein sozioökonomisches Problem. Nicht ohne Grund zählt die WHO die Osteoporose zu den zehn öko-

nomisch bedeutsamsten Erkrankungen unserer Zeit. 2003 beliefen sich in Deutschland die totalen Kosten auf 5,4 Mrd. Euro (61).

Trotz zunehmender Erkrankungsprävalenz sinkt die Behandlungsprävalenz. In Deutschland wurde nur bei 22% der Patienten eine adäquate Osteoporosetherapie durchgeführt (61).

2.2 Pathogenese der Primären Osteoporose

Die Erkrankung Osteoporose ist gekennzeichnet durch eine Verminderung der Knochenmasse bei regelrechter Mineralisation sowie durch eine Verschlechterung der Mikroarchitektur.

Dieser Verlust an Knochenmasse entsteht durch den normalen, altersabhängigen Knochenumbau sowie durch zusätzliche intrinsische und extrinsische Faktoren. Somit stellt der Pathomechanismus der Erkrankung Osteoporose das Zusammenspiel mehrerer Faktoren dar (47). Die Folgen sind eine erhöhte Brüchigkeit der Knochen und damit einhergehend der Anstieg des Frakturrisikos.

Folgende, in Abbildung 1 dargestellte Determinanten spielen bei der Pathogenese eine wichtige Rolle:

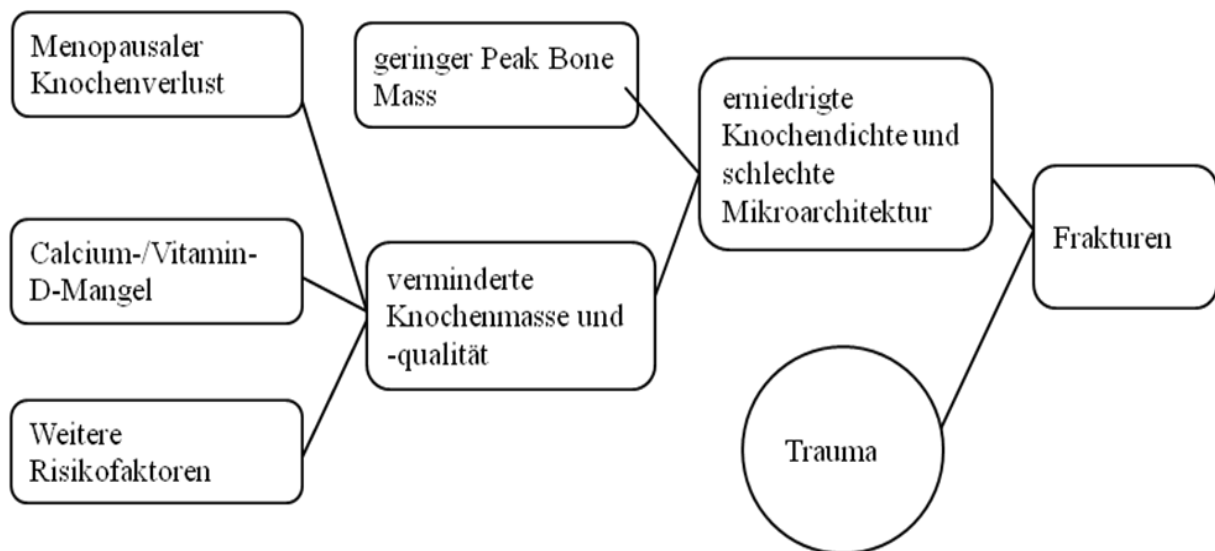


Abbildung 1: Pathogenetische Faktoren der Osteoporose

Man geht davon aus, dass die Erkrankung der Osteoporose hauptsächlich durch einen erhöhten Knochenabbau bestimmt wird. Die Folge davon ist zunächst eine vorübergehende Reduktion der Knochenmasse, welche unter physiologischen Umständen durch einen gesteigerten Knochenaufbau ausgeglichen wird. Kommt es jedoch zu einer Reduktion tragender, trabekulärer Strukturen, so führt diese Kontinuitätsunterbrechung zu einem Verlust der strukturellen

Leitschiene für den osteoblastären Wiederaufbau. Diese vermehrte Perforation zerstört die Integrität der mikroarchitekturellen Struktur und steigert, auf Grund der Schwächung der mechanischen Kompetenz, das Frakturrisiko (52, 82, 93).

Man unterscheidet bei der Osteoporose zwischen dem Begriff „high turnover“, welcher Patienten mit erhöhtem Knochenabbau beschreibt, und dem Begriff „low turnover“, welcher für Patienten mit einem gestörten Knochenaufbau steht. Man weiß heute, dass es innerhalb des Krankheitsverlaufes zu einem Wechsel des vorherrschenden Pathomechanismus kommen kann.

Im folgenden Abschnitt werden einzelne Determinanten und Risikofaktoren, welche für die multifaktorielle Erkrankung der primären Osteoporose eine besondere Rolle spielen, genauer dargestellt:

Calcium/ Vitamin D-Mangel

Die Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase erfolgt über das Zusammenspiel von Calcium, Vitamin D und Parathormon (PTH):

Bei alten Menschen, geringer Sonnenexposition und bei Patienten mit mangelhafter Ernährung oder Malabsorption kommt es zu einer verminderten Konzentration von Vitamin D. Daraus resultiert eine eingeschränkte intestinale Calciumaufnahme mit einer verringerten Calciumkonzentration im Serum. Diese findet sich auch bei mangelnder Calciumzufuhr über die Nahrung.

Als Folge entwickelt sich ein kompensatorischer, sekundärer Hyperparathyreoidismus, welcher für eine gesteigerte Mobilisation von Calcium aus dem Knochen verantwortlich ist. Obwohl dieser Mechanismus kurzfristig eine physiologische Maßnahme für die Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase ist, hat ihr Langzeiteffekt nachteilige Auswirkung: Der Abbau von kortikalem Knochen führt zu gehäuft Frakturen am Schenkelhals, am Becken und am Radius (26, 47, 94).

Unabhängig der Vitamin D-Wirkung auf die Knochenmasse, konnte in neueren Studien ein positiver Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel im Blut und einer Verminderung der Sturzhäufigkeit nachgewiesen werden (10, 11).

Menopausaler Knochenverlust

Der menopausale Verlust an Östrogenen ist für einen gesteigerten Knochenabbau verantwortlich, dessen Maximum 10 – 15 Jahre nach Beginn der Menopause eintritt.

Dieser Östrogenverlust hat drei wichtige Effekte auf den Knochenstoffwechsel:

Postmenopausal findet eine gesteigerte Bildung und Reifung von Osteoklasten statt. Durch den Wegfall der östrogeninduzierten Apoptose von Osteoklasten wird eine zusätzliche Erhöhung der Osteoklasten-Anzahl und Osteoklasten-Aktivität gefördert. Dies führt zu einer Dysbalance zwischen den knochenaufbauenden Osteoblasten und den knochenabbauenden Osteoklasten. Folge davon ist eine Ausdünnung der Spongiosa, welche letztendlich zu einer mechanischen Instabilität und einer erhöhten Frakturneigung führt. Solche Patienten erleiden vorzugsweise Frakturen der Wirbelkörper (9, 47, 50, 94).

Weiterhin besitzen Östrogene einen muskelaufbauenden Effekt. Auf Grund des postmenopausalen Östrogenverlustes geht die Muskelaktivität und somit auch der belastungsabhängige Knochenaufbau zurück und führt zu einer zusätzlichen Knocheninstabilität (9, 47, 50, 94).

Hinzu kommt, dass die hormonelle Umstellung eine vermehrte Calciumfreisetzung aus dem Knochen bewirkt, wodurch konsekutiv die Konzentration an Parathormon sinkt. Gleichzeitig ist die Bildung von aktiviertem Vitamin D in der Niere reduziert und führt zu einem Rückgang der intestinalen Calciumresorption. Das Ergebnis ist eine negative Calciumbilanz, welche über die Entstehung eines sekundären Hyperparathyreoidismus, den Knochenabbau zusätzlich fördert (9, 47, 50, 94).

Letztendlich steigt mit dem postmenopausalen Östrogenverlust das FSH an, welches ebenfalls für eine gesteigerte Osteoklastenbildung und -funktion verantwortlich ist (111).

Weitere Risikofaktoren

Risikofaktoren, welche die Entstehung einer postmenopausalen Osteoporose begünstigen, haben entweder negative Auswirkungen auf die Knochenmasse, erhöhen unabhängig davon das Frakturrisiko oder gehen mit einer vermehrten Sturzgefahr einher. Zusammen ergeben sie das Gesamtfrakturrisiko, welches die entscheidende klinische Größe darstellt. Die dafür verantwortlichen Ursachen lassen sich unterteilen in beeinflussbare und nicht-beeinflussbare Faktoren. Dies hat vor allem für die Reduzierung und Vermeidung von Risikofaktoren als therapeutische Basismaßnahme Relevanz (1, 34, 36, 68).

Ein Überblick über die wichtigsten Risikofaktoren gibt folgende Tabelle 2:

Verringerung der Knochendichte	Erhöhung des Frakturrisikos
Immobilität	Alter
Untergewicht (BMI < 20kg/m ²)	Weibliches Geschlecht
Steigerung der Sturzgefahr	Prävalente Wirbelkörperfrakturen
Geringe Muskelkraft	Nichtvertebrale Frakturen
Mangelnde Koordination	Proximale Femurfraktur bei Vater/Mutter
Eingeschränktes Sehvermögen	Multiple intrinsische Stürze
Sturzbegünstigende Medikamente	Nikotinkonsum
Schlechter Gesundheitszustand	Calcium-/Vitamin-D-Mangel
Mangel an Vitamin D	Erhöhte Homocysteinwerte
Angst vor dem Fallen	Erhöhte Entzündungswerte

Tabelle 2: Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen

2.3 Klinisches Bild

Der Verlust an Knochenmasse und die Veränderung der Knochenarchitektur allein verursachen noch keine klinischen Symptome. Erst die sekundär auftretenden Frakturen an Wirbelkörper, Schenkelhals oder auch in der Peripherie und die damit einhergehenden Komplikationen wie Schmerzen, Immobilität und Krankenhausaufenthalte, machen das Krankheitsgefühl aus und führen zu einer Einschränkung der Lebensqualität (20, 36).

Dabei ist das klinische Bild vielfältig:

Im Bereich der Wirbelsäule treten häufig Sinterungsfrakturen auf, welche vorwiegend den ventralen Anteil der Wirbelkörper betreffen. Hauptsymptom dieser Frakturen ist das Auftreten von akuten Schmerzen, welche in allen drei Qualitäten, der Schmerzstärke, der Schmerzdauer und der pharmakologischen Beeinflussbarkeit, andere Erkrankungen, wie zum Beispiel den Herzinfarkt übertreffen (83). Die Höhenminderung und die Deckplatteneinbrüche der Wirbelkörper können sich in Form von Klopfschmerzen über der Wirbelsäule, einer Abnahme der Körpergröße, einer Verringerung des Rippen-Becken-Abstandes und einer Kyphosierung der Wirbelsäule äußern. Der Brustkorb wird möglicherweise eingeschränkt und die Patienten berichten von Beschwerden bei der Atmung oder des Gastrointestinaltraktes (36). Auch das

Selbstwertgefühl der Betroffenen leidet darunter. Die Folgen von Wirbelkörperfrakturen sind die Chronifizierung der Schmerzen und damit einhergehend eine Einschränkung der Aktivität und Belastbarkeit im Alltag sowie der körperlichen und sozialen Leistungsfähigkeit. Zahlreiche Studien belegen die Korrelation von Wirbelkörperfrakturen und einer Abnahme der Lebensqualität (36, 46, 69, 83).

Hüftgelenksnahe Frakturen zeichnen sich dadurch aus, dass sie häufig primär operativ versorgt werden müssen. Dies führt zu Krankenhaustagen und Immobilität – in den seltensten Fällen gehen sie mit einer vollständigen Genesung einher. Da meist ältere, multimorbide Menschen betroffen sind, mündet die zunächst temporäre Einschränkung der Funktionalität in ein dauerhaftes Angewiesen sein auf Gehhilfen, bis hin zur vollständigen Versorgungspflichtigkeit. Daneben sorgen chronische Schmerzen für eine Verringerung der Mobilität, alltäglichen Aktivität und Lebensqualität (15, 36, 83, 87).

Zusammen ergibt dies eine erhöhte Gefahr für Folgefrakturen und einen Anstieg der Mortalitätsrate, vor allem in den ersten sechs Monaten nach der Primärfraktur (43).

2.4 Diagnose

Während früher das Vorliegen einer Knochendichte mit einem T-Wert von $-2,5$ SD oder kleiner als messtechnisches Kriterium für die Diagnose einer Osteoporose verwendet wurde, kam es mit der Aktualisierung der DVO-Leitlinien 2006 zu einem Paradigmenwechsel der Betrachtungsweise: Neben der Messung einer niedrigen Knochendichte fließen nun auch weitere Faktoren, wie zum Beispiel das Alter oder das Geschlecht des Patienten mit in die Diagnosestellung ein.

2.4.1 Kriterien für eine Osteoporosediagnostik

Die Entscheidung für eine Osteoporosediagnostik wird auf Grund des klinischen Risikoprofils eines jeden Patienten gefällt. Ausschlaggebend ist dabei das Alter, das Geschlecht, das Vorhandensein osteoporosetypischer Wirbelkörperfrakturen, sowie das Auftreten von einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren: Periphere Frakturen nach Bagateltrauma, positive Familienanamnese für hüftgelenksnahe Frakturen, Immobilität, Nikotinkonsum, multiple Stürze, Untergewicht (36).

Folgende Tabelle 3 fasst die Empfehlungen des DVO für die Durchführung einer Osteoporosediagnostik zusammen:

Alter (Jahre)	Risikoprofil, bei dem eine Basisdiagnostik empfohlen wird
50 - 60	Wirbelkörperfraktur Periphere Fraktur als Einzelfallentscheidung
60 - 70	Wirbelkörperfraktur Periphere Fraktur Proximale Femurfraktur eines Elternteils Untergewicht Nikotinkonsum Multiple Stürze Immobilität
> 70	Lebensalter als Risikofaktor ausreichend

Tabelle 3: Empfehlung für die Durchführung einer Basisdiagnostik (modifiziert nach DVO-Leitlinien 2006).

2.4.2 Anamnese

Die Anamnese dient in erster Linie dem Erkennen von Erkrankungen und Lebensumständen, welche die Osteoporose begünstigen und das Frakturrisiko erhöhen. Wichtig dabei sind vor allem Risikofaktoren, welche vermindert oder beseitigt werden können. Weiterhin müssen Hinweise auf eine sekundäre Osteoporoseform erfasst werden (36).

Im Rahmen der Schmerzanamnese wird nach Dauer, Intensität, Lokalisation, Beeinflussbarkeit und Charakter gefragt. Bei akuten Schmerzen sowie bei einem chronischen Rückenleiden muss differentialdiagnostisch an neu aufgetretene Wirbelkörperfrakturen, beziehungsweise an seit längerem bestehende Wirbelkörpersinterungen gedacht werden. Gegebenenfalls ist die Einleitung einer weiterführenden Diagnostik indiziert. Die Beurteilung des Verlaufes der Schmerzsymptomatik unter medikamentöser Behandlung wird durch Anwendung einer visuellen Analogskala möglich gemacht (35).

2.4.3 Klinische Untersuchung

Zu Beginn einer jeden klinischen Untersuchung steht die Erfassung von Körpergröße und Körpergewicht. Abweichungen in der Haltung und des Bewegungsablaufes, ein Größenverlust, Hautfaltenphänomen (Tannenbaumphänomen) und Rundrücken sind relativ unspezifisch.

sche Befunde und werden erst bei einer manifesten Osteoporose mit klinisch wirksamen Wirbelkörperfrakturen zu erheben sein. Frakturen im Bereich der Wirbelsäule lassen sich eventuell durch Druck- oder Klopfschmerzen über einzelnen Wirbelkörpern lokalisieren. Für die Beurteilung des Gesamtfrakturrisikos ist die Abklärung der Sturzgefahr an Hand der Überprüfung von Kondition, Muskelkraft und Koordination mittels verschiedener Untersuchungen wie zum Beispiel dem „Timed-up & go“-Test oder dem Einbeinstand notwendig (35, 80).

2.4.4 Apparative Diagnostik

Ziel der apparativen Diagnostik ist es, die Knochendichte auf eine Erniedrigung zu überprüfen und damit die Gelegenheit zu nutzen, eine Osteoporose schon vor Auftreten der ersten Frakturen zu diagnostizieren.

Der Goldstandard, welcher weltweit für die Knochendichtemessung akzeptiert ist, wird mit Hilfe eines „Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometrie-Gerät“ (DXA-Verfahren) an Schenkelhals und Lendenwirbelsäule durchgeführt. Dieses Verfahren gibt gleichzeitig Auskunft darüber, ob nach den diagnostischen Kriterien der WHO und des DVO eine Osteoporose vorliegt und wie hoch das Frakturrisiko in Abhängigkeit vom Lebensalter und anderen Risikofaktoren ist. In bedingtem Maße ist sie auch für die Abschätzung des medikamentösen Therapieerfolges zulässig.

Laut WHO spricht man ab einem T-Wert $\leq -2,5$ SD von einer Osteoporose. Der Grenzwert für eine wirksame spezifische medikamentöse Therapie liegt bei einem T-Wert $< -2,0$ SD (36).

Bei einer DXA-Messung wird der Mineralsalzgehalt des Knochens gemessen, welcher als Korrelat für die Knochendichte verwendet wird. Das Grundprinzip der Densitometrie ist die unterschiedliche Durchlässigkeit von verkalktem Gewebe, wie zum Beispiel Knochen und Weichteilgewebe. Die vom DXA-Gerät ausgehenden Röntgenstrahlen treten mit dem Messobjekt (Wirbelkörper, Schenkelhals oder Radius) in Wechselwirkung und werden durch das Knochenhydroxylapatit abgeschwächt. An Hand der am Ende noch austretenden Röntgenenergie kann errechnet werden, wie viel Gramm verkalktes Gewebe pro Messfläche vorhanden ist. Aus der Menge an verkalktem Gewebe lässt sich auf die tatsächliche Knochenmasse schließen. Um das Ergebnis vergleichbar zu machen, wird der gemessene Wert als relative Abweichung vom durchschnittlichen Wert der Knochendichte bei einer 30-jährigen Person berechnet. Das Ausmaß dieser Abweichung wird als „T-Wert“ der Knochendichtemessung bezeichnet und in Standardabweichungen (SD) angegeben. Der T-Wert eines gesunden 30-jährigen liegt entsprechend bei 0. Niedrigere Messwerte werden mit einem Minus gekenn-

zeichnet. Die Knochendichtemessung erfolgt sowohl an der Lendenwirbelsäule (L1-L4), als auch im Bereich der Hüfte (Gesamt-Neck oder Schenkelhals).

Weitere Möglichkeiten der Knochendichtemessung bieten die Quantitative Computertomographie (QTC) und die quantitative Ultraschallsonographie.

Das konventionelle Röntgenbild dagegen verwendet man hauptsächlich zur Aufdeckung von Frakturen. Es wird unter anderem bei akuten, neu aufgetretenen, starken und anhaltenden Rückenschmerzen oder bei chronischen Rückenschmerzen unbekannter Ätiologie empfohlen.

2.4.5 Laborkontrolle

Die Osteoporose an sich führt zu keiner charakteristischen Veränderung der Laborparameter. Man benützt dennoch klinisch-chemische Methoden für differentialdiagnostische Aussagen, zur Abgrenzung sekundärer Osteoporosen und zur Kontrolle des Therapieverlaufs (41). Indiziert ist die Abnahme eines Basisprogramms an Laborparametern, wenn Frakturen nach Bagatelltraumen die Ursache für die Osteoporosedagnostik waren, die Eventualität einer sekundären Osteoporose besteht oder der T-Wert der DXA-Messung $< -2,0$ SD ist. Folgende Tabelle 4 gibt einen Überblick über die wichtigsten Basisparameter und die damit verbundenen Fragestellung:

Laborparameter	Wichtige damit verbundene Fragestellungen
Serum-Calcium	↑: Primärer Hyperparathyreoidismus, andere Ursachen einer Hypercalcämie ↓: sekundärer Hyperparathyreoidismus, Malabsorption
Serum-Phosphat	↓: sekundärer Hyperparathyreoidismus, Malabsorption
Alkalische Phosphatase (AP)	↑: Osteomalazie
γ-GT	Differentialdiagnose einer hepatisch-bedingten AP-Erhöhung
Serum-Kreatinin	↑: renale Osteopathie
BSG/CRP	↑: Differentialdiagnose entzündlicher Ursachen von Wirbelkörperdeformitäten
Blutbild	Hinweis auf entzündliche und maligne Erkrankungen
Serum-Eiweißelektrophorese	Hinweis auf Multiples Myelom
TSH	< 0,3 mU/L als endogen oder exogen (L-Thyroxin) bedingter Risikofaktor von Frakturen

Tabelle 4: Basislabor (modifiziert nach DVO-Leitlinien Osteoporose 2009)

Substanzen, die im Rahmen des Knochenumbaus entstehen, werden als Knochenstoffwechselparameter bezeichnet. Sie dienen als Marker für akute Umbauvorgänge des Knochens. Zu ihnen gehört die knochenspezifische Alkalische Phosphatase, Osteocalcin, PICP, Hydroxypyrolin, Pyridinolin und Desoxypyridinolin. Sie können im Serum oder im Urin nachgewiesen werden. Auf Grund fehlender Standardisierung im klinischen Alltag wird ihr Einsatz zur Routinediagnostik kontrovers diskutiert.

2.5 Therapie

Die Eckpfeiler einer Osteoporosetherapie sind die Umsetzung der Basismaßnahmen, eine unterstützende psychosoziale Betreuung, die Behandlung von Schmerzen und funktionellen Einschränkungen sowie eine osteoporosespezifische, medikamentöse Therapie.

2.5.1 Basismaßnahmen

Die Durchführung von Basismaßnahmen wird bei allen Risikopatienten empfohlen, unabhängig von der Schwere der Osteoporose und dem Gesamtkonzept der Therapie. Sie dienen der Verbesserung der Knochenstabilität, der Verringerung der Sturzgefahr und damit einhergehend einer Abnahme sturzbedingter Frakturen. Zu den Basismaßnahmen zählt man die Förderung von Muskelkraft und Koordination, die Abklärung intrinsischer Stürze, eine ausreichend kalorische Ernährung für den Erhalt der Muskelmassen, die Supplementierung von Vitamin D und Calcium sowie die Minimierung und Vermeidung beeinflussbarer Risikofaktoren.

2.5.2 Schmerztherapie

Eine wichtige Aufgabe der Osteoporosetherapie ist die Behandlung von akuten und chronischen, meist frakturbedingten Schmerzen und die damit einhergehenden funktionellen Einschränkungen. Gerade nach Frakturen ist es wichtig, den Patienten schnellstmöglich wieder zu mobilisieren, um Folgeerkrankungen auf Grund langer Liegezeiten zu vermeiden. Zur Minimierung der Schmerzen ist neben der medikamentösen Schmerztherapie nach dem Stufenschema der WHO auch eine physiotherapeutische Behandlung förderlich. Diese soll Fehlhaltungen und Muskelverspannungen vermeiden und den Muskelaufbau unterstützen.

Weitere Möglichkeiten der Schmerzreduktion bei Wirbelkörperfrakturen sind die Stabilisierung der Wirbelsäule durch eine Orthese oder durch Kypho- bzw. Vertebroplastie.

2.5.3 Medikamentöse Therapie

Die Indikation für eine spezifische medikamentöse Therapie wird an Hand der Beurteilung von Knochendichte, Geschlecht, Alter, dem Frakturstatus und weiteren klinischen Risikofaktoren (Proximale Femurfraktur eines Elternteils, periphere Fraktur nach Bagateltrauma, Nikotinkonsum, multiple Stürze, Immobilität) gestellt. Prof. J. A. Kanis von der Universität in Sheffield, England entwickelte ein Rechenmodul (FRAX-Risikoanalyse), welches auf Grundlage der Knochendichte und verschiedenen klinischen Risikofaktoren, die Beurteilung des 10-Jahres Risikos für ein so genannte „Major Fraktur“ erlaubt und somit Hilfestellung in der Entscheidung des Therapieregimes bietet (67). Grundlegend wird nach Auftreten osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen die Behandlung mit spezifischen Medikamenten angeraten, da die Gefahr von Folgefrakturen in den ersten Monaten bis Jahren am höchsten ist und durch eine medikamentöse, osteoporosespezifische Therapie deutlich gesenkt werden kann (66).

Weiterhin empfiehlt sich solch eine Therapie für Patienten, deren 10-Jahresrisiko für Wirbelkörper- oder proximale Femurfrakturen über 30% beträgt und bei denen einer der T-Werte der DXA-Knochendichtemessung (L2 – L4 bzw. Neck) unter -2,0 SD liegt. Dieser T-Wert gilt als Grenze für die therapeutische Effizienz der Osteoporosemedikamente. Liegen ein oder mehrere zusätzliche Risikofaktoren vor, so steigt das Gesamtfrakturrisiko um das 1,5 – 2-fache und die Therapieschwelle wird entsprechend angepasst (36).

Bei der osteoporosespezifischen, medikamentösen Therapie unterscheidet man zwei Strategien: Die antiresorptive Methode bewirkt einen verminderten Knochenumbau, die anabolen Medikamente dagegen fördern den Knochenaufbau. Einen Überblick der derzeit verwendeten Substanzen gibt folgende Tabelle 5:

	Antiresorptive Medikamente	Anabole Medikamente
1. Wahl	Alendronat Ibandronat Östrogene Risedronat Raloxifen Strontiumranelat Zoledronat	Teriparatid Parathyroidhormon Strontiumranelat
2. Wahl	Alfalcidol Calcitonin Etidronat	Fluoride

Tabelle 5: Verschiedene Substanzen zur medikamentösen Osteoporosetherapie

In der Praxis richtet sich die Wahl der Medikamente meistens nach dem Beleg der Wirksamkeit zur Frakturreduktion, nach dem Nebenwirkungsprofil, der individuellen Wirkung und Verträglichkeit, den Präferenzen des Patienten hinsichtlich der Einnahmemodalitäten sowie nach dem Budget des Arztes und Präferenzen desselben (5).

Im Rahmen dieser Arbeit soll die klinische Wirksamkeit des Bisphosphonat Zoledronat untersucht werden. Deswegen wird im Kapitel 3 nochmals genauer auf die Gruppe der Bisphosphonate im Allgemeinen und Zoledronat im Speziellen eingegangen.

3 Bisphosphonate

Seit dem Jahre 1865 ist die Gruppe der Bisphosphonate den deutschen Chemikern bekannt. Jedoch erst 100 Jahre später wurde entdeckt, dass ihre biologische Eigenschaft darin besteht, ähnlich wie körpereigene Pyrophosphate, die Ausfällung von Calciumphosphat zu verhindern und darüber hinaus im Körper nicht metabolisch abgebaut werden (48). In den vergangenen 30 Jahren gewannen sie an therapeutischen Wert und wurden als osteotropes Medikament vermehrt in die Behandlung von Knochenerkrankungen eingesetzt. Inzwischen kann durch die Entwicklung potenter und auf verschiedener Weise applizierbarer Produkte ein breites Anwendungsspektrum abgedeckt werden. So gehören sie zur ersten Wahl in der medikamentösen Behandlung der Osteoporose. Die beiden Schlüsselfunktionen der Bisphosphonate sind die Hemmung des Knochenabbaus und eine hohe Affinität zum Knochen (44, 103).

3.1 Struktur und Chemische Eigenschaften der Bisphosphonate

Das chemische Charakteristikum der Bisphosphonate ist die P-C-P-Bindung. Diese Struktur stellt ein Analogon zum körpereigenen Pyrophosphat dar, welches anstatt des Kohlenstoffatoms ein Sauerstoffatom enthält (siehe Abbildung 2). Durch den Austausch des Zentralatoms wird die rasche enzymatische Metabolisierung der P-O-P-Bindung im Körper verhindert und der therapeutische Einsatz ermöglicht. Außerdem können durch die P-C-P-Struktur verschiedene Seitenketten substituiert und anderen Kationen chelatiert werden, wodurch Bisphosphonate mit unterschiedlichen Eigenschaften entstehen (48).

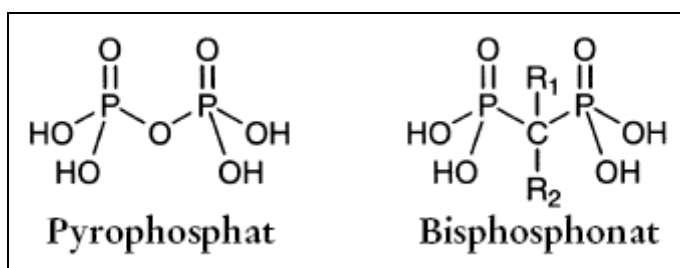


Abbildung 2: Pyrophosphat und Bisphosphonat (107)

3.2 Pharmakodynamik

Bisphosphonate haben einen hemmenden Effekt, sowohl auf die Mineralisation als auch auf die Resorption des Knochens. Therapeutisch eingesetzte Bisphosphonate zeichnen sich dadurch aus, dass ihr antiresorptiver Effekt im Vergleich zur Hemmung der Mineralisation überwiegt. Die Herabsetzung des Knochenumbaus führt zu einem Rückgang der Osteolyse.

Dies geschieht dadurch, dass die Anzahl der knochenabbauenden Osteoklasten reduziert wird und folglich die Anzahl neuer BMU's sinkt – der Knochenturnover geht zurück. Zusätzlich ist die Tiefe der Resorptionslakunen geringer ausgeprägt (107).

Auf zellulärer Ebene sind die Osteoklasten und ihre Vorläufer der Hauptangriffsort. Die Wirkung der Bisphosphonate wird über vier verschiedene Mechanismen ausgeübt: Ein Rückgang der Rekrutierung von Osteoklasten, eine Hemmung ihrer Adhäsion am Knochen, eine Steigerung der Apoptose knochenabbauender Zellen und eine Aktivitätsabnahme der noch vorhandenen osteoklastären Zellen (14, 27, 63, 106).

Bisphosphonate der ersten Generation bilden einen zytotoxischen Metaboliten von ATP und entfalten dadurch ihre antiresorptive Wirkung. Der molekulare Wirkmechanismus der potenteren, stickstoffhaltigen Bisphosphonate läuft über die Hemmung eines Schlüsselenzyms im Mevalonatstoffwechsel der Osteoklasten, die Farnesyl-Pyrophosphat-Synthase (FPP-Synthase), ab (siehe Abbildung 3). Durch die Inhibition des Enzyms wird die Bildung von Farnesylpyrophosphat und Geranylgeranylpyrophosphat verhindert. Diese Isoprenoide sind jedoch Voraussetzung für die posttranslationale Modifikation, der Prenylierung von kleinen G-Proteinen. Ohne funktionstüchtige G-Proteine ist die Aktivierung verschiedener essentieller Prozesse für die Bildung, Funktion und das Überleben der Osteoklasten nicht gewährleistet. Eine Störung geht folglich mit einem Rückgang des Knochenabbaus einher (30, 42, 113).

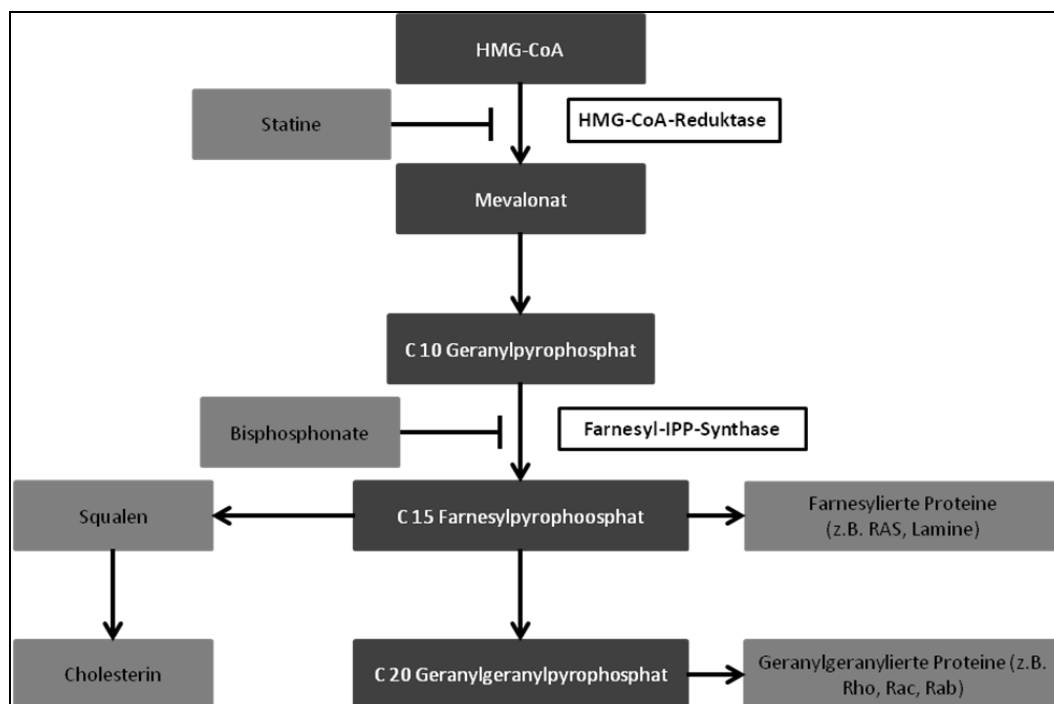


Abbildung 3: Wirkung der Stickstoffhaltigen Bisphosphonate auf den Mevalonatstoffwechsel (modifiziert nach (49))

3.2.1 Pharmakokinetik

Da Bisphosphonate von Natur aus polar sind, werden sie nur sehr schlecht parazellulär transportiert. Die transzelluläre Resorption ist auf Grund der geringen Lipophilie ebenfalls kaum möglich. So beträgt die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe etwa 0,5 – 10%, ist jedoch individuell sehr unterschiedlich (48, 75). Kommt es gleichzeitig zur Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme, vor allem von calciumreichen Lebensmitteln, so wird die Bioverfügbarkeit weiter reduziert. Deswegen wird die orale Einnahme morgens, nüchtern und auf Grund der schleimhautreizenden Wirkung mit viel Leitungswasser empfohlen. Im Gegensatz zu oral verabreichten Bisphosphonate, wird über die intravenöse Infusion eine 100% Bioverfügbarkeit erreicht. Es kommt zu einem rasch eintretenden und hohen Wirkspiegel im Serum, und dadurch zu einer gesteigerten Konzentration des Wirkstoffes am Knochen.

Innerhalb der ersten Passage der Bisphosphonate im Blut lagern sich etwa 20% – 50% an den Knochen an. Der Rest wird unverändert über die Niere eliminiert. Auf Grund ihrer Affinität zu Hydroxylapatit sind sie an ihrem Wirkort konzentriert, vor allem im Bereich frischer Resorptionsoberflächen, sprich an Stellen mit einem hohen „turnover“. Im Vergleich zu ihrer kurzen Halbwertszeit im Blut verweilen Bisphosphonate für längere Zeit im Knochen, wodurch ihre anhaltende Wirkung erklärt wird. Weitere Eigenschaften wie die Eiweißbindung, die Eliminationshalbwertszeit und die maximale Konzentration variieren je nach Wirkstoff (6, 75, 107).

3.2.2 Struktur-Wirkungsbeziehung

Die Affinität und Wirkungsweise der Bisphosphonate hängt von der Besetzung der beiden Reste des C-Atoms ab. Die Substitution an Rest 1 (R1) bestimmt die Oberflächenbindung der Substanz am Knochen, die Besetzung des Rest 2 (R2) definiert dagegen die antiresorptive und antiproliferative Aktivität (99). Bisphosphonate der 1. Generation haben entweder ein Einzelatom oder eine einfach Alkylseitenkette an R2 (Etidronat, Clodronat). Die antiresorptive Aktivität kann gesteigert werden, in dem man eine einfache Aminoalkyl-Seitenkette (Pamidronat, Alendronat, Neridronat) oder eine sekundäre Aminogruppe (Icandronat) bzw. tertiäre Aminogruppe (Olpadronat, Ibandronat) an R2 anhängt. Diese Substanzen werden als Bisphosphonate der 2. Generation bezeichnet. Zu den potentesten Strukturen gehören jedoch die Bisphosphonate der 3. Generation, welche an R2 einen heterozyklischen Ring mit einem oder mehreren Stickstoffatomen aufweisen. Dazu gehört unter anderem Zoledronat (5). Einen

Überblick über verschiedene Bisphosphonate und deren strukturelle Besonderheiten soll folgende Abbildung 4 vermitteln.

Substanz	Handelsname	R1	R2	Relative Potenz
Etidronat	Didronel®	-OH	-CH ₃	1 ×
Clodronat	Ostac®	-Cl	-Cl	10 ×
Pamidronat	Aredia®	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	100 ×
Alendronat	Fosamax®	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	1000 ×
Risedronat	Actonel®	-OH	-CH ₂ - 	5000 ×
Ibandronat	Bondronat®	-OH	-CH ₂ -NH ₂ -CH ₃ C ₅ H ₁₁	10000 ×
Zoledronat	Zometa®	-OH	CH ₂ -N 	20000 ×

Abbildung 4: Strukturelle Besonderheiten einzelner Bisphosphonate (6)

3.3 Zoledronat

Zoledronsäure, auch Zoledronat genannt, gehört zu den Bisphosphonaten der 3. Generation. Es zählt zu den stickstoffhaltigen Bisphosphonaten und wirkt somit über die Hemmung des Mevalonatstoffwechsels. Im Gegensatz zu früheren Bisphosphonaten weist Zoledronat auf Grund seiner chemischen Struktur die höchste Affinität zum Knochen auf und steigert dadurch seine Wirkpotenz (58). Klinische Anwendung findet die Zoledronsäure heutzutage bei der Behandlung onkologischer Patienten mit Zometa™ (4mg Zoledronat) und bei der Behandlung von Knochenerkrankungen wie Morbus Paget und die postmenopausale Osteoporose mit Aclasta™ (5 mg Zoledronat).

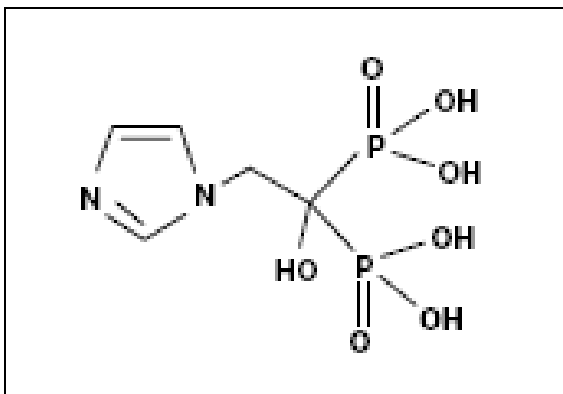


Abbildung 5: Molekülstruktur von Zoledronat (58)

3.3.1 Strukturelle Besonderheit

Die Besonderheit der Zoledronsäure liegt in ihrem heterozyklischen Imidazolring und den darin enthaltenen zwei Stickstoff-Atomen (siehe Abbildung 5). Diese Struktur ist für den verstärkten antiresorptiven Effekt von Zoledronat im Vergleich zu herkömmlichen Bisphosphonaten verantwortlich (58). In einer Studie wies die Arbeitsgruppe um Daunford et al. 2001 nach, dass Zoledronat die FPP-Synthase 40 mal stärker hemmt und die Knochenresorption um das 300-fache mehr gesenkt wird, als unter anderen Bisphosphonaten (42). Die klinische Bedeutung dieser Erkenntnisse liegt darin, dass man für den Erhalt ein und derselben Wirkung eine geringere Substanzmenge verabreichen muss. In einer weiteren Studie zeigte Nancollas et al. im Jahre 2006, dass Zoledronat unter den Bisphosphonaten die höchste Bindungsaffinität zum Hydroxylapatit des Knochens aufweist. Dies ist die Ursache für eine lange Wirkzeit (84). Neben dem direkten Effekt auf die Osteoklasten, kann Zoledronat auch eine indirekte, osteoprotektive Wirkung über die Steigerung der Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten zugeschrieben werden (88, 114).

3.3.2 Pharmakokinetisches Profil

Da die Zoledronsäure als Peptid im Magen zersetzt und somit per os nicht aufgenommen werden kann, findet die Applikation intravenös statt. Dies sichert eine 100% Bioverfügbarkeit, vor allem auch bei Patienten mit primären, gastrointestinalen Beschwerden oder sonstigen Einnahmeschwierigkeiten oraler Bisphosphonate. Bei einer Gabe von 4 mg iv in 15 min beträgt die Eiweißbindung im Blut 22%, die Eliminationshalbwertszeit 1,4-1,8 Stunden und die maximale Konzentration im Blut 468 ng/ml. Wie auch bei anderen Bisphosphonaten wird Zoledronat nicht metabolisiert und unverändert über die Niere ausgeschieden (6).

3.3.3 Wirksamkeit

In präklinischen Untersuchungen am Rattenmodell konnte eine dosisabhängige Wirkung von Zoledronat bezüglich der Dauer und des knochenprotektiven Ausmaßes, sprich einer Erhöhung der kortikalen Knochendichte, der spongiösen Knochenarchitektur und des Vernetzungsgrades bestätigt werden (53, 55, 62). Dabei bleibt die Knochenformation und Mineralisation trotz vielfach erhöhter Zoledronsäuredosierungen erhalten (53).

Dieser positive Effekt auf die Knochendichte wurde in einer Phase-II-Studie bei postmenopausalen Osteoporosepatienten bestätigt (98). Seit Mai 2007 hat sich das Indikationsspektrum von Zoledronat um die Behandlung der Osteoporose erweitert. In der so genannten HORI-

ZON - Studie wurde die klinische Wirksamkeit der Zoledronsäure von 5 mg in einer einzelnen 15-minütigen intravenösen Infusion bei der Therapie der postmenopausalen Osteoporose an Hand verschiedener Endpunkte (neue Wirbelkörper- und Hüftfrakturen, Knochendichte, Knochenumbauparameter) untersucht. Black und seine Mitarbeiter wiesen dabei eine Reduktion aller relevanten, osteoporotischen Frakturen unter Zoledronat nach. Passend dazu stieg die Knochendichte im Bereich der Gesamthüfte und der Lendenwirbelsäule an, und die Marker des Knochenstoffwechsels nahmen im Vergleich zur Placebogruppe signifikant ab. Trotz einer jährlichen Infusion von 5 mg Zoledronsäure über 3 Jahre hinweg gab es keine Anzeichen für einen adynamischen Knochen und die Knochenstruktur und -masse blieb erhalten (12, 95).

3.3.4 Verträglichkeit und Sicherheit

Wie auch bei anderen Bisphosphonaten, treten nach der Verabreichung von 5 mg Zoledronsäure bei einem Teil der Patienten unerwünschte Ereignisse auf. Dabei ist die Anzahl der betroffenen Patienten vor allem in den ersten drei Tagen signifikant erhöht. Dies lässt sich auf eine vorübergehende Akute-Phase-Reaktion mit Erkältung, Übelkeit, Knochen- und Gliederschmerzen zurückführen. Der Schweregrad der Symptome wird von den Patienten mit leicht bis mäßig angegeben. Innerhalb von vier Tagen kommt es meistens zu einer deutlichen Besserung. Die Häufigkeit und der Schweregrad dieser grippeähnlichen Beschwerden können durch eine langsame intravenöse Applikation von Zoledronat und präventiver, beziehungsweise therapeutischer Behandlung mit NSAR verringert werden (12, 76, 98). Als weitere Nebenwirkungen werden Hypocalcämien beschrieben, welche jedoch meistens asymptomatisch und vorübergehend waren (12, 76, 104). Dennoch wird eine Substitution mit Calcium 2×500 mg pro Tag und Vitamin D 400 - 1000 IE pro Tag bei allen Patienten und eine vorausgehende Normalisierung des Calcium- und Vitamin D-Haushaltes bei Hypocalcämie und beeinträchtigter Calciumresorption empfohlen. Immer wieder werden Vorhofflimmern und eine Therapie mit Zoledronat in Verbindung gebracht. Bis heute ist die Datenlage dazu ambivalent. Es gibt jedoch keinen gesicherten Nachweis, dass eine Therapie mit Zoledronat zu einem erhöhten Sterberisiko auf Grund von Vorhofflimmern führt (22, 90, 110). Ebenso wird von Kiefernekrosen unter Zoledronattherapie berichtet. Diese traten jedoch in Einzelfällen und vorwiegend bei der Behandlung von Skelettmetastasen auf. Ein kausaler Zusammenhang im Rahmen einer Osteoporosetherapie konnte bislang nicht nachgewiesen werden (57, 97). Nach Applikation der Substanz zeigten wenige Patienten kurzzeitige und vorübergehende Auswirkungen auf die Nierenfunktion. Anhaltende, nachhaltige Effekte konnten nicht beobachtet werden.

Jedoch sollte bei einer eingeschränkten renalen Clearance, sprich bei einer erniedrigten Glomerulären Filtrationsrate, eine Dosisanpassung vorgenommen werden. Ab einer vorbestehenden Kreatininclearance < 35 ml/min ist die Behandlung mit Zoledronsäure kontraindiziert (12, 18, 76).

4 Fragestellung

Auf Grund der zunehmenden Häufigkeit der Osteoporose in einer immer älter werdenden Bevölkerung und den damit ansteigenden Kosten für Behandlung, Nachsorge und Krankheitsausfälle, ist es sowohl aus sozialer als auch aus ökonomischer Sicht von zentraler Bedeutung, eine effiziente und erfolgreiche Behandlung der Osteoporose bieten zu können.

Bisphosphonate sind im klinischen Alltag seit längerem etabliert und haben sich bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose bewährt. Mit der Einführung von Zoledronat ist auf Grund der hohen Knochenaffinität und der verstärkten antiresorptiven Kapazität ein potentes Medikament in der Reihe der Bisphosphonate auf dem Markt (24, 42).

Hinzu kommt, dass das einmal jährlich applizierte Zoledronat mit der geringen Einnahmefrequenz, die Persistenz und Adhärenz der Patienten verbessert und dadurch das klinische Benefit gesteigert werden kann. An Hand mehrerer Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten solch eine geringe Einnahmefrequenz bevorzugen (24, 29, 96). Mit der intravenösen Verabreichung von Zoledronat stellt man eine 100% Bioverfügbarkeit her. Zusätzlich wird eine Therapieoption für Patienten geschaffen, welche orale Bisphosphonate auf Grund von anderen Erkrankungen, wie zum Beispiel primären gastrointestinalen Beschwerden, nicht einnehmen können. Letztendlich steigert diese vereinfachte Applikationsform die Compliance der postmenopausalen Osteoporosepatienten und verbessert das klinische Outcome (72, 73, 77, 101).

Die Wirksamkeit von Zoledronsäure bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose konnte bereits in mehreren Studien, in Hinblick auf eine deutliche Abnahme von Frakturen der Wirbelsäule und der Hüfte nachgewiesen werden. Es zeigte sich unter Therapie ein Rückgang des Knochenumbaus mit Erhaltung der Knochenarchitektur und des Knochenvolumens und eine Steigerung der Knochendichte (12, 59, 76, 78, 98).

In dieser Studie geht es nun um ein spezielles Patientenkollektiv, bei welchem bisher aus diversen Gründen keine effiziente Osteoporosetherapie mit anderen Bisphosphonaten möglich war: Entweder kam es bei den Patienten zu einer Progredienz der Osteoporose unter bisheriger Therapie mit Bisphosphonaten oder sie berichteten von starken Nebenwirkungen unter der herkömmlichen Behandlung. Weiterhin wurden Patienten mit primären gastrointestinalen Beschwerden eingeschlossen, welchen die orale Aufnahme von Bisphosphonaten verwehrt war.

Mit Hilfe einer prospektiven klinischen Studie sollte untersucht werden, welchen Verlauf die postmenopausale Osteoporose unter Therapie mit 5 mg Zoledronsäure in einer einmal jährlichen intravenösen Infusion über den Untersuchungszeitraum von zwei Jahren hinweg bei diesen Patienten nimmt.

Dabei wurden folgende zentrale Fragestellungen berücksichtigt:

- Bei wie vielen Patienten kommt es trotz Therapie zu neu aufgetretenen Frakturen an Hüfte oder Wirbelkörpern?
- Zeigt sich eine Veränderung der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule (L2 – L4) und des Gesamt-Neck?
- Wie verhalten sich die Laborparameter Calcium und Alkalische Phosphatase?

Während für die Beurteilung der klinischen Effektivität hauptsächlich die Anzahl neuer Frakturen und die Veränderung der Knochendichte eine Rolle spielt, ist für den Patienten der Rückgang der Schmerzsymptomatik das ausschlaggebende Merkmal einer erfolgreichen und zufriedenstellenden Therapie. Deswegen wurde als weiterer Endpunkt untersucht:

- Inwiefern verändert sich die Schmerzsymptomatik vor und nach der Therapie, gemessen mittels einer visuellen Analogskala?

5 Material und Methoden

5.1 Studiendesign

Die im Folgenden beschriebene, klinische Verlaufsbeobachtung wurde am Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM), Standort Gießen, in der Medizinischen Poliklinik III (Direktor: Prof. Dr. R. G. Bretzel), unter Leitung von Prof. Dr. H. Stracke durchgeführt. Das Teilnehmerkollektiv bestand aus ambulanten Patientinnen der Abteilung Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, die zur Behandlung ihrer postmenopausalen Osteoporose in die Klinik kamen. Die Datenerhebung erstreckte sich über den Zeitraum von März 2005 bis Juni 2008. Die Patienten sind kaukasischer Abstammung und wohnen in Gießen und der nahen Umgebung. Sie wurden an Hand von Ein- und Ausschlusskriterien ausgesucht. Die Diagnose einer postmenopausalen Osteoporose wurde bereits im Vorfeld dieser Studie nach den diagnostischen Kriterien der DVO-Leitlinien gestellt. Auf Grund einer Progredienz der Osteoporose oder Nebenwirkungen unter der bisherigen Medikation sowie Malabsorptionsstörungen und anderen Problemen des oberen gastrointestinalen Traktes, wurde die Behandlung der Patienten mit Zoledronat eingeleitet. Folgende Daten wurden in einer Voruntersuchung erfasst:

- Name und Geburtsdatum des Patienten
- Anamnese und körperliche Untersuchung mit Schwerpunkt auf Begleiterkrankungen unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien
- Routinelaboruntersuchung
- Röntgenbild in 2 Ebenen der BWS /LWS und Becken
- Messung der Knochendichte im Bereich L2-L4 und Neck mittels DXA-Verfahren
- Quantifizierung der Schmerzsymptomatik mit Hilfe der visuellen Analogskala

Im Anschluss daran folgte die erstmalige intravenöse Gabe von 5 mg Aclasta™ über 15 Minuten. Als Basismedikation wurde die tägliche Einnahme von 800 IE Vitamin D und 1000 mg Calcium verordnet. Weiterhin bekamen die Patienten einen Kontrolltermin in 12 Monaten. Bei guter Verträglichkeit des Präparates und Besserung der osteoporotisch bedingten Symptome fand dabei eine erneute Infusion unter oben beschriebenen Kriterien statt. Nach weiteren 12 Monaten wurde für die Überprüfung der Therapie die Patienten in einem Gespräch zu Nebenwirkungen und Symptomen während und nach der ersten Infusion von Aclasta™ befragt, Röntgenbilder der BWS/LWS und des Beckens erstellt, eine Knochendichtemessung mittels DXA-Methode zur Kontrolle des T-Wertes von L2-L4 und Neck durchgeführt und das Basis-

labor abgenommen. Eine wiederholte Evaluation des Schmerzempfindens erfolgte an Hand der visuellen Analogskala.

5.1.1 Einschlusskriterien

Für die Eingrenzung des Teilnehmerkollektivs werden folgende Punkte als Einschlusskriterien vorausgesetzt und berücksichtigt:

- Vorausgegangene Diagnosestellung einer postmenopausalen Osteoporose
- Eine bisherige Anwendung von oralen Bisphosphonaten ist unter der Berücksichtigung der Auswaschphase in Abhängigkeit der vorangegangenen Anwendungsdauer möglich.
- Patienten, welche mindestens einen der folgenden Punkte erfüllen:
 1. Progrediente Osteoporose unter bisheriger Therapie mit einem anderen Bisphosphonat
 2. Starke Nebenwirkungen unter bisherigen Bisphosphonaten
 3. Malabsorptionsstörungen oder andere primäre gastrointestinale Beschwerden

5.1.2 Ausschlusskriterien

Nicht in die Studie mit eingeschlossen wurden Patienten, die einen oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllten:

- Sekundäre Osteoporose
- Glomeruläre Filtrationsrate von weniger als 30,0 ml/ min während der Voruntersuchung
- Gleichzeitige Behandlung mit anderen Bisphosphonaten, Parathormon, Natriumfluorid und Strontium
- Einnahme von anabolen Steroiden oder Wachstumshormonen in den letzten 6 Monaten und systemische Kortikosteroide in den letzten 12 Monaten
- Vorausgegangene Hormonsubstitutionstherapie
- Behandlung mit selektiven Östrogenrezeptormodulatoren
- Maligne Erkrankungen

5.2 Endpunkte

Da die Knochendichte ein Surrogatparameter ist und das Frakturrisiko den eigentlichen Krankheitswert ausmacht, wurde für den Wirksamkeitsnachweis von Aclasta™ das Auftreten von neuen Wirbelkörperfrakturen und Hüftfrakturen innerhalb des Beobachtungszeitraumes als primärer Endpunkt festgelegt. Die Diagnosestellung erfolgte mittels anamnestischer Befragung und konventionellen Röntgenaufnahmen. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Veränderung der Knochendichte an L2-L4 und Neck, gemessen an Hand der DXA-Methode, der Verlauf der Schmerzsymptomatik, welcher mit Hilfe einer visuellen Analogskala erfasst wurde, sowie die Kontrolle der Laborparameter Calcium und Alkalische Phosphatase.

5.3 Die Testsubstanz Aclasta™

Als Testsubstanz kamen 5 mg Zoledronat von der Firma Novartis Pharma mit dem Namen Aclasta™ zum Einsatz.

Die quantitative Zusammensetzung der Aclasta™ 5 mg Infusionslösung enthielt in einer 100 ml Lösung 5 mg Zoledronsäure, was einer Menge von 5,330 mg Zoledronsäuremonohydrat entspricht. Sonstige Bestandteile waren Mannitol, Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke (85).

Zu Beginn mussten die Patienten, vor allem ältere Menschen und solche die in einer diuretischen Behandlung waren, ausreichend hydratisiert sein. Danach verabreichte eine Krankenschwester die 100 ml Fertiginfusionslösung mit 5 mg Zoledronsäure über einen entlüfteten Infusionsschlauch bei konstanter Infusionsgeschwindigkeit intravenös. Für die Infusion hatte die Lösung Raumtemperatur und kam nicht in Kontakt mit anderen calciumhaltigen Substanzen. Die Infusionsdauer betrug mindestens 15 Minuten. Im Zusammenhang mit dieser Therapie wurde eine Basisbehandlung mit 1000 mg Calcium und 800 IE Vitamin D in täglicher Einnahme empfohlen. Um die Häufigkeit von unerwünschten Symptomen innerhalb der ersten Tage nach Verabreichung zu minimieren, wurde bei entsprechender Symptomatik die Einnahme von Ibuprofen, Paracetamol oder vergleichbaren Substanzen empfohlen. Besondere Vorsicht galt bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung (Dosisanpassung ab einer Kreatinin-Clearance < 40 ml/min). Kontraindikationen waren eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile sowie eine bekannte Hypocalcämie (85).

5.4 Studieninstrumente

5.4.1 Standard – Röntgenbild in 2 Ebenen

Die Anfertigung der konventionellen Röntgenbilder erfolgte unmittelbar bei Aufnahme der Patienten in die Studie und nach 24 Monaten. Dabei kam ein Röntgenapparat mit einem Kassettensystem mit 20×40 cm, Hochformat zum Einsatz. Im anterioren-posterioren und lateralen Strahlengang wurden jeweils eine Aufnahme der Wirbelsäule im lumbalen Bereich sowie der Beckenregion auf ein Film-Foliensystem mit der Empfindlichkeitsklasse 400 angefertigt. Der Röntgenvorgang fand im Liegen statt, um unnötige Bewegungsunschärfen zu vermeiden. Die Beurteilung der Röntgenbilder erfolgte durch Fachärzte der Abteilung Radiologie in der Medizinischen Poliklinik III des UKGM, Standort Gießen. Als pathologisch wurden Insuffizienzfrakturen in Form von Sinterungsfrakturen im Bereich der vorderen und mittleren Deckplatte, sowie prävalente Deformitäten der Wirbelkörper und Frakturen im Bereich des Hüftgelenks gewertet.

5.4.2 Knochendichtemessung

Einer der sekundären Endpunkte war die Beobachtung des Knochendichteverlaufes im Bereich der Wirbelkörper (L2-L4) und im Bereich des Schenkelhalses (Neck) unter Therapie mit Aclasta™. Die Knochendichtemessung erfolgte mit Hilfe der DXA-Methode durch das spezielle Röntgengerät Lunar Prodigy Primo™ der Firma GE Healthcare.

Das Lunar Prodigy Primo™ ermöglicht die Messung der Knochendichte mit einer niedrigen Strahlendosis und arbeitet trotzdem mit großer Präzision und Genauigkeit. Somit wird die Beobachtung des Krankheitsverlaufes und des Therapiefortschrittes ermöglicht. Die Strahlendosis innerhalb des Scanbereiches beträgt bei einer Scandauer von 30 Sekunden sowohl bei der Wirbelkörpermessung im a.p.-Strahlengang, als auch bei einer Femuranalyse in etwa 0,037mGy (54).

Lunar Prodigy Primo™ benutzt eine engwinklige Fächerstrahltechnik, die für gute Bildqualität und hohe Zuverlässigkeit sorgt. Durch den engen Winkel des Fächerstrahls von Lunar Prodigy Primo™ können vergrößerungsbedingte Verzerrungen reduziert werden. Weiterhin fährt der Fächerstrahl mehrfach über den Patienten, so dass mehrere Bilder erstellt und die im Anschluss automatisch zu einem Gesamtbild rekonstruiert werden. Dies ermöglicht die genauere Bestimmung von Mineralgehalt, Größe und Form. Eine Beschreibung der Techni-

schen Einzelheiten von GE Healthcare über Lunar Prodigy Primo befindet sich im Anhang (54).

Lunar Prodigy Primo™ gehört zu den One Scan-Messgeräten. Dies bedeutet eine Akquisition der a.p. Wirbelsäulen- und Femur-Dual-Messung in einem automatischen Vorgang, so dass der Patient nur einmal gelagert werden muss und in dieser Position sowohl die Messung an beiden Oberschenkeln als auch an der Lendenwirbelsäule in einem einzigen Messvorgang durchgeführt werden kann. Die Lagerung erfolgt in der Mitte des Scannertisches. Die Arme werden überkreuzt auf dem Brustkorb abgelegt, die Beine des Patienten nach innen rotiert und die Füße in der dafür vorhergesehenen Halterung festgeschnallt. Bei der Messung der Wirbelsäule sollte in der Bildmitte L4 ganz, die Oberseite von L5 und die Hälfte von Th 12 angezeigt werden. Bei der Dual-Femur-Messung wird das Laserlicht so positioniert, dass sowohl der Trojanter major und das Os ischium mit 3 cm Abstand zum Rand sowie der Femurhals auf der Bildfläche erscheinen. Beginnend im unteren Bereich der LWS, scannt das Gerät automatisch in a.p. Strahlenrichtung den Bereich der LWS und schwenkt im Anschluss zum Oberschenkel für die Aufnahme des Neck, des Trochanter, des Ward'schen Dreieckes und des Femurschaftes.

Die integrale Messtechnik des Untersuchungsgebietes kann zur Verfälschung der Messwerte führen. Kalkstrukturen und andere absorbierende Substrate werden ebenfalls in die Messung mit einbezogen und erhöhen den gemessenen Knochendichtewert. Ungeeignet für diese Form der Messung sind frakturierte oder osteosynthetisch versorgte Wirbelkörper, frühere chirurgische Interventionen (Laminektomie), hüftgelenksnaher Fraktur, operative Versorgung, hochgradig degenerative Veränderungen oder Anomalien der Hüfte, beziehungsweise des Oberschenkels, welche zu einer Einschränkung der Beweglichkeit führen und somit die optimale Lagerung verhindern.

Ausgewertet werden die Bilder von der Software enCore™ GE Healthcare auf Windows XP Professional®. Zum Abschluss wird ein DXA-Ergebnisbericht ausgedruckt, der neben den Patientendaten das Bild sowie Analyseinformationen enthält (siehe Abbildung 6 und 7).

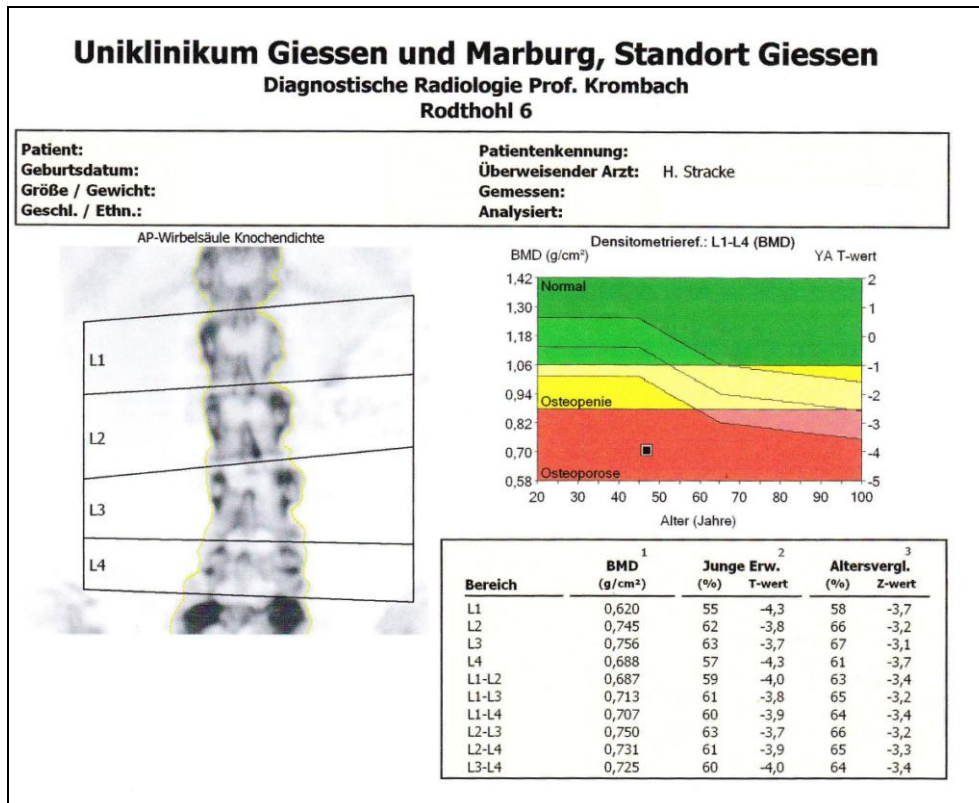


Abbildung 6: Beispiel einer DXA-Untersuchung des Uniklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen: Messung der Knochendichte an LWS mit nachweisbarer Osteoporose

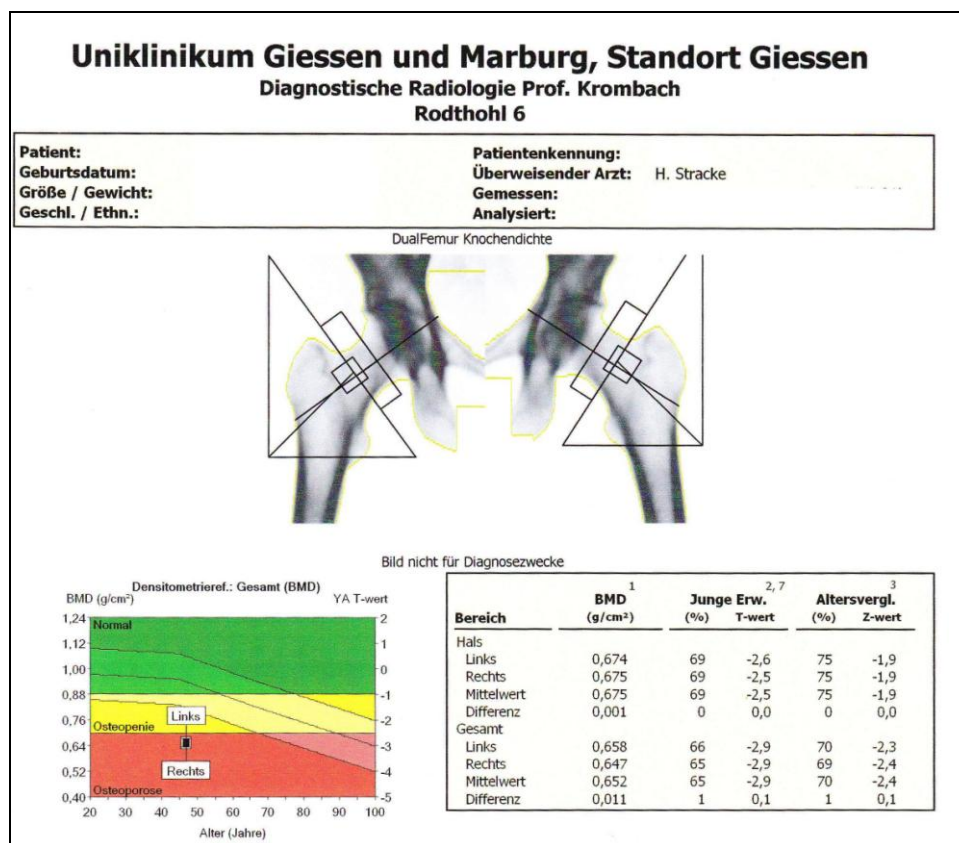


Abbildung 7: Beispiel einer DXA-Untersuchung des Uniklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen: Messung der Knochendichte an der Hüfte mit nachweisbarer Osteoporose sowohl auf der linken, als auch auf der rechten Seite

Voraussetzung für den korrekten technischen Gebrauch und die Anwendung der Densitometrie ist die Kenntnis der verwendeten Technik, ihre passende Anwendung und das Wissen möglicher Quellen von Messfehlern. Die Durchführung der Messung muss standardisiert und mit großer Aufmerksamkeit zum Detail von statten gehen. Am wichtigsten dabei ist die instrumentelle Kalibrierung, die Analyse und Bewertung der Messung sowie die genaue Positionierung des Patienten auf der Liege.

5.4.3 Visuelle Analogskala

Die Veränderung des Schmerzempfindens wurde mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) dargestellt. Das Symptom Schmerz ist äußerst subjektiv. Sein Ausmaß lässt sich mit Worten nur schwer beschreiben. Deswegen entstand im Rahmen der Schmerzforschung die Methode der VAS, mit deren Hilfe man subjektive Symptome wie Schmerzen messen kann, diese dadurch vergleichbar sind und das Phänomen Schmerz statistisch auswertbar macht. Die VAS ist inzwischen als validiertes Messinstrument anerkannt (23, 70)

Der Aufbau einer visuellen Analogskala besteht aus einem 10 cm langen Strich, an dessen linken Ende mit 0 das Empfinden „überhaupt kein Schmerz“ und an dessen rechten Ende mit 10 „größter vorstellbarer Schmerz“ dargestellt wird.

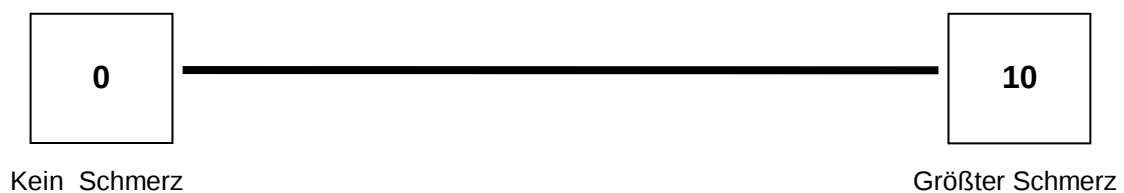


Abbildung 8: Visuelle Analogskala

Die Studienteilnehmer mussten sowohl zu Beginn der Untersuchung, als auch nach 24 Monaten ihr persönliches Schmerzempfinden auf dieser Linie markieren. Mit einem Lineal ließ sich der Abstand vom linken Ende „0“ bis zur Markierung ausmessen und als Zahl zwischen 1 – 10 angeben. Dabei wurden nur ganze Zahlen verwendet (ab 0,5 jeweils aufgerundet). Die beiden Werte konnten somit verglichen werden. Eine Abnahme der Zahl, im Kontext mit der Gesamtsituation des Patienten, wurde als Besserung der Schmerzintensität interpretiert.

5.4.4 Laborparameter

Die Abnahme der Laborparameter erfolgte vormittags in der Medizinischen Poliklinik III des UKGM, Standort Gießen. Eine Nüchternheit des Patienten wurde nicht vorausgesetzt. Fol-

gende Parameter wurden sowohl bei der Erst- als auch bei der Kontrolluntersuchung bestimmt: Kalium, Phosphat, Natrium, Calcium, Harnstoff, Harnsäure, Glukose, Gesamteiweiß, alkalische Phosphatase, Leberwerte, Kreatinin, C-reaktives Protein sowie Schilddrüsenwerte und die Hormone Östradiol, Testosteron, FSH, LH und Kortisol. Die anschließende Auswertung erfolgte im Zentrallabor des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie des UKGM, Standort Gießen (Direktor: Prof. Dr. Dr. N. Katz).

Die Kontrolle verschiedener Laborparameter diente in erster Linie dem Ausschluss anderer Erkrankungen, wie einer Osteopathie oder einer sekundären Osteoporose. Lagen die Laborwerte im Normbereich, so erhardtete dies unter Berücksichtigung der Anamnese, der körperlichen Untersuchung und weiteren differentialdiagnostischen Überlegungen die Annahme einer primären Osteoporose.

5.4.5 Statistische Methoden

Die Frage nach der Effektivität der Behandlung einer primären Osteoporose mit Zoledronsäure wird im Rahmen dieser Arbeit mittels einer explorativen Analyse der Zielparameter durchgeführt.

Das Datenmanagement sowie das Erstellen der Tabellen fanden mit dem Programm Microsoft Office Excel 2003 statt. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm SPSS für Windows Version 16. Dies geschah in Zusammenarbeit mit Herrn W. Pabst, Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Medizinische Statistik am Institut für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Da für die Knochendichte (T-Wert) der Wirbelsäule L2-L4 und Neck keine Kenntnisse über die Art der Verteilung und somit die Voraussetzung für einen parametrischen Test nicht gegeben war, wurde als Verfahren der Wilcoxon Rangsummentest angewendet. Dabei prüfte man die Gleichheit der zentralen Tendenz der zugrunde liegenden Grundgesamtheit an Hand zweier gepaarter Stichproben (21). Es wurde vorausgesetzt, dass die Zielvariablen intervallskaliert sind und die Verteilungsform sich von der 1. Untersuchung zur 2. Untersuchung nicht ändert. Mit Hilfe der Minimal- und Maximalwerte sowie des Medianes, der 25. und 75. Perzentile wurde die Verteilung der einzelnen Parameter veranschaulicht. Die graphische Darstellung fand in Balkendiagramme und Box-Whisker-Plots statt. Die angegebenen p-Werte stellten die errechnete Irrtumswahrscheinlichkeit für den Fehler erster Art dar. Testergebnisse mit p-Werten zwischen 0,05 und 0,01 wurden als signifikant, Werte $< 0,01$ als hochsignifikant bezeichnet.

Mittels deskriptiver Statistik wurde die Anzahl neu aufgetretener Frakturen an Wirbelkörper und Schenkelhals sowie die Schmerzsymptomatik interpretiert. Die Veranschaulichung dieser Ergebnisse erfolgte durch Balken- und Kreisdiagramme sowie mit Hilfe von Kreuztabellen.

6 Ergebnisse

6.1 Beschreibung des Teilnehmerkollektivs

An der Untersuchung nahmen insgesamt 33 Patientinnen mit der Diagnose einer postmenopausalen Osteoporose teil. Bei den Studienteilnehmerinnen war, wie bereits unter Kapitel 5.1.1 Einschlusskriterien beschrieben, die bisherige Behandlung mit oralen Bisphosphonaten ineffektiv beziehungsweise nicht möglich, so dass die Indikation für einen Therapiewechsel zu Aclasta™ gestellt wurde. In folgender Tabelle 6 ist die Anzahl der Patienten für die jeweilige Ursache des Therapiewechsels dargestellt:

	Anzahl	Prozent
Nebenwirkungen	14	42,4
Progrediente Frakturen	12	36,4
Malabsorptionsstörungen oder andere primäre gastrointestinale Beschwerden	7	21,2
Gesamt	33	100

Tabelle 6: Gründe der Studienteilnehmerinnen für den Therapiewechsel zu Zoledronat

Während des Untersuchungszeitraumes starben drei Patientinnen und fünf weitere Studienteilnehmerinnen brachen die Behandlung ab. Grund dafür waren progrediente Schmerzen trotz Therapie, eine Verstärkung der Begleiterkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis sowie die fehlende Möglichkeit zur Behandlung in die Medizinische Klinik und Poliklinik III des UKGM, Standort Gießen zu gelangen (Tabelle 7).

Ausscheidungsgrund	Anzahl der Studienteilnehmer
Tod	3
Progrediente Schmerzen	3
Verstärkung von Begleiterkrankungen	1
Altersheim	1
Gesamt	8

Tabelle 7: Ausscheidungsgründe der Studienteilnehmerinnen

Somit konnten letztendlich 25 Probandinnen über den kompletten Untersuchungszeitraum hinweg beobachtet und in der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Bei drei Patientinnen traten nach der Medikamentenapplikation Nebenwirkungen auf, wie fieberähnliche Symptome und Anzeichen einer hypocalcämischen Tetanie. Diese ließen sich jedoch unter standardmäßiger Therapie mit Paracetamol und Magnesium adäquat behandeln, so dass dadurch kein Therapieabbruch zu verzeichnen war. Alle weiteren 22 Teilnehmerinnen haben die Behandlung mit Zoledronat gut vertragen und setzten die Therapie bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes fort.

Die Bezeichnung „1. Untersuchung“ beschreibt im Ergebnisteil die Messung der einzelnen Parameter zum Zeitpunkt der ersten Konsultation und somit vor Beginn der Therapie mit Aclasta™. Unter der Bezeichnung „2. Untersuchung“ werden die Messergebnisse der einzelnen Parameter am Ende der Studie, sprich 24 Monate nach der ersten Infusion von Aclasta™ zusammengefasst.

Auf Grund von Vorerkrankungen ließ sich bei zehn Patientinnen die Knochendichte nur am Neck bestimmen. Die Knochendichtewerte einer weiteren Patientin waren, nach einem Fehler bei der 1. Untersuchung, als paarige Stichprobe nicht zu verwerten.

Nahezu 80% aller Teilnehmerinnen wiesen im Rahmen der Eingangsuntersuchung einen T-Wert an der Lendenwirbelsäule von $-2,5$ SD oder größer auf. Ähnlich verhielt es sich bei der Messung der Knochendichte am Schenkelhals vor Studienbeginn: Bei etwa 75% der Studienpopulation konnte ein T-Wert am Neck von $-2,5$ SD oder größer gemessen werden (siehe Tabelle 8).

T-Score	L2-L4 / Anz. (%)	Neck / Anz. (%)
Kleiner $-2,5$	3 (21,43)	6 (26,09)
- $2,5$ bis $-1,5$	6 (42,86)	12 (52,17)
Größer $-1,5$	5 (35,71)	5 (21,74)

Tabelle 8: Ausgangswerte des T-Scores in SD an Lendenwirbelsäule und Neck

Bei 92% der Probandinnen konnte bereits vor Beginn der Therapie mit Aclasta™ Frakturen an Wirbelkörper und Hüfte eruiert werden, 8% waren zu diesem Zeitpunkt frakturfrei.

Gemäß den Einschlusskriterien befanden sich alle Probandinnen in der Postmenopause. Das Alter an sich war dabei nicht entscheidend, so dass eine größere Altersspanne zu verzeichnen war. Diese lag am Ende der Studie zwischen 46 Jahren 90 Jahren. Das Hauptfeld befand sich

dabei mit etwa 80% bei 70 Jahren oder älter. Im Median ergab dies ein Alter von 79 Jahren, der Mittelwert betrug 76 Jahre. Die absolute Anzahl an Patientinnen für die jeweiligen Altersklassen ist in Abbildung 9 veranschaulicht.

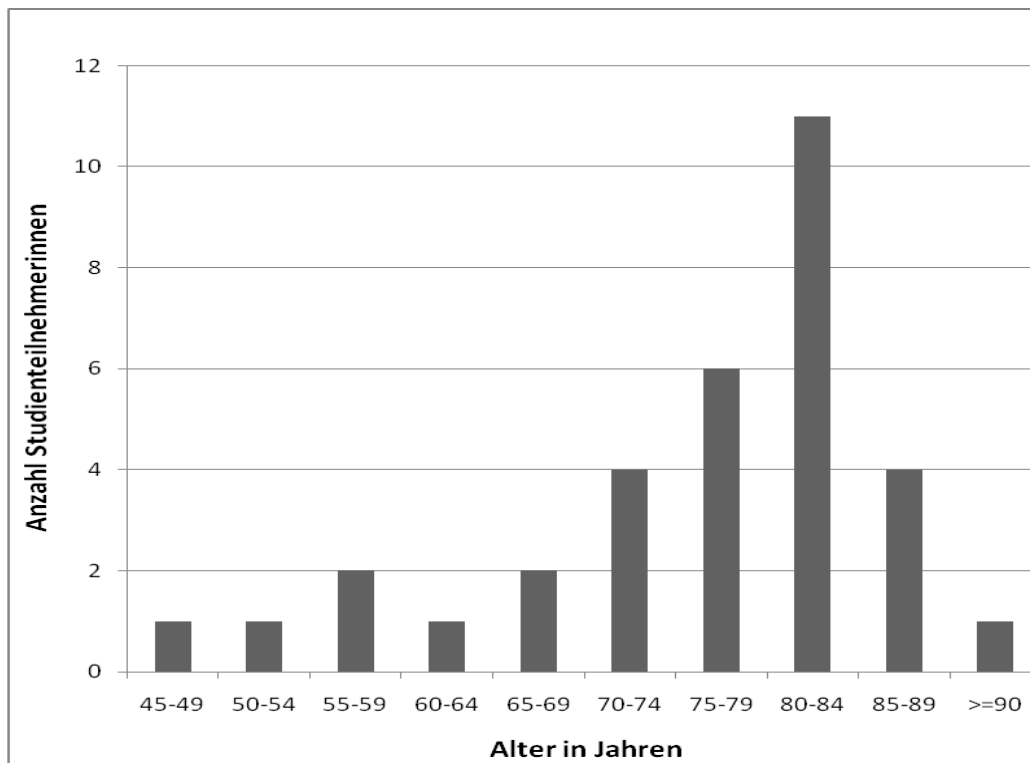


Abbildung 9: Absolute Anzahl der Patientinnen in den jeweiligen Altersklassen

6.2 Anzahl der Frakturen an Wirbelkörper und Hüfte vor und nach Therapie

Da die Erkrankung Osteoporose für den Patienten meist erst durch das Vorhandensein von Frakturen klinisch symptomatisch wird und zu Problemen führt, wurde als primärer Endpunkt der Studie die Betrachtung der Anzahl an neu aufgetretenen Frakturen an den Wirbelkörpern und an der Hüfte festgelegt. Im Bereich der Wirbelsäule wurden sowohl morphometrische Wirbelkörperfrakturen als auch klinische Frakturen berücksichtigt. Studieninstrumente für die Evaluation der Frakturanzahl waren die konventionelle, radiologische Bildgebung und die anamnestische Erhebung klinischer Frakturen. Für die statistische Auswertung der Frakturrate vor und nach Therapie bezog man jeweils 25 Patientinnen mit ein. Dabei kamen nur paarige Stichproben zum Einsatz.

6.2.1 Wirbelkörperfrakturen

Zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung konnte mittels Anamnese und radiologischer Diagnostik bei zwei Patientinnen keine Wirbelkörperfraktur und bei 23 Probandinnen mindestens eine und höchstens vier Wirbelkörperfrakturen eruiert werden (siehe Abbildung 10).

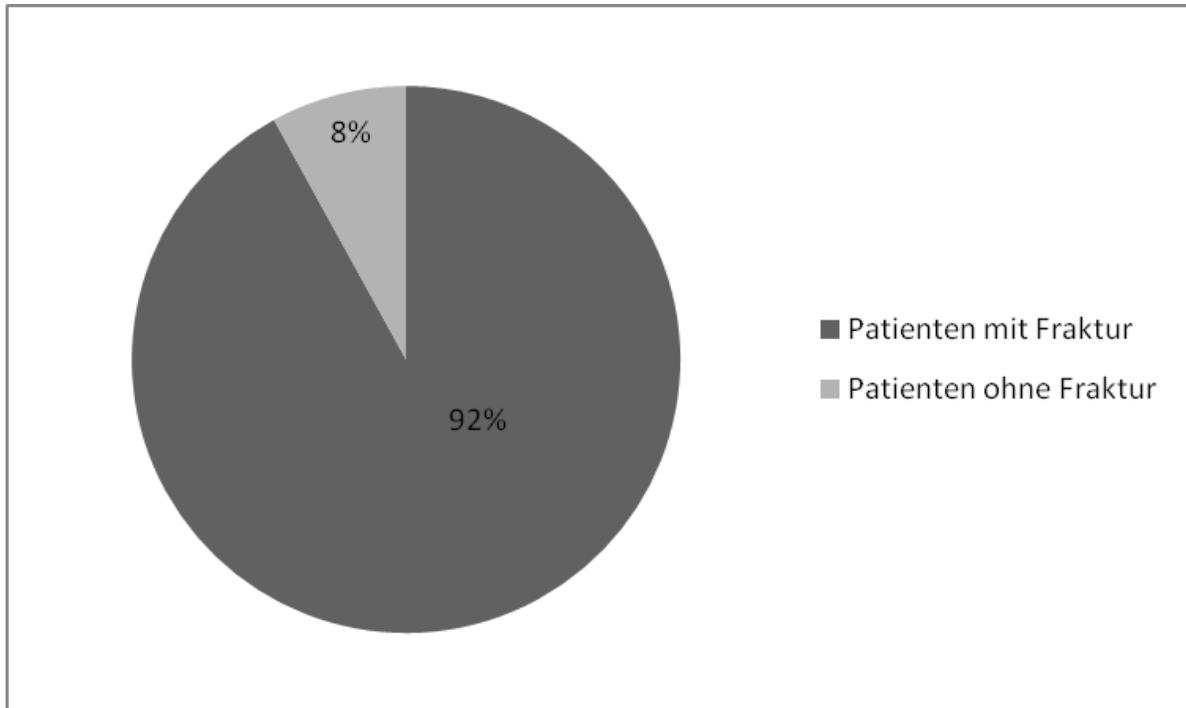


Abbildung 10: Prozentuale Aufteilung der Patientinnen mit bzw. ohne Wirbelkörperfrakturen vor Studienbeginn

Von den 92% der Studienteilnehmerinnen mit Wirbelkörperfrakturen, wiesen 76% weniger als drei Wirbelkörperfrakturen und 26% drei oder mehr Wirbelkörperfrakturen auf. Die Darstellung der absoluten Anzahl an Frakturen findet mittels folgender Abbildung 11 statt:

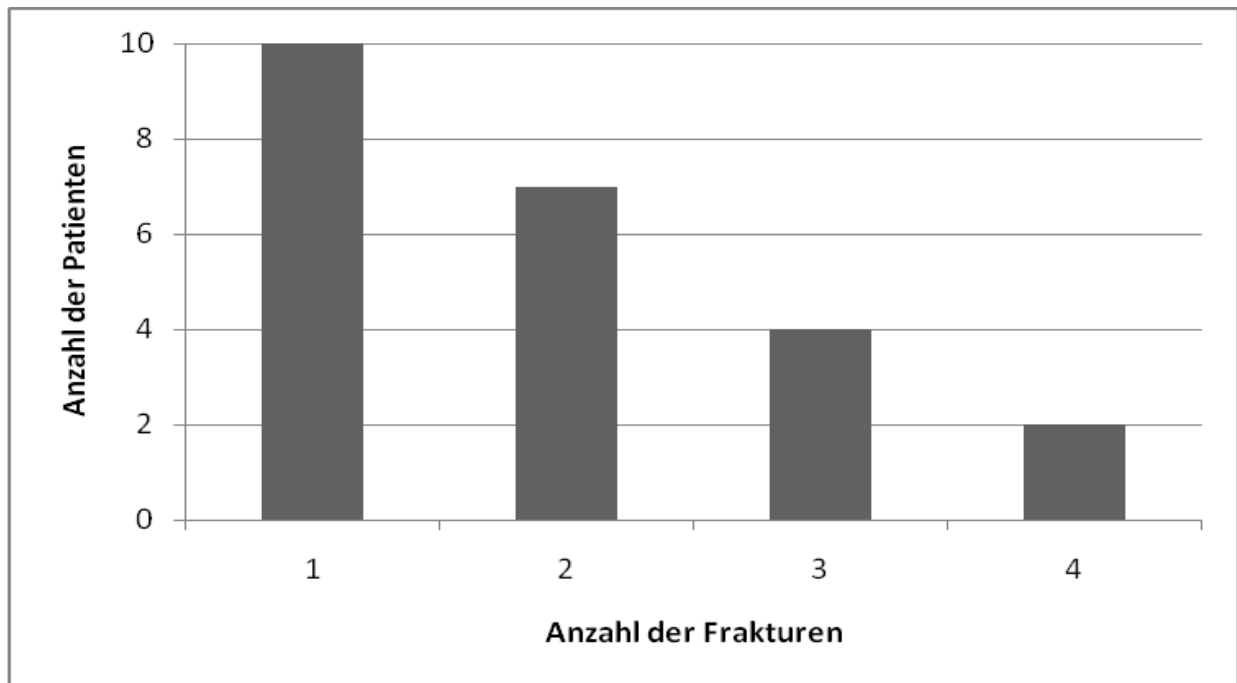


Abbildung 11: Absolute Anzahl an Wirbelkörperfrakturen zu Studienbeginn

Im Verlauf der Studie kam es bei zwei Patientinnen zu neuen Wirbelkörperfrakturen. Dies entsprach einer Inzidenz von 8%. Dabei erhöhte sich die Frakturanzahl bei einer Probandin von zwei auf drei und bei einer weiteren Probandin von drei auf vier. Die genaue Verteilung der Wirbelkörperfrakturen vor und nach Therapie wird in folgender Kreuztabelle 9 dargestellt:

		2. Untersuchung					
1. Untersuchung		0	1	2	3	4	Gesamt
	0	2	0	0	0	0	2
	1		10	0	0	0	10
	2			6	1	0	7
	3				3	1	4
	4					2	2
	Gesamt	2	10	6	4	3	25

Tabelle 9: Kreuztabelle Wirbelkörperfrakturen

6.2.2 Hüftfrakturen

Eine weitaus geringere Anzahl an Frakturen ergab die Untersuchung der Hüfte bereits zu Beginn der Studie: An Hand der Anamnese ließ sich bei einer Patientin eine Hüftfraktur feststellen, wohingegen 24 Probandinnen frakturfrei waren (siehe Abbildung 12).

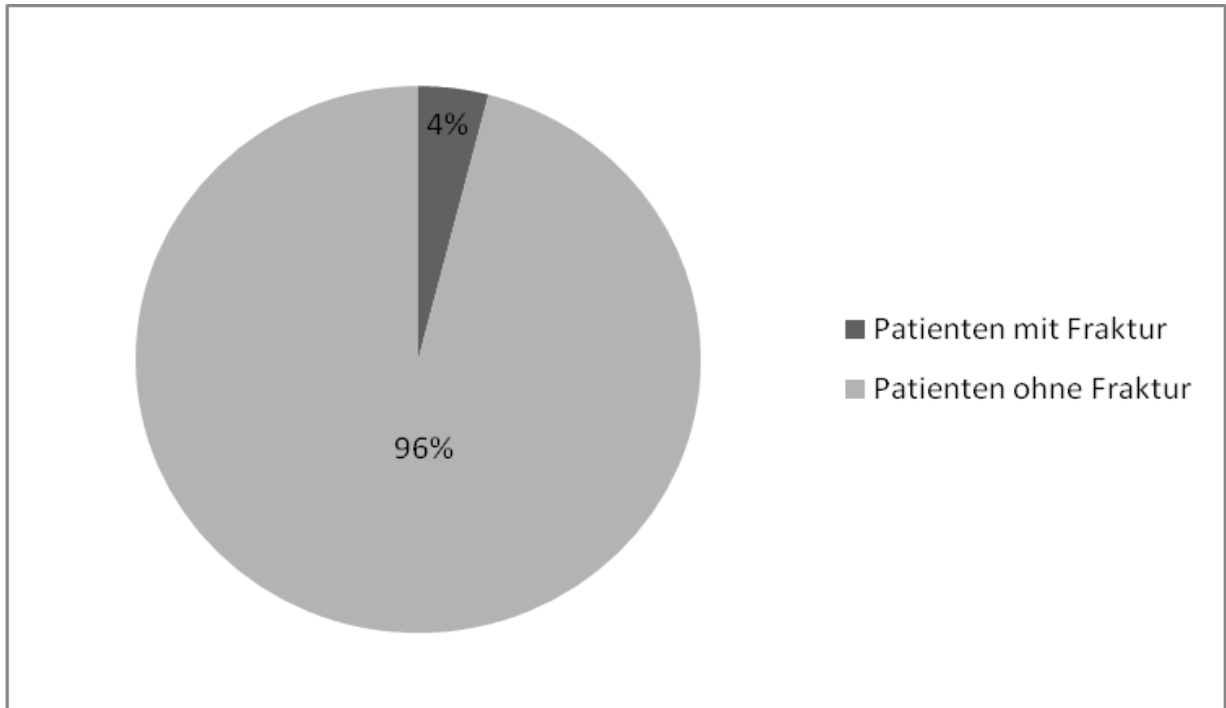


Abbildung 12: : Prozentuale Verteilung der Patientinnen mit bzw. ohne Hüftfrakturen vor Studienbeginn

Während des Untersuchungszeitraumes erlitt eine Patientin eine Hüftfraktur. Die Inzidenz von 4% lag damit unter der Inzidenz an Wirbelkörperfrakturen. Bei den übrigen 24 Studienteilnehmerinnen blieb die Anzahl der Hüftfrakturen konstant. Folgende Kreuztabelle 10 stellt die Anzahl der Hüftfrakturen vor und nach Therapie dar:

		2. Untersuchung		
1. Untersuchung		0	1	Gesamt
	0	23	1	24
	1		1	1
	Gesamt	23	2	25

Tabelle 10: Kreuztabelle Hüftfrakturen

6.3 Betrachtung der Knochendichte

Die Messung der Knochendichte mittels DXA-Methode im Bereich der Lendenwirbelsäule (L2-L4) und im Bereich des Schenkelhalses (Neck) war in der hier beschriebenen Untersuchung ein sekundärer Endpunkt. Die Messergebnisse wurden als T-Wert angegeben.

6.3.1 Veränderung der Knochendichte (L2-L4)

In die Statistik der Veränderung der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule (L2 – L4) während des Untersuchungszeitraumes wurden 14 paarige Stichproben mit einbezogen.

Vor Therapiebeginn wies der Hauptanteil der Studienteilnehmerinnen (42,86%) einen Knochendichtwert von – 2,5 SD bis – 1,5 SD auf. Die weitere Verteilung der BMD-Werte gestaltete sich wie folgend: bei 21,43% der Studienteilnehmerinnen wurde eine Knochendichte von < – 2,5 SD und bei 35,71% Werte > – 1,5 SD gemessen (siehe Abbildung 13).

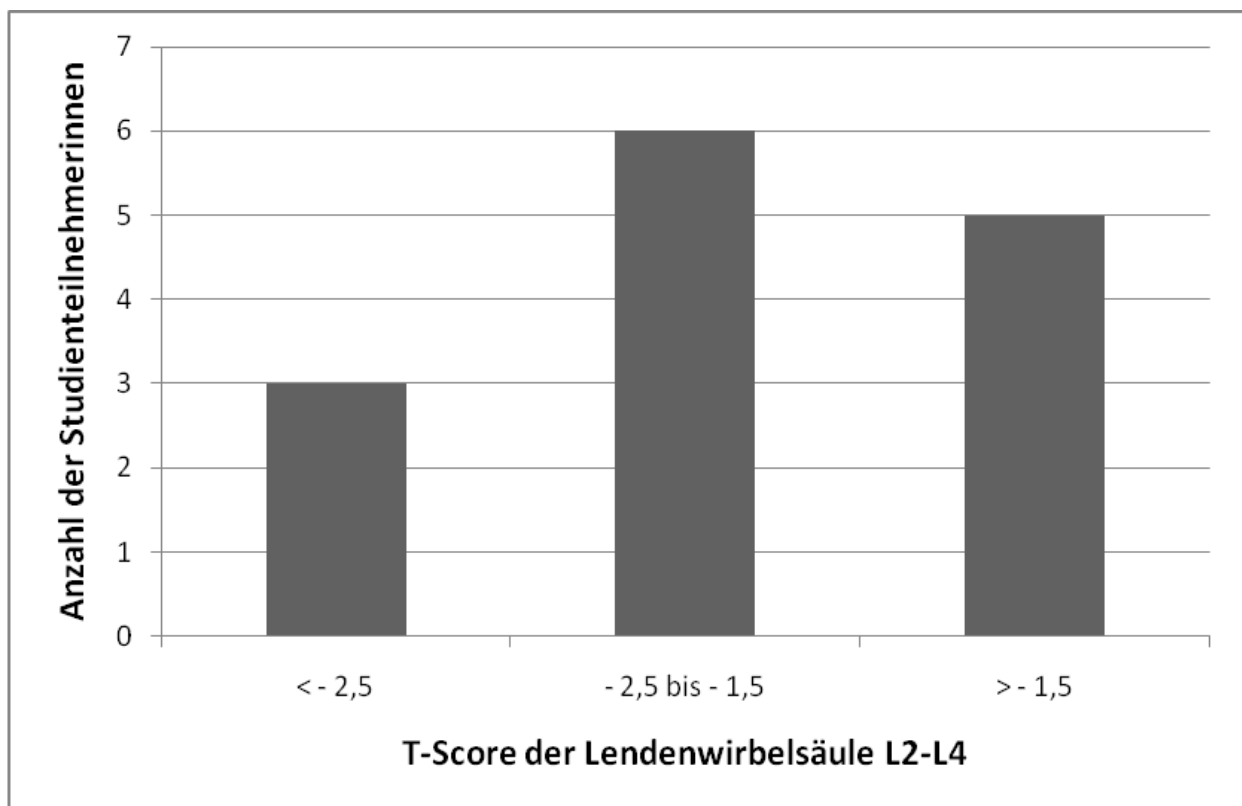


Abbildung 13: Messwerte der Knochendichte (T-Wert) L2-L4 im gesamten Patientenkollektiv vor Therapiebeginn

Über den Untersuchungszeitraum von 24 Monaten hinweg zeigte sich unter Therapie mit Aclasta™ eine Verbesserung des T-Wertes im Median von -1,84 SD auf -1,59 SD (siehe Abbildung 14). Dies entsprach einer deutlichen Zunahme des T-Wertes und somit der Knochendichte im Bereich L2-L4 um 13,6%, welche sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,006$ belegen ließ.

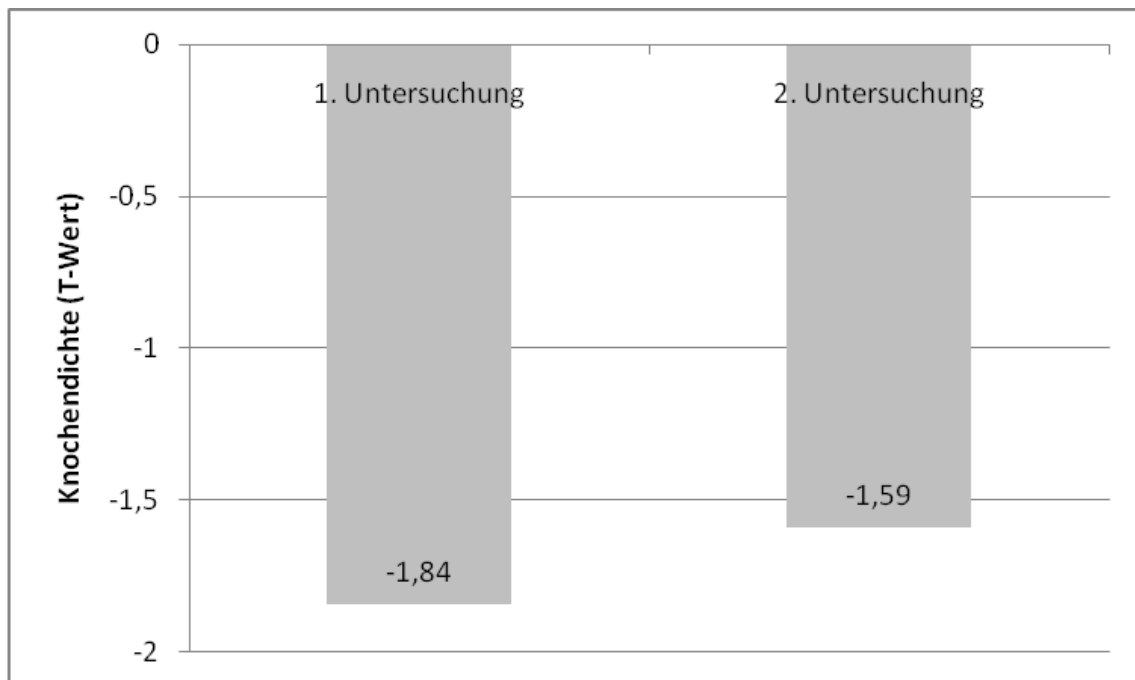


Abbildung 14: Median der Knochendichte (T-Wert) L2-L4 für das gesamte Patientenkollektiv vor und nach Therapie

Dieser positive Effekt konnte an Hand der Lageparameter bestätigt werden: Neben dem Median wiesen das obere, mittlere und untere Quartil einen Anstieg des T-Wertes für die Knochendichte im Bereich L2-L4 im gesamten Patientenkollektiv während des Untersuchungszeitraumes auf. Die Darstellung erfolgt mittels folgenden Box-Whisker-Plots:

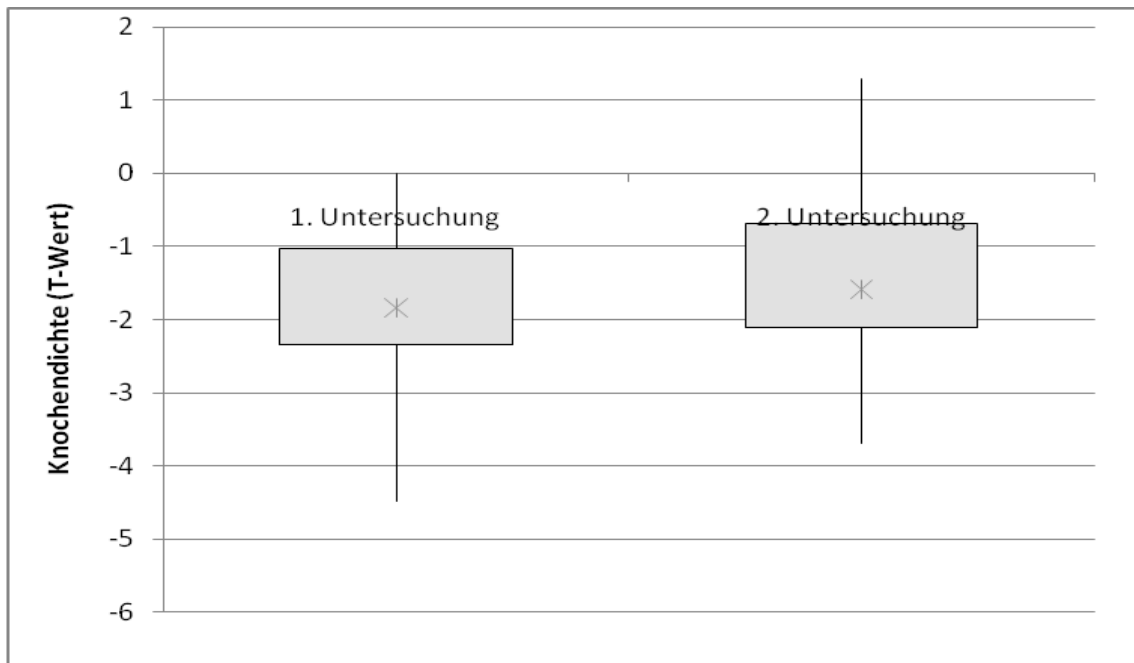


Abbildung 15: Lageparameter der Knochendichte (T-Wert) L2-L4 für das gesamte Patientenkollektiv vor und nach Therapie

Die separate Betrachtung der Ergebnisse jeder einzelnen Patientin schlüsselte auf, dass es bei 12 Probanden am Ende der Studie zu einem erhöhten T-Wert, sprich einer Zunahme der Knochendichte kam. Bei zwei Studienteilnehmerinnen sank der T-Wert, und es wurde somit eine Verschlechterung der Knochendichtemessung nachgewiesen (siehe Abbildung 16).

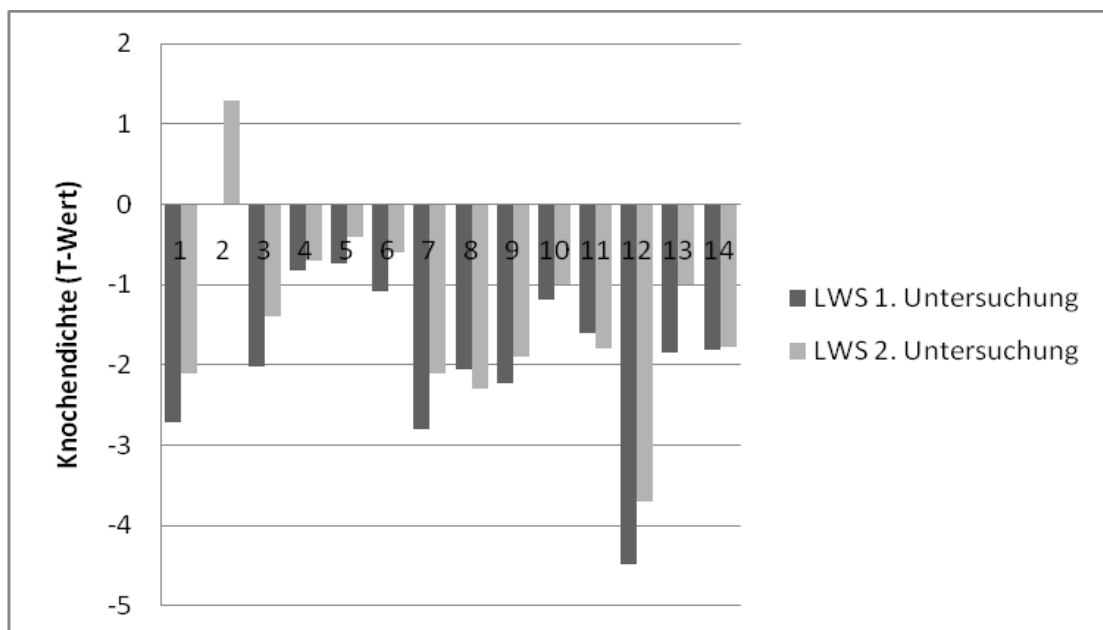


Abbildung 16: Knochendichte (T-Wert) L2-L4 für jede einzelne Patientin (n=14) vor und nach Therapie

6.3.2 Veränderung der Knochendichte am Gesamt-Neck

Als weiterer sekundärer Endpunkt wurde die Veränderung der Knochendichte am Neck vor und nach Therapie mit Aclasta™ betrachtet. Hierbei gingen 23 paarige Stichproben in die Untersuchung mit ein.

Zu Beginn der Untersuchung lagen die T-Werte am Neck wie folgt: 26,09% für Werte $< -2,5$ SD, 52,17% für Werte zwischen $-2,5$ SD und $-1,5$ SD und 21,74% für Werte $> -1,5$ SD (siehe Abbildung 17).

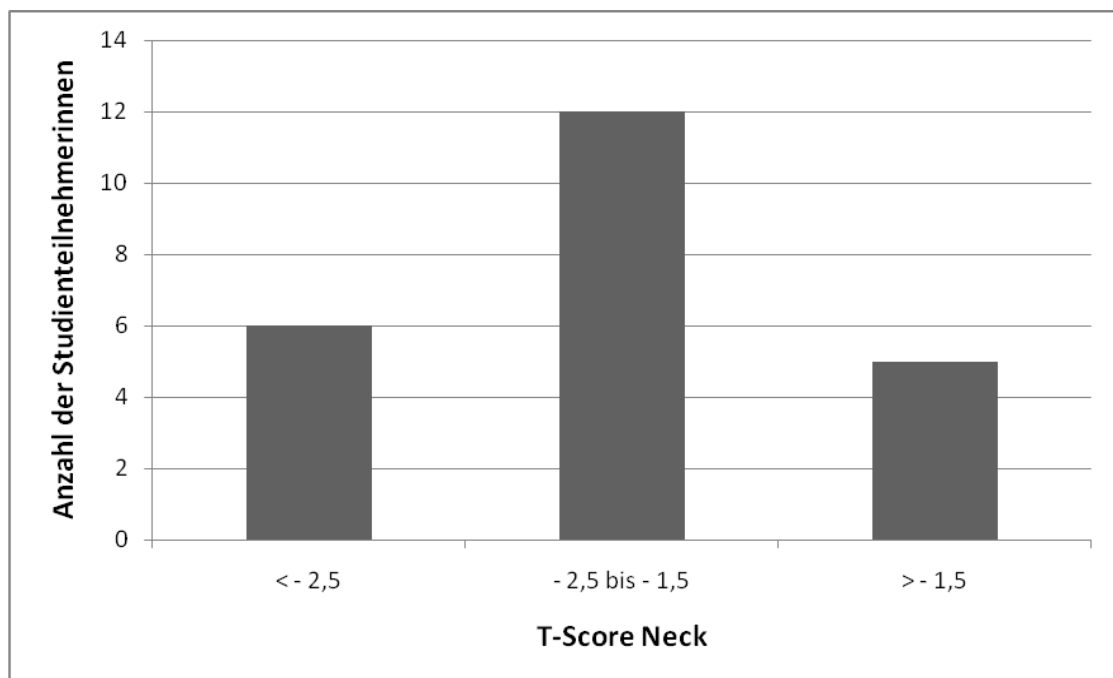


Abbildung 17: Messwerte der Knochendichte (T-Werte) Neck im gesamten Patientenkollektiv vor Therapiebeginn

Wie auch an der Lendenwirbelsäule, war bei den Probandinnen in Bezug auf die Knochendichte am Schenkelhals ein Anstieg des Median von $-1,98$ SD auf $-1,4$ SD zu verzeichnen (siehe Abbildung 18). Über den Untersuchungszeitraum hinweg entsprach dies einer Verbesserung um 23,3% und wurde mit einem errechneten p-Wert von $p < 0,001$ als eine hochsignifikante Zunahme der Knochendichte gewertet.

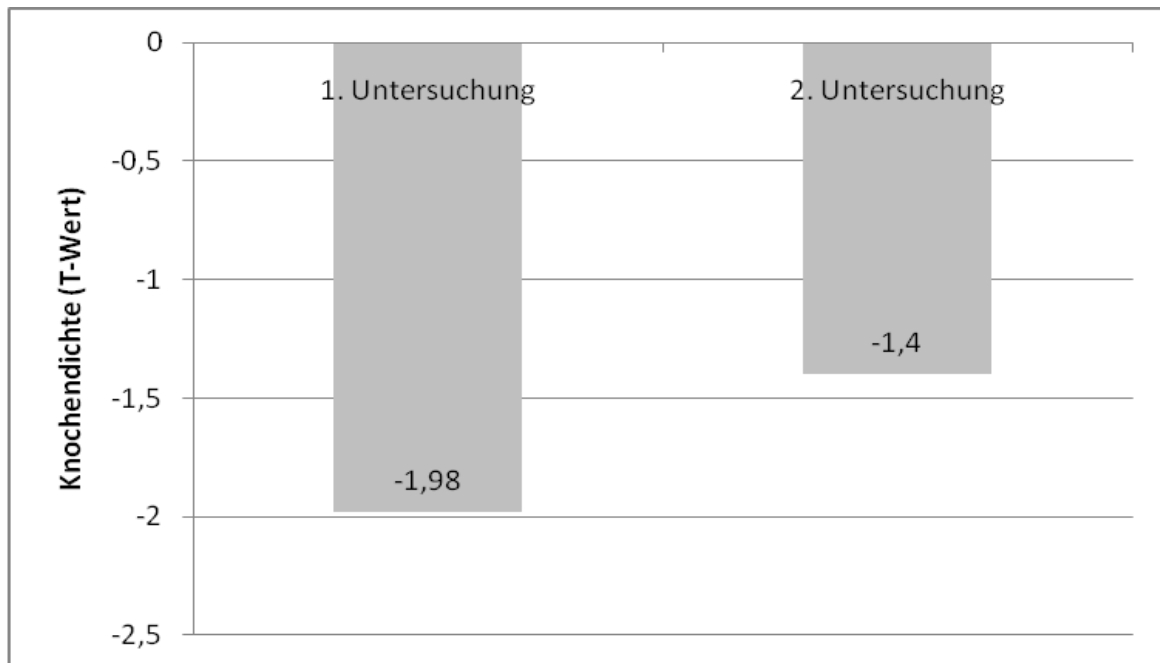


Abbildung 18: Median der Knochendichte (T-Wert) am Neck für das gesamte Patientenkollektiv vor und nach Therapie

Auch hierbei bestätigte die Betrachtung der Lageparameter den bisherigen Trend: Zwei Jahre nach erstmaliger Applikation von Aclasta™ konnte ein Anstieg des unteren, mittleren und oberen Quartils gezeigt werden. Mit Ausnahme des Maximums, war dieser Anstieg in allen Bereichen deutlicher zu sehen, als im Vergleich zur Lendenwirbelsäule.

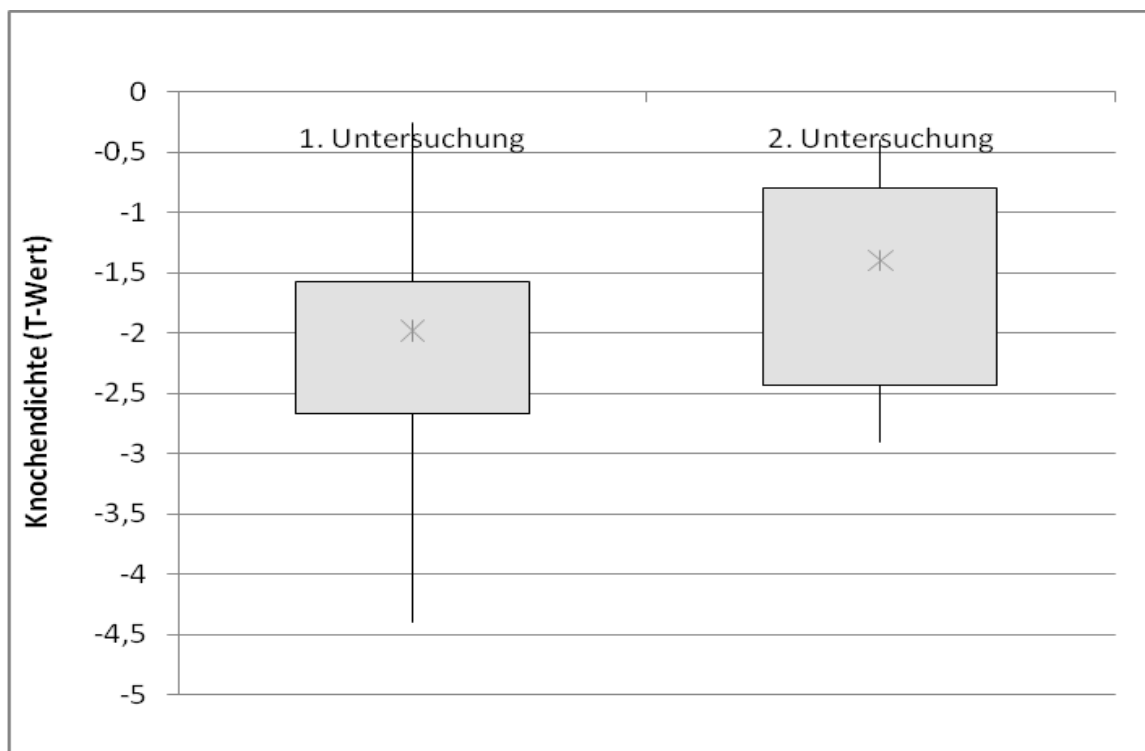


Abbildung 19: Lageparameter der Knochendichte (T-Wert) Neck für das gesamte Patientenkollektiv vor und nach Therapie

Die Betrachtung der einzelnen Studienteilnehmerinnen ergab bei drei Patientinnen eine Erniedrigung und bei 19 Patientinnen eine Erhöhung des T-Wertes. Bei einer Studienteilnehmerin blieb die Knochendichte konstant. Die genaue Darstellung der Knochendichtewerte jeder einzelnen Probandin am Neck zum Zeitpunkt der 1. und 2. Untersuchung wird in folgender Abbildung 20 veranschaulicht:

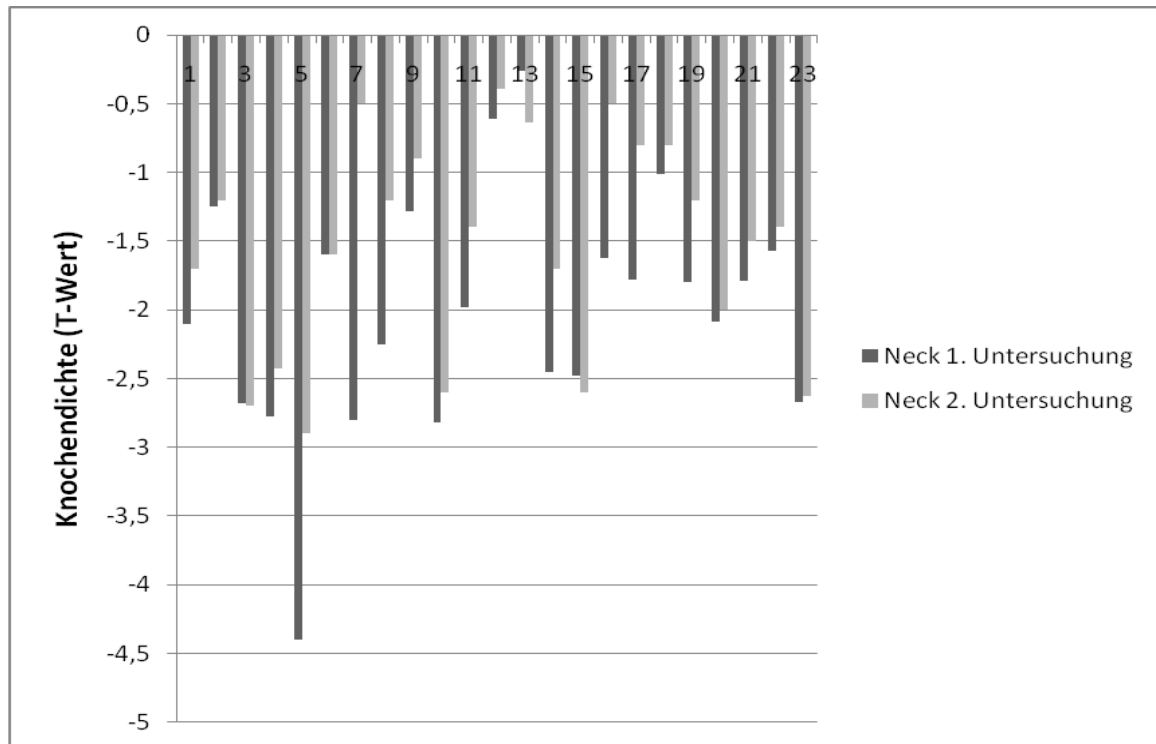


Abbildung 20: Knochendichte (T-Wert) Neck für jede einzelne Patientin (n=23) vor und nach Therapie

6.4 Betrachtung der Schmerzsymptomatik

Für die Beurteilung der Schmerzsymptomatik wurde die subjektive Einschätzung der Beschwerden jeder einzelnen Studienteilnehmerin mittels einer visuellen Analogskala zum Zeitpunkt der 1. bzw. der 2. Untersuchung zu Rate gezogen.

Das Ergebnis dabei war eindeutig: Während des Studienverlaufes konnte bei jeder Teilnehmerin eine Verbesserung ihres subjektiven Schmerzempfindens verzeichnet werden. Der Rückgang der Schmerzen jeder einzelnen Studienteilnehmerin lässt sich an Hand von folgendem Balkendiagramm nachvollziehen:

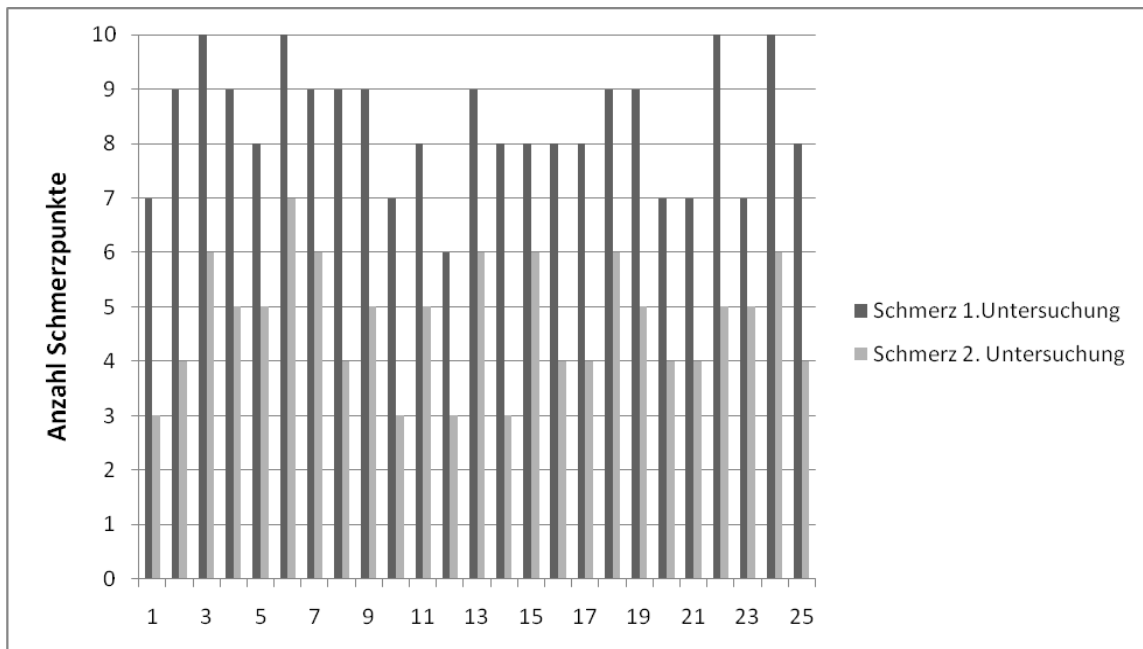


Abbildung 21: Subjektives Schmerzempfinden der Patientinnen (n=25) vor und nach Therapie

Dabei bewerteten alle 25 Studienteilnehmerinnen auf einer Skala von null bis zehn ihre Schmerzen zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung mit sechs oder höher. Dies besserte sich mit der Therapie in so fern, dass bei der 2. Untersuchung das Schmerzniveau zwischen drei und sieben lag.

Eine Übersicht über die Anzahl an Patientinnen für das jeweilige Schmerzempfinden vor und nach Therapie mit Aclasta™ gibt folgende Kreuztabelle 11:

		2. Untersuchung					
1. Untersuchung		3	4	5	6	7	Gesamt
	6	1	0	0	0	0	1
	7	2	2	1	0	0	5
	8	1	3	2	1	0	7
	9	0	2	3	3	0	8
	10	0	0	1	2	1	4
	Gesamt	4	7	7	6	1	25

Tabelle 11: Kreuztabelle Schmerzempfinden

Zwischen der 1. und 2. Untersuchung konnte bei den einzelnen Studienteilnehmerinnen ein Rückgang des Schmerzempfindens zwischen zwei und fünf Punkten verzeichnet werden. Dabei berichtet die Mehrheit der Probanden von einer deutlichen Verbesserung ihrer Schmerzen um drei oder vier Punkte (siehe Abbildung 22).

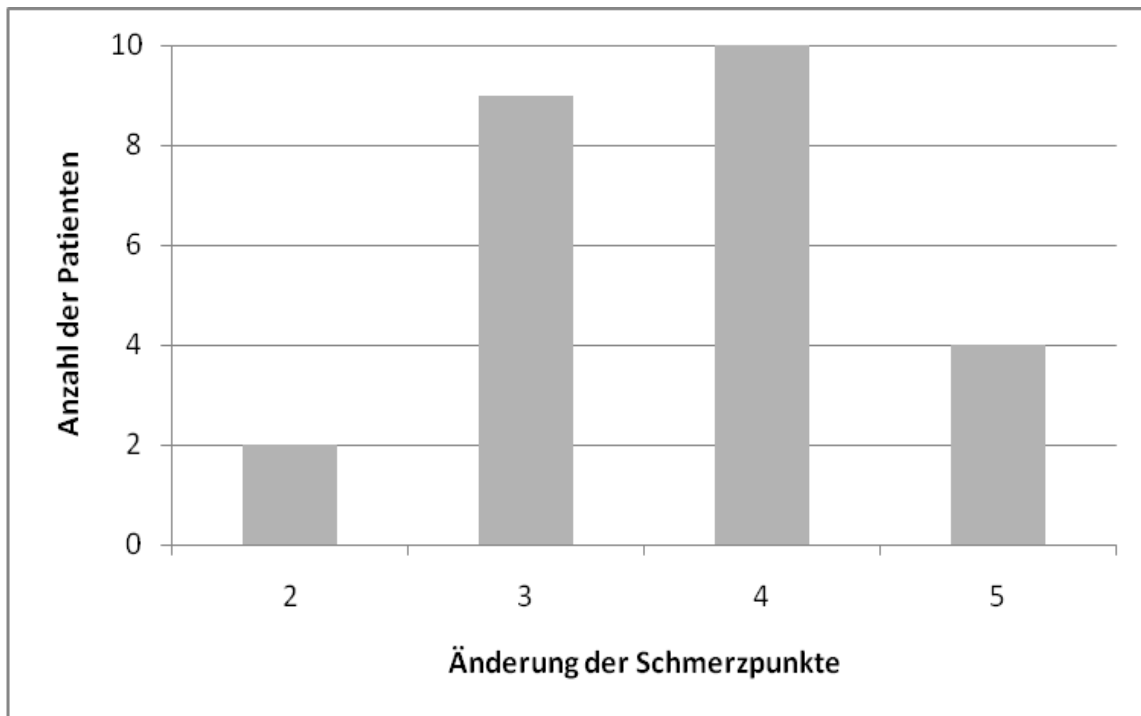


Abbildung 22: Absolute Anzahl an Patientinnen für die jeweilige Verbesserung des Schmerzempfindens unter Therapie mit Aclasta™

6.5 Betrachtung der biochemischen Laborparameter

Die Laborparameter Alkalische Phosphatase (AP) und Calcium (Ca) dienten in erster Linie als Richtwert. Es wurde überprüft, ob die Messwerte im normalen, prämenopausalen Bereich lagen. Bei dieser Studie betrug der Normbereich für die Alkalische Phosphatase 25 – 104 U/l und für Calcium 2,0 – 2,6 mmol/l.

Es konnte bei allen 25 Patientinnen, sowohl für AP, als auch für Ca, keine Abweichung vom Normwert gemessen werden. Dies war im Rahmen der Diagnose einer postmenopausalen Osteoporose zu erwarten. Die einzelnen Werte der Studienteilnehmerinnen können in einer Liste im Anhang eingesehen werden.

7 Diskussion

Wie Eingangs bereits erläutert, ist die Erkrankung Osteoporose ein weltweites Problem, das auf Grund der hohen Erkrankungsprävalenz zu den häufigsten chronischen Erkrankungen des älteren Menschen gehört. Die damit verbundenen Folgen für den Patienten, wie zum Beispiel Frakturen an Wirbelkörper und Hüfte und den einhergehenden Einbußen an Mobilität und Lebensqualität, sowie die dadurch entstehenden Kosten könnten mit Hilfe einer frühzeitigen Diagnose der Erkrankung und einer effektiven Therapie um ein vielfaches gesenkt werden.

Ziel von Ärzten, Forschen und der Pharmaindustrie ist es demnach, effiziente, sichere und verträgliche Möglichkeiten der Osteoporosetherapie auf den Markt zu bringen. Eine wichtige Rolle spielen dabei antiresorptiv wirkende Bisphosphonate. Oralen stickstoffhaltigen Bisphosphonaten wie zum Beispiel Alendronat und Risedronat wurde eine fraktursenkende Wirkung an den Wirbelkörpern und auch für periphere Frakturen nachgewiesen. Sie sind ein fester Bestandteil der medikamentösen Therapie der postmenopausalen Osteoporose (31, 32). Dennoch kann man bei ihnen nicht immer von einer optimalen Therapie sprechen. Beide Präparate werden nur schlecht aus dem Gastroösophagealtrakt resorbiert und zur Hälfte direkt über die Niere wieder ausgeschieden. Weiterhin stellen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes ein Hindernis für die Einnahme oraler Bisphosphonate dar, ebenso wie das physische Unvermögen, nach der Einnahme 30 Minuten aufrecht zu sitzen oder zu stehen. Dadurch wird das zu behandelnde Patientenkollektiv eingeschränkt. Ein weiterer Nachteil ist die mangelnde Compliance vieler Patienten, welche zurück zu führen ist auf die gastrointestinalen Nebenwirkungen, sowie die Voraussetzung der kontinuierlichen Einnahme, an deren Einhaltung es besonders bei Präparaten mit täglicher oder wöchentlicher Einnahme mangelt. Die Folge davon ist, dass das volle Potential der oralen Bisphosphonate nicht ausgeschöpft wird und es im schlimmsten Falle zu einem Anstieg der Frakturrate kommen kann (7, 29, 38, 64, 74). Daraus schließt sich, dass für manche Patienten ein Präparatwechsel von Vorteil ist.

Das einmal jährliche, intravenös verabreichte Bisphosphonat Zoledronat, stellt für all jene Patienten eine Behandlungsalternative zu den herkömmlichen oralen Osteoporosemedikamenten dar. Auf Grund der niedrigeren Einnahmefrequenz wird die Adhärenz der Patienten und somit auch deren Wohlbefinden verbessert und eine Steigerung der Kosteneffektivität herbeigeführt. (25, 64, 79, 104). Durch die intravenöse Applikationsform wird nicht nur eine 100% Bioverfügbarkeit erreicht, sondern es bedeutet auch einen Vorteil für all jene Patienten, welche an Nebenwirkungen unter herkömmlicher oraler Therapie litten oder denen auf Grund von Kontraindikationen der Zugang zu einer Therapie mit oralen Bisphosphonaten verwehrt

wurde (13, 37, 72). Das Nebenwirkungsprofil von Zoledronat entspricht in etwa dem oraler Bisphosphonate. Einige Patienten berichteten von grippeähnlichen Symptomen in den ersten Tagen nach der Infusion, welche sich jedoch unter entsprechender Behandlung besserten.

Es wurde bereits in mehreren Studien nachgewiesen, dass Zoledronat die Rate für osteoporosetypische Frakturen senkt, eine Zunahme der Knochendichte bewirkt und somit klinische Wirksamkeit aufweist (12, 39, 59, 76, 78, 95).

Im Gegensatz zu den bisherigen Untersuchungen, sollte es in dieser Studie um den Verlauf der postmenopausalen Osteoporose unter Behandlung mit Zoledronat bei einem speziellen Patientenkollektiv gehen. Dabei handelte es sich um postmenopausale Osteoporosepatienten, welche einen progredienten Verlauf ihrer Erkrankung oder starke Nebenwirkungen unter oralen Bisphosphonaten aufwiesen, sowie um Studienteilnehmerinnen, denen auf Grund primärer gastrointestinaler Beschwerden, wie zum Beispiel Erkrankungen des Ösophagus oder Malabsorptionsstörungen, die Therapie mit einer oralen Medikation nicht zugänglich war.

Primäre Endpunkte der Studie waren das Auftreten neuer Frakturen an der Wirbelsäule oder im Bereich der Hüfte. Für die Beurteilung der Effektivität der Osteoporosetherapie wurde die Messung der Knochendichte an der Wirbelsäule und am Schenkelhals durchgeführt. Da für die betroffenen Patienten vor allem die Verringerung der Symptome, wie zum Beispiel Schmerzen und die Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund steht, kam es im Rahmen dieser Arbeit zusätzlich zur Untersuchung des subjektiven Schmerzempfindens der Studienteilnehmerinnen vor und nach der Therapie.

7.1 Studiendesign

Das Design der Studie war auf die Verlaufsbeobachtung von postmenopausalen Osteoporosepatienten unter der Behandlung mit Zoledronat ausgelegt.

Das Teilnehmerkollektiv bestand zunächst aus 33 Probandinnen. Im Verlauf schieden aus diversen, in Tabelle 7 genannten Gründen acht Patientinnen aus. Dies entspricht einem Drop out von 24%. Letztendlich wurden 25 Studienteilnehmerinnen über den gesamten Zeitraum beobachtet. Da nur paarige Stichproben zum Einsatz kamen, variiert die Anzahl der in die Statistik eingegangenen Ergebnisse. Rund 80% der Patientinnen wurden bereits mit einem anderen oralen Bisphosphonat vorbehandelt und wechselten auf Grund einer Progredienz der Erkrankung oder starker Nebenwirkungen zur intravenösen Applikation von Zoledronat. Ob dieser Hintergrund auf ein gesteigertes Wissen bezüglich der Erkrankung Osteoporose und eine erhöhte Sensibilität hinsichtlich der Wichtigkeit einer korrekten und kontinuierlichen

Einnahme über Jahre hinweg schließen lässt, ist jedoch fraglich. Weiterhin wurden Patientinnen mit primären, gastrointestinalen Beschwerden aufgenommen, denen eine orale Bisphosphonattherapie nicht zugänglich war. Festzuhalten ist, dass sich das Studienkollektiv bezüglich der Ausgangsmerkmale von anderen Untersuchungsgruppen, welche den Durchschnitt einer postmenopausalen Bevölkerung mit Osteoporose widerspiegeln, unterschied und diverse Schwierigkeiten bezüglich der medikamentösen Behandlung ihrer Erkrankung mit brachte.

Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war die Diagnose einer postmenopausalen Osteoporose, ungeachtet des jetzigen Alters der Patientinnen. Somit wiesen 80% der Probandinnen ein Alter von mindestens 70 Jahren auf. Da jedoch für Patientinnen aller Altersklassen eine signifikante Verbesserung der Osteoporose unter Behandlung mit Zoledronat nachgewiesen wurde, kann auch in diesem Studienkollektiv von einem klinischen Benefit unter Therapie mit Aclasta™ ausgegangen werden (12, 16, 76).

In den meisten Fällen befanden sich die Probandinnen bereits zu Beginn der Studie in einem fortgeschrittenen Stadium der Osteoporose: Die Ausgangswerte der Knochendichte lagen an der Lendenwirbelsäule für rund 22% der Patientinnen und am Neck für etwa 26% der Studienteilnehmerinnen bei einem T-Wert von $-2,5$ SD oder kleiner. Weiterhin wiesen 98% der Studienteilnehmerinnen mindestens eine Wirbelkörperfraktur auf.

7.2 Primärer Endpunkt: Neue Frakturen

Die Klinik der Osteoporose macht sich mit dem Auftreten der ersten Frakturen und ihren Folgen bemerkbar. Neben ihrer negativen Auswirkung auf die Lebensqualität, sind sie auch mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden (20, 46).

Somit wird deutlich, dass die Reduktion neuer Frakturen unter medikamentöser Behandlung im Vordergrund zu stehen hat und als eines der wichtigsten Kriterien für eine effiziente und erfolgreiche Osteoporosetherapie gilt.

Dies berücksichtigten auch Black und seine Kollegen im Jahre 2007, als sie die Zulassungsstudie für Zoledronat bei postmenopausalen Osteoporosepatienten unter dem Titel „Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial (HORIZON-PFT)“ durchführten. Dabei wurden in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie 7 765 Patienten randomisiert. Sie erhielten bei Studienbeginn, nach 12 Monaten und nach 24 Monaten entweder 5 mg Zoledronat als 15-minütige Kurzinfusion oder ein Placebo. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über drei Jahre.

Im Rahmen dieser Studie konnte eine Reduktion neuer Frakturen unter Therapie mit Zoledronat nachgewiesen werden: Die 3-Jahres-Inzidenz morphometrischer Wirbelkörperfrakturen unter Placebo lag mit 10,9% weitaus höher, als mit 3,3% unter Zoledronat. Dies bedeutete eine signifikante Verringerung des relativen Risikos um 70% (relatives Risiko 0,3; 95%-Konfidenzintervall 0,24 – 0,38; $p < 0,001$).

Ebenso zeigte sich nach drei Jahren, eine signifikant geringere Inzidenz klinischer Wirbelkörperfrakturen unter Verum (0,5%), als unter Placebo (2,6%) (Hazard Ratio 0,23; 95% - Konfidenzintervall 0,14 – 0,37; $p < 0,001$).

Dieser positive Trend hin zu einer Reduktion neuer Frakturen wiederholte sich bei der Betrachtung hüftnaher Brüche. Die 3-Jahres-Inzidenz betrug dabei 2,5% in der Placebogruppe und 1,4% in der Zoledronsäuregruppe: Dies entspricht einer signifikanten Reduktion der Frakturinzidenz unter Zoledronat versus Placebo von 41% (Hazard Ratio 0,59; 95%-Konfidenzintervall 0,42 bis 0,83; $p=0,002$) (12).

In einer weiteren Studie mit dem Titel „Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Recurrent Fracture Trial (HORIZON-RFT)“ wurde das Benefit von Zoledronat bezüglich dem Auftreten neuer Frakturen bestätigt: Mit dem Studiendesign, welches bereits bei HORIZON-PFT verwendet wurde untersuchte die Arbeitsgruppe um Lyles et al. im Jahre 2007 Patienten nach einer akuten Hüftfraktur. Es nahmen insgesamt 2127 Personen über einen Beobachtungszeitraum im Median von 1,9 Jahre teil. Im Verlaufe der Untersuchung zeigte sich für klinische Frakturen eine relative Risikoreduktion von 35%, bzw. eine Inzidenz für klinische Frakturen in der Zoledronat-Gruppe von 8,6%, verglichen mit der Placebogruppe von 13,9%. Diese Risikoreduktion wiederholte sich bei der Betrachtung klinischer Wirbelkörperfrakturen: Hierbei lag die Inzidenz von 1,7% bei einer Behandlung mit Zoledronat, unter der Inzidenz von 3,8% bei einer Therapie mit Placebo. Dies bedeutet einen signifikanten Rückgang des relativen Risikos um 46% (Hazard Ratio 0,54; 95% - Konfidenzintervall 0,32 – 0,92; $p=0,02$).

Die Analyse der Hüftfrakturen ergab eine Inzidenz für Zoledronat von 2,0% und für Placebo 3,5% (Hazard Ratio 0,70; 95%-Konfidenzintervall 0,41 – 1,19). Bei einem p-Wert von 0,18 gilt dieses Ergebnis als nicht signifikant, der Trend für ein geringeres Auftreten neuer Hüftfrakturen unter Therapie mit Zoledronat lässt sich jedoch auch hier erkennen (76).

Boonen und seine Kollegen wiesen 2010 an Hand einer weiteren Subgruppenanalyse der HORIZON-Studie die Effektivität von 5 mg Zoledronat intravenös bei postmenopausalen Osteoporosepatienten über 75 Jahren nach. Es zeigte sich nach drei Jahren unter Therapie mit

Zoledronsäure eine hochsignifikante Verbesserung bei der Anzahl neu aufgetretener klinischer Wirbelkörperfrakturen im Vergleich zu Placebo (1,1% versus 3,7%; Hazard Ratio 0,34; 95%-Konfidenzintervall 0,21 bis 0,55; $p < 0,001$).

Bezüglich der Reduktion des Risikos hüftnaher Frakturen kamen Boonen und seine Kollegen in ihrer Subgruppenanalyse zu ähnlichen Ergebnissen, wie auch schon Lyles et al. 2007 in der HORIZON-RFT. Im Vergleich zur Placebogruppe zeigte sich eine geringere Inzidenz hüftnaher Frakturen unter Verum nach einem Jahr mit 1,1% versus 1,5% unter Placebo (Hazard Ratio 0,74; 95%-Konfidenzintervall 0,42 bis 1,31; $p=0,30$) und nach drei Jahren mit 2,8% versus 3,6% (Hazard Ratio 0,82; 95%-Konfidenzintervall 0,56 bis 1,2). Bei einem p-Wert von 0,30 erreichte jedoch auch dieses Ergebnis keine statistische Signifikanz (16).

Zusammenfassend sei gesagt, dass mit diesen Studien eine klinische Wirksamkeit von Zoledronat bezüglich der Reduktion von Wirbelkörperfrakturen und Hüftfrakturen nachgewiesen werden konnte. Es scheint jedoch, dass sich im Bereich der Wirbelsäule, sprich an Stellen mit einem höheren Anteil an trabekulärem Knochen, eine größere Effektivität erreichen lässt, als in Bereichen wie zum Beispiel an der Hüfte, in denen kompakter Knochen vorherrscht (45).

Mit der Frage, ob Zoledronat einen Vorteil gegenüber herkömmlichen Bisphosphonaten bietet, beschäftigte sich die Arbeitsgruppe um Jansen im Jahre 2009. Dabei untersuchte er in einer vergleichenden Literaturstudie verschiedene Bisphosphonate, darunter Zoledronat, auf ihre Wirksamkeit bezüglich einer Reduktion von Wirbelkörperfrakturen über drei Jahre hinweg. In seinen Ergebnissen beschrieb er, dass die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose mit Zoledronsäure eine größere Reduktion des Risikos für Wirbelkörperfrakturen aufweist, als die Behandlung mit Alendronat, Ibandronat und Risedronat (65). Jedoch ist diese Aussage bezüglich der Überlegenheit von Zoledronat im Vergleich zu anderen Bisphosphonaten kritisch zu betrachten. Grund dafür ist der fehlende direkte Vergleich bezüglich des Auftretens neuer Frakturen an Hüfte und Lendenwirbelsäule als primärer Endpunkt.

Nachdem mit den bisher genannten Studien die Wirksamkeit von Zoledronat bestätigt wurde, stellte sich nun die Frage, ob sich der Trend hinsichtlich eines Rückgangs des Frakturrisikos unter Therapie mit Zoledronat auch für das hier beschriebene spezielle Patientenkollektiv innerhalb des Untersuchungszeitraumes von zwei Jahren aufzeigen lässt.

Bei Aufnahme eruierte man bei 23 Patientinnen mindestens eine und höchstens vier Frakturen der Wirbelsäule. Während des Untersuchungszeitraumes erlitten zwei der untersuchten Personen mit vorbestehendem Schaden der Wirbelkörper eine neue Wirbelkörperfraktur. Dies entspricht einer Inzidenz von 8%. 21 weitere Probandinnen blieben ohne erneutes Frakturereig-

nis und die zwei Teilnehmer ohne Anzeichen einer bestehenden Wirbelkörperfraktur zeigten nach einem Jahr keine negativen Veränderungen in der radiologischen Kontrolluntersuchung.

Ähnliche Ergebnisse lieferte die Betrachtung hüftnaher Frakturen: Zu Beginn der Studie wurde eine Patientin mit einer Schenkelhalsfraktur in der Anamnese identifiziert. Im Verlauf der Untersuchung erlitt eine weitere Studienteilnehmerin eine Fraktur des Schenkelhalses, was mit einer Inzidenz von 4% gleichgestellt werden kann.

Somit lässt sich der Trend des positiven Effektes von Zoledronat hinsichtlich eines geringen Auftretens neuer Frakturen an Wirbelkörper und im Bereich der Hüfte auch bei diesem speziellen Patientenkollektiv nachweisen.

Die in dieser Studie berechneten Werte für neu aufgetretene Wirbelkörperfrakturen mit 8% und Hüftfrakturen mit 4% liegen gering über den Inzidenzen in den oben beschriebenen Studien. Hauptursache dafür ist vermutlich die deutlich kleinere Studienpopulation, sowie die erschwerten Ausgangsbedingungen in der Behandlung der Osteoporose auf Grund des speziellen Patientenkollektives. Es scheint auch eine Rolle zu spielen, ob Patienten bereits mit Bisphosphonaten vorbehandelt wurden. Im Rahmen einer Subgruppenanalyse der HORIZON-Studie wies man nach, dass – im Vergleich zu Bisphosphonat-nativen Studienteilnehmern – bei vorbehandelten Probanden ein erhöhtes Risiko für hüftnahe und klinische Frakturen zu verzeichnen ist. Da in der hier verwendeten Studienpopulation bereits 80% der Untersuchten im Vorfeld andere Bisphosphonate erhielten, könnte dies ebenfalls für erhöhte Inzidenz sprechen (45).

Weiterhin ist die Frage offen, inwiefern das Ausgangsalter Einfluss auf das Ansprechen der Therapie mit Zoledronat nimmt. In einer weiteren Subgruppenanalyse der HORIZON-Studie zeigte sich für Patienten über 75 Jahren im Vergleich zu jüngeren Studienteilnehmern ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von hüftnahen Frakturen. In der hiesigen Studie wiesen 66% der Studienpopulation ein Alter von 75 Jahren oder mehr auf, was demnach für ein erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen sprechen würde. Eine differenzierte Betrachtung der Inzidenz von Hüftfrakturen bezüglich des Alters wurde jedoch nicht durchgeführt (45).

Interessant wäre nun die Frage, inwiefern sich die Studienergebnisse innerhalb des nächsten Jahres weiterentwickelt hätten. Sowohl in der HORIZON-PFT, als auch in der Subgruppenanalyse für Patienten über 75 Jahren kam es für Wirbelkörper- und Hüftfrakturen zu einem Anstieg der Frakturinzidenz im Laufe des Untersuchungszeitraumes.

7.3 Sekundärer Endpunkt: Knochendichte

Im Rahmen einer Dosisfindungsstudie für Zoledronat von Reid et al. 2002 wurde für die Überprüfung der Wirksamkeit von Zoledronat unter anderem die Messung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und am Schenkelhals eingesetzt. Dabei kamen diverse Dosierungsschemata, unter anderem mit einer jährlichen Applikation von 4 mg Zoledronat intravenös, zum Einsatz. Der Studienzeitraum erstreckte sich über 12 Monate. Im Verlaufe der Untersuchung wiesen alle Studiengruppen einen Anstieg der Knochendichte zwischen 4,3% und 5,1% an der Lendenwirbelsäule und zwischen 3,1% und 3,5% am Schenkelhals auf. Über die verschiedenen Therapieregime hinweg erreichte die Knochendichte unter Zoledronat sowohl an der Lendenwirbelsäule als auch am Schenkelhals einen signifikant höheren Anstieg als unter Placebo (98).

Borba und seine Kollegen untersuchten 2007 den Effekt einer einmaligen Applikation von 4 mg Zoledronat intravenös auf die Knochendichte. Im Vergleich zur eben genannten Studie von Reid et al. 2002, wurden die Osteoporosepatienten über 18 Monate hinweg beobachtet. Die dabei gewonnenen Daten bezüglich der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule, zeigten im ersten Jahr einen ähnlichen Verlauf wie in der Studie von Reid et al. Es kam unter Verum im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule um 6% und an der Gesamthüfte um 2,5% ($p < 0,001$). Darüber hinaus hielt der Anstieg der Knochendichte auch über 18 Monate hinweg an, wenn auch in einem geringeren Ausmaße (19).

Während einer 5-Jahres-Studie von Devogelaer et al. 2007 wurde Zoledronsäure in verschiedenen Verabreichungsregimen mit einer jährlichen Gesamtdosis von 4 mg appliziert. Als primärer Endpunkt dieser Studie wurde ebenfalls die Knochendichte festgesetzt. Unabhängig des Dosierungsschemas, kam es bereits nach 12 Monaten zu einem Knochendichtezuwachs, der sich nach fünf Jahren zu einem Anstieg der Knochendichte sowohl im Bereich der Lendenwirbelsäule zwischen 6,4% und 9,0% als auch am Oberschenkelhals zwischen 4,92% und 5,50% im Vergleich zum Ausgangswert steigerte. Auf Grund des Studiendesigns (kleines Patientenkollektiv, verschiedene Behandlungsschemata) ist die Aussagekraft dieser Studie eingeschränkt. Dennoch konnte der bereits beschriebene Trend einer Verbesserung der Knochendichte über 12 Monate hinaus bestätigt werden (39).

Im Gegensatz zu den bisher genannten Studien, zählte im Rahmen der HORIZON PFT-Studie von 2007 die Messung der Knochendichte an Neck und Lendenwirbelsäule L2-L4 zu den sekundären Endpunkten. Im Laufe des Untersuchungszeitraumes von drei Jahren zeigte sich

unter Therapie mit Zoledronat in Bezug zum Ausgangswert eine Zunahme der Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule um 7% und am Neck um 4%. Dies entspricht, im Vergleich zu Placebo, einer signifikanten Verbesserung der Knochendichte um 6,71% (95%-Konfidenzintervall 5,69 bis 7,74; $p < 0,001$) an der Lendenwirbelsäule und um 5,06% (95%-Konfidenzintervall 4,76 bis 5,36; $p < 0,001$) am Neck (12). Auffällig dabei war, dass innerhalb der ersten sechs Monate der steilste Anstieg der Knochendichte verzeichnet werden konnte, während im Laufe der folgenden Monate das Ausmaß der Zunahme bei kontinuierlicher Verbesserung der T-Werte geringer wurde.

Ebenfalls signifikante Ergebnisse bezüglich der Knochendichte am Schenkelhals, konnte innerhalb der HORIZON-RFT-Studie dargelegt werden. Während in der Placebogruppe eine Abnahme der Knochendichte am Neck innerhalb des Studienzeitraums nachgewiesen wurde (nach 1 Jahr - 1,7%, nach 2 Jahren - 2,1% und nach 3 Jahren - 0,7%), zeigte die Zoledronsäuregruppe eine Steigerung des BMD um 0,8% nach 12 Monaten, um 2,2% nach 24 Monaten und um 3,6% nach 36 Monaten. Dies entspricht nach Studienende einer Verbesserung der Knochendichte am Schenkelhals um 5,5% unter Verum im Vergleich zum Placebo (76).

Die Messung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule L2-L4 und am Neck zählte auch in der hier zu analysierenden Studie zu den sekundären Endpunkten. Ziel war es, an Hand der Knochendichtewerte die Erwartungen aus den oben erwähnten Studien zu bestätigen und damit die Wirksamkeit von Zoledronat für das hier verwendete Patientenkollektiv nachzuweisen. Wie angenommen, kam es im Durchschnitt zu einem Anstieg der T-Werte im Bereich der Lendenwirbelsäule und des Oberschenkelhalses. Diese Zunahme betrug an der Lendenwirbelsäule 13,6% ($p=0,006$), was einem Anstieg des T-Wertes im Median von -1,84 SD auf -1,59 SD entspricht. Ein deutlicherer Effekt ließ sich im Bereich des Oberschenkelhalses bestimmen. Hierbei verbesserte sich der Median des T-Wertes sogar um 23,3% (1. Untersuchung - 1,98 SD, 2. Untersuchung -1,4 SD, $p<0,001$). Somit stand fest, dass Patientinnen, welchen die Behandlung mit anderen Bisphosphonaten keine Verbesserung brachte, bezüglich der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und am Schenkelhals zu einem Benefit unter Therapie mit 5 mg Zoledronat intravenös verholfen werden konnte.

Auffallend ist jedoch, dass der prozentual gemessene Anstieg der Knochendichte in dieser Studie deutlich größer ausfiel. Ursächlich dafür ist vermutlich die Größe der Studienpopulation sowie die abweichenden Zusammensetzung des Untersuchungskollektives.

Gerade bei Patienten mit Problemen unter bisheriger Therapie kann der Wechsel zu einem verträglicheren Präparat mit einer einfacheren Form der Applikation und einer geringeren

Einnahmefrequenz, die Compliance und Persistence und somit auch die Wirksamkeit deutlich erhöhen. Dies war, im Gegensatz zu den anderen hier erwähnten Studien, bei dem hier untersuchten Kollektiv gegeben.

Weiterhin stellt sich die Frage, ob unterschiedliche Dosierungen (4mg oder 5mg jährlich) Auswirkungen auf den Anstieg der Knochendichte haben. Dagegen spricht jedoch, dass die Ergebnisse der HORIZON-Studien mit einer jährlichen Applikation von 5 mg Zoledronat mit den Ergebnissen von Reid, Borba und Devogelaer (jährliche Dosis von Zoledronat: 4 mg) vergleichbar sind.

Letztendlich ist der Untersuchungszeitraum von großer Bedeutung. Wie bereits erwähnt, kam es im Rahmen der HORIZON-PFT-Studie während der ersten 6 Monate zum größten Anstieg der Knochendichte. Somit bleibt die Frage offen, inwiefern sich der Verlauf der Knochendichte in der hier beschriebenen Studie über die 24 Monate hinaus weiterentwickelt hätte.

7.4 Sekundärer Endpunkt: Schmerzreduktion

Die Bestimmung der Befindlichkeit der Studienteilnehmerinnen ist ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit, welcher an der Veränderung des subjektiven Schmerzempfindens mittels visueller Analogskala festgemacht wurde. Die Beurteilung einer effektiven Therapie wird durch die Patienten selbst an der Reduktion der Schmerzsymptomatik und somit an einer Verbesserung der Lebensqualität fest gemacht.

Während der schmerzlindernde Effekt von Bisphosphonaten im Allgemeinen und Zoledronat im Speziellen bei Patienten mit Skelettmetastasen häufiger Gegenstand der Untersuchung war, gibt es nur wenige spezielle Studien, welche die Verbesserung der Schmerzsymptomatik bei Osteoporosepatienten unter Therapie mit Bisphosphonaten untersuchen (56, 102).

Pappagallo et al. wiesen 2003 einen antinozizeptiven Effekt von Bisphosphonaten in Tierversuchen nach (89). Und auch bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis oder mit einem chronischen Schmerzsyndrom der Wirbelsäule, konnte eine Verbesserung unter Therapie mit dem Bisphosphonat Pamidronat in unterschiedlichen Dosierungen nachgewiesen werden (89, 109). Jedoch lassen sich Studien, welche außerhalb der Osteoporose zur Therapie von Rückenschmerzen angefertigt wurden, nur bedingt auf die Therapie bei Osteoporose übertragen.

Gangji et al. beschrieben 1999 in ihrer retrospektiven Studie eine analgetische Wirkung von Pamidronat, speziell bei Osteoporosepatienten mit schmerzverursachenden Wirbelkörperfrakturen (51).

Im Jahre 2006 wurde von Armingeat und seinem Team die erste randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie über den Effekt von Pamidronat auf die Schmerzsymptomatik bei frischen osteoporosebedingten Wirbelkörperfrakturen veröffentlicht. Darin konnte er einen schmerzstillenden Effekt des Bisphosphonates nachweisen, der ungefähr dem Effekt eines Analgetikums der WHO-Stufe I entspricht (2). Fraglich bleibt jedoch, ob die Reduktion der Schmerzsymptomatik auf einen analgetischen Effekt oder auf eine Senkung der Frakturinzidenz und damit einhergehend auch ein Rückgang der Schmerzen zurück zu führen ist.

Für einen direkten antinozizeptiven Effekt von Bisphosphonaten spricht eine neue Untersuchung von Othori et al. aus dem Jahre 2010. Er analysierte den Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Knochendichte, der Knochenresorption und der Veränderung von Rückenschmerzen bei Osteoporosepatienten ohne vertebrale Frakturen unter Therapie mit Risedronat über vier Monate. Diese Untersuchung deckte eine Reduktion der Schmerzsymptomatik ($p < 0,01$) auch bei Osteoporosepatienten ohne vertebrale Frakturen auf (86).

Eine Vergleichsstudie von Laroche et al. 2006 bezüglich der Schmerzreduktion unter Calcitonin oder unter Pamidronat ergab eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik, jedoch keinen signifikanten Vorteil für das Bisphosphonat (71). Dore und seine Mitarbeitern fanden 2004 sogar heraus, dass unter Teriparatid, im Vergleich zu dem Bisphosphonat Alendronat, ein um 27% geringeres Risiko vorhanden ist, Rückenschmerzen zu entwickeln (40).

Einen positiven Effekt von Zoledronat auf das Schmerzempfinden der Osteoporosepatienten konnte Black 2006 in seiner Studie aufzeigen. Im Rahmen der HORIZON-Zulassungsstudie analysierte er als weiteren sekundären Endpunkt jedoch nicht den Rückgang des Schmerzempfindens direkt, sondern die Anzahl an Tagen mit Behinderung beziehungsweise Arbeitsunfähigkeit auf Grund von Rückenschmerzen. Dabei wies er eine signifikante Verminderung der Tage mit Behinderung wegen Rückenschmerzen nach (60 Tage unter Zoledronat und 71 Tage unter Placebo; $p < 0,008$) (112).

In dieser Arbeit wurde der Verlauf der Schmerzsymptomatik unter Therapie mit Zoledronat an Hand der visuellen Analogskala untersucht.

Dabei konnte bei allen 25 Studienteilnehmerinnen während des Untersuchungszeitraumes eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik, sprich eine Reduktion des Zahlenwertes auf der visuellen Analogskala, nachgewiesen werden. Der Median des Schmerzempfindens lag bei

der 1. Untersuchung noch bei acht Punkten und verbesserte sich unter Therapie auf fünf Punkte. Die Betrachtung der Punktedifferenz zwischen der 1. und 2. Untersuchung zeigte eine individuelle Reduktion des Schmerzempfindens von zwei bis fünf Punkten. Somit scheint Zoledronat einen eindeutigen positiven Effekt auf das Schmerzempfinden bei postmenopausalen Osteoporosepatienten auszuüben. Wie jedoch auch bei Armingeat et al. 2006 lässt diese Untersuchung keine genauere Differenzierung über die Ursache der Schmerzreduktion zu.

7.5 Schlussfolgerung

Die Frage nach der Wirksamkeit einer medikamentösen Osteoporosetherapie mit der einmal jährlichen Applikation von 5 mg Aclasta™ intravenös in dem hier untersuchten, speziellen Patientenkollektiv, kann somit beantwortet werden: Innerhalb des Untersuchungszeitraumes von einem Jahr zeigte sich ein geringes Auftreten neuer Frakturen an der Lendenwirbelsäule und an der Hüfte. Die hiesige Inzidenz lässt sich mit der Anzahl neuer Frakturen an Hüfte und Lendenwirbelsäule in anderen Studien vereinbaren. Somit kann von einem klinischen Benefit für die Therapie mit Aclasta™ bei diesem Patientenkollektiv ausgegangen werden.

Ebenso stieg die Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule L2-L4 und am Neck signifikant an. Dadurch wurde der auf Grund vorausgegangener Studien vermutete, positive Trend der Therapie mit Zoledronat auf die Zunahme der Knochendichte - und damit einhergehend auf die Verringerung des Frakturrisikos - verifiziert.

Für die Patientinnen war jedoch die deutliche Besserung der Schmerzsymptomatik am relevantesten, die mit Hilfe der visuellen Analogskala gemessen wurde. Jede Studienteilnehmerin berichtete von einer Abnahme der Beschwerden und Schmerzen, wodurch sich die Mobilität und Lebensqualität deutlich verbesserten.

Wie erwartet, ergab die Untersuchung der Laborparameter Calcium und Alkalische Phosphatase keine Auffälligkeiten.

Die These des positiven Effektes von Aclasta™ auf die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose lässt sich somit bestätigen.

Wenige Patientinnen berichteten von grippeähnlichen Symptomen nach der Infusion von Aclasta™, welche sich aber unter adäquater Behandlung deutlich besserten. Weitere infusions-spezifische Komplikationen traten nicht auf.

Ob die nur einmal jährlich Vorstellung des Patienten beim behandelnden Arzt von Vorteil ist, hängt von der Compliance des Betroffenen, sowie der Präferenz desselbigen und des betreuenden Mediziners ab.

Letztendlich ist die Therapie der Osteoporose mit Aclasta™ auch eine Frage der Kosten. Bisher ist die finanzielle Belastung im Vergleich zu herkömmlichen, oralen Bisphosphonaten deutlich höher, weswegen Zoledronat meist als Reservemittel verwendet wird.

Kritisch anzumerken ist an der hier durchgeführten Untersuchung die geringe Anzahl an Studienteilnehmerinnen. Auch beschränkt sich der Studienzeitraum auf 24 Monate, wodurch sich keine Aussagen über den weiteren Verlauf und die Verträglichkeit von Aclasta™ über den Beobachtungszeitraum hinaus treffen lassen. Für eine gesicherte Effektivität sollte die Behandlung jedoch mindestens für drei bis fünf Jahre erfolgen (4).

8 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Wirksamkeit von 5 mg Aclasta™ auf die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zu überprüfen. Das hierbei untersuchte Patientenkollektiv bestand aus postmenopausalen Frauen, welche unter bisheriger Therapie mit anderen Bisphosphonaten eine Progredienz der Erkrankung erfuhren oder unter starken Nebenwirkungen litten. Es handelte sich außerdem um Probandinnen, welchen auf Grund von primären, gastrointestinalen Beschwerden die Therapie mit oralen Bisphosphonaten nicht zugänglich war.

Primärer Endpunkt der Untersuchung stellte das Auftreten neuer Frakturen an Wirbelsäule und Hüfte dar. Zu den sekundären Endpunkten zählte die Veränderung der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule (L2-L4) und am Schenkelhals (Neck). Zusätzlich wurde der Verlauf der Schmerzsymptomatik mittels visueller Analogskala beobachtet und die Kontrolle der Laborparameter Calcium und alkalische Phosphatase durchgeführt.

Die Studienpopulation setzte sich aus 33 weiblichen Untersuchungsteilnehmern zusammen, bei welchen bereits im Vorfeld die Diagnose einer postmenopausalen Osteoporose gestellt wurde. Aus oben genannten Gründen musste ein Wechsel der medikamentösen Osteoporosetherapie zu Zoledronat vorgenommen werden. Der Untersuchungszeitraum betrug jeweils 24 Monate. Das Medikament Aclasta™ wurde in einer 15-minütigen Kurzinfusion zu Beginn der Studie verabreicht. Hinzu kam eine Basismedikation mit 1000 mg Calcium und 800 IE Vitamin D3.

Zu Beginn der Untersuchung und nach zwei Jahren wurde die Anzahl vorbestehender, beziehungsweise neu aufgetretener Frakturen der Wirbelkörper und der Hüfte ermittelt, die Veränderung der Knochendichte im Bereich der LWS und am Neck mittels der DXA-Methode gemessen und der Verlauf der Schmerzsymptomatik an Hand einer visuellen Analogskala festgehalten.

Im Rahmen der Studie kam es bei zwei Patientinnen zu einer erneuten Fraktur der Wirbelsäule sowie bei einer Patientin zu einer Fraktur der Hüfte. Die Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule und des Schenkelhalses stieg im Verlauf signifikant an. Alle Studienteilnehmerinnen zeigten eine deutliche Besserung der Schmerzsymptomatik. Die Laborparameter Calcium und Alkalische Phosphatase lagen im Normbereich.

Da nur wenige neue Frakturen auftraten, die Messung der Knochendichte eine Zunahme aufzeigte und es zu einer deutlichen Verbesserung der Schmerzsymptomatik kam, entspricht Zoledronat den Voraussetzungen einer effizienten Osteoporosetherapie. Hinzu kommen die ein-

fache und sichere Verabreichung des Präparates, eine 100% Compliance und die Therapiemöglichkeit für Patienten, bei denen orale Bisphosphonate versagten, wodurch die medikamentöse Behandlung der Osteoporose mit Aclasta™ optimiert wurde.

9 Summary

The aim of the study presented here was to ascertain the effectiveness of the treatment of postmenopausal osteoporosis with 5 mg Aclasta™. The patients evaluated comprised of postmenopausal women, while undergoing therapy using another Bisphosphonate and those experiencing severe side effects from treatment with oral Bisphosphonates. Furthermore eligible for inclusion were volunteers with a primary gastrointestinal disease, where therapy using oral Bisphosphonates was not accessible to them.

New vertebral fractures and hip fractures were the Primary Endpoints. Secondary Endpoints included changes in the measurement of bone mineral density at the lumbar spine (L2-L4) and the femoral neck. In addition the development of the pain symptomatic was observed by utilizing a Visual Analogous Scale and a checkup of the parameters of calcium and alkaline phosphatases was arranged.

The study was conducted over a period of two years and consisted of 33 females with an existing diagnosis of a Postmenopausal Osteoporosis. For the reasons stated above a change in treatment to administering Zoledronic Acid was proved to be consequential. At the baseline the patients were given a 15-minutes single infusion of Zoledronic Acid. In addition, they received a daily base therapy of 1000 mg of Calcium and 800 IU of Vitamin D3.

At baseline and after two years, the actual numbers of preexisting and emerging vertebral fractures and hip fractures were analyzed, changes in the bone mineral density of the lumbar spine and the femoral neck were measured using Dual Energy X-ray Absorptiometry and the trend of the pain symptomatic was established using a Visual Analogue Scale.

During the study period, only two test subjects suffered a new vertebral fracture and one patient sustained a new hip fracture. A significant increase in bone mineral density was verified in both the lumbar spine and femoral neck. All patients displayed a distinct improvement in pain symptomatic. The parameters of calcium and alkaline phosphatases were within the normal range.

Based on the findings of this study, with barely new fractures, the increase in bone mineral density and a considerable improvement in pain symptomatic, one may conclude that Zoledronic Acid contains the conditions for an efficient treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Not only is the application of Aclasta™ safe, simple and 100% compliant, it also provides a therapy option for those patients unable to take oral Bisphosphonates, thus providing an optimized treatment for Postmenopausal Osteoporosis.

Literaturverzeichnis

1. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 843: 1-129, 1994.
2. **Armingeat T, Brondino R, Pham T, Legre V, Lafforgue P.** Intravenous pamidronate for pain relief in recent osteoporotic vertebral compression fracture: a randomized double-blind controlled study. *Osteoporos Int* 17: 1659-1665, 2006.
3. **Bartl R.** Osteoporose - genauer einteilen. In: *Osteoporose. Prävention, Diagnostik, Therapie*, Thieme, Stuttgart; 2004. p. 22-31.
4. **Bartl R.** Therapie der Osteoporose nach der „European Guidance 2008“ Frakturorientiert - rationell - kosteneffektiv. *Internist (Berl)* 49: 1126-1136, 2008.
5. **Bartl R.** Osteoporose. *Der Internist* 43: 1529-1543, 2002.
6. **Bartl R, Dietzfelbinger H.** Bisphosphonate. In: *Manual Multiples Myelom*, München: Tumorzentrum München und W.Zuckschwerdt Verlag, 2002. p. 158.
7. **Bartl R, Gotte S, Hadji P, Hammerschmidt T.** Adhärenz mit täglichen und wöchentlichen oralen Bisphosphonaten in der Osteoporosetherapie. *Dtsch Med Wochenschr* 131: 1257-1262, 2006.
8. **Bartl R, Gradinger R.** Aktuelle Diagnostik und Therapie der Osteoporose auf der Basis der „European Guidance 2008“. *Orthopade* 38: 365-379, 2009.
9. **Bartl R, Thaler C.J.** Leitliniengerechte Diagnostik und Therapie der postmenopausalen Osteoporose. Eine neue Verantwortung für den Gynäkologen. *Der Gynäkologe* 40(11): 913-923, 2007.
10. **Bischoff-Ferrari HA, Wison-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J.** Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 339: b3692, 2009.
11. **Bischoff-Ferrari HA, Wison-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB.** Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 291: 1999-2006, 2004.
12. **Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakkatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR.** Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356: 1809-1822, 2007.

13. **Bock O, Felsenberg D.** Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis--optimizing efficacy in clinical practice. *Clin Interv Aging* 3: 279-297, 2008.
14. **Boonekamp PM, van der Wee-Pals LJ, van Wijk-van Lennep MM, Thesing CW, Bijvoet OL.** Two modes of action of bisphosphonates on osteoclastic resorption of mineralized matrix. *Bone Miner* 1: 27-39, 1986.
15. **Boonen S, Autier P, Barette M, Vanderschueren D, Lips P, Haentjens P.** Functional outcome and quality of life following hip fracture in elderly women: a prospective controlled study. *Osteoporos Int* 15: 87-94, 2004.
16. **Boonen S, Black DM, Colon-Emeric CS, Eastell R, Magaziner JS, Eriksen EF, Mesenbrink P, Haentjens P, Lyles KW.** Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc* 58: 292-299, 2010.
17. **Boonen S, Laan RF, Barton IP, Watts NB.** Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int* 16: 1291-1298, 2005.
18. **Boonen S, Sellmeyer DE, Lippuner K, Orlov-Morozov A, Abrams K, Mesenbrink P, Eriksen EF, Miller PD.** Renal safety of annual zoledronic acid infusions in osteoporotic postmenopausal women. *Kidney Int* 74: 641-648, 2008.
19. **Borba VZ, Paz-Filho G, Kulak CA, Seibel MJ, Bilezikian JP.** Bone turnover 18 months after a single intravenous dose of zoledronic acid. *Int J Clin Pract* 61: 1058-1062, 2007.
20. **Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O, Lidgren L, Ponzer S, Svensson O, Abdon P, Ornstein E, Lunsjo K, Thorngren KG, Sernbo I, Rehnberg C, Jonsson B.** Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. *Osteoporos Int* 17: 637-650, 2006.
21. **Bortz J, Lienert GA, Boehnke K.** *Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik*. Heidelberg: Springer Medizin, 2008.
22. **Bunch TJ, Anderson JL, May HT, Muhlestein JB, Horne BD, Crandall BG, Weiss JP, Lappe DL, Osborn JS, Day JD.** Relation of bisphosphonate therapies and risk of developing atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 103: 824-828, 2009.
23. **Carlsson AM.** Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain* 16: 87-101, 1983.
24. **Carmona R, Adachi R.** Treatment of postmenopausal osteoporosis, patient perspectives - focus on once yearly zoledronic acid. *Patient Prefer Adherence* 3: 189-193, 2009.

25. **Chapurlat RD.** Single annual injectable treatment for postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Drug Deliv* 5: 583-591, 2008.
26. **Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ.** Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 327: 1637-1642, 1992.
27. **Colucci S, Minielli V, Zambonin G, Cirulli N, Mori G, Serra M, Patella V, Zambonin ZA, Grano M.** Alendronate reduces adhesion of human osteoclast-like cells to bone and bone protein-coated surfaces. *Calcif Tissue Int* 63: 230-235, 1998.
28. **Cooper C, Campion G, Melton LJ, III.** Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 2: 285-289, 1992.
29. **Cosman F.** Treatment of osteoporosis and prevention of new fractures: role of intravenously administered bisphosphonates. *Endocr Pract* 15: 483-493, 2009.
30. **Coxon FP, Helfrich MH, Van't HR, Sebt S, Ralston SH, Hamilton A, Rogers MJ.** Protein geranylgeranylation is required for osteoclast formation, function, and survival: inhibition by bisphosphonates and GGTI-298. *J Bone Miner Res* 15: 1467-1476, 2000.
31. **Cranney A, Waldegger L, Zytaruk N, Shea B, Weaver B, Papaioannou A, Robinson V, Wells G, Tugwell P, Adachi JD, Guyatt G.** Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*: CD004523, 2003.
32. **Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G.** Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 23: 508-516, 2002.
33. **Cummings SR, Melton LJ.** Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 359: 1761-1767, 2002.
34. **Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM.** Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 332: 767-773, 1995.
35. **Dachverband Osteologie e.V.** Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männer ab dem 60. Lebensjahr, S3-Leitlinien des Dachverbandes der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaft e.V., 2006.
36. **Dachverband Osteologie e.V.** DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen Langfassung. *Osteologie* 18(4): 304-328, 2009.

37. **Dalle CL, Bertoldo F, Lo C, V.** [Evidences of safety and tolerability of the zoledronic acid 5 mg yearly in the post-menopausal osteoporosis: the HORIZON project]. *Reumatismo* 61: 54-64, 2009.
38. **Demontiero O, Duque G.** Once-yearly zoledronic acid in hip fracture prevention. *Clin Interv Aging* 4: 153-164, 2009.
39. **Devogelaer JP, Brown JP, Burckhardt P, Meunier PJ, Goemaere S, Lippuner K, Body JJ, Samsioe G, Felsenberg D, Fashola T, Sanna L, Ortmann CE, Trechsel U, Krasnow J, Eriksen EF, Garnero P.** Zoledronic acid efficacy and safety over five years in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 18: 1211-1218, 2007.
40. **Dore RK, Krege JH, Chen P, Glass EV, Miller PD.** IOF World Congress on Osteoporosis, 14. bis 18. Mai 2004, Rio der Janeiro, Brasilien (P365SU): Back pain risk is reduced in postmenopausal women with osteoporosis treated with Teriparatide as compared with Alendronate: Results from two double-blinded comparator trials. *Osteoporos.Int.* 15(1): S98-S99, 2004.
41. **Dörner K.** Knochenstoffwechsel. In: *Klinische Chemie und Hämatologie*, Stuttgart: Thieme, 2003. p. 453-468.
42. **Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, Ebetino FH, Rogers MJ.** Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 296: 235-242, 2001.
43. **Empana JP, rgent-Molina P, Breart G.** Effect of hip fracture on mortality in elderly women: the EPIDOS prospective study. *J Am Geriatr Soc* 52: 685-690, 2004.
44. **Epstein S.** Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther* 28: 151-173, 2006.
45. **European Medicines Agency.** Aclasta-H-C-595-II-10: EPAR - Scientific Discussion - Variation
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000595/human_med_000622.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jsenabled=true
 (Stand: 23.10.2007).
46. **Fechtenbaum J, Cropet C, Kolta S, Horlait S, Orcel P, Roux C.** The severity of vertebral fractures and health-related quality of life in osteoporotic postmenopausal women. *Osteoporos Int* 16: 2175-2179, 2005.
47. **Felsenberg D, Rittweger J.** Osteoporose. In: *Harrisons Innere Medizin*, edited by Dietel M, Suttrop N, Zeitz M. Abw Wissenschaftsverlag, 2005. p. 2439-2451.
48. **Fleisch H.** Einführung in die Bisphosphonate
 Geschichte und Wirkungsmechanismen. *Orthopade* 36: 103-109, 2007.

49. **Fleisch HA.** Molekulare Wirkmechanismen der Bisphosphonate: Osteoklasten im Fadenkreuz. Pharmazie in unserer Zeit. *Pharmazie in unserer Zeit* 30: 500-504, 2001.
50. **Fleisch MC, Hadji P.** Knochenstoffwechsel und Knochendichte, Aspekte für den praktisch tätigen Gynäkologen. *Der Gynäkologe* 40(8): 611-614, 2007.
51. **Gangji V, Appelboom T.** Analgesic effect of intravenous pamidronate on chronic back pain due to osteoporotic vertebral fractures. *Clin Rheumatol* 18: 266-267, 1999.
52. **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.
53. **Gasser J, Green J.** Zoledronic acid administered as a single intravenous dose preserves cancellous bone in ovariectomised rats without causing frozen bone. *Bone* 32: S221, 2003.
54. **GE Healthcare.** Lunar Prodigy Direct-Digital Densitometrie, <http://www.activexray.com/pdf/LUNARPRODIFY.PDF> (Stand: 24.03.2011).
55. **Glatt M, Pataki A, Evans GP, Hornby SB, Green JR.** Loss of vertebral bone and mechanical strength in estrogen-deficient rats is prevented by long-term administration of zoledronic acid. *Osteoporos Int* 15: 707-715, 2004.
56. **Gralow J, Tripathy D.** Managing metastatic bone pain: the role of bisphosphonates. *J Pain Symptom Manage* 33: 462-472, 2007.
57. **Grbic JT, Landesberg R, Lin SQ, Mesenbrink P, Reid IR, Leung PC, Casas N, Recknor CP, Hua Y, Delmas PD, Eriksen EF.** Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. *J Am Dent Assoc* 139: 32-40, 2008.
58. **Green J.** Zoledronic acid: pharmacologic profile of a potent bisphosphonate. *Journal of Organometallic Chemistry* 690: 2439-2448, 2004.
59. **Grey A, Bolland MJ, Wattie D, Horne A, Gamble G, Reid IR.** The antiresorptive effects of a single dose of zoledronate persist for two years: a randomized, placebo-controlled trial in osteopenic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 538-544, 2009.
60. **Harris ST, Watts NB, Li Z, Chines AA, Hanley DA, Brown JP.** Two-year efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 20: 757-764, 2004.
61. **Häussler B, Gothe H, Gol D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D.** Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany--the BoneEVA Study. *Osteoporos Int* 18: 77-84, 2007.

62. **Hornby SB, Evans GP, Hornby SL, Pataki A, Glatt M, Green JR.** Long-term zoledronic acid treatment increases bone structure and mechanical strength of long bones of ovariectomized adult rats. *Calcif Tissue Int* 72: 519-527, 2003.
63. **Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, Mundy GR, Boyce BF.** Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 10: 1478-1487, 1995.
64. **Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ.** Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 38: 922-928, 2006.
65. **Jansen JP, Bergman GJ, Huels J, Olson M.** Prevention of vertebral fractures in osteoporosis: mixed treatment comparison of bisphosphonate therapies. *Curr Med Res Opin* 25: 1861-1868, 2009.
66. **Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Pettersson C, De Laet C, Jonsson B.** Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 15: 175-179, 2004.
67. **Kanis JA.** FRAX WHO Rechner zur Bestimmung des Frakturrisikos, <http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/> (Stand: 20.03.2011).
68. **Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pfleger B, Khaltayev N.** Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 16: 581-589, 2005.
69. **Kotz K, Deleger S, Cohen R, Kamigaki A, Kurata J.** Osteoporosis and health-related quality-of-life outcomes in the Alameda County Study population. *Prev Chronic Dis* 1: A05, 2004.
70. **Kraus R.** Die visuelle Analogskala. *DO - Deutsche Zeitschrift für Osteopathie* 6: 35, 2008.
71. **Laroche M, Cantogrel S, Jamard B, Constantin A, Zabraniecki L, Cantagrel A, Mazieres B.** Comparison of the analgesic efficacy of pamidronate and synthetic human calcitonin in osteoporotic vertebral fractures: a double-blind controlled study. *Clin Rheumatol* 25: 683-686, 2006.
72. **Lewiecki EM.** Intravenous zoledronic acid for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 6: 17-23, 2008.
73. **Lewiecki EM.** Intravenous zoledronic acid for the treatment of osteoporosis: The evidence of its therapeutic effect. *Core Evid* 4: 13-23, 2010.
74. **Lewiecki EM.** A clinician's perspective on the use of zoledronic acid in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Densitom* 11: 478-484, 2008.

75. **Lin JH.** Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 18: 75-85, 1996.
76. **Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA, Lavecchia C, Zhang J, Mesenbrink P, Hodgson PK, Abrams K, Orloff JJ, Horowitz Z, Eriksen EF, Boonen S.** Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 357: 1799-1809, 2007.
77. **Maricic M.** The role of zoledronic acid in the management of osteoporosis. *Clin Rheumatol* 29: 1079-1084, 2010.
78. **McClung M, Miller P, Recknor C, Mesenbrink P, Bucci-Rechtweg C, Benhamou CL.** Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 114: 999-1007, 2009.
79. **McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, Zhou W, Adera M, Davis J.** Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone* 41: 122-128, 2007.
80. **McInnes L, Gibbons E, Chandler-Oatts J.** Clinical practice guideline for the assessment and prevention of falls in older people. *Worldviews Evid Based Nurs* 2: 33-36, 2005.
81. **Melton LJ, III, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL.** Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 7: 1005-1010, 1992.
82. **Melton LJ, III, 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.
83. **Minne HW, Pfeifer M, Begerow B, Pollähne W.** Osteoporose. *Der Internist* 43: 1430-1452, 2002.
84. **Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, Mangood A, Russell RG, Ebetino FH.** Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 38: 617-627, 2006.
85. **Novartis Pharma.** Fachinformation Aclasta 5mg Infusionslösung, <http://www.aclasta.de/de/Aclasta/pro/Fachinformation/page.html> (Stand: 24.03.2011).
86. **Ohtori S, Akazawa T, Murata Y, Kinoshita T, Yamashita M, Nakagawa K, Inoue G, Nakamura J, Orita S, Ochiai N, Kishida S, Takaso M, Eguchi Y, Yamauchi K, Suzuki M, Aoki Y, Takahashi K.** Risedronate decreases bone resorption and improves low back pain in postmenopausal osteoporosis patients without vertebral fractures. *J Clin Neurosci* 17: 209-213, 2010.

87. **Osnes EK, Lofthus CM, Meyer HE, Falch JA, Nordsletten L, Cappelen I, Kristiansen IS.** Consequences of hip fracture on activities of daily life and residential needs. *Osteoporos Int* 15: 567-574, 2004.
88. **Pan B, To LB, Farrugia AN, Findlay DM, Green J, Gronthos S, Evdokiou A, Lynch K, Atkins GJ, Zannettino AC.** The nitrogen-containing bisphosphonate, zoledronic acid, increases mineralisation of human bone-derived cells in vitro. *Bone* 34: 112-123, 2004.
89. **Pappagallo M, Breuer B, Schneider A, Sperber K.** Treatment of chronic mechanical spinal pain with intravenous pamidronate: a review of medical records. *J Pain Symptom Manage* 26: 678-683, 2003.
90. **Pazianas M, Compston J, Huang CL.** Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res* 25: 2-10, 2010.
91. **Penning-van Beest FJ, Erkens JA, Olson M, Herings RM.** Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int* 19: 511-517, 2008.
92. **Penning-van Beest FJ, Goettsch WG, Erkens JA, Herings RM.** Determinants of persistence with bisphosphonates: a study in women with postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther* 28: 236-242, 2006.
93. **Priemel M, Munch C, Beil FT, Ritzel H, Amling M.** Pathophysiologie und Pathomorphologie der Osteoporose. *Radiologe* 46: 831-838, 2006.
94. **Raisz LG.** Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 115: 3318-3325, 2005.
95. **Recker RR, Delmas PD, Halse J, Reid IR, Boonen S, Garcia-Hernandez PA, Supronik J, Lewiecki EM, Ochoa L, Miller P, Hu H, Mesenbrink P, Hartl F, Gasser J, Eriksen EF.** Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. *J Bone Miner Res* 23: 6-16, 2008.
96. **Reginster JY, Rabenda V.** Patient preference in the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates. *Clin Interv Aging* 1: 415-423, 2006.
97. **Reid IR.** Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone* 44: 4-10, 2009.
98. **Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, Widmer A, Devogelaer JP, Kaufman JM, Jaeger P, Body JJ, Brandi ML, Broell J, Di MR, Genazzani AR, Felsenberg D, Happ J, Hooper MJ, Ittner J, Leb G, Mallmin H, Murray T, Ortolani S, Rubinacci A, Saaf M, Samsioe G, Verbruggen L, Meunier PJ.** Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 346: 653-661, 2002.

99. **Reinsdorf S, Habermann B, Hochmuth K, Kurth AA.** Bisphosphonate in der Osteoporosetherapie
Standards und Perspektiven. *Orthopade* 36: 110-117, 2007.
100. **Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, Offord KP, Dunn WL, Mazess RB, Johnson KA, Melton LJ, III.** Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J Clin Invest* 70: 716-723, 1982.
101. **Ringe JD.** Development of clinical utility of zoledronic acid and patient considerations in the treatment of osteoporosis. *Patient Prefer Adherence* 4: 231-245, 2010.
102. **Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T, Giardina V, Brunelli C, Pigni A, De CF.** Decreases in pain at rest and movement-related pain during zoledronic acid treatment in patients with bone metastases due to breast or prostate cancer: a pilot study. *Support Care Cancer* 15: 1177-1184, 2007.
103. **Russell RG, Watts NB, Ebtino FH, Rogers MJ.** Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 19: 733-759, 2008.
104. **Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W.** A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 40: 1238-1243, 2007.
105. **Sack F.** Fighting the fracture cascade: evaluation and management of osteoporotic fractures. *Postgrad Med* 120: 51-57, 2008.
106. **Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, Golub E, Rodan GA.** Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 88: 2095-2105, 1991.
107. **Scriba G.** Bisphosphonate im Überblick. *Pharmazie in unserer Zeit* 29: 50-56, 2000.
108. **Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, Silverman S.** Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 81: 1013-1022, 2006.
109. **Slobodin G, Rosner I, Feld J, Rimar D, Rozenbaum M, Boulman N, Odeh M.** Pamidronate treatment in rheumatology practice: a comprehensive review. *Clin Rheumatol* 28: 1359-1364, 2009.
110. **Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, Pedersen L, Chapurlat RD, Cummings SR, Baron JA.** Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 336: 813-816, 2008.

111. **Sun L, Peng Y, Sharrow AC, Iqbal J, Zhang Z, Papachristou DJ, Zaidi S, Zhu LL, Yaroslavskiy BB, Zhou H, Zallone A, Sairam MR, Kumar TR, Bo W, Braun J, Cardoso-Landa L, Schaffler MB, Moonga BS, Blair HC, Zaidi M.** FSH directly regulates bone mass. *Cell* 125: 247-260, 2006.
112. **Twenty-Eighth Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Pennsylvania Convention Center Philadelphia PA, September 15-19 2006 Abstracts.** *Journal of Bone and Mineral Research* 21: S2-S51, 2006.
113. **van BE, Pieterman E, Cohen L, Lowik C, Papapoulos S.** Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun* 264: 108-111, 1999.
114. **Viereck V, Emons G, Lauck V, Frosch KH, Blaschke S, Grundker C, Hofbauer LC.** Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 291: 680-686, 2002.

Anhang

Geburtsdatum	Frakt. 1.U		Frakt. 2.U		DXA 1.U		DXA 2.U		AP 1.U	AP 2.U	Ca 1. U	Ca 2. U	Schmerz 1.U	Schmerz 2.U	Ursache für den Therapiewechsel	Ursachen für den Therapieabbruch
	WK	Hüfte	WK	Hüfte	LWS	Neck	LWS	Neck								
06.01.1951	1	0	1	0		-1,79		-1,5	73	66	2,4	2	7	5	Nebenwirkungen	
23.03.1934	1	0	1	0	-2,8	-2,45	-2,1	-1,7	76	34	2,5	2,2	8	4	Primäre GIT Beschwerden	
20.04.1941	3	0	3	0		-1,8		-1,2	57	43	2,5	2,2	7	4	Progradiente Frakturen	
21.11.1939	0	0	0	0	-1,6	-1,01	-1,8	-0,8	45	64	2,5	2,3	7	4	Primäre GIT Beschwerden	
29.11.1935	1	0	1	0	-2,22	-1,62	-1,9	-0,5	101	68	2,3	2,3	9	6	Primäre GIT Beschwerden	
14.02.1935	1	0	1	0	-2,06	-2,48	-2,3	-2,6	94	70	2,3	2,3	8	4	Nebenwirkungen	
08.06.1928	2	0	2	0	-2,02	-1,28	-1,4	-0,9	39	29	2,5	2,4	7	3	Nebenwirkungen	
15.07.1962	2	0	2	0	-1,82	-2,67	-1,77	-2,63	44	32	2,5	2,4	8	4	Primäre GIT Beschwerden	
26.04.1929	3	0	3	0		-3,89			44	41	2,6	2,4	9	6	Progradiente Frakturen	
03.04.1929	1	0	1	0	-0,73	-1,98	-0,4	-1,4	59	63	2,5	2,4	6	3	Nebenwirkungen	
08.02.1937	2	1	2	1	-1,18	-1,78	-1	-0,8	59	73	2,4	2,4	9	5	Progradiente Frakturen	
08.02.1922	2	0	2	0		-1,25		-1,2	104	80	2,5	2,4	10	6	Nebenwirkungen	
05.01.1921	2	0	2	0			0,4	-2	32	34	2,5	2,5	9	4	Progradiente Frakturen	
06.08.1924	3	0	3	0		-2,78		-2,43	53	41	2,4	2,5	8	5	Progradiente Frakturen	
08.09.1946	3	0	4	0	-4,48	-2,09	-3,7	-2	66	57	2,3	2,5	10	5	Progradiente Frakturen	
20.11.1930	1	0	1	0		-0,61		-0,39	75	80	2,4	2,5	8	3	Nebenwirkungen	
17.12.1926	2	0	3	0		-2,8		-0,5	103	86	2,5	2,5	9	4	Nebenwirkungen	
04.03.1922	2	0	2	0		-2,68		-2,7	41	93	2,5	2,5	9	5	Nebenwirkungen	
03.11.1928	4	0	4	0	-0,82	-2,82	-0,7	-2,6	77	63	2,5	2,5	8	5	Progradiente Frakturen	
17.09.1918	1	0	1	0		-2,1		-1,7	104	54	2,6	2,6	7	3	Nebenwirkungen	
07.06.1954	1	0	1	0	-1,85	-1,57	-1	-1,4	64	63	2,6	2,6	10	6	Primäre GIT Beschwerden	
08.02.1925	4	0	4	1		-4,4		-2,9	102	79	2,4	2,6	10	7	Progradiente Frakturen	
22.10.1927	0	0	0	0	-0,01	-2,25	1,3	-1,2	91	46	2,6	2,6	9	5	Primäre GIT Beschwerden	
21.08.1933	1	0	1	0	-1,09	-0,26	-0,6	-0,64	72	54	2,6	2,6	8	6	Nebenwirkungen	
04.02.1926	1	0	1	0	-2,71	-1,6	-2,1	-1,6	102	83	2,6	2,6	9	6	Nebenwirkungen	
15.11.1922	0	0				-4,3			62		2,6		8		Nebenwirkungen	Anhaltende starke Schmerzen
25.11.1952	1	0											7		Primäre GIT Beschwerden	Starker rheumatischer Schub
27.03.1933	6	0				-2,27			110		2,7		10		Progradiente Frakturen	Verstorben
06.11.1929	4	0			-4,86	-3,65			113		2,5		10	6	Progradiente Frakturen	Verstorben
09.02.1928	0	4											10		Progradiente Frakturen	Verstorben
24.02.1927	0	0				-1,5			40		2,5		8		Nebenwirkungen	im Altersheim
14.03.1927	4	0				-2,97					2,3		7		Progradiente Frakturen	Anhaltende starke Schmerzen
19.06.1925	2	0			-1,7	-3,1			80		2,3		6	4	Nebenwirkungen	Anhaltende starke Schmerzen

Technical Specifications

Available Applications and Options

AP Spine
Femur
DualFemur
Advance Hip Assessment with Hip Axis Length, Cross
Sectional Moment of Inertia and Femur Strength Index
Total Body*
Body Composition* (with fat/lean assessment)
Dual Energy Vertebral Assessment (DVA)
Forearm
Lateral Spine BMD
Orthopedic Hip Analysis
Pediatric*
Infant Total Body***
Small Animal
OneVision
OneScan
Composer with 10-year Fracture Risk assessment
Practice Management Report
Dexter PDA interface software**
Computer Assisted Densitometry (CAD)
TeleDensitometry**
DICOM (Worklist -Color Print and Store)**
Multi User Data Base Access (3/10)**
HL7 Bidirectional interface **

enCORE™ Software Platform

Advanced intuitive graphical interface
Multiple Patient directories with Microsoft Access®
database
SmartFan™ for scan window optimization and dose
reduction
Automated Scan mode selection
AutoAnalysis™ for a better precision
Customized Analysis for clinical flexibility
Exam Comparison process
BMD or sBMD results (BMC and Area)
Extensive Reference Data
 > 12,000 subjects – NHANES and
 several Regional Lunar Reference Data
 User defined Reference Population
T-score, Z-score, % Young-Adults and % Age-Match
Automated WHO Background evaluation
Patient trending with previous exam importation
Multiple languages available
Multimedia Online Help

Typical Scan Time and Radiation Dose at the best Precision

AP Spine : 30 sec : 0.037mGy (< 1%CV)
Femur : 30 sec : 0.037 mGy (< 1%CV)
Total Body/ Body Comp. : 4 min 30sec: 0.0003 mGy
(< 1%CV)

Calibration and Quality Assurance

Automated test program with complete mechanicals
and electronics tests and global measurement calibration
Automated QA Trending with complete storage

GE Medical Systems, A General Electric Company, going to market as GE Healthcare.

General Electric Company reserves the right to make changes in specifications and features
shown herein, or discontinue the product described at any time without notice or obligation.
Contact your GE Representative for the most current information.

SL270EU 11/04 © 2004 GE Healthcare

Scanning Method

Narrow FanBeam (4,5° angle) with SmartFan, MVIR
and TruView algorithms

X-ray characteristics

Constant potential source at 76kV
Dose efficient K-edge filter

Detector technology

Direct-Digital CZT (Cadmium Zinc Telluride) detector
Energy sensitive solid state Array

Magnification

None - Object-plane measured

Dimensions (L x H x W) and weight

263 x 111 x 128 cm - 272 kg (Full)
202 x 111 x 128 cm - 254 kg (Compact)
Vinyl table pad

External shielding

Not required : X-ray safety requirements may vary
upon destination. Please inquire with local
regulatory authorities.
GE Healthcare recommends consulting your
local regulatory agency to comply with local
ordinances.

Environnemental requirements

Ambient temperature: 18-27°C
Power: 230/240 VAC ±10%, 10A,
50/60 Hz
Humidity: 20% - 80%, non-condensing

Computer workstation

Windows XP® Professional
Intel processor computer, printer and monitor
Contact GE Healthcare or our local distributor for
the detailed current configuration and optional
hardware.

* on full size table only

** networking is under the user's responsibility

*** for research only

For more than 100 years, healthcare
providers worldwide have relied on
GE Healthcare for medical technology,
services and productivity solutions.

So no matter what challenges your
healthcare system faces – you can always
count on GE to help you deliver the highest quality
healthcare.

For details, please contact your
GE representative today.

GE imagination at work



GE Healthcare

Internet – gehealthcare.com
info.lunar@med.ge.com
GE Medical Systems Lunar, Europe
Kouterveldstraat 20
B-1831 Diegem
Belgium
Phone: +32-2-719 72 03
Fax: +32-2-719 72 05

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Stracke für die Überlassung des Themas, die bemühte, geduldige Betreuung während der Entstehung dieser Dissertation und die Ermöglichung der Ergebnispräsentation im Rahmen des Osteologiekongresses in Wien 2007.

Weiterhin danke ich Frau N. Fraek für die Hilfe bei der Datenerhebung und Ausarbeitung des Posters, Frau I. Busse, für die liebevolle Aufmunterung und Herrn W. Pabst für die gute Zusammenarbeit und die Hilfe in der statistischen Auswertung der Daten.

Zum Schluss danke ich ganz herzlich meiner kleinen Familie, die mich immer ermutigt und unterstützt hat und mir Freiräume zum schreiben gab.

Der Lebenslauf wurde aus dieser Version der Arbeit entfernt.

The curriculum vitae was removed from this version of the paper.

Veröffentlichungen aus dieser Arbeit:

Wamsler S, Liebchen A, Bretzel RG, Stracke H. Zoledronsäure in der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. *Osteologie* 16 (Suppl 1): 84, 2007.

Abstract:

Eine Therapieoption der postmenopausalen Osteoporose ist die Therapie mit Bisphosphonaten. Diese bremsen die Knochenresorption und haben einen positiven Effekt auf die Schmerzsymptomatik. Bei Patienten mit Malabsorption, Nebenwirkungen oder progredienten Frakturen unter oraler Bisphosphonatgabe bietet sich die intravenöse Gabe an.

37 postmenopausalen Patientinnen mit manifester Osteoporose wurden bei o.g. Indikation Zoledronsäure 5 mg (Aclasta™) in einer 15 minütigen Kurzinfusion erstmalig und erneut nach 12 Monaten verabreicht. Dazu erhielten die Patientinnen die Basismedikation von 1000 mg Calcium und 800 IE Vitamin D3. Untersucht wurden die Patientinnen auf erneut aufgetretene Frakturen (Röntgen: BWS und LWS), Veränderungen der Knochendichte (DXA: L2-L4, Femur Neck) und Schmerzsymptomatik (VAS), sowie eventuelle Nebenwirkungen.

Bei allen Patienten traten im Beobachtungszeitraum keine erneuten Frakturen (Wirbelsäule und Schenkelhals) auf. Die Knochendichte an beiden Lokalisationen zeigten im Vergleich zur Voruntersuchung Befundkonstanz. 28 von 37 Patienten gaben eine deutliche Reduktion der Schmerzsymptomatik an. An Nebenwirkungen zeigten zwei Patienten fieberähnliche Symptomatik und ein Patient hypocalcämische Tetanien.

Die Behandlung einer postmenopausalen Osteoporose mit einer Kurzinfusion von 5 mg Zoledronsäure stellt eine effektive und sichere Behandlungsoption dar, insbesondere bei Patienten bei denen die orale Bisphosphonatgabe versagte.

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.