

## **Osteoporose ist nicht nur niedrige Knochendichte Dreidimensionale Micro-CT Technik zeigt beeindruckende Bilder der Mikroarchitektur des Knochens unter Therapie**

**Eine von fünf postmenopausalen Frauen mit einer frischen Wirbelkörperfraktur wird selbst bei ausreichender Versorgung mit Calcium und Vitamin D innerhalb nur eines Jahres eine weitere Wirbelkörperfraktur erleiden, eine regelrechte Frakturkaskade kann sich daran anschließen (1). Der Einsatz neuester 3D-Micro-CT Technik an Knochenbiopsien erlaubt Einblicke in die Mikroarchitektur des gesunden und osteoporotischen Knochens und läßt ahnen, warum das Krankheitsbild der Osteoporose zunächst scheinbar unbemerkt einsetzt, ab einem gewissen Grad der Minderung der Knochenfestigkeit der weitere Krankheitsverlauf mit Frakturen jedoch rasant sein kann. Des weiteren könnte die Untersuchung der Mikroarchitektur des osteoporotischen Knochens unter Therapie dazu beitragen, die beobachtete Divergenz zwischen Knochendichtezuwachs beziehungsweise Umbaumarkensenkung einerseits und Frakturrisikoreduktion andererseits erklären zu helfen. Diese Technik erlaubt es erstmals, den Effekt einer Behandlung auf die Mikroarchitektur bildlich darzustellen und die stabilitätsbestimmenden Parameter quantitativ zu bestimmen. Derzeit liegen nur Bisphosphonat Risedronat (Actonel®) derartige publizierte Ergebnisse zur Mikroarchitektur des Knochens vor.**

Lange Zeit galt die Zunahme der Knochendichte in der Behandlung der Osteoporose als primäres Ziel, in den klinischen Studien der 80er Jahre findet sich fast ausschließlich die Knochendichte als primärer Endpunkt. Auch als Kriterium des Ansprechens einer Therapie beziehungsweise einer erfolgreichen Behandlung galt das Motto: „Je höher der Knochendichtezuwachs in kürzestmöglicher Zeit, desto effizienter die Therapie.“ Erst die widersprüchlichen Ergebnisse einzelner Fluorid-Studien, die bei einer deutlichen Zunahme der Knochendichte keine signifikante, beziehungsweise bei hoher Dosierung sogar eine höhere Frakturrate als in der Kontrollgruppe zeigten, änderten die Zielkriterien der Osteoporosetherapie. Dieser Paradigmenwechsel führte dazu, dass in den neueren Osteoporose-Studien die Inzidenz neuer vertebraler und non-vertebraler Frakturen als primärer Endpunkt gewählt und die Frakturrisikoreduktion als wichtigster Endpunkt jedweder Osteoporosebehandlung anerkannt wurde (2).

Der Nachweis einer Senkung des Frakturrisikos ist im Einzelfall jedoch schwierig zu führen: wie kann der behandelnde Arzt erkennen, dass ein Patient, der mit einem Osteoporose-Medikament behandelt wird, eine Fraktur erlitten hätte, wenn er/sie nicht behandelt worden wäre? Er hat keine Kontrollgruppe anhand derer er eine Risikoreduktion erkennen könnte. Bei der Entscheidung welche Behandlung der Arzt nun beim einzelnen Patienten beginnen wird, muss er sich zwangsläufig auf die Ergebnisse klinischer Studien der einzelnen Präparate, die an einem eng definierten Kollektiv erhoben wurden, verlassen. Bei der Frage des Ansprechens seiner begonnenen Therapie bzw. der Wirksamkeit seiner Behandlung beim einzelnen Patienten, wird er sich auf wiederholte Messungen sogenannter Surrogatparameter stützen, auf die Knochendichte (BMD) oder die Knochenmasse (BMC) und die Knochenumbaumarker (Bone Turnover Marker - BTM).

Im folgenden soll der Frage nachgegangen werden, inwieweit die Ergebnisse dieser „Hilfs“-Parameter während einer Osteoporosebehandlung eine Aussage hinsichtlich einer Frakturrisikoreduktion erlauben.

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass die Bestimmung der Knochendichte ein gutes Instrument zur Patienten-Identifikation oder Diagnostik darstellt, weil eine erniedrigte Knochendichte oder Knochenmasse ein hohes Frakturrisiko widerspiegelt (3). Dies gilt unabhängig davon, ob gleichzeitig prävalente Frakturen vorhanden sind oder nicht. Zum Beispiel führt eine Erniedrigung der Knochendichte um eine Standardabweichung (> 10%) zu einer Verdopplung des vertebralen Frakturrisikos (4). Auch weitere Parameter, wie zum Beispiel prävalente Frakturen, Osteoporose-Risikofaktoren wie positive Familienanamnese u.a. sind Hinweise für ein erhöhtes Frakturrisiko.

Aber auch zur Beurteilung des Ansprechens einer Osteoporosetherapie werden begleitende Knochendichtemessungen im Abstand von 1 bis 2 Jahren herangezogen. Der Vergleich von Knochendichtezunahme und Frakturrisiko-Reduktion aus Studienergebnissen verschiedener Substanzen zeigt jedoch, dass der unter Behandlung erzielter Zuwachs an Knochendichte nicht in einer linearen Beziehung zur entsprechenden Senkung des Frakturrisikos steht.

Der unter einer 3jährigen Alendronat-Behandlung erzielte höchste BMD-Zuwachs von 9% (vs. baseline) ging mit einer vertebralen Frakturrisikoreduktion von 48% einher (5). Der unter einer 3jährigen Risedronat-Behandlung erzielte höchste BMD-Zuwachs betrug 6% (vs. baseline) (6), die entsprechende Reduktion des vertebralen Frakturrisikos betrug hier 49%. Für die osteoanabole Substanz Parathormon (PTH) zeigten kürzlich veröffentlichte Studienergebnisse ebenfalls, dass es keine lineare Beziehung gibt zwischen BMD-Zunahme und Frakturrisikoreduktion. Neer und Mitarbeiter (7) konnten zeigen, dass der BMD-Zuwachs unter PTH-Therapie (20µg/d) nach 19 Monaten bis zu 9,7% (vs. baseline) erreichen kann, die entsprechende Senkung des WK-Frakturrisikos aber vergleichbar ist mit der, die unter Risedronat bereits nach 12 Monaten erzielt wird, bei einer mit nur 4% vergleichsweise mäßigen BMD-Zunahme (8). Der Vergleich zweier PTH-Dosierungen, der 20 und 40 µg/d Dosis, zeigt einen um 40% höheren Zuwachs der BMD an der LWS, jedoch praktisch keine wesentlich bessere Frakturrisiko-Reduktion (7). Auch in diesem Falle hat eine weitere Verbesserung der Knochendichte also keine weitere Frakturrisikosenkung zur Folge.

Der Nachweis eines Knochendichteanstiegs unter Therapie ist eine wichtige Standortbestimmung und gleichzeitig Motivation für Arzt und Patient. Bei der Interpretation muss jedoch berücksichtigt werden, dass man vom Ausmaß des Knochendichteanstiegs unter den verschiedenen Therapien nicht direkt eweiligen Fraktursenkung schließen kann. Eine Erklärung für dieses Phänomen liefern neue Ergebnisse, die zeigen, dass weitere Faktoren neben der Knochendichte für die Frakturrisikosenkung einer Therapie verantwortlich sein müssen. Ein weiterer wichtiger Parameter zur Erkennung Osteoporosegefährdeter Patienten und zur Verlaufsbeobachtung einer anti-resorptiven Therapie, z. B. mit Bisphosphonaten, ist die Messung der Knochenumbauparameter.

Die Bestimmung von Knochenresorptionsmarkern vor Behandlungsbeginn kann bei Osteoporose-Patienten zur Identifikation eines erhöhten Frakturrisikos herangezogen werden. Auf dem National Osteoporosis Foundation Meeting in Hawaii im Frühjahr 2002 wurden Daten aus den Placebogruppen der Risedronat-Studien vorgestellt, die zeigen, dass Patienten mit erhöhter Umbaurate (high turnover) ein signifikant höheres Wirbelkörperfraktur-Risiko aufwiesen als Patienten mit niedrigem Knochenumbau (9). Bei Patientinnen, die einen hohen Turnover aufwiesen, (Desoxypyridinolin > Median prämenopausaler Frauen, Median: 15.4nM / mM Kreatin) war die Frakturinzidenz im ersten Studienjahr mehr als doppelt so hoch als bei den Patientinnen, die nur einen niedrigen Turnover aufwiesen (Desoxypyridinolin < Median prämenopausaler Frauen, Median: 15.4nM / mM Kreatin). „High turnover“ ist postmenopausal identisch mit „fast bone loss“. Inwieweit lässt sich eine unter Therapie erzielte Senkung des Knochenumbaus in eine Aussage hinsichtlich einer zu erwartenden Senkung des Frakturrisikos interpretieren?

### **Auch NTx erklärt nur zum Teil die Senkung des Frakturrisikos**

Neueste Studienergebnisse zeigen, dass eine Senkung des Knochenumbaumarkers NTx auch nur zu einem Teil die Reduktion des Wirbelkörper-Frakturrisikos erklärt. Interessant war auch hier, dass zwischen dem Ausmaß der NTx-Reduktion und dem Ausmaß der Frakturreduktion keine lineare Beziehung besteht. Die Daten ergaben, dass eine Senkung des Umbauparameters NTx über 40% hinaus nicht mit einer stärkeren Reduktion des Frakturrisikos einhergeht (10). Auch dies unterstreicht wiederum die Vermutung, dass weitere Faktoren neben den Knochenumbauparametern für die Frakturrisikosenkung einer Therapie von Bedeutung sind.

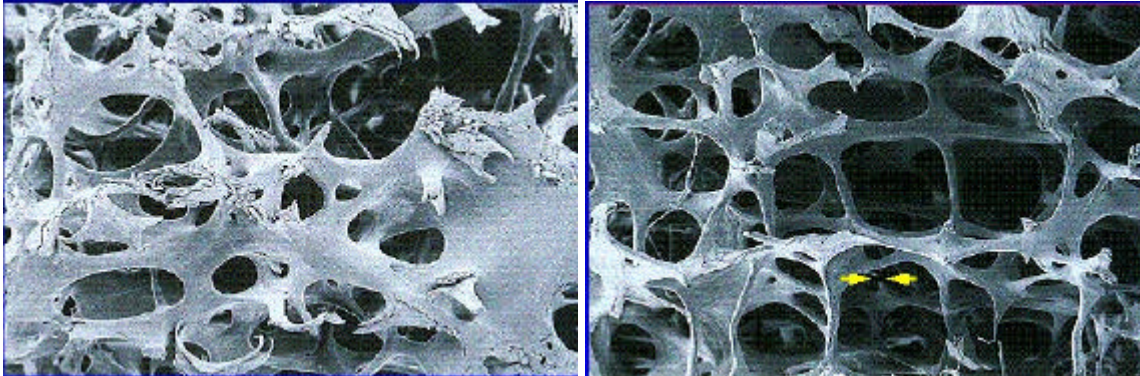
Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation [WHO]) definierte die Osteoporose wie folgt (11): „Die Osteoporose ist eine generalisierte Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und Veränderungen der Mikroarchitektur des Knochens gekennzeichnet ist. Dies hat eine vermehrte Knochenbrüchigkeit zur Folge und erhöht das Frakturrisiko“.

Diese Definition bezieht sich also ausdrücklich sowohl auf die verminderte Knochenmasse als auch auf die verschlechterte Mikroarchitektur. Als Mikroarchitektur bezeichnet man das Gerüst der Knochenbälkchen (Trabekel) im spongiösen Knochengewebe. Die beiden folgenden Abbildungen (siehe Abb. 1) zeigen die Unterschiede zwischen gesundem und osteoporotischem Knochen:

**Abbildung 1**

Gesunder Knochen

Osteoporotischer Knochen



Die Knochenfestigkeit hängt von zahlreichen Faktoren ab, die sich in die zwei Hauptgruppen „Quantität“ und „Qualität“ unterteilen lassen (siehe Abb.2) (12).

**Abbildung 2: Komponenten der Knochenfestigkeit**

## Komponenten der Knochenfestigkeit

<u>Knochenquantität</u>	<u>Knochenqualität</u>
Masse	Makroarchitektur
Knochendichte (BMD)	Mikroarchitektur
Größe	-Konnektivität
	Bone turnover:
	- Resorption
	- Formation
	Material-Eigenschaften:
	-Mineralisation
	-Mikrofrakturen
	-Kollagen-Quervernetzung

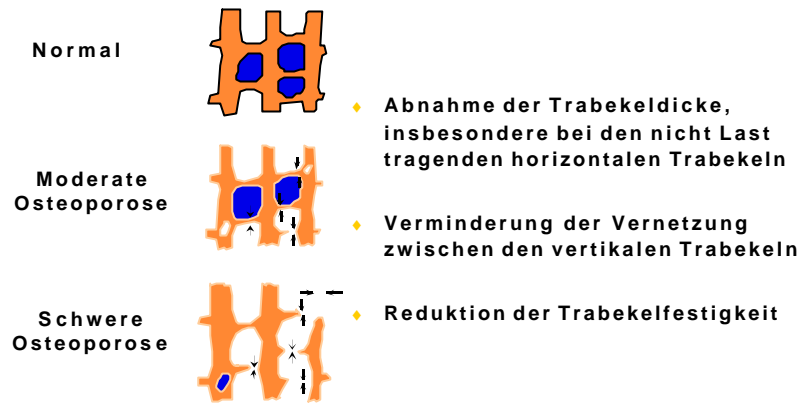
Für die Bone Quality Discussion Group: nach Chesnut et al. JBMR 2001; 16: 2163-72.

Die Knochenfestigkeit hängt von zahlreichen Faktoren ab, die sich in die zwei Hauptgruppen „Quantität“ und „Qualität“ unterteilen lassen (siehe Abb.2) (12).

Ein wichtiger Parameter, der die Festigkeit des Knochens bestimmt, ist der Zustand der Knochenmikroarchitektur. Für den trabekulären Knochen bedeutet dies, wie hoch die Anzahl und Dicke der einzelnen Trabekel ist, deren Abstand zueinander, aber auch wie diese einzelnen Elemente miteinander verknüpft sind und wie sie untereinander ausgerichtet oder orientiert sind. Deshalb hat die Osteoporosis Consensus Group des US National Institutes of Health im Jahr 2001 in die Definition der Osteoporose den übergeordneten Begriff der Knochenfestigkeit eingefügt (22). Bei Frauen mit Osteoporose führt der beschleunigte Knochenumsatz aufgrund des stärkeren Knochenabbaus durch die Osteoklasten zu einem Dünnerwerden der Trabekel. Dies betrifft sowohl die vertikal verlaufenden Knochenbälkchen als auch die horizontal verlaufenden Trabekel (siehe Abb. 3). Allerdings scheint die Masse der in Belastungsrichtung verlaufender Trabekel tendenziell stärker

erhalten zu werden, während die Quervernetzungen stärker ausgedünnt werden, was die Bedeutung der Quervernetzungen unterstreicht (13, 13b).

**Abbildung 3: Zum Einfluss der Mikroarchitektur auf die Knochenfestigkeit**

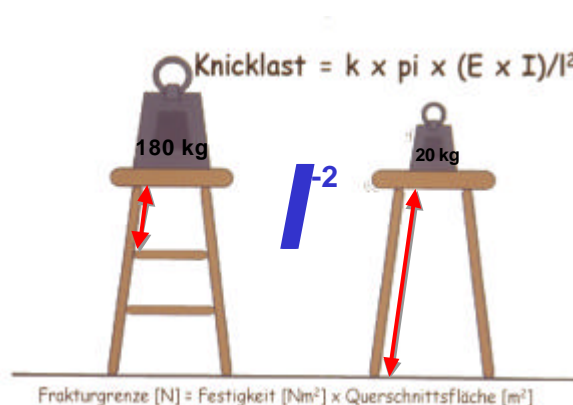


**Auswirkung der trabekulären Querverbindungen auf die Belastbarkeit**

Das in Abbildung 4 dargestellte Modell veranschaulicht die biomechanische Bedeutung von horizontalen Trabekeln. Das Beispiel zeigt 2 Hocker mit angenommenem identischen Material und Größe. Der einzige Unterschied besteht darin, dass ein Teil des Materials des ersten Hockers in Form von 3 Querverstrebungen vorliegt. Die freie Länge des „Trabekels“ (L) wird damit geviertelt und der erste Hocker dadurch  $4^2 = 16$  mal belastbarer als Hocker 2.

**Abbildung 4**

**Knochenmikroarchitektur und Knochenfestigkeit: Sinterungs-Fraktur**

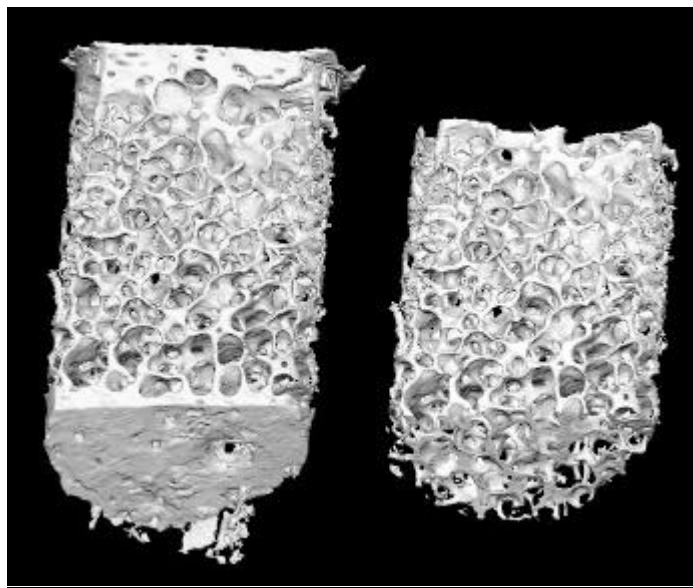


- K** = Befestigungscharakteristik der Trabekelenden
- E** = Young's Modul
- I** = Flächenträgheitsmoment
- l** = freie Länge des Trabekels

Felsenberg D, Berlin 2000

Ein Verlust dieser für die mechanische Belastbarkeit so wichtigen Querverbindungen ist wahrscheinlich irreversibel, da diese nicht mehr neu gebildet werden können.

Die bisher in den klinischen Studien untersuchten Beckenkammbiopsien hatten meist den Aspekt der "Bone Safety" im Sinne einer eventuellen Störung der Mineralisation unter Therapie zu beantworten. In aller Regel wurden dann nur Biopsien am Ende einer ein-, zwei- oder gar dreijähriger Behandlung mit Verum bzw. Placebo entnommen und histologisch bzw. histomorphometrisch (2-dimensional) analysiert. Da Baseline-Biopsien fehlen, ist dann lediglich ein interindividueller Vergleich zwischen Placebo-Behandelten und Verum-Behandelten zum Behandlungsende möglich. Dies trifft z.B. für die bislang zu Alendronat veröffentlichten Resultate der Biopsien zu den Phase II und III Studien zu (19, 20). Ein intraindividueller Vergleich der Knochenmikrostruktur beim selben Patienten vor und nach der Behandlung ist damit nicht möglich. Lediglich für die beiden Bisphosphonate Risedronat und Etidronat liegen publizierte Ergebnisse gepaarter Beckenkammbiopsien (vor und nach der Therapie) vor (15–18, 21). Die Biopsien der einzelnen Risedronat-behandelten Patienten wurden mittels dreidimensionaler Mikrocomputertomographie analysiert.



**Abbildung 5**

#### **Die Mikro-Computertomographie ermöglicht die Untersuchung der Mikroarchitektur**

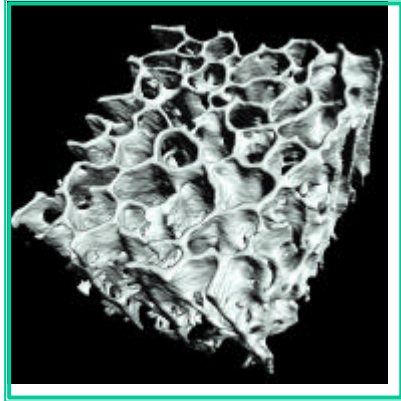
Die neue Technik der dreidimensionalen Mikrocomputertomographie (3D-Mikro-CT) ermöglicht die bildliche Darstellung der Knochen trabekel in Biopsaten (14). Sie ermöglicht eine detailgenaue Untersuchung des osteoporotischen Knochens und eine Quantifizierung wichtiger Parameter der Mikroarchitektur, z.B. des trabekulären Knochens. Abbildung 5 zeigt die Anwendung dieser Technik am Beispiel einer Beckenkammbiopsie. Diese und die weiteren nachfolgend dargestellten Biopsien wurden mit einem  $\mu$ CT-Scanner (Voxelauflösung: 30 Mikron) (Scanco Medical AG, Basserdorf, Schweiz) untersucht.

In einer Studie an ovariectomierten Schweinen (einem Modell für die postmenopausale Osteoporose), die im Juli 2002 im Journal of Bone and Mineral Research veröffentlicht wurde, wurde die biomechanische Belastbarkeit von trabekulärem Wirbelkörperknochen nach 18-monatiger Behandlung mit Risedronat bzw. Placebo untersucht. Vor dem mechanischen Belastungstest wurde die Mikroarchitektur der Proben mittels Mikro-CT analysiert. Die Parameter der Mikroarchitektur Trabekeldicke und -anzahl, Konnektivität (Trabekelvernetzung) und auch Knochen volumen/ Knochengewebe waren nach 18 Monaten unter Risedronat höher, gegenüber einer signifikanten Verminderung dieser Parameter in der Placebogruppe. Darüber hinaus zeigte sich in der behandelten Gruppe eine Verminderung des Marrow Star Volumens (ein Maß für die Porosität der Knochenstruktur) und der trabekulären Separation ( $p < 0,05$ ). Insbesondere zeigte sich unter Behandlung ein im Vergleich zu Placebo signifikanter Erhalt der horizontalen Quervernetzungen (senkrecht zur lasttragenden Richtung) (siehe Abbildung 6). Die anschließend durchge biomechanische Testung ergab eine signifikant höhere Knochenfestigkeit der Wirbelkörper-Proben der mit Risedronat behandelten Schweine. Dieses Ergebnis unterstreicht die enge Korrelation zwischen Knochenmikroarchitektur und Knochenfestigkeit (15, 16).

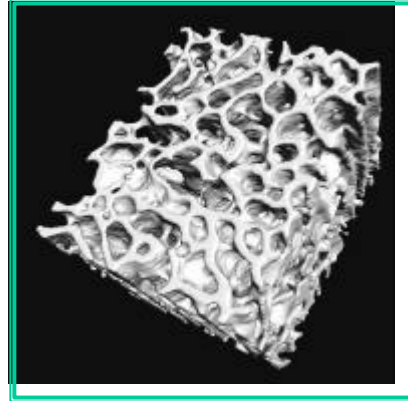
### Abbildung 6a und b:

Die blau dargestellten Quervernetzungen machen den Unterschied deutlich zwischen den Placebo und Risedronat behandelten Schweinen

### Mini-pig Wirbelkörper nach 18 Monaten



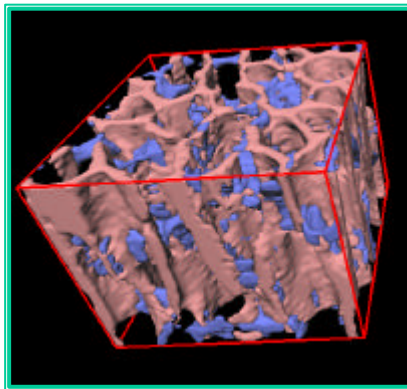
Placebo



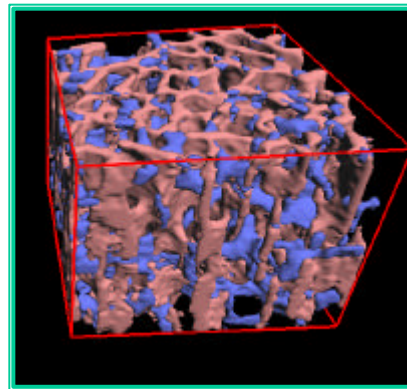
Risedronat-behandelt

### Mini-pig Wirbelkörper nach 18 Monaten

Horizontale trabekuläre Strukturen blau eingefärbt



Placebo



Risedronat-behandelt

Auch in Beckenkammbiopsien bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose konnte der Erhalt der Mikroarchitektur unter einer Risedronat-Therapie im Vergleich zu einer alleinigen Calciumbehandlung gezeigt werden. Bei 38 Patientinnen der Risedronat-Studie (VERT-NA (8)) wurde vor Beginn der Behandlung und nach 3 Jahren eine Biopsie entnommen. Bei der Analyse der Untergruppe mit hohem Knochenumsatz ( $n=19$  Biopsiepaare) konnte bei den nur mit 1000 mg Calcium (bzw. bei Mangel zusätzlichem Vitamin D) behandelten Patienten eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochens beobachtet werden. Die Trabekeldicke und das trabekuläre Knochenvolumen nahmen hier ab, wohingegen sie in der Risedronat behandelten Gruppe unverändert blieben. Die Unterschiede zwischen diesen Gruppen waren, trotz kleiner Fallzahl, statistisch signifikant ( $p = 0,035$  bzw.  $p = 0,016$ ). Der Abstand zwischen den Trabekeln nahm bei der Kontrollgruppe zu, blieb aber bei den Risedronat-Patienten gleich (17). Diese Daten, die im Mai 2002 während des Osteoporose-Weltkongresses in Lissabon vorgestellt wurden und derzeit lediglich als Abstract veröffentlicht sind, zeigen, dass die dreijährige Therapie mit Risedronat bei

postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und hohem Knochenumsatz die noch bestehende Mikroarchitektur des Knochens schützt (antiresorptive Wirkung). Auch bei früh-postmenopausalen Frauen (Durchschnittsalter 52 Jahre) mit normaler Knochendichte an der LWS (Phase II Studie) wurde die Knochenmikroarchitektur zu Behandlungsbeginn und nach 1 Jahr Gabe von Risedronat bzw. Placebo untersucht (23). Die Probanden der Kontrollgruppen dieser Studie erhielten weder Calcium noch Vitamin D. Die 3D-Mikro-CT-Darstellungen der Beckenkammbiopsien der Kontrollprobanden zeigten nach einem Jahr erwartungsgemäß eine Ausdünnung der Trabekel und eine Reduktion der Quervernetzungen bei gleichzeitiger Zunahme der Perforationen. Bei gleicher Ausgangslage zeigte sich in der Kontrollgruppe eine Abnahme der BMD an der LWS im Beobachtungszeitraum um 3,3%, eine Abnahme des trabekulären Knochenvolumens (Bone Volume/Tissue Volume (BV/TV Quotient)) um 20,3% ( $p=0,05$ ), eine signifikante Verminderung der Trabekelanzahl (TbN) um 13,5% ( $p = 0,036$ ), während der Trabekelabstand (TbSp) um 13,1% ( $p = 0,029$ ) zunahm (18). Demgegenüber waren die Parameter der Mikroarchitektur in der Risedronat-Gruppe unverändert zum Vorbefund. Die Unterschiede zwischen den, über ein Jahr mit Risedronat behandelten Probandinnen und denjenigen, die Placebo erhielten, waren signifikant. In der Studie wird aufgrund der Tatsache, dass in der Risedronat-Gruppe nach einem Jahr keine Veränderung in der Mikroarchitektur verglichen mit dem Anfangsbefund aufgetreten war, geschlossen, dass der Schutz der trabekulären Knochenstruktur ab dem Beginn der Risedronat-Gabe einsetzt (18).

#### Fazit für die Praxis:

- Das primäre Ziel einer Osteoporose-Behandlung ist die Frakturrisikoreduktion
- Surrogatparameter, wie BMD und Umbaumarker als Prädiktoren des Therapie-Erfolges, müssen mit Sachkenntnis interpretiert werden
- Der Erhalt der Knochenmasse ist bereits ein Therapieerfolg
- Die Senkung der Resorptionsmarker verspricht mit einiger Wahrscheinlichkeit auch bei mäßigem BMD-Anstieg das Erreichen der Frakturrisikoreduktion
- Die in Studien beobachtete Diskrepanz zwischen Knochendichtezunahme, Umbaumarkersenkung unter Therapie und Frakturrisikosenkung ist noch nicht vollständig geklärt. Die hier zusammengefassten Untersuchungen von Knochenbiopsien, die vor und nach einer Therapie gewonnen wurden, weisen auf einen strukturstabilisierenden Effekt unter Risedronat hin und zeigen erste mögliche Erklärungen, zum Beispiel durch den Erhalt der Knochenmikrostruktur bei rechtzeitigem Einsatz.

#### Literatur

1. Lindsay R et al. JAMA 2001; 285:320–23
2. EMEA 2001; Note for Guidance on postmenop. osteoporosis in women, CPMP/EWP/552/95
3. Ross PD et al. 1991. Ann Intern Med 114:919–923
4. Watts NB et al., JBMR 2001; 16:S407
5. Liberman UA et al. NEJM 1995; 22:1437–43
6. Reginster JY et al. OI 2000; 11:83–91
7. Neer, et al. N Engl J Med 2001; 344:1434–41
8. Harris ST et al. JAMA 1999; 282(14):1344–52
9. Seibel A, et al. NOF meeting: Hawaii, 2002
10. Eastell R et al. Osteoporos Int 2002;13 (suppl 1) O42
11. Consensus Development Conference, AJM 1993;94:646–650
12. Chesnut CH et al., JBMR 2001; 16:2163–72
13. Mosekilde L et al., Calcif Tiss Int 1993, 53 (suppl 1): S 121-S126
- 13b Mosekilde L. Technology and Health Care 6 (1998), 287–297
14. Dambacher MA et al., J. Min Stoffwechsel 3, 2001:S 26–33
15. Dufresne TE et al., Osteoporos Int 2002; 13 (suppl 1) S19
16. Borah B et al., JBMR 2002; 17:1139-1147
17. Borah B et al., JBMR 2001, (suppl.1):F349
18. Borah B et al., Osteoporos Int 2002; 13 (suppl 1) S25
19. Chavassieux PM et al., J Clin Invest 1997; 100:1475–1480
20. Roschger P et al., Bone 2001; 29:185–191
21. Storm T et al., N Engl J Med 1990; 322:1265–71
22. Consensus Development Conference, JAMA 2001; 285: 785–95
23. Mortensen L et al., J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:396–402

#### Quelle

REKO Letter 3-2002 „Osteoporose ist nicht nur niedrige Knochendichte“, Dambacher et. al. 2002, [www.osteoporose.com](http://www.osteoporose.com)