

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Aktuelles: Statement der trinationalen Expertenrunde:

Osteoporose. Die individualisierte Osteoporosebehandlung:

Sequenztherapie und spezielle Patientengruppen

Hadji P, Lippuner K, Concini H, Scharla S

Fahrleitner-Pammer A, Stute P, Finkenstedt G, Resch H

Defer A, Minne HW, Ringe JD, Dimai H-P, Ziller V

Birkhäuser M

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2011; 5 (3)

(Ausgabe für Schweiz), 15-23

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ072657636M · Verlagspostamt: 3002 Puchersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz



cobagin[®]

Suspension

Das Natürliche vollkommene Intimpflege Konzept

Präventiv • Begleitend • Nachsorgend

Treffen Sie eine Entscheidung für das Wohl Ihrer Patientinnen

- » Hormonfrei, ohne Silikone und austrocknender Paraffine
- » Funktionseiwiese bilden eine selektive Barriere und fördern die Regeneration der Epithelien
- » Anhaltend feuchtigkeitsspendend, ohne an der Kleidung zu kleben und ohne unangenehmes Nässeempfinden

Eine einzigartige Komposition aus

- » Natürlich regulierenden Proteinen
- » Entspannendem Orangenschalenöl
- » Sonnenblumen – und Jojobaöl
- » Antibakteriellem Rosmarinöl
- » Regenerierendem Lavendelextrakt
- » Förderndem Lavendelöl

cobagin Suspension ist geeignet bei

- » Unspezifischen Reizungen
- » Wiederkehrenden Irritationen
- » Trockener und rissiger Epithelien
- » Medikamentösen Therapien-
Begleitend als Intimpflege

Von jeder Apotheke über Grosshändler als Dispo-Artikel bestellbar.

Fordern Sie weitere Informationen und Muster an.



 DE-PZN: 7635173

 AT-PZN: 4009417

 Pharmacode: 5082936

Statement der trinationalen Expertenrunde Osteoporose*

Die individualisierte Osteoporosebehandlung: Sequenztherapie und spezielle Patientengruppen

P. Hadji¹, K. Lippuner², H. Concin³, S. Scharla⁴, M. Birkhäuser⁵, A. Fahrleitner-Pammer⁶, P. Stute⁷,
G. Finkstedt⁸, H. Resch⁹, A. Defèr¹⁰, H.-W. Minne¹¹, J. D. Ringe¹², H. Dimai¹³, V. Ziller¹

■ Einleitung

Die Lebenserwartung zum Zeitpunkt der Diagnoseerstellung einer Osteoporose beträgt heute zumeist noch viele Jahre bis Jahrzehnte. Aufgrund der demographischen Entwicklung erfährt diese Zeitspanne eine ständige Verlängerung. So muss das individuelle Therapiekonzept wohlüberlegt sein, um ein optimales Risiko-Nutzen-Verhältnis zu gewährleisten.

Alle in den DVO-S3-Leitlinien empfohlenen Substanzen haben in Studien signifikante Effekte auf den klinisch relevanten Endpunkt der Frakturreduktion gezeigt. Allerdings weisen gerade Veröffentlichungen der vergangenen Jahre auf mögliche seltene, aber schwere Nebenwirkungen unter Langzeittherapien hin. Dies trifft vor allem auf die Bisphosphonate zu. Berichte über Komplikationen wie Kieferosteonekrose, Nierentoxizität oder atypische Frakturen haben Diskussionen ausgelöst und für Verunsicherung in Fachgruppen und in der Bevölkerung gesorgt.

Vor dem Hintergrund dieser Sicherheitsbedenken, aber auch im Sinne eines idealen zeitbezogenen Therapiemanagements, ergibt sich daher eine Rationale für Sequenztherapien mit alternierenden Medikamenten. Unter Ausnutzung verschiedener Wirkmechanismen könnte für jeden Patienten ein individuell angepasstes Therapiekonzept erstellt werden. Aufgrund des Mangels an Daten zur Sequenztherapie müssen Empfehlungen, die über 5 Behandlungsjahre hinausreichen, jedoch generell als Expertenempfehlung und nicht als evidenzbasiert angesehen werden.

■ Sicherheitsaspekte der Langzeitbehandlung

Eine umfangreiche Datenlage zu Langzeitnebenwirkungen liegt für die Gruppe der Bisphosphonate vor, wobei im Speziellen

folgende Kernbereiche genauer in der Literatur beschrieben wurden: atypische Femurfrakturen, Kieferosteonekrose, Vorhofflimmern und Nierentoxizität. Diese Studienergebnisse fielen teilweise sehr widersprüchlich aus.

Bisphosphonate

So wurde nach der Markteinführung von Alendronat über ein gehäuftes Auftreten von Ösophagiden und hämorrhagischen Ulzerationen berichtet.

Bei den so genannten atypischen Femurfrakturen handelt es sich um subtrochantäre und diaphysäre Frakturen mit von lateral nach medial verlaufender, horizontaler oder schräger Frakturlinie ohne adäquates Trauma. Typisch ist eine Verdickung der Kortikalis. Atypische Femurfrakturen wurden mit einer Bisphosphonat-Verwendung in Verbindung gebracht, die Analyse von Black ergab allerdings keine Risikoerhöhung durch die Therapie [1]. Charakteristische Beschwerden (Schmerzen in Leiste und Hüfte) sollten frühzeitig Anlass zu einer diagnostischen Abklärung mittels Röntgen bzw. Schnittbildverfahren geben. Die typische kortikale Verdickung kann in einigen Fällen auch im Rahmen einer DXA-Untersuchung dargestellt werden. Inwieweit hieraus therapeutische Konsequenzen gezogen werden sollten, ist derzeit noch unklar.

Über seltene Fälle von Kieferosteonekrosen (ONJ) wird im Zusammenhang mit zahnärztlichen und kieferchirurgischen Eingriffen gehäuft bei Krebspatienten berichtet; hierbei fanden sich in klinischen Studien Inzidenzen von 1–2 % [2]. Bei Patienten mit Osteoporose stellt dies eine außerordentlich selten berichtete Nebenwirkung dar. Zu beachten sind in jedem Fall Unterschiede zwischen onkologischen und osteologischen Studiendaten. Wie neuere Daten zeigten, ist die zeitliche Assoziation zwischen dem Eingriff und der Bisphosphonatgabe entscheidend, weshalb – wie auch von der Deutschen Gesellschaft für Senologie empfohlen – die Therapie 6 Wochen vor sowie nach einer kieferchirurgischen Manipulation pausiert werden sollte [3].

Ein gehäuftes Auftreten von Vorhofflimmern wurde ebenfalls beschrieben; rezente Evidenz wie eine Metaanalyse aus 2010 widerlegt aber eine signifikante Inzidenzerhöhung. Dass Zoledronat eine gewisse Nierentoxizität in Form transientser Kreatinin-Erhöhungen bedingt, ist bekannt. Vor jeder Infusion muss entsprechend der Fachinformation jeweils routinemäßig die Nierenfunktion geprüft werden.

Denosumab

Auch andere medikamentöse Therapieoptionen zeigen ein Nebenwirkungsprofil, das individuell berücksichtigt werden sollte.

Aus der ¹Abteilung für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie, Reproduktion und Osteologie, Philipps-Universität Marburg, ²Poliklinik für Osteoporose, Inselspital, Universitätsspital Bern, ³Abteilung für Gynäkologie und Frauenheilkunde, Landeskrankenhaus Bregenz, ⁴Praxis für Innere Medizin und Endokrinologie, Bad Reichenhall, ⁵Schweiz. Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO/ASCO), Basel; Prof. em. Universitäts-Frauenklinik Inselspital, Bern, ⁶Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universitätsklinik Graz, ⁷Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital, Universitätsspital Bern, ⁸Labor für Endokrinologie und Osteologie, Universitätsklinik für Innere Medizin Innsbruck, ⁹II. Medizinischen Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien, ¹⁰Praxis für Allgemeinmedizin, Dresden, ¹¹Abteilung für Osteologie und Endokrinologie, Klinik „Der Fürstenhof“, Bad Pyrmont, ¹²Medizinischen Klinik 4 Endokrinologie, Klinikum Leverkusen, ¹³Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universitätsklinik Graz

* Nachdruck aus J Miner Stoffwechs 2011; 18 (Sonderheft 2): 35–50.

So weisen z. B. Studiendaten zum RANK-Ligand-Inhibitor Denosumab auf ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen hin, die auch zur Hospitalisation führen können (Endokarditis!) [4]. Hier muss zwischen dem Nebenwirkungsprofil in den onkologischen und den osteologischen Studien differenziert werden, da es sich um sehr unterschiedliche Patientenkollektive mit unterschiedlichen Ausgangscharakteristika und Begleitmedikationen handelt.

Auch unter dieser stark antiresorptiv wirksamen Therapie werden im Zusammenhang mit zahnärztlichen und kieferchirurgischen Eingriffen bei Krebspatienten selten ONJ-Fälle (1–2 % in klinischen Studien) beobachtet [2]. Eine abschließende Bewertung der Langzeitriskien ist aufgrund der kurzen Zulassungsdauer derzeit noch nicht möglich.

SERMs

Unter der Therapie mit dem selektiven Östrogenrezeptormodulator (SERM) Raloxifen wurde eine erhöhte Inzidenz venöser Thromboembolien dokumentiert, insbesondere bei vorbestehenden thromboembolischen Risiken und in den ersten Therapiemonaten. Bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (z. B. Herzinfarkt) zeigte sich im Rahmen der RUTH-Studie ein leicht erhöhtes Risiko für fatale zerebrale Insulte [5]. In Bezug auf die Langzeittherapie konnten in MORE und CORE über 8 Jahre keine schwerwiegenden Nebenwirkungen nachgewiesen werden [6, 7]. Das Nebenwirkungsprofil des neuen SERM Bazedoxifen ist mit jenem von Raloxifen vergleichbar.

Strontiumranelat

Sowohl in der Kurzzeit- als auch in der Langzeittherapie mit Strontiumranelat werden als Nebenwirkungen venöse Thromboembolien, Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen, Krämpfe, Übelkeit und Diarrhö beschrieben [8]. Beobachtet wurde des Weiteren ein seltenes Auftreten des DRESS- („Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms“-) Syndroms als hypererge Arzneimittelreaktion im Zusammenhang mit der Strontiumranelat-Applikation.

Parathormon

In der Zulassungsstudie von Teriparatid wurde selten eine Hyperkalzämie und -kalzurie beobachtet. Bei Parathormon-Präparaten stellt sich die Frage der Langzeit-Tolerabilität in der Klinik nur bedingt, da die Anwendung auf 24 Monate beschränkt ist. Lediglich in tierexperimentellen Untersuchungen wurde ein erhöhtes Risiko für eine Osteosarkomentstehung gezeigt, wobei diese Ergebnisse nicht 1:1 auf die klinische Pra-

xis übertragbar sind und bislang auch kein Fall eines Osteosarkoms unter der Anwendung eines Parathormons beschrieben wurde.

Spezielle Patientengruppen im Fokus

Die frühe postmenopausale Frau

Definitionsgemäß bezieht sich die frühe Postmenopause auf die ersten 5 Jahre nach der letzten Regelblutung, d. h. typischerweise auf die Altersgruppe von 51–56 Jahren. In dieser Phase überwiegen klimakterische Symptome (50–85 % der Frauen), in erster Linie Hitzewallungen.

Eine Osteoporose wird in dieser Altersgruppe nur selten diagnostiziert. Gegenüber gleichaltrigen Männern ist das Frakturrisiko jedoch höher. Insgesamt findet sich jedoch ein kaum ausgeprägtes Bewusstsein in Bezug auf die möglicherweise bestehende, individuelle Frakturgefährdung: Wie eine Befragung > 55-jähriger Frauen in 10 Ländern zeigt, schätzen die meisten ihr Frakturrisiko als sehr gering ein [9]. Günstig ist die hohe Bereitschaft der Frauen, an Vorsorgeuntersuchungen (Zervixabstrich, Mammographie) teilzunehmen sowie ihre gute Compliance ($\frac{2}{3}$ nehmen regelmäßig ihre Medikamente ein).

Die genannten Charakteristika prädestinieren die frühe postmenopausale Frau für eine Raloxifen-Therapie bei Fehlen ausgeprägter klimakterischer Beschwerden. Als Indikation gilt in erster Linie ein erhöhtes Frakturrisiko, das vorliegen muss, damit Behandlungsbedarf besteht. Dabei kommt das Thema der Prävention auch im Hinblick auf Brustkrebs zum Tragen, da sich Mammakarzinome im Mittel im Alter von 63 Jahren manifestieren (Abb. 1). Ein Drittel der Erstdiagnosen wird vor der frühen Postmenopause gestellt.

Die Patientin mit hohem Mammakarzinomrisiko

Raloxifen hat sich in allen Studien übereinstimmend als primärpräventiv in Bezug auf die Inzidenz des Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinoms (entspricht 60–70 % aller postmenopausalen Karzinome) erwiesen. MORE und CORE erbrachten im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der Inzidenz invasiver Mammakarzinome nach 8-jähriger Raloxifen-Therapie um 66 % ($p < 0,001$; Abb. 2) [11]. Dieser Effekt ist vom Vorhandensein der in die Subgruppenanalyse aufgenommenen Risikofaktoren (Alter, Alter bei Eintritt der

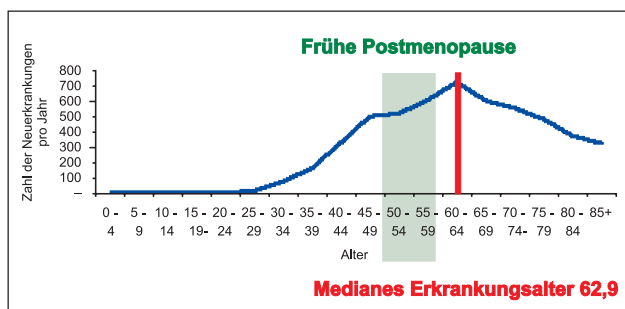


Abbildung 1: Altersverteilung bei Erstdiagnose eines Mammakarzinoms. Inzidenz in der Schweiz in den Jahren 2003–2007, jährlicher Mittelwert (mod. nach [10]).

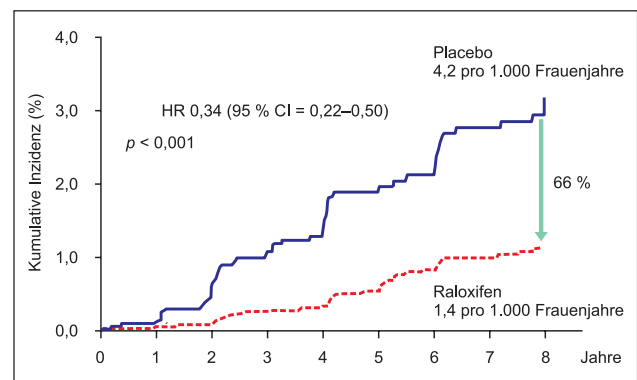


Abbildung 2: Reduktion der Inzidenz invasiver Mammakarzinome unter einer Raloxifen-Therapie über 8 Jahre in MORE und CORE (mod. nach [11]).

Menopause, BMI, Östradiolspiegel, vorangegangene Östrogen-Progesteron-Therapie, Familienanamnese in Bezug auf Mammakarzinom, Knochenstatus) unabhängig [12]. Bei Östrogenrezeptor-negativen Karzinomen wurde kein Unterschied zu Placebo gesehen.

Die an 19.747 postmenopausalen Frauen durchgeführte STAR-Studie („Study of Tamoxifene and Raloxifene“) stellte fest, dass auch Patientinnen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko von Raloxifen profitieren [13]. Hier zeigte Raloxifen im Verlauf eines 5-jährigen „Follow-up“ Äquipotenz gegenüber Tamoxifen. Insgesamt führen alle Vertreter der Gruppe der SERMs (Tamoxifen, Raloxifen, Lasofoxifen) verglichen mit Placebo zu einer Senkung des Risikos für ein invasives Mammakarzinom, wie eine Metaanalyse aller großen primären Präventionsstudien bestätigt (Abb. 3) [14].

Anhand einer unter Verwendung von Risikoalgorithmen durchgeführten Modellrechnung konnte die Kosteneffektivität einer 5-jährigen Primärprävention mit Raloxifen bei jungen postmenopausalen Frauen, die sich unterhalb der klassischen DVO-10-Jahres-Frakturrisikoschwelle von 30 % befanden, nachgewiesen werden [15]. Bei einem FRAX®-basierten Frakturrisiko von 15–19,9 % war Raloxifen auch dann kosteneffektiv, wenn ein niedriges Mammakarzinom-Risiko bestand. Die Kosten pro gewonnenem QALY („Quality-adjusted Life Year“) lagen zwischen US\$ 22.000 (55-jährige Patientin, 5%iges Risiko für ein invasives Karzinom und 15–19,9%ige Frakturwahrscheinlichkeit) und US\$ 110.000 (1%iges Karzinomrisiko und 5–9,9%ige Frakturwahrscheinlichkeit).

In der Osteoporose-Behandlung kommt dieses präventive Potenzial von Raloxifen klinisch zum Tragen, da sich die Therapie diesbezüglich von anderen Substanzen unterscheidet. Der Effekt auf die Brustkrebs-Risikoreduktion ist für die Indikationsstellung und die Argumentation gegenüber der Patientin (im Sinne eines „Added Value“) relevant.

Im Gegensatz zu den USA besteht in Europa jedoch keine Zulassung für Raloxifen in der Primärprävention des Mammakarzinoms. Erschwert wird ein entsprechender Einsatz auch durch Einschränkungen der therapeutischen Bewegungsfreiheit vonseiten der Kassenärztlichen Vereinigungen, beispielsweise durch die vorgeschriebenen Alendronsäure-Generikaquoten, wie dies etwa in Deutschland der Fall ist.

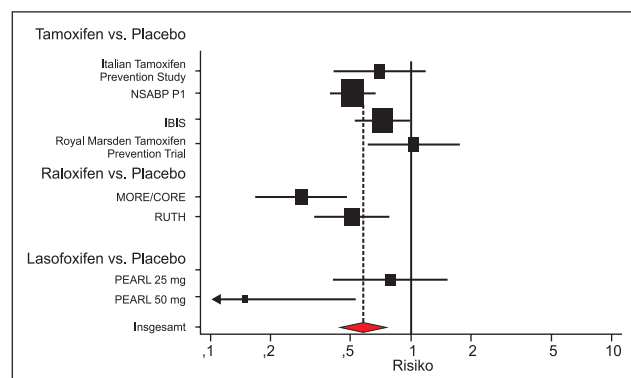


Abbildung 3: Konsistente Senkung des Risikos für die Entstehung invasiver Mammakarzinome durch die SERMs Tamoxifen, Raloxifen und Lasofoxifen (mod. nach [14]).

Die osteopenische Patientin

Raloxifen ist eine der wenigen Substanzen, die evidenzbasiert bereits im Stadium der Osteopenie eingesetzt werden könnten, wodurch sich das Fortschreiten zur Osteoporose verhindern ließe. Die Effektivität von Raloxifen in diesem Zusammenhang konnte in mehreren Studien bestätigt werden. Eine internationale Multicenter-Studie verglich an 601 Frauen (2–8 Jahre postmenopausal) mit Osteopenie bzw. normalen Knochendichtewerten (durchschnittlicher T-Score –1 SD) über 2 Jahre Raloxifen 30 mg/60 mg/150 mg mit Placebo [16]. Während im Placebokollektiv die Resorptionsmarker konstant blieben und die Knochendichte absank, fand sich unter allen 3 Raloxifen-Dosierungen eine Abnahme der Knochenresorptionsmarker bei gleichzeitig ansteigender Knochendichte. Teilnehmerinnen der MORE-Studie mit einem T-Score > –2,5 SD erfuhren unter Raloxifen 60 mg im Vergleich zu Placebo eine signifikante Risikosenkung für vertebrale Frakturen um 47 % (Abb. 4) [17].

Die Indikationsstellung setzt allerdings eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung voraus, da eine Eingrenzung der infrage kommenden Patientengruppe im Sinne der DVO-Leitlinien (bzw. SVGO-Guidelines in der Schweiz, www.svgo.ch) sowie auch aus ökonomischen Gründen notwendig ist. Zusätzlich zum T-Score soll die Bewertung von Risikofaktoren (Mammakarzinom, Insult) in die klinische Beurteilung einfließen.

Die Patientin mit Niereninsuffizienz

Bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 35 ml/min) besteht eine Kontraindikation gegen die Bisphosphonat-Therapie. Mögliche Alternativen sind Denosumab und Raloxifen, da diese Substanzen nur in vernachlässigbarem Umfang über die Niere ausgeschieden werden (hierzu bitte aktuelle Fachinformation beachten). Eine Analyse der MORE-Studie ergab keine Interaktion zwischen dem Raloxifen-Effekt (Knochendichtezuwachs, Frakturinzidenz) und der Nierenfunktion [18]. Diese Unabhängigkeit der Wirkung wurde auch für Denosumab in der FREEDOM-Studie belegt [19], wobei allerdings in der Gruppe mit der schwersten Nierenfunktionseinschränkung (Stadium IV, Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) die Fallzahlen sehr niedrig waren, sodass derzeit noch keine abschließende Bewertung möglich ist.

Der Verdacht auf eine renale Osteopathie muss immer Anlass zu einer entsprechenden Abklärung geben. Im Stadium IV der Nierenfunktionseinschränkung soll der Therapie unbedingt eine

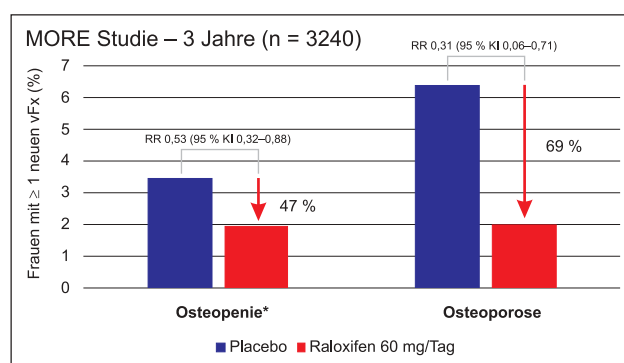


Abbildung 4: Raloxifen-Effekt auf die Häufigkeit vertebraler Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit Osteopenie und Osteoporose (mod. nach [17]).

internistisch-nephrologische Abklärung vorausgehen, da hier bereits die Komponente des sekundären Hyperparathyreoidismus führend sein kann und konservative Untersuchungen (Marker, DXA) keinen Aufschluss über den tatsächlichen Knochenstoffwechsel geben. Eine nephrologische und weiterführende osteologische Abklärung (ggf. Biopsie) wird auf jeden Fall empfohlen, wenn die Kreatinin-Clearance < 30 ml/min beträgt.

Die Patientin mit kardiovaskulären Vorerkrankungen

Für eine pathophysiologische Assoziation der Osteoporose mit kardiovaskulären Erkrankungen existieren zahlreiche Hinweise. Auch in der Praxis fällt auf, dass die überwiegende Mehrzahl der Osteoporosepatientinnen gleichzeitig kardiovaskulär belastet ist. Forscher gehen von einer Mineralisationsstörung als Grundlage beider Entitäten aus (vaskuläre Kalzifizierung) [20, 21]. Außer Frage stehen gemeinsame genetische Faktoren sowie gemeinsame Risikofaktoren (Zigarettenkonsum, Östrogenmangel, Mangel an Vitamin D und K, freie Radikale, Diabetes mellitus etc.).

Eine niedrige Knochendichte ist unabhängig von Alter, körperlicher Aktivität, BMI oder anderen Kofaktoren mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und der damit zusammenhängenden Mortalität verbunden [22–24]. Bei postmenopausalen Frauen findet sich häufig eine periphere und koronare Atherosklerose [25, 26]. Eine Korrelation wurde in einer Studie bei älteren Frauen weiters zwischen dem Anstieg des systolischen Blutdrucks im Rahmen einer Hypertonie und dem Knochenverlust am Schenkelhals etabliert [27].

Zur Frage möglicher Zusammenhänge zwischen Osteoporose und kardiovaskulärem Risiko ist die Studienlage mit Raloxifen am differenziertesten. In MORE und CORE konnte weder kurz- noch langfristig eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos im Zusammenhang mit der Raloxifen-Therapie festgestellt werden [6, 7]. Frauen mit erhöhtem Risiko zeigten in MORE über 4 Jahre unter Raloxifen sogar eine signifikant verringerte Wahrscheinlichkeit für akute kardiovaskuläre Ereignisse und tödliche sowie nicht tödliche Schlaganfälle (Reduktion um 40 % bzw. 62 %). In der RUTH-Studie wurde andererseits ein erhöhtes Risiko für tödliche Schlaganfälle unter Raloxifen gezeigt; bei genauerer Betrachtung bezieht sich dieses allerdings nur auf die Patientinnen mit einem Framingham-Risikoscore > 13 [5]. Keine Änderung manifestierte sich in der Studie in Bezug auf koronare Ereignisse, obwohl ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ein Einschlusskriterium darstellte.

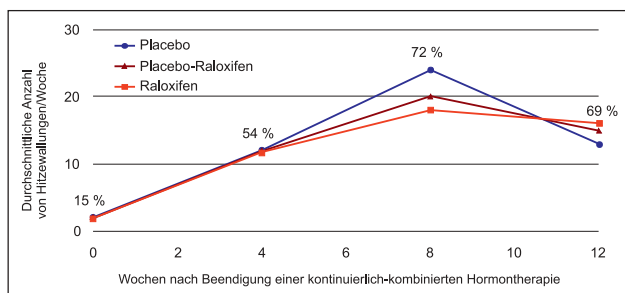


Abbildung 5: Switch einer HRT zu Raloxifen: fehlende Zunahme von Hitzewallungen im Vergleich zu Placebo (mod. nach [29]).

■ Überblick über die Datenlage zu Sequenztherapien

Zur Thematik der Sequenztherapie bei Osteoporose finden sich in der Literatur nur wenige Studien. Die Fallzahlen in diesen Untersuchungen sind meist sehr gering und es liegen keine Frakturdaten vor, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

HRT → SERM

Ein SERM stellt eine denkbare und sinnvolle Fortsetzung einer HRT dar. Die Praktikabilität eines langsamen Switches konnte in der Studie von Davis demonstriert werden, in der Patientinnen im Anschluss an die HRT randomisiert Raloxifen zusätzlich zu transdermale, niedrig dosiertem Östrogen- oder einem Placebo-Patch erhielten [28]. Nach der doppelblinden Phase wurden alle Teilnehmerinnen auf ein Placebo-Patch zusammen mit Raloxifen (60 mg zuerst jeden 2. Tag und dann täglich) umgestellt. Unter der Verabreichung des transdermalen Östrogens resultierte eine signifikant höhere Patientenzufriedenheit.

Eine multizentrische Studie an 266 Frauen zeigte, dass es bei Umstellung einer HRT zu Raloxifen im Vergleich zu Placebo zu keiner Zunahme der Häufigkeit oder Schwere von Hitzewallungen und Nachtschweiß kam (Abb. 5) [29]. Dieser Switch könnte auch ohne Wash-out-Periode durchgeführt werden.

Antiresorptive Therapie → Teriparatid

Ettinger et al. prüften den Effekt von Teriparatid auf die Knochendichte im Anschluss an eine antiresorptive Therapie mit Raloxifen oder Alendronat [30]. Nach Raloxifen-Vorbehandlung fand sich im Vergleich zur Alendronat-Vorbehandlung eine stärkere Zunahme der Knochendichte und eine ausgeprägtere Veränderung der Knochenumbaumarker (Abb. 6).

Die Therapie mit Teriparatid wird besonders bei antiresorptiv vorbehandelten Patientinnen mit schwerer Osteoporose als sichere und gut tolerierte Behandlungsform bewertet; der Switch von einem Bisphosphonat erfordert keinen Wash-out. Eine 24-monatige Parathormon-Behandlung ist unabhängig von einer vorangegangenen antiresorptiven Therapie mit einem signifikanten Knochendichteanstieg an Wirbelsäule und Hüfte verbunden [31].

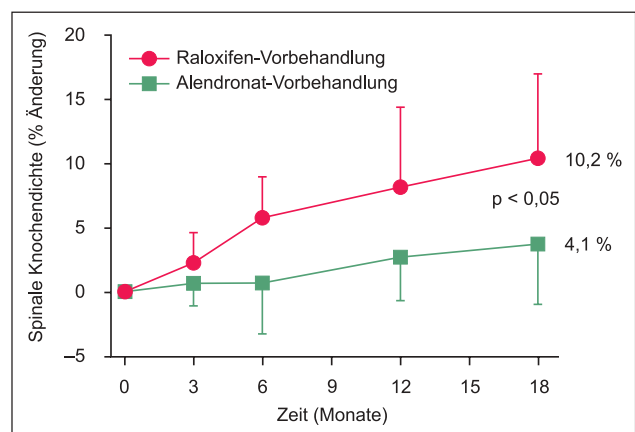


Abbildung 6: Stärkerer Zuwachs der vertebraalen Knochendichte unter Teriparatid bei mit Raloxifen vorbehandelten Patientinnen im Vergleich zu Patientinnen nach Alendronat-Vortherapie (mod. nach [30]).

Parathormon → antiresorptive Therapie

In der randomisierten, kontrollierten EUROFORS-Studie wurde die Sequenz Teriparatid-Raloxifen geprüft [32]. Diese Untersuchung zeichnet sich durch ein relativ großes Patientenkollektiv von > 500 Patientinnen aus (Durchschnittsalter 69 Jahre, Menopause seit ≥ 2 Jahren), die an 95 europäischen Zentren rekrutiert wurden. Die Teilnehmerinnen erhielten Open-Label entweder Teriparatid alleine über 24 Monate oder Sequenzen aus Teriparatid und Raloxifen bzw. Teriparatid und Kalzium + Vitamin D, wobei jedes Schema jeweils 12 Monate verabreicht wurde (Abb. 7). Zu den Einschlusskriterien zählten ein T-Score $\leq -2,5$ SD und mindestens eine Fragilitäts-Fraktur in den vergangenen 3 Jahren.

Die kontinuierliche Teriparatid-Therapie über mehr als 12 Monate bewirkte einen stetigen Anstieg der lumbalen Knochendichte, während ein Switch auf Kalzium und Vitamin D von einem Abfall gefolgt war (Abb. 8) [33]. Durch die Umstellung auf Raloxifen wurde eine Stabilisierung der Knochendichte an allen Messorten erreicht.

Adami et al. stellten keinen signifikanten Unterschied zwischen einer unmittelbar im Anschluss an eine einjährige Teriparatid-Behandlung initiierte Raloxifen-Therapie und einem verzögerten Switch fest [34]. Dies steht im Widerspruch zur Untersuchung von Black, in der die Gabe von Alendronat nach einer 12-monatigen Behandlung mit PTH (1-84) gegenüber anderen Therapieschemen zur markantesten Steigerung der Knochendichte an Wirbelsäule und Schenkelhals führte [35]. Diese Studie etablierte die Notwendigkeit einer Sequenztherapie mit einem Antiresorptivum im Anschluss an die PTH-Gabe im Sinne einer Erhaltung der Knochenstruktur und Knochendichte.

Bisphosphonat → Strontiumranelat

Die prospektive Untersuchung von Busse, die auf histomorphometrischen Analysen gepaarter Beckenkammbiopsien basierte, erbrachte eine Verbesserung der trabekulären Mikroarchitektur nach der Umstellung von einer Bisphosphonat-Therapie (durchschnittlich 32 Monate) auf Strontiumranelat über 12 Monate [36]. Das trabekuläre Knochenvolumen nahm dabei um 30 % zu.

Bisphosphonat → Denosumab

In der randomisierten, doppelblinden STAND-Studie wurden 504 Frauen mit T-Scores $< -2,0$ SD (Lendenwirbelsäule) und $> -4,0$ SD (Hüfte) nach einer vorangegangenen Alendronat-Therapie randomisiert entweder einer fortgesetzten Bisphosphonat-Gabe oder einem Switch auf Denosumab zugeordnet

[37]. Zwölf Monate später fand sich unter Denosumab ein signifikant stärkerer Knochenzuwachs im Hüftbereich (1,9 % vs. 1,05 %; $p < 0,0001$).

Bisphosphonat → Raloxifen

Zur Wirkung von Raloxifen nach einer Langzeitgabe von Alendronat existieren Daten einer Studie an 99 Patienten [38]. Die Teilnehmerinnen wurden im Anschluss an die Bisphosphonat-Therapie ein Jahr lang randomisiert entweder „open-label“ mit Alendronat weiterbehandelt ($n = 33$) oder geblindet auf Raloxifen ($n = 33$) oder Placebo ($n=33$) umgestellt. Im Rahmen der Extensionsphase, die über ein weiteres Jahr erfolgte, wurden die aktiven Therapien „open-label“ weitergeführt.

Die Fortsetzung der Therapie mit Raloxifen und Alendronat führte im Vergleich zu Placebo zu einer Prävention des Knochendichteverlusts im LWS-Bereich ($p < 0,05$). Beide aktiven Substanzen bewirkten im Laufe von 12 Monaten einen ähnlichen Anstieg der Knochendichte im Hüftbereich (beide $p < 0,05$ vs. Baseline); dieser Effekt war gegenüber dem Placebokollektiv jedoch nicht signifikant. Der Knochenstoffwechsel-Turnover stieg unter Placebo und Raloxifen an, in der aktiven Therapiegruppe allerdings in geringerem Ausmaß. In der Alendronat-Gruppe fehlte dieser Anstieg gänzlich. Ein prämenopausaler Knochenstoffwechselstatus wurde insgesamt am ehesten unter Raloxifen erreicht.

Teriparatid → Strontiumranelat

Den Effekt von Strontiumranelat nach Teriparatid untersuchten Anastasilakis et al. mit widersprüchlichen Ergebnissen an einem sehr kleinen Patientenkollektiv von insgesamt nur 41 Patientinnen [39, 40].

Teriparatid → Denosumab

Zu Denosumab im Anschluss an oder vor einer Parathormon-Behandlung existieren derzeit keine Daten.

■ Individuelle Patientenbedürfnisse: Muster umsetzbarer Sequenztherapien

Bei der Erstellung möglicher sequenzieller Therapieschemen müssen verschiedene Szenarien – abhängig von unterschiedlichen Ausgangssituationen und Patientenbedürfnissen – berücksichtigt werden. Der Erstkontakt einer Patientin variiert je nach

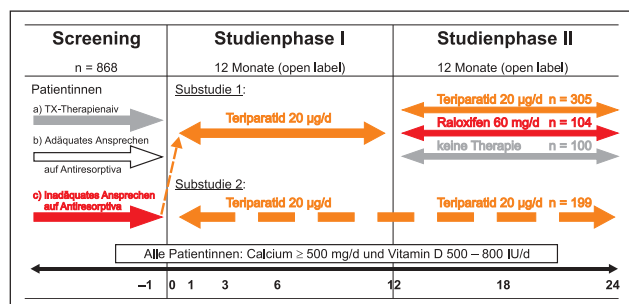


Abbildung 7: Design der EUROFORS-Studie (mod. nach [32]).

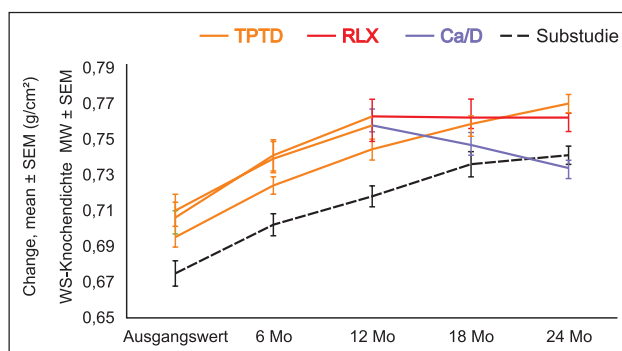


Abbildung 8: EUROFORS: Verlauf der lumbalen Knochendichte unter kontinuierlicher Teriparatid-Therapie sowie nach Umstellung von Teriparatid auf Raloxifen bzw. auf Kalzium/Vitamin D (mod. nach [33]).

Lebensalter und vorherrschender Symptomatik zwischen den Bereichen Allgemeinmedizin, Gynäkologie, Endokrinologie, Rheumatologie, Innere Medizin, Orthopädie und Unfallchirurgie. In vielen Fällen wird bedauerlicherweise nur eine Akutversorgung vorgenommen, z. B. bei Frakturen, und weitere Maßnahmen zur Behandlung einer manifesten Osteoporose werden vernachlässigt.

Relevante „Patientenkategorien“

Für die frühe postmenopausale Patientin besitzt im Zusammenhang mit der Osteoporose in erster Linie der Präventionsaspekt Bedeutung. Eine Osteoporose wird in dieser Altersgruppe selten festgestellt, häufiger findet sich eine Osteopenie. Allerdings treten Radiusfrakturen gerade zwischen 50–60 Jahren als so genannte Primärfrakturen der Osteoporose auf.

Ab dem Alter von 60 Jahren werden die Patientinnen typischerweise wegen Hüft- oder Rückenschmerzen vorstellig, die jedoch hauptsächlich degenerativ bedingt sind. Hier finden sich bei der Knochendichtemessung oft schon reduzierte Werte.

Ab dem Alter von 70 Jahren nimmt der Anteil der Patientinnen mit frakturbedingten Schmerzen sukzessive zu. Die Untersuchungsergebnisse sind oft indikativ für eine manifeste Osteoporose. Frauen ab 80 zählen zur typischen Risikogruppe im Hinblick auf Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen.

Eine eigene Kategorie bilden steroidbehandelte Patienten (Asthma, COPD, rheumatoide Arthritis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, Multiple Sklerose etc.), die bereits sehr früh eine Osteoporose entwickeln können, welche jedoch meist nicht diagnostiziert wird. Die Osteoporose wirkt sich nicht nur unmittelbar auf das Skelett aus, sondern unter Umständen auch auf die Organe; beispielsweise nimmt bei COPD-Patienten die Vitalkapazität der Lunge mit jeder Wirbelfraktur um 9 % ab.

In der Schweiz ist in der Altersgruppe zwischen 50 und 60 Jahren ein proaktives Vorgehen in Form eines systematischen Case-Findings üblich, d. h. noch vor dem Auftreten klinischer Zeichen einer manifesten Erkrankung werden Personen aufgrund ihres Risikoprofils (Osteoporose- bzw. Frakturrisikofaktoren) beispielsweise von Hausärzten und Gynäkologen an spezialisierte Zentren zugewiesen. Ergibt sich die Diagnose einer Osteoporose bzw. ein laut FRAX® erhöhtes Frakturrisiko, wird unter Beachtung der Indikationen (Swissmedic) und Limitationen (Bundesamt für Gesundheit) der einzelnen Medikamente eine Therapie empfohlen [41, 42].

■ Vorschläge für Sequenztherapien

Für die 50-jährige Frau ohne Risikofaktoren existiert laut den DVO-S3-Leitlinien keine Therapieindikation, trotzdem sollten allgemeine Präventionsmaßnahmen besprochen werden. Die HRT ist die Therapie der Wahl bei klimakterischen Beschwerden und übt gleichzeitig einen osteoprotektiven Effekt aus.

Wenn bereits ein verringerter T-Score vorliegt, unterscheidet sich das Vorgehen länderspezifisch: In der Schweiz besitzt Raloxifen die Indikation für die Therapie und Prävention der postmenopausalen Osteoporose. Die Limitation ist erfüllt, wenn

ein T-Score von $-1,0$ SD und/oder eine Fraktur vorliegt. *In praxi* wird nicht allein aufgrund des T-Scores behandelt, sondern aufgrund des erhöhten Frakturrisikos. Leicht abweichend von der DVO-Leitlinie hat sich die Schweizer Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO) auf einen altersabhängigen Schwellenwert des absoluten 10-Jahres-Frakturrisikos gemäß FRAX® geeinigt (www.svgo.ch). Bei Patienten ohne Frakturen wird eine medikamentöse Therapie empfohlen, wenn das auf der Grundlage der derzeit verfügbaren epidemiologischen Daten geschätzte absolute 10-Jahres-Risiko für eine osteoporotische Fraktur dem absoluten Risiko einer Person gleichen Alters mit prävalenter Fraktur entspricht oder der T-Score $\leq -2,5$ SD (LWS oder Femur) beträgt. Diese FRAX®-Schwelle liegt bei jüngeren Patienten tiefer als bei älteren (z. B. ≥ 10 % mit 50 Jahren, ≥ 15 % mit 60 Jahren, ≥ 30 % mit 70 Jahren und ≥ 40 % mit 80 Jahren). Zurzeit sind für die Schweiz gesundheitsökonomische Modellierungen im Gang, die es erlauben sollen, das 10-Jahres-Risiko zu berechnen, ab welchem die Behandlung kosteneffizient ist.

In Deutschland erfolgt eine Therapie entsprechend den DVO-S3-Leitlinien erst dann, wenn das 10-Jahres-Frakturrisiko 30 % überschritten hat. In Österreich gilt die Empfehlung zur Behandlung ab einem Grenzwert von 20 %.

In diesem Setting bieten sich in Übereinstimmung mit den individuellen Gegebenheiten Kontrollen nach 2–3 Jahren an. Eine Primärprävention wird zwar oft von den Patienten gewünscht, das absolute Risiko ist aber in dieser Lebensphase noch gering. Wenn es gelingt, diese Tatsache im Gespräch anschaulich zu vermitteln, wird sie von den Patientinnen erfahrungsgemäß akzeptiert.

Bei der 60–65-jährigen Frau ohne Bagatellfraktur, die aber bereits die Risikoschwelle von 30 % überschritten hat, ist die Indikation zur Therapie gegeben. Aufgrund ihrer langen Lebenserwartung kann sie allerdings nicht bis zum Lebensende kontinuierlich behandelt werden. Mit Raloxifen als Erstlinientherapie kann die Progression der Osteoporose durch einen physiologischen Ansatz verzögert werden. Außerdem bietet die Behandlung den Zusatznutzen der Risikoreduktion im Hinblick auf das Mammakarzinom, der gerade in dieser Altersgruppe ins Gewicht fällt. Im Anschluss an die Raloxifen-Therapie kommt z. B. die Gabe von Bisphosphonaten infrage.

Gegen ein PTH als erste Option sprechen der transiente Effekt, die lediglich einmalig mögliche Verwendung über eine begrenzte Therapiedauer von 2 Jahren sowie der Umstand, dass die Knochenstruktur in diesem Alter im Allgemeinen noch nicht so geschädigt ist, dass anabol behandelt werden müsste. Diese Therapieform sollte daher eher für einen späteren Zeitpunkt aufgespart bzw. schweren Fällen vorbehalten werden.

Hat eine Patientin eine mehrjährige Raloxifen-Therapie ohne Frakturereignis durchlaufen, sind in Übereinstimmung mit dem individuellen Risiko 3 Szenarien möglich: Es kann abgesetzt, weiterbehandelt oder auf eine andere Therapie, wie z. B. ein Bisphosphonat, umgestellt werden. Eine Weiterbehandlung steht im Raum, wenn das Frakturrisiko weiterhin besteht und das Präparat gut vertragen wird. Raloxifen akkumuliert im Gegensatz zu den Bisphosphonaten nicht im Körper und verändert weder Knochenstruktur noch Matrix. Für schädliche Effekte einer Langzeittherapie gibt es keinen Hinweis.

Bei der 60–65-jährigen Patientin mit einer Osteoporose-assoziierten Wirbelfraktur ist nach den DVO-S3-Leitlinien Raloxifen neben Bisphosphonaten, Strontiumranelat, Parathormon und Östrogen eine Therapie der ersten Wahl.

■ Allgemeine Überlegungen zur Substanzwahl

Grundsätzlich sind alle zugelassenen antiresorptiven Substanzen als Erstlinientherapie möglich, Raloxifen empfiehlt sich aber wegen des positiven Einflusses auf das Brustgewebe insbesondere bei Patientinnen, die neben der diagnostizierten Osteoporose ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms besitzen. Das erst seit Kurzem zugelassene Denosumab wird bevorzugt angewendet, wenn andere Medikamente nicht infrage kommen, bzw. in der Subgruppe der Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei zu erwartender schlechter Compliance bei oraler Medikation, da zurzeit erst wenig Erfahrungen außerhalb von Studien gesammelt werden konnten.

Eine Indikation für PTH besteht insbesondere dann, wenn das antiresorptive Therapieprinzip versagt hat, sowie bei schwerer Osteoporose (z. B. Steroidtherapie) und wenn ein bis dato un behandelter Patient mit mehreren Frakturen vorstellig wird. Strontiumranelat ist in Österreich nur erstattungsfähig, wenn orale Bisphosphonate nicht zum Einsatz kommen können. Eine ähnliche Situation besteht in Deutschland auf der Basis der Empfehlung des Gemeinsamen Bundesausschusses aus dem Jahr 2008, in welcher die Substanz als Zweitlinienprodukt nach Raloxifen und Bisphosphonaten eingestuft wird [43]. In der Schweiz existiert für Strontiumranelat keine Zulassung.

■ Zusammenfassung

Schwerwiegende Nebenwirkungen einer Langzeittherapie der Osteoporose wurden in erster Linie im Zusammenhang mit der Gabe von Bisphosphonaten dokumentiert, wobei 4 Problem-bereiche (atypische Femurfrakturen, Kieferosteonekrose, Vorhofflimmern, Nierentoxizität) bekannt sind. Zur tatsächlichen Häufigkeit dieser Nebenwirkungen und der kausalen Assoziation mit der Bisphosphonat-Therapie bestehen widersprüchliche Daten. Sinnvoll ist in jedem Fall Patienteninformation/-aufklärung und eine regelmäßige Nutzen-Risiko-Abwägung in Rahmen der klinischen Kontrollen.

Bei anderen Therapien wie Strontiumranelat (u. a. venöse Thromboembolien) und Parathormon weichen die Nebenwirkungen unter der Langzeitbehandlung nicht von den in den Studien registrierten Effekten ab. Für Raloxifen findet sich eine gering gesteigerte Häufigkeit venöser Thromboembolien, insbesondere in den ersten Therapiemonaten.

Sequenztherapien können zur Verbesserung der individuellen Behandlung beitragen, indem die einzelnen Substanzen in einer auf die jeweiligen Gegebenheiten zugeschnittenen zeitlichen Abfolge zum Einsatz kommen. Die derzeit vorhandenen Studien weisen leider nur geringe Fallzahlen auf.

Etabliert ist die Notwendigkeit einer Sequenztherapie mit einem Antiresorptivum im Anschluss an die PTH-Gabe. Zusätzlich

konnte nachgewiesen werden, dass Raloxifen als Folgetherapie einer HRT gute Verträglichkeit zeigt. In der EUROFORS-Studie bewährte sich die Sequenz Teriparatid-Raloxifen im Vergleich zu Teriparatid-Kalzium/Vitamin D. Nach einer Langzeittherapie mit Alendronat bewirkt die Umstellung auf Raloxifen eine ähnliche Knochendichtezunahme wie unter der Weiterbehandlung mit dem Bisphosphonat.

Aus der klinischen Perspektive ist bei der relativ jungen Patientin mit erhöhtem Risiko sowie nach einer Osteoporose-assoziierten Wirbelfraktur Raloxifen als erste Option sinnvoll und bietet den Zusatznutzen der Mammakarzinom-Prävention. Prinzipiell können alle Substanzen als Erstlinientherapie zum Einsatz kommen. Parathormon sollte in der Regel aufgrund seiner zeitlich begrenzten Einsetzbarkeit jedoch eher für einen späteren Zeitpunkt erwogen werden, und zu Denosumab existieren derzeit noch keine voll publizierten Langzeitdaten. Bisphosphonate können sowohl primär als auch im Anschluss an Raloxifen zum Einsatz kommen. Aufgrund des gut dokumentierten Sicherheitsprofils von Raloxifen stellt eine Langzeitbehandlung eine weitere Option dar.

Die in dieser Übersichtsarbeit präsentierten Therapievorschlüsse basieren auf den DVO-S3-Leitlinien sowie auf den klinischen Erfahrungen der Expertenrunde. Aus ärztlicher Perspektive ist hervorzuheben, dass die billigste Therapie nicht unbedingt die beste ist und dass gerade bei einer chronischen Krankheit wie der Osteoporose in langen Zeiträumen gedacht und gehandelt werden sollte.

Literatur:

- Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *New Engl J Med* 2010; 362: 1761–71.
- Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5132–9.
- Fehm T, Felsenberg D, Krimmel M, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients: recommendations for prevention and treatment. *The Breast* 2009; 18: 213–7.
- Toulis KA, Anastasilakis AD. Increased risk of serious infections in women with osteopenia or osteoporosis treated with denosumab. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1963–4.
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125–37.
- Barrett-Connor E, Grady D, Sahshegyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: Four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847–57.
- Ensrud K, Genazzani AR, Geiger MJ, et al. Effect of raloxifene on cardiovascular adverse events in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Cardiol* 2006; 97: 520–7.
- Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone* 2009; 45: 1054–64.
- Ceausu I. Education and information: important tools in assessing the risks and prevention of osteoporosis fractures. *Climacteric* 2010; 13: 530–3.
- Statistisches Bundesamt Schweiz, 2010. http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/infothek/lexikon/bienvenue_login/blank/zugang_lexikon.topic.1.html (zuletzt gesehen: 1. März 2011).
- Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751–61.
- Lippman ME, Cummings SR, Disch DP, et al. Effect of raloxifene on the incidence of invasive breast cancer in postmenopausal women with osteoporosis categorized by breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5242–7.
- Vogel VG, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the national surgical adjuvant breast and bowel project study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial preventing breast cancer. *Cancer Prev Res* 2010; 3: 696–706.
- Cuzick J. SERMs in the prevention of breast cancer. *ASCO* 2010, Extended Education Session, June 4.
- Ivergård M, Ström O, Borgström F, et al. Identifying cost-effective treatment with raloxifene in postmenopausal women using risk algorithms for fractures and invasive breast cancer. *Bone* 2010, doi:10.1016/j.bone.2010.07.024.
- Delmas P, Bjarnason N, Mitlak B, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641–7.

17. Kanis JA, Johnell O, Black DM, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the multiple outcomes of raloxifene evaluation trial. *Bone* 2003; 33: 293–300.
18. Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, et al. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1430–8.
19. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. The effects of denosumab on bone mineral density (BMD) and fractures by level of renal function. *ECTS Kongress Glasgow* 2010; PP355.
20. Schoppert M, Shanahan CM. Role for alkaline phosphatase as an inducer of vascular calcification in renal failure? *Kidney Int* 2008; 73: 989–91.
21. Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, et al. Vascular calcification and osteoporosis – from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos Int* 2007; 18: 251–9.
22. Browner WS, Seeley DG, Vogt TM, et al. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1991; 338: 355–8.
23. Bauer DC, Palermo L, Black D, et al. Quantitative ultrasound and mortality: a prospective study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 606–12.
24. Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1912–20.
25. van der Klift M, Pols HA, Hak AE, et al. Bone mineral density and the risk of peripheral arterial disease: the Rotterdam Study. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 443–9.
26. Barengolts EI, Barman M, Kukreja SC, et al. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 209–13.
27. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, et al. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. *Lancet* 1999; 354: 971–5.
28. Davis SR, O'Neill SM, Eden J, et al. Transition from estrogen therapy to raloxifene in postmenopausal women: effects of treatment satisfaction and the endometrium – a pilot study. *Menopause* 2004; 11: 167–75.
29. Gordon S, Walsh BW, Ciaccia AV, et al. Transition from estrogen-progestin to raloxifene in postmenopausal women: effect on vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 267–73.
30. Ettinger B, San Martin J, Crans G, et al. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 745–51.
31. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, et al. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 852–60.
32. Eastell R, Nickelsen T, Marin F, et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, Controlled European Study of Forsteo (EUROFOR). *J Bone Miner Res* 2009; 24: 726–36.
33. Obermayer-Pietsch B, Marin F, McCloskey EV, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1591–600.
34. Adami S, San Martín J, Muñoz Torres M, et al. Effect of raloxifene after recombinant teriparatide (hPTH(1-34) treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008; 19: 87–94.
35. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud K, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 555–65.
36. Busse B, Jobke B, Hahn M, et al. Effects of strontium ranelate administration on bisphosphonate-altered hydroxyapatite: Matrix incorporation of strontium is accompanied by changes in mineralization and microstructure. *Acta Biomater* 2010; 6: 4513–21.
37. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 72–81.
38. Michalská D, Stepan JJ, Basson BR, et al. The effect of raloxifene after discontinuation of long-term alendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 870–7.
39. Anastasilakis AD, Goulis DG, Polyzos SA, et al. No difference between strontium ranelate and calcium/vitamin D on bone turnover markers in women with established osteoporosis previously treated with teriparatide: a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 522–6.
40. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Avramidis A, et al. Effect of strontium ranelate on lumbar spine bone mineral density in women with established osteoporosis previously treated with teriparatide. *Horm Metab Res* 2009; 41: 559–62.
41. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, et al. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1131–40.
42. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, et al. FRAX assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland. *Osteoporos Int* 2010; 21: 381–9.
43. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Strontiumranelat. *BAnz. Nr. 186 (S. 4 349)* vom 5. 12. 2008.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Peyman Hadji

Schwerpunkt für Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie

Philipps-Universität Marburg

D-35033 Marburg, Baldingerstraße

E-Mail: hadji@med.uni-marburg.de

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)

Fachzeitschriften zu ähnlichen Themen:

- ➔ [Journal für Gynäkologische Endokrinologie](#)
- ➔ [Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie](#)
- ➔ [Journal für Urologie und Urogynäkologie](#)
- ➔ [Speculum](#)

Besuchen Sie unsere Rubrik ☒ [Medizintechnik-Produkte](#)



CTE2200-Einfriersystem
MTG Medical Technology
Vertriebs-GmbH



C200 und C60 CO₂-Inkubatoren
Labotect GmbH



Hot Plate 062 und Hot Plate A3
Labotect GmbH



OCTAX Ferti Proof-Konzept
MTG Medical Technology
Vertriebs-GmbH