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

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

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

Titel der Dissertation:

Einfluss einer Therapie mit 2,5 mg Tibolon im Vergleich zu einer niedrig dosierten kontinuierlich kombinierten Hormontherapie mit 1 mg Estradiol und 0,5 mg Norethisteronacetat auf die Messwerte der DXA und QUS bei postmenopausalen Frauen.

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

vorgelegt von Rebekka Raha Mischnick
aus Nyankunde
Marburg 2010

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
Der Philipps-Universität Marburg
Am 1. November 2010

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Rothmund
Referent: Prof. Dr. med. Peyman Hadji
Korreferent: Prof. Dr. med. Walter Hundt

Für meine Eltern und Familie

Abkürzungsverzeichnis

AD-SOS	Amplitude Dependent Speed of Sound
BfArM	Bundesinstitut für Arneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
BUA	Breitband-Ultraschall-Abschwächung (Broadband Ultrasound Attenuation)
DVO	Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften
DXA	Duale Röntgen (X-Ray)-Absorptiometrie
E2	17-ß-Estradiol
E2+NETA	1 mg 17-ß-Estradiol + 0,5 mg Norethisteronacetat (Activelle®)
EMA	Europäische Zulassungs Behörde (European Medicine Agency)
ET	Estrogen-Monotherapie (Estradiol Therapy)
HERS	Heart and Estrogen/Progestin Replacement Therapy Studie
HOPE	Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen Studie
HT	Hormontherapie
IGF	Insulin-like-growth-factor
Il	Interleukin
KHK	Koronare Herzkrankheit
LWS	Lendenwirbelsäule
MPA	Metroxyprogesteronacetat

MWS	Million Women Studie
NETA	Norethisteronacetat
NORA	National Osteoporosis Risk Assessment Studie
OPG	Osteoprotegerin
OSTPRE	Osteoporosis Risk Factor and Prevention Studie
PEPI	Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Studie
PERF	Prospective Epidemiological Risk Factors for Osteoporosis and Cardiovascular Disease Studie
PGE	Prostaglandin
PTH	Parathormon
QUS	Quantitative Ultrasonometrie
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor (NF)-kB Ligand
ROI	Region of Interest
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SERM	Selektiver Estrogenrezeptor- Modulator
SI	Steifigkeits-Index (Stiffness Index)
s.o.	Siehe Oben
SOS	Ultraschallgeschwindigkeit (Speed of Sound)
STEAR	Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator (Tibolon)
STH	Somatotropin (Wachstumshormon)

TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tumornekrosefaktor
T-Score	Gegenüberstellung mit einer geschlechtsangeglichenen Norm 30-Jähriger in Standardabweichungen angeben
UBPI	Ultrasound bone Profile Index
WISDOM	Women's International Study of Long-Duration Estrogen after Menopause Studie
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
WHI	Women's Health Iniative Studie
Z-Score	Vergleich mit einer geschlechtsangeglichenen Altersnorm in Standardabweichungen angebeben

1.0 Einleitung..... 11
1.1 Osteoporose.....11
1.1.1 Definition der Osteoporose.....14
1.1.2 Epidemiologie.....15
1.1.3 Physiologie der Knochen.....17
1.1.4 Knochenmetabolismus und Regulation des Knochenumbaus.....20
1.1.4.1 Sexualsteroide……...…20
1.1.4.2 Vitamin D……...22
1.1.4.3 Parathormon (PTH)……23
1.1.4.4 Calcitonin.....24
1.1.4.5 Schilddrüsenhormone.....24
1.1.4.6 Somatotropin (Wachstumshormon).....24
1.1.4.7 Glukokortikoide.....25
1.1.5 Pathogenese der Osteoporose.....25
1.1.6 Einteilung der Osteoporose.....26
1.1.7 Risikofaktoren.....28
1.1.8 Diagnostisches Vorgehen.....28
1.1.8.1 Anamnese und körperliche Untersuchung.....30
1.1.8.2 Labor.....31
1.1.8.3 Duale Röntgen Absorptiometrie (DXA)- Knochendichtemessung.....32
1.1.8.4 Konventionelle Röntgendiagnostik.....34
1.1.8.5 Quantitative Ultrasonometrie (QUS).....35
1.1.8.6 Knochenhistologie.....36
1.1.9 Prävention und Therapie der Osteoporose.....36
1.1.9.1 Prävention.....36
1.1.9.1.1 Primärprävention.....36
1.1.9.1.2 Sekundärprävention.....40
1.1.9.1.3 Tertiärprävention.....41
1.1.9.2 Therapie.....41
1.1.9.2.1 Basistherapie.....41
1.1.9.2.1.1 Kalzium und Vitamin D- Supplementation.....41
1.1.9.2.1.2 Bewegung.....42
1.1.9.2.1.3 Hormontherapie.....42
1.1.9.2.2 Spezifische medikamentöse Therapie.....43

1.1.9.2.2.1 Bisphosphonate.....44
1.1.9.2.2.2 Selektiver Estrogenrezeptor Modulator (SERM)-Raloxifen.....45
1.1.9.2.2.3 Parathormon-Analoga (Teriparatid).....46
1.1.9.2.2.4 Strontiumranelat.....46
1.1.9.2.2.5 Weitere Medikamente und mögliche Perspektiven der Osteoporosetherapie.....47
1.1.9.2.3 Schmerzbekämpfung.....48

1.2 Hormontherapie (HT).....49
1.2.1 Einführung.....49
1.2.2 Therapieschemata.....49
1.2.3 Weitere wichtige Wirkungen der HT.....50
1.2.3.1 Vorteile/Nutzen 50
1.2.3.1.1 Verbesserung der vasomotorischen und klimakterischen Beschwerden.....50
1.2.3.1.2 Effekt auf den Knochenstoffwechsel.....50
1.2.3.1.3 Effekt auf das Urogenitalsystem.....50
1.2.3.1.4 Effekt auf die Inzidenz des Kolorektalenkarzinoms.....51
1.2.3.1.5 Effekte auf das Metabolische Syndrom.....51
1.2.3.2 Nachteile/Risiken.....51
1.2.3.2.1 Effekt auf die Inzidenz von Mammatumoren (Auftreten benigner und maligner Erkrankungen der Brust).....51
1.2.3.2.2 Effekt auf die Inzidenz vom Metabolisches Syndrom und kardiovaskuläre Aspekte.....53
1.2.3.2.2 Weitere malignen Krebserkrankungen.....53
1.2.4 Vergleich der Wirkstoffe: 2,5 mg Tibolon und der niedrig kombinerten HT aus 1 mg E2 + 0,5 mg NETA.....55
1.2.4.1 Tibolon.....55
1.2.4.2 Wirkstoff: niederig kontinuierlich kombinierte HT aus 1 mg E2 + 0,5 mg NETA.....60

1.2.5 Zusammenfassung.....60

2.0 Zielsetzung der Studie.....61

2.1 Primäre Fragestellung.....61

2.2 Sekundäre Fragestellungen.....61

3.0 Material und Methoden.....62

3.1. Studienkollektiv.....62

3.2 Ein-und Ausschlusskriterien.....62

3.3 Randomisierung.....63

3.4 Zeitplan und Untersuchungsablauf.....64

3.5 DXA.....65

3.5.1 Physikalische Grundlagen und Technik.....65

3.5.2 Durchführung der verschiedenen DXA Messungen.....67

3.6 QUS.....70

3.6.1 Physikalische Grundlagen und Technik.....70

3.6.1.1 Schallleitungsgeschwindigkeit (SOS).....71

3.6.1.2 Breitband-Ultraschall-Abschwächung (BUA).....72

3.6.1.3 Steifigkeitsindex (SI).....74

3.6.2 Durchführung der Untersuchung mit verschiedenen QUS- Geräten.....77

3.6.2.1 Calcaneus Messung.....77

3.6.2.2 Phalangen-Messung.....78

3.7 Statistik.....81

4.0 Ergebnisse.....83

4.1 Fragestellungen.....84

4.2 Beschreibung des Gesamtkollektives.....85

4.3 Darstellung der Ergebnisse zu den Fragestellungen.....86

5.0 Diskussion.....103

5.1 Einfluss der Therapie mit 1 mg E2 + 2,5 mg NETA und 2,5 mg Tibolon auf den Knochendichte.....105

5.2 Vergleich DXA und QUS Ergebnisse.....108

6.0 Zusammenfassung.....111

6.1 Hintergrund 112
6.2 Material und Methoden 113
6.3 Ergebnisse und Schlussfolgerung.....113
7.0 Fragebogen.....114
8.0 Literaturverzeichnis.....116
9.0 Englische Zusammenfassung.....135
10.0 Tabellarischischer Lebenslauf.....138
11.0 Verzeichnis der akademischen Lehrer.....140
12.0 Danksagung.....141

1.0 Einleitung

Die multifaktorielle Erkrankung Osteoporose stellt einen Zustand erhöhter Knochenfragilität mit erhöhtem Frakturrisiko dar, die gekennzeichnet ist durch den Verlust von Knochenmasse, -struktur und –funktion (Renz-Polster et al. 2006). Aufgrund der hohen Prävalenz mit circa 7,8 Millionen (davon 6,5 Millionen Frauen) im Alter über 50 Jahren in Deutschland, der erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Leidtragenden, sowie der enormen Kosten für unser Gesundheitssystem, besteht der unentbehrliche Bedarf zur rationellen Vorsorge, Diagnostik, und Therapie (Häussler et al. 2007). Ein hauptverursachender Faktor, der bei postmenopausalen Frauen zum Verlust von Knochenmasse führt, ist der Estrogenmangel (Albright et al.1941; Ringe, JD. 1997; Dören et al. 1997; Wells et al. 2002; Järvinen et al. 2003; Sambrook, Cooper 2006; Bartl 2008, Sipos et al. 2009). Der physiologische Estrogenabfall im Rahmen der Menopause ist mit rund 70-80% der häufigste verursachende Pathomechanismus der Osteoporose (Vogel et al. 2006). Mit verursacht wird die Abnahme der Knochenmasse nach der Menopause durch die Erhöhung des Knochenumsatzes mit einem Übermaß an Knochenresorption. Im ersten Jahr nach der Menopause ist die Knochenumbaurate verdoppelt und etwa dreizehn Jahre nach der Menopause ist die Knochenumbaurate verdreifacht (Recker et al. 2004). Wissenschaftliche Arbeiten haben zeigen können, dass eine Estrogentherapie aufgrund ihrer resorptionsmindernden Eigenschaft am Knochen sowie wegen ihres anabolen Effektes auf die Muskulatur, bei der Erhaltung von kortikalem und trabekulären Knochen in der Postmenopause wirksam ist (Lippuner et al. 1997; Cauley et al. 2003; The WHI Steering Committee 2004; Bagger et al. 2004; Rosen 2005; Stevenson 2006; Farquhar et al. 2009). Hinsichtlich der Gestagene hat sich in mehreren Untersuchungen für Norethisteronacetat (NETA) und Metroxyprogesteronacetat (MPA) eine Wirksamkeit auf die Knochendichte belegen lassen (Hadji 2004; Lindsay et al. 2005). Des Weiteren wurde in epidemiologischen Studien übereinstimmend berichtet, dass eine Estrogentherapie das Risiko für Wirbelkörper-, Hüft- und Unterarmfrakturen bei Frauen nach der Menopause reduziert (Torgerson, Bell-Syer 2001; Hadji et al. 2002; Stevenson 2006; Gottschalk, Hadji 2006; Meyer et al. 2008). Auch die Ergebnisse der größten plazebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie, der Women’s Health Initiative Studie (WHI) haben in der Gruppe der mit Estrogen und Gestagen therapierten Patientinen eine signifikante

Reduktion von Schenkelhals- und Wirbelfrakturen aufzeigen können. Gleichzeitig wurde allerdings ein Anstieg der kardiovaskulären-, thromboembolischer und Schlaganfall Ereignissen und des Brustkrebses beobachtet. In der Gruppe der nur mit Estrogen therapierten hysterektomierten Patientinen der WHI Studie hingegen wurde nur ein signifikanter Absoluterrisiko Anstieg von 12 zusätzlichen Schlaganfälle und eine Absoulterisiko reduktion von 6 weniger Hüftfrakturen pro 10.000 Personenjahre beobachtet, wobei der insgesamte Risikoanstieg von 2 zusätzlichen Ereignissen pro 10.000 Personenjahren nicht signifikant war (Writing Group for the WHI Investigators 2002; Beral et al. 2002; Cauley et al. 2003; The WHI Steering Committee 2004). Es ist belegt, dass orales, mikronisiertes 17ß-Estradiol in einer Dosis von 2 mg, sequentiell oder kontinuierlich kombiniert mit NETA eine positive Wirkung auf den Knochenumsatz hat (Pollähne et al. 1999). Auch eine niedrig dosierte kombinierte Hormontherapie (HT) mit 1mg 17ß-Estradiol + 0,5 mg NETA hemmt den Knochenmassenverlust bei Frauen nach der Menopause in Lendenwirbelsäule, Hüfte, distalem Radius und Gesamtkörper und normalisiert den Knochenumsatz (Delmas et al. 2000). Sogar noch niedrigere Dosen (0,3 mg konjugierte Estrogene, 0,5 mg oral oder 25 ug transdermal appliziertes 17-ß-Estradiol) sind wirksam (Lindsay et al. 2002; Stevenson 2006; DVO 2009). Dies ist von Wichtigkeit, da die HT-Dosis immer so niedrig wie möglich gewählt werden sollte, da die Inzidenz von unerwünschten Nebenwirkungen bei diesen Präparaten kleiner ist (Rossmanith et al. 2002; Ortmann, König 2006; Grady 2006; Mizunuma et al. 2006; Lukes 2008).

Ein Verhinderung des postmenopausalen Knochenmassenverlustes ist auch für Tibolon, einem synthetischen Steroid mit Estrogenen, gestagenen und androgenen Wirkungen beschrieben (Rossmanith et al. 2002; Cummings et al. 2008). Bisher gab es auch eine Studie zum Vergleich von Tibolon mit zwei verschiedenen HT-Präparaten, einem oralen und einem transdermalen sequentiellen Hormontherapieschemata. Hier bestätigte sich der Erhalt der Knochenmasse über die zwei Jahre, jedoch ohne signifikanten Unterschied in Hinblick auf die Therapie (Lippuner et al. 1997). Des Weiteren gab es eine Studie zum Vergleich verschiedener Tibolondosen (2,5 mg und 1,25 mg) im Vergleich zu 2 mg Estradiol (E2) + 1 mg NETA (= der doppelten Dosis von der in unserer Studie verwndeten Menge). Dabei stellte sich heraus, dass 2 mg E2 + 1 mg NETA an der LWS, gemessen mittels DXA, signifikant besser waren als 2,5 und 1,5 mg Tibolon (Roux

et al. 2002). Bis jetzt fehlen jedoch Studien zum Vergleich von Tibolon mit niedrig dosierten kontinuierlich kombinierten HT. Dies soll mit der vorliegenden Studie ergänzt werden.

Tabelle 1.1: Wirksame knochenstoffwechselprotektive Estrogenmindestdosen *(Gottschalk, Hadji 2006)*

Estrogen	Dosierung
Estradiol	oral 0,5-1 mg täglich
Estradiolvalerat	oral 0,5-1 mg täglich
Konjugierte Estrogene:	
Oral	oral 0,3-0,6 mg täglich
Transdermal	14-25 ug täglich
Perkutan	1,5-2 mg täglich
Subkutan	25-50 mg alle 6 Monate
Tibolon	2,5 mg täglich

In dieser Arbeit, die auf einer prospektiven, offenen, mononzentrischen, randomisierten Studie am Universitätsklinikum Marburg basiert, steht die Primäreprävention der Osteoporose im Vordergrund. Hierbei liegt der Schwerpunkt auf guter Verträglichkeit, niedriger Dosierung sowie der Möglichkeit einer kostengünstigen Primärprävention. Es handelt sich um eine vergleichende Untersuchung zweier Hormonpräparate: einer niedrig kombininerten HT mit 1mg E2 + 0,5 mg NETA = E2+NETA (*Activelle®)* und 2,5 mg Tibolon (*Liviella®)*. Beide Präparate sind seit Jahren erhältlich und es ist für beide im Rahmen klinischer Studien eine osteoprotektive Wirkung bekannt. Ziel dieser Arbeit ist herauszufinden, ob es einen Wirkungsunterschied in Bezug auf die Knochendichte gibt. Hierzu werden die Messungen mittels Dual-Röntgenabsorptiometrie (DXA) an Lendenwirbelsäule (LWS), Schenkelhals und Ganzkörper und mittels Quantitativer Ultrasonometrie (QUS) an Calcaneus und den Phalangen vorgenommen und verglichen.

1.1 Osteoporose

1.1.1 Definition der Osteoporose

Die Osteoporose ist von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert als eine „systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes, mit konsekutiv erhöhter Knochenbrüchigkeit und erhöhtem Frakturrisiko charakterisiert ist. Der Knochenmineralgehalt kann mit akzeptabler Genauigkeit und Präzision gemessen werden und bildet die Basis für eine operationale Definition der Osteoporose zur besseren klinischen Nutzbarkeit“ (WHO 1994). Als Grundlage für die Definition verwendete die WHO die Osteodensitometrie mittels DXA, wobei eine Osteoporose dann vorliegt, wenn die Knochendichte um 2, 5 oder mehr Standardabweichungen (SD) unter dem statistischen Mittelwert junger Frauen liegt, daher in Relation zu der maximalen Knochenmasse = „Peak Bone Mass“ (T-Score).

Tabelle 1.2: <u>Osteodenitometrische Definition der Osteoporose mittels DXA</u> *(WHO 1994)*

<u>Prävention</u>	
Normal	T-Score bis ≥ -1SD (bis 10% Knochendichteverlust)
Osteopenie	T-Score -1 bis ≥ -2,5 SD (10-25% Knochendichteverlust)
<u>Behandlung</u>	
Osteoporose	T-Score <-2,5 SD (> 25% Knochendichteverlust)
Manifeste Osteoporose	Nachweis osteoporosetypischer Frakturen

Diese Definition unterscheidet zwischen verschiedenen Stufen der Osteopenie-Osteoporose, allerdings war die Wahl für einen spezifischen Schwellenwert für die Einteilung der Stadien willkürlich. Des Weiteren sind die T- und Z-Scores abhängig von eiem standardisierten Referenzkollektivs (Binkley et al. 2005). Für die Klinik ist die symptomatische Osteoporose, welche durch Frakturen, Schmerzen

und Funktionseinschränkung gekennzeichnet ist, relevant. Dementsprechend ist eine Kombination der Resultate aus Anamnese, bestehenden Risikofaktoren, körperlicher Untersuchung und apparativer Diagnostik wichtig für die Sicherung der Diagnose der Osteoporose und für die Einschätzung des Frakturrisikos (Dören et al. 1997; Kanis et al. 2000; Lu et al. 2001; Sornay-Rendu et al. 2005; Abrahamsen et al. 2006; Ziller et al. 2007; Hamdy et al. 2009; Lorenc et al. 2009; Ensrud et al. 2009).

Deswegen erstellte Minne 1995 eine klinische Einteilung nach Schweregraden um im klinischen Alltag die Dringlichkeit und Art der Therapie festzulegen. Dabei entspricht ein Schweregrad 0 einer Osteopenie, Schweregrad 1 einer messtechnischen Osteoporose, bei Schweregrad 2 treten zusätzlich erste Wibelkörperfrakturen und Einbrüche und bei Schweregrad 3 manifeste Osteoporose mit extravertebralen Frakturen auf (Bartl 2008). Des Weiteren um die Prävention, Diagnose und Therapie der primären Osteoporose zu erleichtern und zu verbessern erstellte und akutalisierte der Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften (DVO) Leitlinien (S3, DVO 2009). Im Vergleich zu den alten DVO Leitlinien 2006, sind insbesondere die Abschätzung des Risikos in den nächsten 10 Jahren eine Fraktur zu erleiden und die darauf aufbauenden Empfelungen der Diagnostik und Therapie noch präziser geworden. (DVO 2009)

1.1.2 Epidemiologie

Mit circa 75 Millionen betroffenen Menschen in den USA, Europa und Japan (ca. 200 millionen weltweit) gehört die Osteoporose nach der Bewertung der WHO mit zu den zehn häufigsten Erkrankungen und gilt als eine der kostenintensivsten Volkskrankheiten (Ringe 1997; Schnabel et al. 2005; Nayak et al. 2006). Alleine in Deutschland sind schon 7,8 Millionen Menschen betroffen, davon circa 80% (6,5 Millionen) Frauen (Häussler et al. 2007). Für die Erkrankung besteht eine offensichtliche geschlechtsspezifische Inzidenz, wobei Frauen etwa 4-5 mal öfter betroffen sind als Männer und Weiße häufiger als Schwarze (Renz-Polster et al. 2006). Etwa jede 3. Frau und jeder 5. Mann über 50 wird von einer osteoporose bedingten Fraktur betroffen sein, wobei mit dem Alter die Inzidenz osteoporosebedingter Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen exponentiell zunimmt (Häussler et al. 2007). Geschätzt wird das Risiko für eine Frau ab 50

Jahren für eine osteoporotisch bedingte Fraktur auf 32% für Wirbelkörperfrankturen, 16% für Unterarmfrakturen und 15% für Oberschenkelhalsfrakturen (Bartl 2008). Insgesamt verursachen Hüftfrakturen in Europa etwa 1% aller Todesfälle; eine Häufigkeit die mit den Todesfällen durch Mammakarzinom vergleichbar ist (Kanis et al. 2008). Dennoch belegen europäische Studien, dass auch nach eingetretener Fraktur weniger als 20% der Betroffenen gegen Osteoporose behandelt werden (Panneman et al. 2004; Lippuner 2007). Des Weiteren ist die Compliance und Persistenz der Patientinnen bei einer langfristigen Therapie gering. Bereits im ersten Jahr gibt es bei bis zu 50% der Patientinnen Compliance und Persistenz Schwierigkeiten und nach drei Jahren bei bis zu 80% der Patientinnen. Das Frakturrisiko ist etwa 30% höher bei nur 50%iger Adhärenz als es bei über 90%iger Adhärenz wäre (Compston, Seeman 2006; Finkenstedt 2007).

Die Frakturen treten bei Frauen statistisch früher auf, was angesichts ihrer höheren Lebenserwartung bedeutet, dass sie länger mit den Einschränkungen und Folgen leben müssen (Seibel 2001). Bedingt durch das Ausgangsalter werden circa 30-40% der Betroffenen nach einer osteoporosebedingten Fraktur hilfsbedürftig, circa 20% pflegebedürftig und circa. 20-30% versterben im ersten postoperativen Jahr nach einer Schenkelhalsfraktur (Boonen et al. 2004; Häussler et al. 2007; Ziller et al. 2007; DVO 2009). In der Schweiz gehören osteoporotische Frakturen zu den häufigsten Ursachen für die Hospitalisationen bei Frauen, weit häufiger als Brustkrebs, Herzinfarkte, Diabetes oder Schlaganfälle (Lippuner 2007). In Europa betragen die geschätzten Direktkosten jährlich 2,7 Millionen Euro und für durch Osteoporose verursachte Frakturen 36 Milliarden Euro (Kanis et al. 2008). In Deutschland liegen die Gesamtkosten der Osteoporose und ihren Folgen nach Schätzungen bezogen auf das Jahr 2003 bei circa 5, 4 Milliarden Euro (Häussler et al. 2007). Demgegenüber ist die Summe aller Aufwendungen für Diagnostik und Therapie der Patienten mit Osteoporose, die heute immer noch unter 300 Millionen Euro pro Jahr liegen, doch relativ gering (Bartl 2008). Aufgrund der demographischen Bevölkerungsentwicklung mit einem Anstieg der Lebenserwartung sowie dem Wandel der Lebensgewohnheiten wird es in der Zukunft zu einem weiteren Zuwachs der Osteoporose, und dadurch auch insbesondere der Hüftfrakturen, kommen (Cummings et Melton 2002). Es gibt für

die Europäische Union Schätzungen nach denen es für das Jahr 2050 bereits 742 Millionen Hüftfrakturen bei Frauen und 230 Millionen Hüftfrakturen bei Männern geben wird (Finkenstedt 2007). Infolgedessen gewinnen kosten-effektive Vorsorge, Diagnostik und Therapie noch mehr an Bedeutung, da sich ansonsten die Osteoporose mit ihren Folgen nicht bewältigen lassen wird (Fost 2003; Pfeilschifter et al. 2003; Melton et al. 2004; Schneyer et al. 2008). Aus diesem Grund um auf die Osteoporose und weitere Erkrankungen des Bewegungsapparates aufmerksam zu machen hat die WHO die „Bone and Joint Decade 2000-2010“ ausgerufen (Vogel et al. 2006).

1.1.3 Physiologie der Knochen

Das knöcherne Skelett gehört zusammen mit den Muskeln, Bändern, Sehnen und Gelenken zum Bewegungsapparat. Es schützt die inneren Organe und verleiht dem Körper als Stützorgan Gestalt. Beim Erwachsenen macht es mit circa 10 kg etwa 15% des Körpergewichts aus (Dören et al. 1997; Bartl 2008). Es dient als ein wichtiges Reservoir für Mineralstoffe, insbesondere für das für die Stoffwechselfunktion essentielle Kalzium. Dieses muss im Blutserum sorgfältig auf einem Spiegel zwischen 2,1-2,6 mmol/l gehalten werden und hat intrazellular eine Konzentration, die im Bereich von 10^{-6} M liegt (Scharla 2006). Angefangen mit einem Kalziumspeicher von etwa 25 g zur Zeit der Geburt, steigt der Kalziumspeicher an bis circa 1-1,3 kg beim 30-35- jährigen Erwachsenen (Dören et al. 1997). Von diesem Kalzium ist jedoch nur 1% in den Körperflüssigkeiten gelöst, während die restlichen 99% als Hydroxylapatit im Knochen eingebaut sind (Lippert et al. 2003). Insgesamt werden 85% des Phosphats und 50% des Magnesiums im Knochen gespeichert. Das mineralisierte Knochenmaterial wird zu 50% aus organischen Materialien, zu 25% aus organischer Grundsubstanz (Matrix) und zu 25% aus Wasser gebildet (Bartl 2008).

Im Sinne einer Leichtbaukonstruktion sind lediglich um die 20% des Skelettvolumens aus mineralisiertem Knochen, während um die 80% des Volumens aus den Hohlräumen der Substantia Spongiosa und des Knochenmarks bestehen (Ringe 1997). Dies ist von Bedeutung, da das Knochengewebe mit einer Dichte zwischen 2-3 g/ml neben dem Zahnschmelz zu den schwersten Geweben des Menschen gehört. Im Rahmen dieser Leichtbaukonstruktion wird der beste

Kompromiss zwischen maximaler Festigkeit und minimalem Gewicht erreicht (Lippert et al. 2003). Makroskopisch besteht der Knochen aus grob 5 Schichten:

1) Periost (außen Stratum fibrosum und innen Stratum osteogenicum),
2) Substantia Corticalis (auch Kompakta genannt),
3) Substantia Spongiosa (trabekulärer Knochen)
4) Endost, und
5) Rotem hämatopoetischen- und gelbem Knochenmark.

Die Substantia Corticalis, welche etwa 80% der Knochenmasse ausmacht, liegt direkt unter dem Periost. Sie bildet eine Rindenschicht, deren Hohlraumsystem von der Substantia Spongiosa ausgefüllt wird. Die Knochenbälkchen der Substantia Spongiosa sind so gestaltet, dass sie nach der größten Druck- beziehungsweise Krafteinwirkung ausgerichtet sind, entlang der so genannten Hauptspannungs- oder Trajektionslinien. Dies optimiert die biomechanische Stabilität der Leichtbaukonstruktion noch zusätzlich (Lippert et al. 2003; Bartl 2008).

Mikroskopisch besteht das Knochengewebe aus verschiedenen Zellen (Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten) und mineralisierter Extrazellurärmatrix. Die Hauptkomponenten der Extrazellulärmatrix sind Kollagenfibrillen (85-90% Kollagen Typ I) und Hydroxylapatit-Kristalle. Zusätzlich besteht die Extrazellulärmatrix aus kleinen Mengen verschiedener Proteoglykanen und Glykoproteine wie zum Beispiel Osteocalcin, Osteonektin, Osteopontin, Bone Sialoprotein und Fibronektin und anorganischen Ionen wie zum Beispiel Magnesium, Fluorid, und Carbonat (Dören et al. 1997; Bartl 2008). Nach der räumlichen Organisation der Extrazellulärmatrix können Geflecht- und Lamellenknochen unterschieden werden, wobei im Verlauf des natürlichen Umbaues der Geflechtknochen durch den biomechanisch hochwertigeren Lammellenknochen ersetzt wird. In der Kompakta sind jeweils 5-20 Lamellen konzentrisch um kleine Blutgefäße (= Havers-Kanäle) herum angeordnet und bilden so Osteone. Die Havers-Kanäle verlaufen parallel zur Längsachse des Knochens und stehen mit den querverlaufenden Volkmann-Kanälen in Verbindung. Zwischen den verschiedenen Osteonen liegen Schaltlamellen, welche im Zuge des stetigen Umbaues Reste von alten Osteonen darstellen. Umgeben werden die

Osteone und Schaltlamellen von Generallamellen, welche um den ganzen Knochen herumlaufen (Bartl 2008).

Der Knochen entsteht auf zwei unterschiedlichen Wegen, entweder desmal direkt aus Mesenchym oder chondral aus einem knorpeligen Vormodell. Am Röhrenknochen, als Prototyp des Knochens, vollzieht sich das Längenwachstum zwischen Epiphyse und Knochenschaft und das Dickenwachstum, welches ein Lebenlang möglich ist, im Bereich der Diaphyse. Er wird nicht nur während des Wachstums, sondern während des ganzen Lebens kontinuierlich umgebaut ("remodelling Prozess"). Mit einem durchschnittlichen Umbau von 4-10% pro Jahr, wird innerhalb von etwa 10 Jahren das komplette Skelett des Erwachsenen erneuert (Hadji et al. 2002). Der jährliche Umbau der Substantia Spongiosa (welche ein Viertel der Skelettmasse ausmacht) ist mit einer Umbaurate von 28% (25%) deutlich höher als die der Kompakta mit nur 4% (2,5%) (Lüllmann-Rauch 2003; Bartl 2008). Die Bedeutung dieses konstanten Umbaus liegt in der Reparatur von Mikroschäden, Vorbeugung gegen Materialermüdung, in der funktionellen Anpassung an die Beanspruchung durch die jeweilige momentane Lebenssituation, sowie in der Bereitstellung von Kalzium. Verantwortlich für diesen konstanten Umbau sind die Osteoblasten- und klasten, welche sich beide aus den pluripotenten Osteoprogenitorzellen entwickeln.

Die **Osteoblasten** sind die Knochenbildner und sind verantwortlich für die Synthese von Kollagen-Typ-1, Osteocalcin, Osteonektin und Bone Morphogenic Protein, die Regulierung der Mineralisation sowie die Regulierung des Osteoklastenhaushaltes (Bartl 2008). Aus diesem Grund haben sie eine zentrale Rolle bei der Regulation von An- und Abbauvorgängen. Sie werden unter anderem stimuliert durch Wachstumshormon (STH) und Insulin like growth factor-1 (IGF-1). Nach Beendigung der Knochensynthese bleiben einige der Osteoblasten als „lining cells" auf der Knochenoberfläche liegen und können von dort aus auf verschiedene endokrine und parakrine Faktoren durch eine Aktivierung der Osteoklasten reagieren (Dören et al. 1997; Bartl 2008).

Die **Osteozyten** entwickeln sich aus den Osteoblasten und sind ganz von mineralisierter Knochenmatrix umgeben. Sie sind die zahlreichsten der

Knochenzellen und haben die längste Lebensdauer mit maximal circa 10 Jahren (Lüllmann-Rauch 2003). Sie sind über lange Zellausläufer und gap junctions mit anderen Osteozyten und Osteoblasten verbunden.

Im Gegensatz zu den Osteoblasten dienen die **Osteoklasten** dem Knochenabau. Sie sind 50-100 µm große mehrkernige Zellen und liegen der mineralisierten Knochenmatrix direkt an. An ihrer Vorderseite besitzen sie einen dichten Faltenbesatz mit H+-ATPase, mit der sie Howship Lakunenen in den Knochen hineinfressen. Dies geschieht, indem sie die Kalzium-Verbindungen durch ihre Säure auflösen und anschließend lysosomale Enzyme (u.a Cathepsin K) sezernieren um die Matrix zu zerlegen, welche sie dann durch Endozytose aufnehmen (Lüllmann-Rauch 2003). Um den Abbau eines einzelnen Osteoklast auszugleichen werden dann etwa 100 Osteoblasten benötigt (Bartl 2008). Aktiviert werden die Osteoklasten durch von Osteoblasten sezernierte Wachstumsfaktoren und Zytokine wie IL-1, IL-6, TNF-alpha, und PGE-2 (Dören 1997). Zusätzlich interagieren Vorläuferzellen von Osteoblasten und -klasten direkt miteinander. So wird durch das Zytokinsystem mit dem Receptor activator of nuclear factor NF-kB (RANK Rezeptor) und seinem Ligand (RANKL) die Reifung der Osteoklasten induziert, oder durch das von Osteoblasten sezernierte Protein Osteoprotegerin (OPG) die Induzierung verhindert (Lüllmann-Rauch 2003; Hofbauer 2006; Bartl 2008).

1.1.4 Knochenmetabolismus und Regulation des Knochenumbaus

Die Balance zwischen dem ständigen Auf- und Umbau des Knochens wird von einer Vielzahl von Faktoren sowohl auf systemischer als auch auf lokaler Ebene gesteuert um den Knochen ideal an die Belastung und momentane Lebenssituation anzupassen. Dabei haben verschiedene Hormone einen wichtigen Einfluß auf die Knochendichte beim Menschen.

Sexualsteroide

Estrogene gehören zu den wesentlichen Hormonen, die den Knochenmetabolismus im Gleichgewicht halten. Sie wirken sowohl direkt über rezeptorvermittelte Wirkungen auf Osteoblasten und Osteoklasten sowie indirekt über die Hemmung und Förderung der Produktion von Zytokinen und weiteren Mediatoren, wie z.B. IGF-1, IL-1, IL-6, TGF-ß, Leptin, Neuropeptid Y, und TNF (Dören et al. 1997;

Hadji 2006). Bereits 1988 wurde von Erikson und Mitarbeitern auf kultivierten humanen osteoblastenähnlichen Zellen ein hochaffiner 17ß-Estradiol-Rezeptor beschrieben und nachgewiesen. Bis dahin hatte man eher an eine indirekte Estrogenwirkung z.B. über 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder Calcitonin gedacht. Zwar konnte damals ein direkter Effekt auf die Osteoblasten über diesen Rezeptor nicht nachgewiesen werden, doch man vermutete eine durch Zytokine vermittelte Hemmung der Osteoklastenfunktion. Riggs und Mitarbeitern gelang es, diese Hypothese zu unterstützen indem sie zeigten, dass die TGF-ß-Sekretion, welche eine osteoklastenhemmende Wirkung hat, bei kultivierten osteoblastenähnlichen Zellen nach einer Estrogenbehandlung spiegelabhängig steigt. Zusätzlich konnte für Estrogene ein osteoklastenhemmender Effekt über die Freisetzung von Il-1 und Il-6 nachgewiesen werden (Dören et al. 1997).

Die Entdeckung des osteoklastären Zytokinsystems: des RANK Rezeptors, seinem Ligand RANKL und des Rezeptorantagonisten OPG führten zu einem weiteren Verständnis des Knochenstoffwechsels. RANKL wird von Osteoblasten produziert und interagiert mit dem RANK-Rezeptor auf Osteoklasten und dessen Vorläuferzellen und führt dadurch zu einem Knochenabbau. OPG hingegen reguliert denn Knochenschwund in dem es als endogener Rezeptorantagonist von RANKL wirkt. Estrogene beeinflussen dieses oseoklastäre Zytokinsystem wahrscheinlich durch eine erhöhte Bildung von OPG (Sambrook, Cooper 2006; Bartl 2008).

Außerdem wird auf zellulärer Ebene durch Estrogene die parathomonvermittelte Kalzium- und Magnesium- Freisetzung verringert durch eine Hemmung der cAMP-Prostaglandin (PGE)-2 Produktion in den Knochenzellen. Des Weiteren führen die Estrogene an der Niere zu einer Steigerung des Enzyms 25-OH-D3-Hydroxylase und dadurch über die Synthese des aktiven Vitamin-D-Hormons Calcitriol zu einer Zunahme der Kalziumresorption (Dören et al. 1997).

In prospektiven Therapiestudien konnte des Weiteren gezeigt werden, dass unter einer Estrogen/Progesterontherapie die Häufigkeit der Knochenerneuerungszyklen (“bone remodeling cycle“) und dadurch die Inzidenz für Frakturen hochsignifikant um etwa 50% herabgesetzt werden kann (Bartl 2008). Dies konnte sowohl

histomorphologisch als auch biochemisch durch eine Abnahme der Knochenumsatzparameter gezeigt werden. Außerdem zeigten mehrere Studien für die ersten beiden Jahre einer HT eine Zunahme der Knochendichte um 3-5% (bis zu 10% an der LWS und bis zu 4% am Schenkelhals) (Dören et al. 1997; Wells et al. 2002; Hadji 2006; Bartl 2008). Im Gegensatz dazu konnte bei Estrogenmangel, wie dies der Fall ist in der Menopause, durch die Atrophie der Ovarien, ein negativer Effekt auf das komplette kalziumregulierende System gezeigt werden. Der Estrogenabfall löst eine Abnahme von Interleukin 6 und anderen Zytokinen aus die zu einer erhöhten Aktivierung von Osteoklasten führen. Dadurch wird das Gleichgewicht zwischen Knochenaufbau durch die Osteoblasten und Knochenabbau durch die Osteoklasten gestört und es resultiert ein gesteigerter Knochenabau (Vogel et al. 2006). Zusätzlich wird durch die verringerte Estrogensezernierung eine Verminderung der Calcitoninsekretion, eine Verminderung der Kalziumresorption aus dem Darm und die Steigerung der Kalziumexkretion durch die Nieren verursacht (Dören et al.1997; Bartl 2008). Die wichtigsten Estrogene in absteigender biologischer Aktivität sind: natürliches Estradiol in mikronisierter Form oder als Derivat (konjugierte Estrogene, Estradiolester), Estron in Form des Estronsulfats, das überwiegend zu 17-ß-Estradiol umgewandelt wird, und Estriol (Rossmanith, W.G. et al. 2002). Dabei scheinen insbesondere bei niedrigen dosierungen von Estrogenen das vorhandensein vom Estrogen-Rezeptor-α Gen Polymorphism bedeutend für die Anspechbarkeit auf den Knochenstoffwechsel zu sein (Ongphilphadhanakul et al. 2000).

Aber nicht nur die Estrogene, sondern auch die Androgene und Gestagene haben einen wichtigen Einfluss auf das Skelett. Bereits in der Pubertät führen die Sexualsteroide zum Wachstumsschub, zum Verschluss der Epiphysenfugen und zur Differenzierung des Skeletts. Während bei der Frau die Estrogene die Hauptrolle übernehmen, sind es beim Mann das Testosteron.

Vitamin D

Vitamin D gehört zu den fettlöslichen Vitaminen und fungiert als Steroidhormon. Es wird zu 40% aus der Nahrung aufgenommen und zu 60% unter UV-Licht endogen in der Haut aus 7-Dehydrocholesterin synthetisiert, wodurch Vitamin D3

(Cholecalciferol) entsteht (Dören et al. 1997). Bereits wenige Minuten Sonnenexposition (UVB-Strahlung) täglich reichen, jedoch ist es nicht möglich Vitamin D zu akkumulieren. Weiter verarbeitet wird das Cholecalciferol in der Leber, wo durch eine Hydroxylierung 25-Hydroxycholecalciferol entsteht. Dies wird in der Niere weiterverarbeitet, wo dann das biologisch aktive Calcitriol (=1,25-Dihydroxyvitamin-D3) entsteht. Dies greift in den Knochenmetabolismus ein, da es verantwortlich ist für die aktive Kalziumresorption aus dem Dünndarm durch die Synthese des kalziumbindenden Proteins in den Mukosazellen. Zusätzlich steigert es die parathormonabhängige Kalziumrückresorption in der Niere und stimuliert die Entwicklung von frühen zu späten Präosteoblasten auf Knochenzellebene (Dören et al. 1997; Bartl 2008). Neben diesen Hauptwirkungen auf den Knochenstoffwechsel hat es auch eine immunmodulierende Wirkung und Einfluss auf die Muskulatur und das Nervensystem, welche wiederum eine indirekte Wirkung auf den Knochenstoffwechsel haben (Scharla 2006). Auch weitere Vitamine: A, B6, B12, C und K sind neben der Hauptrolle von Vitamin D für den Knochenstoffwechsel wichtig (Bartl 2008).

Parathormon (PTH)

Das Polypeptid PTH, bestehend aus 84 Aminosäuren, wird in den Epithelkörperchen (Nebenschilddrüse) gebildet und durch die Kalziumkonzentration im Plasma gesteuert. An den Knochen und der Niere wirkt PTH über eine G-Protein gekoppelte Kaskade, welche zu einer Stimulation der Adenylatzyklase führt. Dadurch wird ein Anstieg der cAMP Konzentration verursacht und demzufolge ein Anstieg des intrazellulären Kalziums. Dies wiederum aktiviert eine Proteinkinase, welche ihrerseits durch Phosphorylierung aktive Signalproteine und Enzyme herstellt mit dem Ziel, die Kalziumkonzentration im Plasma zu erhöhen. Am Knochen führt dies zu einer Stimulation der Osteoblasten, die ihrerseits die Aktivität der Osteoklasten steigern, welche dadurch Kalzium, Phosphat und Hydroxyprolin aus der Knochenmatrix freisetzen. An der Niere wird in den Nierentubuli die Kalziumresorption erhöht und die Phosphatreabsorption gehemmt. Diese Kombination ist von großer Bedeutung, da sonst die Gefahr der Kalziumphosphatausfällung im Gewebe bestünde. Durch die Erhöhung der Calcitriolsynthese in der Niere wirkt das PTH indirekt auf den Darm, da dadurch ebenfalls die Kalziumresorption gesteigert wird (Bartl 2008; Scharla

2006; Lüllmann-Rauch 2003; Dören et al.1997). Interessanterweise besteht ein großer Unterschied im Effekt von PTH je nachdem, ob es kontinuierlich oder pulsativ verabreicht wird. Kontinuierlich hohe Spiegel führen zu einer gesteigerteten Osteoklastenaktivität mit einer erhöhten Knochenresorption und einem hohen Serumkalzium. Dagegen bewirkt pulsativ verabreichtes PTH über eine verminderte Osteoblastenapoptose eine Zunahme der Knochenformation, -masse und –festigkeit (Bartl 2008).

Calcitonin

Calcitonin, ein Polypeptidhormon aus 32 Aminosäuren, wird in den C-Zellen der Schilddrüse sowie von endokrinen Zellen im Verdauungstrakt gebildet. Seine Hauptfunktionen bestehen in der Hemmung des Knochenabbaus durch Hemmung der Osteoklasten und der Senkung der Kalzium-Plasma-Konzentration. Des Weiteren erfährt es eine therapeutische Nutzung, indem es eine potente analgetische Wirkung hat über zentrale, nicht opiatabbhängige Rezeptoren und peripher über die ß-Endorphinspiegel-Erhöhung (Dören et al. 1997; Bartl 2008). Es wirkt sowohl über die G-proteingekoppelte Adenylatzyklase sowie die Phospholipase C. Stimuliert wird die Calcitonin-Ausschüttung durch ß- adrenerge Agonisten, Gastrin und Pentagastrin, und gehemmt durch alpha-adrenerge Substanzen und Dopamin. Interessanterweise findet man bei Frauen einen niedrigeren Spiegel als bei Männern, der nach der Menopause noch weiter abfällt (Dören et al. 1997).

Schilddrüsenhormone

Die Schildrüsenhomone Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) aktivieren den gesamten Stoffwechsel und steigern den Energieumsatz. Sie fördern das Wachstum und die Entwicklung des Knochens durch Anregung der Hypophyse zur Produktion von Somatotropin. Bei physiologischen Spiegeln wirken sie anabol und führen auch bei dem Proteinstoffwechsel zu einer positiven Stickstoffbilanz. Hingegen wirken überhöhte Konzentrationen katabol. So führt eine Hyperthyreose zu einem erhöhten Knochenumsatz mit vermehrter Kalziumausscheidung und indirekt durch die erhöhten Kalziumspiegel zu einer Verminderung der PTH und Calcitriolsynthese (Lippert et al. 2003; Renz-Polster et al. 2006).

Somatotropin (Wachstumshormon)

Somatrotropin ist ein Peptidhormon und wird im hypophysen Vorderlappen gebildet und pulsatil ausgeschüttet. Es steigert allgemein die Zellproliferation und ist wichtig für das Wachstum von Knorpel, Skelett, Muskulatur und Organen. Bei Kindern mit noch offenen Epiphysenfugen führt es zum Längenwachstum und bei Erwachsenen bei Überproduktion zum Knochenanbau an den Akren =Akromegalie. Seine Wirkung entfaltet es nicht nur direkt, sondern wird durch Somatomedine (vor allem IGF-1) vermittelt (Renz-Polster et al. 2006; Lüllmann-Rauch 2003). Das Wachstumshormon stimuliert im Knochen die Bildung und Sekretion von IGF-1 aus Osteoblasten, die ihrerseits auch einen IGF-1 Rezeptor exprimieren. Molekulargenetische Befunde haben ergeben, dass ein Promotor-Polymorphismus des IGF-1-Gens sowohl die Knochendichte, geometrische Faktoren wie auch das Frakturrisiko determinieren (Kann, Hofbauer 2006).

Glukokortikoide

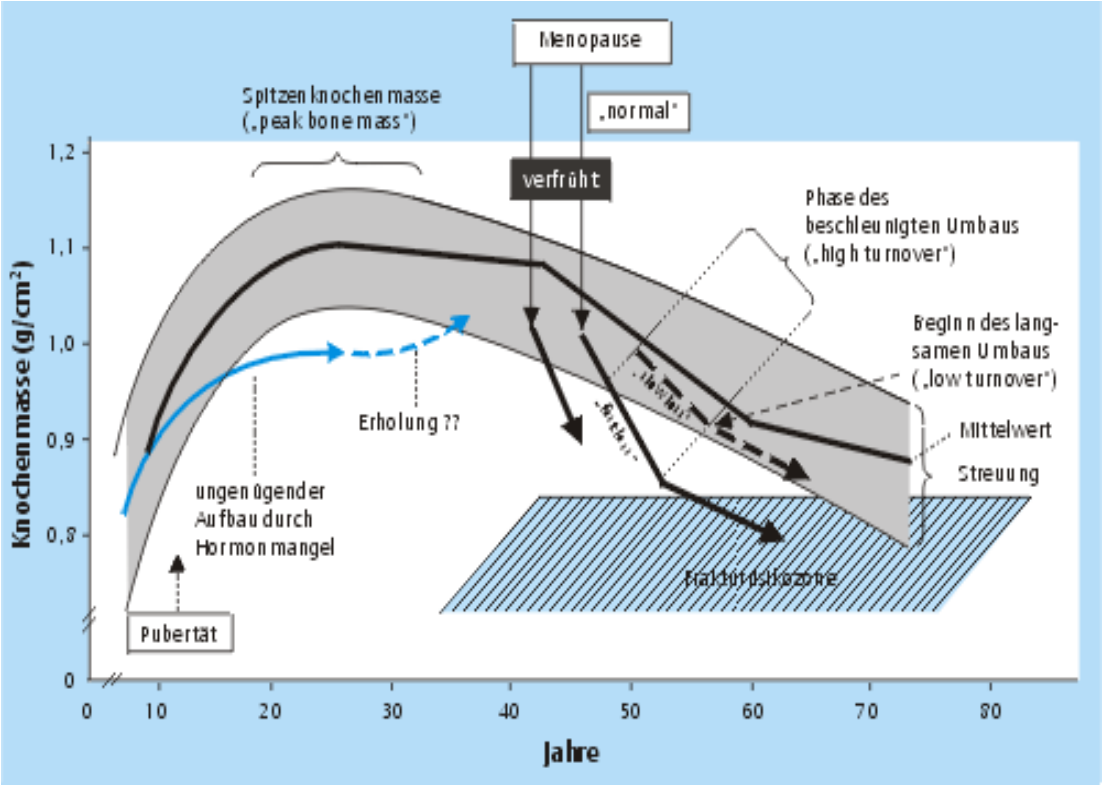
Glukokortikoide wie das Cortison sind Steroide und werden in der Nebennierenrinde in der Zona fasciculata gebildet. Im Knochen führen Glukokortikoide zur Hemmung der Osteoblasten und Stimulation der Osteoklasten. Zusätzlich führen sie zu einer verringerten Kalziumresorption aus dem Darm (Renz-Polster et al. 2006; Bartl 2008).

1.1.5 Pathogenese der Osteoporose

Physiologisch kommt es in den ersten drei Lebensjahrzehnten in Abhängigkeit von hormonellen Einflüssen, Geschlecht, Kalzium-Vitamin-D Soffwechsel, genetischer Veranlagung, Alter bei Einsetzen der Pubertät und Menstruation, Ernährung, Bewegung, verschiedenen Lebensgewohnheiten und Umwelteinflüssen zum Erlangen der individuellen maximalen Knochenmasse (“peak bone mass“) (Dören et al. 1997; Hadji et al. 2002; Renz-Polster et al. 2006). Die Knochenmasse ist zu etwa 80-84 % erblich vorgegeben; wobei sie bei Männern im Durchschnitt deutlich höher ist als bei Frauen (Peters, Bode 2006; Zmuda, Kammerer 2008). Während der Pubertät mehr als verdoppelt sich die Knochenmasse, wobei durch die längere Wachstumsphase bei Jungen, im Vergleich zu Mädchen, Jungen größere Knochen bekommen (Rizzoli 2006). Nach Erreichen der maximalen Knochenmasse kommt es bei beiden Geschlechtern allmählich zu einem Knochenmassenverlust. Dieser

nimmt bei Frauen nach der Menopause aufgrund des physiologischen Verlusts der Ovarialfunktion mit dem daraus resultierenden Estrogenmangel auf circa 1-2% Knochenmasseverlust pro Jahr zu. Bei einigen Frauen kann der Knochendichte Verlust sich auch bis auf 3-10% Verlust pro Jahr erhöhen. Im Gegensatz dazu bleibt der Knochenmasseverlust bei Männern relativ konstant (Hadji et al. 2002; Hassa et al. 2005; Renz-Polster et al. 2006). Die Osteoporose hat mehrere Ursachen. Bei Frauen wird der Estrogenabfall im Rahmen der postmenopause mit rund 70-80% als häufigster verursachende Pathomechanismus der Osteoporose angegeben (Vogel et al. 2006).

Abbildung 1.1: Knochendichte der Frau *(Hadji et al. 2002)*



Die Ätiologie der Osteoporose ist sehr vielfältig. So ist sowohl ein mangelhafter Aufbau sowie ein beschleunigter Knochenumbau und Knochenmassenverlust für die Entstehung mitverantwortlich. Dieser führt zu einer Zerstörung der trabekulären Netzwerkarchitektur im spongiösen Knochen und einer zunehmenden Porosität des corticalen Knochens (Järvinen et al. 2003; Scharla 2006; Bouxsein, Delmas 2008). Um die vielfältige Ätiologie und die Pathogenese besser zu verstehen ist die Einteilung der Osteoporose von großer Bedeutung.

1.1.6 Einteilung der Osteoporose

Prinzipiell wird eine *primäre* von Grunderkrankungen unabhängige, von einer *sekundären* von Grunderkrankungen und iatrogenen Einflüssen bestimmten Form unterschieden (Renz-Polster et al. 2005). Diese Unterscheidung in primär und sekundär hat auch für die Therapie Konsequenzen. Während die primäre Form osteoklastenhemmend und/oder osteoanabol therapiert wird, ist es bei der sekundären Form vorrangig wichtig, die Primärursche zu behandeln. Die primäre Form ist bei Frauen die häufigere Form, dennoch lässt sich bei etwa 20% der Frauen und über 50% der Männer eine sekundäre Ursache ermitteln (Peters, Bode 2006).

Tabelle 1.3: Ätiologische Einteilung *(modifiziert nach Renz-Polster 2006)*

Primäre Osteoporose

-Typ I: postmenopausal

-Typ II: senil

-idiopathische juvenile Form (selten)

Sekundäre Osteoporose

-Endokrin

*Glukokortikoid Excess- Cushing Syndrom

*Hyperthyreose

*Hyperparathyreoidismus

*Hypogonadismus – Sexualhormonmangel

*Hyperprolaktinämie (dadurch sekundär Estrogenmangel)

*Diabetes Mellitus Typ 1

*Wachstumshormonmangel

-Iatrogen

*Glukokortikoide

* Heparin (Marcumar)

*Gonadotropin Releasing Hormone Gonadoliberin-Analoga

*Chemotherapeutika und Immunsupressiva

-Malignome/ Neoplastisch

*z.B. Plasmozytom, Mastozytose

-Immobilisation, Schwerelosigkeit

-Genetisch

*z.B. Osteogenesis imperfecta, andere Knochendysplasien

-Intestinal- Malassimilation

*z.B. entzündliche Darmerkrankungen

-Renal

*z.B. chronische Niereninsuffizienz

-Weitere Krankheiten

*Rheumatoide Arthritis

*Anorexia nervosa

*Leberzirrhose

-Weitere selten Ursachen

1.1.7 Risikofaktoren

Entsprechend der multifaktoriellen Ätiologie und komplexen Steuerung des Knochenmetabolismus, gibt es eine Vielfalt an verschiedenen Risikofaktoren. Folgende Tabelle fasst die Risikofaktoren zusammen, die bei der Diagnose erfragt und mit in Betracht gezogen werden sollten.

Tabelle 1.4: Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose *(modifiziert nach Renz-Polster2006)*

Genetisch:

- weibliches Geschlecht
- weiße oder asiatische Rasse
- positive Familienanamnese
- zierlicher Habitus und niedriger Body Mass Index (BMI)
- Lebensalter

Lebensstil:

- Bewegungsarmut (oder auch Leistungssport mit resultierender Amenorrhö)
- kalziumarme Ernährung
- Alkohol
- Rauchen

Vorgeschichte:

- späte Menarche
- frühe Menopause
- Nulliparität (Hat nie gestillt)
- Milchunverträglichkeit

1.1.8 Diagnostisches Vorgehen

Die Osteoporose ist eine unterdiagnostizierte und untertherapierte Krankheit mit kostenintensiven und schwerwiegenden Folgen, besonders durch osteoporotisch bedingte Frakturen (Siris et al. 2001; Schnabel et al. 2005; Häussler et al. 2007). Deswegen begann in Deutschland 2000 der Dachverband der Deutschsprachigen

Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften (DVO) mit der Erstellung von Leitlinien (S3) zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie der Osteoporose. Diese wurden 2003 veröffentlicht und 2006 und 2009 überarbeitet. Sie sollen helfen eine adäquate Diagnose und Therapieentscheidung zu geben (Peters, Bode 2006; Fassbender 2006; Schnabel et al. 2005; DVO 2009). Laut DVO wird eine Indikation zur weiteren Abklärung bei folgenden Faktoren gesehen (DVO 2003):

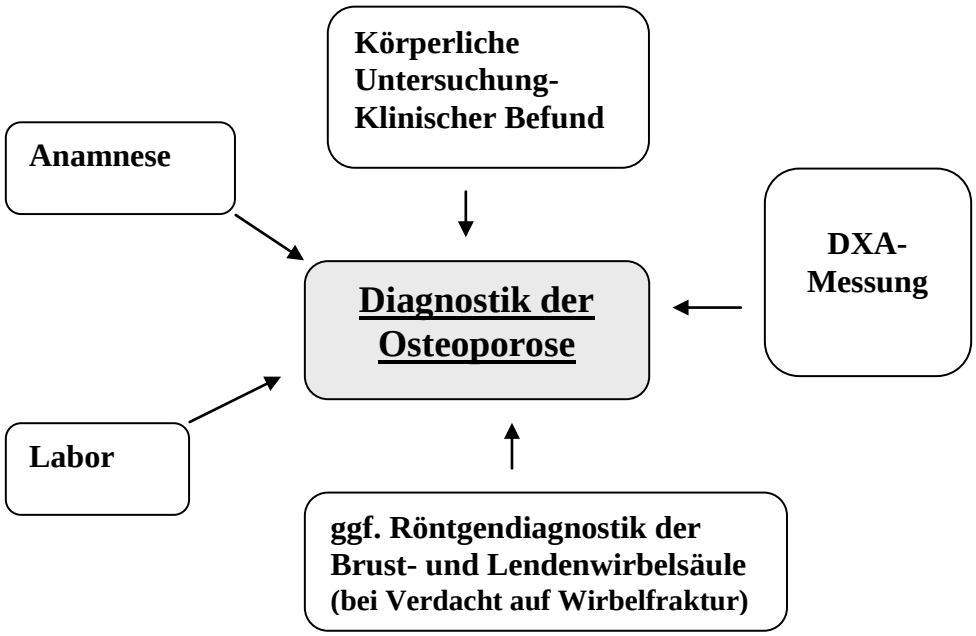
- Periphere Frakturen nach nicht adäquatem Trauma nach der Menopause,
- Radiologisch gesicherte osteoporotische Wirbelkörperfraktur(en),
- BMI <20 oder ungewollte Gewichtsabnahme um mehr als 10% in letzter Zeit,
- Hohes Sturzrisiko,
- Hohes Risiko einer sekundären Osteoporose.

Seit der überarbeiteten Fassung von 2006 empfiehlt die DVO zusätzlich eine Diagnostik bei einem mittleren hüftfrakturäquivalenten 10-Jahres-Risiko von mehr als 20%. Dies ist gegeben bei Patienten(innen) zwischen 70 und 75 Jahren und dem Vorliegen eines der folgenden Risikofaktoren:

- Osteoporotische Fraktur der Eltern in der Anamnese,
- Nikotinkonsum, oder
- Immobilität (DVO 2006; Peters, Bode 2006).

Im Vergleich zu den alten DVO Leitlinien 2006, sind insbesondere die Abschätzung des Risikos in den nächsten 10 Jahren eine Fraktur zu erleiden und die darauf aufbauenden Empfehlungen der Diagnostik und Therapie noch präziser geworden. So enthält die neue Leitlinie auch die wichtigsten speziellen Risiken die zu einer Osteoporose bedingten Bruchgefährdung führen z.B. Aromatasehemmertherapie nach Brustkrebs, eine Überfunktion der Nebenschilddrüse, Epilepsie, Diabetes mellitus Typ 1, rheumatoiden Arthritis usw. Des weitern empfiehlt die neue Leitlinie die Einnahme von gewissen Medikamenten die eindeutig das Risiko für Knochenbrüche erhöhen, z.B. Glitazone und langjährige Protonenpummenhemmer gabe, kritisch zu prüfen (DVO 2009).

Abbildung 1.2: Osteoporose Diagnostik *(modifiziert nach DVO-Leitlinie 2006)*



1.1.8.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Anamnese und körperliche Untersuchung bilden eine kostengünstige und wichtige Grundlage für die Diagnostik der Osteoporose und die Einschätzung des Frakturrisikos. Gezielt gefragt werden sollte nach Risikofaktoren (s.o.), Schmerzen, Stürzen und funktionellen Einschränkungen, Frakturen, Erkrankungen mit Einfluss auf das Skelettsystem und Medikamenten. Dabei ist besonders zu fragen nach Medikamenten die das Sturzrisiko erhöhen. Um das Sturzrisiko adäquat einzuschätzen empfiehlt die DVO den *timed-up-and-go* oder den *chair-rising-test* (DVO 2009). Zu den osteoporosetypischen Frakturen werden folgende Frakturen gezählt: Wirbelkörper, proximaler Femur, Handgelenk, proximaler Humerus, Becken und Rippenfraktur. Insbesondere bei Wirbelkörperfrakturen besteht ein Risiko für eine weitere osteoporotische Fraktur (Kanis et al. 2004; Sambrook, Cooper 2006; Peters, Bode 2006; Bartl 2008). Dabei ist anzumerken, dass unabhängig von anderen Risikofaktoren mit jeder Lebensdekade das Frakturrisiko etwa verdoppelt wird (Kanis et al. 2005; Ziller et al. 2007). Bis zu 50% der Wirbelkörperfrakturen sind asymptomatisch, daher ist bei der körperlichen Untersuchung besonders auf die Haltung und auf die folgenden klinischen Befunde zu achten:

- Körpergrößenverlust von mehr als 3-4 cm,

- Rundrücken mit Brustkyphose und Lendenlordose mit Vorwölbung des Abdomens,
- typische Hautfalten am Rücken (sogenanntesTannenbaumphänomen),
- verringerter Rippen-Becken-Abstand,
- vergrößerung des Finger-Boden-Abstandes, und/oder
- klopf- und druckschmerzhafte Wirbelsäule (Peters, Bode 2006).

1.1.8.2 Labor

Die DVO empfiehlt zur Ergänzung der Diagnostik und Differenzierung der primären von der sekundären Form der Osteoporose eine Reihe von Laboruntersuchungen, wobei bei der primären Osteoporose die Basislaborparameter normal sein sollten.

Tabelle 1.5: Laboruntersuchungen *(modifiziert nach Peters, Bode 2006)*

DVO Basislabor (2006)	**Zusatz Labor bei Klinischem Verdacht**
- Blutbild - BSG/ CRP - Serum Kalzium - Serum Phosphat - Eiweiß-Immunelektrophorese - Kreatinin - Alkalische Phosphatase - Gamma-GT - TSH	- Testosteron - FSH - Estradiol - Vitamin D - Knochenumsatzparameter

Zusätzlich, jedoch für den Einsatz im Praxisalltag noch nicht ausreichend standardisiert und evaluiert, gibt es so genannte Knochenmarker (DVO 2009). Diese geben Hinweise über die Aktivität des Knochenmetabolismus und werden aus dem Serum oder Urin nachgewiesen.

Tabelle 1.6: Knochenumsatzparameter *(modifiziert nach Pfeilschifter et al. 2002)*

Knochenaufbau -Marker
* **Alkalische Gesamtphosphatase** *(bei Gesunden zu 50% aus Knochen und zu 50% aus der Leber)*
* **Knochenspezifische alkalische Phosphatase** *(knochenspezifisch, jedoch immer noch circa 15-20% Kreuzreaktivität)*
* **Osteocalcin** *(osteoblastäres Produkt, dass im Serum sehr schnell degradiert in verschiedene Fragmente; je nachdem welches Fragment der Assay nachweist ist dieser sehr unterschiedlich und schlecht mit anderen Assays vergleichbar)*
* **Carboxyterminales Typ I Kollagen -Propeptid**
* **Aminoterminaled Typ I Kollagen -Propeptid**

Knochenabbau -Marker
* **Hydroxyprolin** *(geringe Spezifität, da in allen Kollagenen- heute selten benutzt)*
* **Pyridinolin**
* **Deoxpyridinolin**
* **Carbosyterminales quervernetztes Typ I Kollagen Telopeptid**
* **Aminoterminales quervernetztezs Typ I Kollagen Telopeptid**
* **Tartratresistente Saure Phosphatase Telopeptid**
* **Bone Sialoprotein**

1.1.8.3 Duale Röntgen Absorptiometrie (DXA) - Knochendichtemessung

Die Erniedrigung der Knochendichte ist ein starker Risikofaktor für osteoporotische Knochenbrüche und liefert bedeutende Informationen zur Bewertung des Frakturrisikos (Miller et al. 2002; Hassa et al. 2005; Bouxsein, Delmas 2008). Die Knochendichte, ist neben der Knochenstuktur und -achitektur, verantwortlich für 60-70% der Knochenstärke (Havill et al. 2007). Als Grundlage der WHO-Definition der Osteoporose, von den DVO-Leitlinien empfohlen und in zahlreichen Diagnostik- und Therapiestudien belegt, ist die DXA- Messmethode zur Zeit der Goldstandard für die

Knochendichtemessung in der Osteoporosediagnostik. Entwickelt hat sich die DXA aus der Doppel-Photonen-Energie-Absorptiometrie (DPA). Sie ist ein planares Messverfahren, bei dem der dreidimensionale Knochen zweidimensional abgebildet wird. Verwendet werden Röntgenstrahlen zweier Energiemaxima, die unterschiedlich durch Knochen und Weichteilgewebe abgeschwächt werden und damit eine Bestimmung des Mineralgehalts, besonders des Hydroxyl-Apatit, erlauben. Die Knochendichteergebnisse werden als Flächendichte in **g/cm²** angeben, wobei dies nicht der physikalischen Dichte (ρ = Masse pro Volumen) entspricht, sondern der Masse kalziumhaltiger Kristalle pro Volumen Materie (Kann 2001; Pfeilschifter, Kann 2002). Gemessen wird an der Lendenwirbelsäule, dem Schenkelhals, dem Ganzkörper oder auch an Spezialregionen, wobei durch die kurze Messzeit die Strahlenbelastung nur bei 0,5-30 µSv liegt (Ziller et al. 2007). Im Vergleich zu einer Referenzpopulation wird dann der Messwert zusätzlich auch in Standardabweichungen angegeben. Die Gegenüberstellung mit einer geschlechtsangeglichenen Norm 30-Jähriger in Standardabweichungen ergibt den so genannten **T-Score**, während der Vergleich mit einer geschlechtsangeglichenen Altersnorm den so genannten **Z-Score** ergibt. Je nach höhe des gemessenen T-Scores soll eine erneute Messung bei T-Scores <-0,5 nach einem Jahre und bei T-Scores zwischen 0 bis -0,5 nach drei Jahren erfolgen (Abrahamsen et al. 2002).

Die Vorteile der DXA liegen in einer genauen und präzisen Messung (Richtigkeit 2-6%, Präzision 1-3%), der internationalen Standardisierungsfähigkeit durch Phantome sowie einer kurzen Scan-Zeit und einer guten räumlichen Auflösung mit sicherer Abgrenzung der Wirbelkörper.

Als Nachteile gelten die hohen Anschaffungskosten der Geräte sowie deren Größe, Immobilität und die Verwendung von Röntgenstrahlen. Hinzu kommt noch die Planarität des Messverfahrens, das keine physikalische Dichte, sondern einen Integralwert zwischen kortikalem und spongiösem Knochen misst. Außerdem kann die Messung an der Wirbelsäule durch eine Fraktur, eine Aortenverkalkung oder eine degenerative Veränderung besonders bei älteren Menschen ab dem 65. Lebensjahr zu fälschlich hohen Ergebnissen führen. Auch die Messung am Schenkelhals ist durch den so genannten “Fettfehler“, der zu geringerer Präzision führt, beeinflusst (Kanis et al. 2000; Hadji 2003; Bartl 2008). Dennoch stellt die DXA Diagnostik eine gute und in

einer Vielzahl von Studien belegte Methode zur Frakturvorhersage dar und ist zur Zeit der Goldstandard für die Diagnosestellung einer Osteoporose.

Neben der DXA gibt es noch eine Anzahl weiterer unterschiedlicher osteodensitometrischer Messmethoden zur Knochendichtemessung, die unterschiedlich gut validiert sind. Weitere Verfahren sind: Einzel-Röntgen-Energie-Absorptiometrie (SXA), Einzel-Photonen-Energie-Absorptiometrie (SPA), Dual-Röntgen-Radiogrammetrie (DXR), Quantitative Computertomographie (QCT) und periphere quantitative Computertomographie (pQCT) (Pfeilschifter, Kann 2002; Bartl 2008). Die QCT ergibt im Gegensatz zu dem planaren Verfahren der DXA eine volumetrische Knochendichte in g/cm³. Sie dient allerdings hauptsächlich zu Forschungszwecken, da sie eine geringere Genauigkeit und Reproduzierbarkeit aufweist und zusätzlich auch noch eine relativ hohe Strahlenbelastung (100-300 mRem) verursacht (Lippuner 2007; Bartl 2008).

1.1.8.4 Konventionelle Röntgendiagnostik

Radiologisch werden Zeichen einer Osteoporose erst ab einem Knochenmassenverlust von 30-40% sichtbar. Es zeigt sich eine Rarefizierung der querverlaufenden Trabekel mit daraus resultierender Längsstreifung und einer Transparenzerhöhung der Wirbelkörper mit Entstehung einer Rahmenstruktur (Peters, Bode 2006; Bartl 2008). Das Röntgen der LWS und BWS ist nach den DVO-Leitlinien nur bei klinischem Verdacht auf Wirbelkörperfrakturen und zur Differentialdiagnose und Abgrenzung gegenüber entzündlichen, degenerativen oder Krankheiten maligner Natur bei Rückenschmerzen indiziert (DVO 2009). Ein Körpergrößenverlust von mehr als sechs Zentimeter zur Passgröße oder um mehr als zwei Zentimeter bei Verlaufsuntersuchungen innerhalb eines Jahres sind beispielsweise Risikofaktoren, die eine Röntgenaufnahme indizieren (Ziller 2007). Von einer Wirbelkörperfraktur kann ausgegangen werden bei einer Höhenabnahme von mehr als vier Millimeter pro Wirbel, oder 20% der Vorder-, Mittel-, oder Hinterkante im Vergleich zur normalen Wirbelhöhe, sofern diese nicht auf andere feststellbare Gründe zurückzuführen sind. (DVO 2009). Besonders typisch für die postmenopausale Osteoporose ist eine Fraktur im Bereich zwischen Th7-L1 (Renz-Polster et al. 2006). Diese führt zwar häufig zu akuten, bewegungsabhängigen Schmerzen, aber es sind auch klinisch stumme Frakturen möglich.

Weitere Verfahren zur Diagnostik der Osteoporose

1.1.8.5 Quantitative Ultrasonometrie (QUS)

Die QUS ist eine röntgenstrahlfreie Messmethode, die seit Mitte der 80er Jahre unterschiedliche Anteile der Knochenqualität misst (Bsp. Architektur, Stuktur), die zum Teil auch unabhängig von der Knochenmasse die Bruchfestigkeit des Knochens beeinflussen (Nicholson et al. 2001; Marín et al. 2006). Hierzu wird Ultraschall verschiedener Wellenlängen (zwischen 0,25-1,25 MHz) eingesetzt (Hadji 2003). Gemessen werden die Ultraschall-Leitungsgeschwindigkeit = "speed of sound" (SOS) und/oder die Breitband-Ultraschall-Abschwächung = "broadband ultrasound attenuation (BUA), beziehungsweise eine Kombination aus beiden = "stiffness index" (SI), "ultrasound bone profile score" (UBPS), "ultrasound bone profile index" (UBPI), und "quantitative ultrasound index" (QUI) (Hadji et al. 1999; Marín et al. 2006). Es handelt sich um transmittive Schallverfahren, wobei auf der einen Seite des Knochens die Schallquelle und auf der anderen Seite der Schallempfänger sich befindet (Kann 2001; Pfeilschifter, Kann 2002; Trimpou et al. 2009). In den letzen Jahren haben sich in großen Querschnitt- sowie prospektiven Studien besonders Geräte für Messungen am Os calcaneus und an den Phalangen bewährt, hingegen nicht am Radius und an der Tibia (Christoforidis et al. 2009). Als Kopellungsmedium zwischen Ultraschall und dem Knochen verwenden die meisten Geräte entweder Wasser einer konstanten Temperatur (37° Celsius) oder ein Gel (Hadji 2003; Trimpou et al. 2009). Insbesondere das Os Calcaneus wird als Messlokalisation verwendet, da es ein gewichtstragender Knochen ist und mit einem >90% trabekulären Knochenanteil einen ähnlichen und vergleichbare Knochendichte wie die Wirbelsäule hat. Zudem ist das Os Calcaneus leicht zugänglich und zuvor im Rahmen radiologischer Knochendichteverfahren als gute Messlokalisation zur Frakturvorhersage validiert worden. Es wurde in QUS und DXA vergleichenden Studien (EPIDOS- *Hans et al. 1996*, SOF- *Bauer et al. 1997*, SEMOF- *Baueret al. 1997*) gezeigt, dass einige, aber nicht alle Gerätetypen eine genauso gute, individuelle Frakturvorhersage wie die DXA ermöglichen (Frost et al. 2001; Hartl et al. 2002; Krieg et al. 2003; Glüer et al. 2004; Krieg et al. 2006; Marín et al. 2006; Ziller et al. 2007). Vorzüge der QUS sind eine breite Akzeptanz in der Bevölkerung, die daraus resultiert, dass keine Röntgenstrahlen verwendet werden. Weitere Vorzüge sind die Genauigkeit der Messung, die für einige QUS Geräte im Bereich der konventionellen Techniken liegt, der kurze Zeitaufwand,

der für die Messung benötigt wird, die geringeren Anschaffungskosten und der flexible Einsatz im ambulanten Bereich. Nachteile sind die momentan noch geringe Erfahrung in Bezug auf das Therapiemonitoring, die schwierige Standardisierbarkeit sowie das nicht Vorhandensein von internationalen Phantomen (Hadji 2003; Glüer et al. 2004; Marín et al. 2006; Ziller et al. 2007; Bartl 2008).

1.1.8.6 Knochenhistologie

Die transiliakale Knochenbiopsie stellt zwar die definitive Diagnose, ist aber nur selten notwendig (Renz-Polster 2006). Besonders bei sekundären Formen einer Osteoporose gestattet sie über die Klinik- und Laboruntersuchungen hinaus die Diagnose (z.B. Mastozytose, asekretorisches multiples Myelom) und die Auskunft von Mineralisationsströrungen bei unentkalkten Biopsien (DVO 2009).

1.1.9 Prävention und Therapie der Osteoporose

Die beste Therapie der Osteoporose ist ihre Prävention durch die Reduktion der Risikofaktoren. Das Ziel von Therapie und Prävention ist die Vermeidung osteoporosebedingter Frakturen und dadurch der Übergang in ein manifestes Stadium (Renz-Polster 2006).

1.1.9.1 Prävention

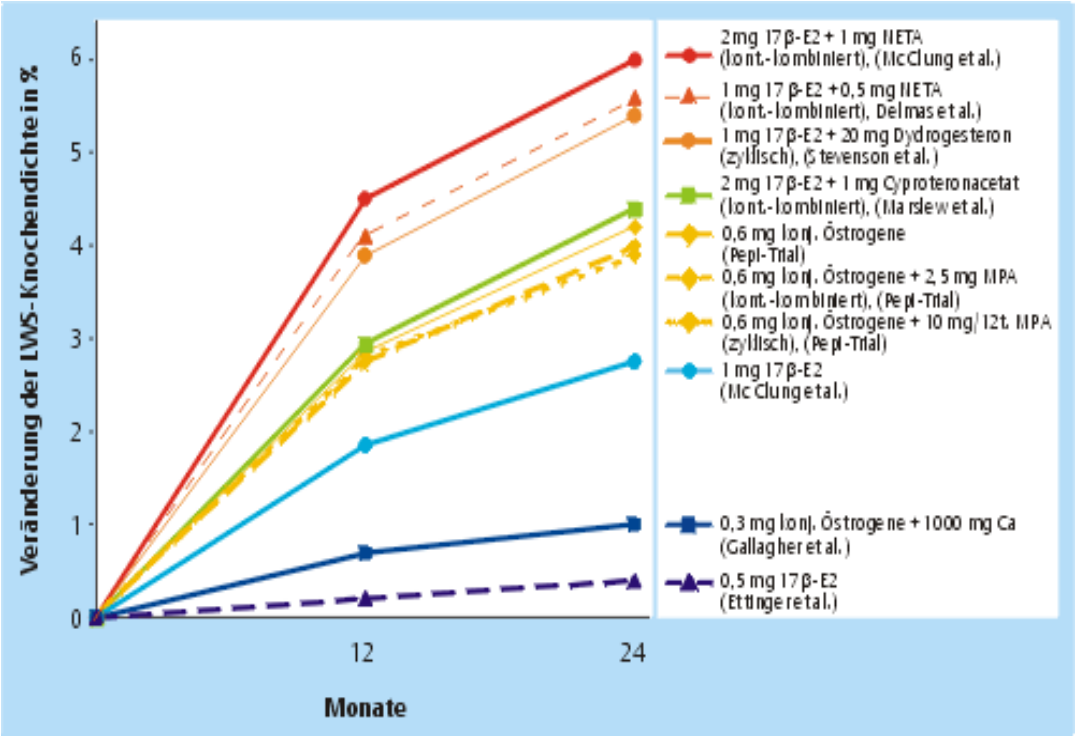
1.1.9.1.1 Primärprävention

Die Primärprävention setzt vor Beginn der Krankheit ein und umfasst alle Maßnahmen, die Risikofaktoren verringern und dadurch die Krankheit verhindern sollen. Vorbeugende Maßnahmen sollten bereits in der Kindheit, Pubertät und frühem erwachsenen Alter anfangen, da ein wesentliches Ziel der Primärprävention der Osteoporose die Optimierung der Peak Bone Mass ist (Hassa et al. 2005). Bei der Primärprävention spielen ausreichende Bewegung, kalziumreiche Ernährung, adäquate Vitamine, insbesondere Vitamin D -Versorgung, und bei peri- und postmenopausalen Frauen die HT neben der Ausschaltung von vermeidbaren Risikofaktoren eine wichtige Rolle (Rosen 2005; Renz-Polster 2006; Bartl 2008).

Die Möglichkeit der Osteoporoseprävention durch eine HT ist seit den 80er Jahren bekannt. Es ist in Beobachtungsstudien gezeigt worden, dass die Knochendichte um 2-5% zunimmt und dass die Wirbelsäulenfraktur etwa um 33%-50% und die Schenkelhalsfraktur um etwa 25-30% gesenkt wird (Torgerson, Bell-Syer 2001; Manson, Martin 2001). Dabei gibt es ein kleines Patientinnenkollektiv, das bei einer niedrig dosierten HT nicht mit einer Knochendichtezunahme reagiert (HOPE, PEPI, OSTPRE- Substudie und die Studie von Delmas und Kollegen), sondern zum Beispiel in der HOPE Studie weiterhin >2% der Knochendichte in der DXA Wirbelsäulen Messung verliert. Die Prozentzahl liegt in der HOPE Studie zwischen 4,5-15,6% nach zwei jähriger Behandlung und entspricht im Vergleich dem "Therapieversagen" anderer resoptionsmindernden Präparaten, z.B. Alendronate (Delmas et al. 2000; Komulainen et al. 2000; Lindsay et al. 2005). Gründe für dieses nicht Ansprechen können z.B. niedriges Körpergewicht und Nikotin Konsum sein (Komulainen et al. 2000). Des Weiteren wurde in der PERF- Studie beobachtet, das auch eine kurze HT Anwendung von 2-3 Jahren auch noch nach Jahren einen positiven Effekt auf das Skelett ausübt (Bagger et al. 2004). Dieser Effekt resultiert daraus, dass während der HT Anwendung der Knochendichteverlust gebremst wird und so eine höhere Ausgangsdichte bis zum Absetzen der Therapie erreicht wird (Greenspan et al. 2002). Beim Absetzen der Therapie setzt der Knochendichteverlust wohl nicht beschleunigt wie früher von zum Beispiel Tremollieres et al. und Greenpan et al. beobachtet, sondern wie unter anderem auch in der PEPI- Studie belegt, wieder im physiologischen Bereich ein (Termollieres et al. 2000; Greenspan et al. 2002; Bagger et al. 2004).

In Bezug auf die Dosis-Wirkung-Beziehung unterschiedlicher HT wird meistens eine Korrelation zwischen der Höhe der Dosis und der Höhe der Knochendichte beobachtet. Allerdings fuhren auch geringe Dosen bereits zu einem positiven Effekt auf die Knochendichte (Wells et al. 2002; Hadji et al. 2002; Lindsay et al. 2002; Stevenson 2006; Bouxsein, Delmas 2008). Besonders wenn diese geringen HT Dosen mit Kalzium und/oder 1α-OH-Vitamin D_3 kombiniert werden (Mizunuma et al. 2006).

Abbildung 1.3: Dosis-Wirkung-Beziehung unterschiedlicher HT auf die Knochendichte *(Hadji et al. 2002)*



Mit der **Women's Health Initiative Studie** (September 1993-Juli 2002) wurde eine große plazebokontrollierte, randomisierte, klinische Doppelblindstudie durchgeführt. Sie hat belegt, dass die HT in der Primärprävention zu einer Reduktion von Frakturen führt. Sie widerlegt wohl auch die Ergebnisse der Heart-And-Estrogen/Progestin-Replacement-Study (HERS), der zufolge bei postmenopausalen Frauen mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen keine Rikikoreduktion der Frakturrate beobachtet wurde (Cauley et al. 2003; DVO 2009). In der Estrogen-Gestagen-Gruppe der WHI Studie erhöhte sich die Knochendichte der Hüfte um 1,7% im ersten Jahr und um 3,7% nach drei Jahren HT im Vergleich zu 0,14% Erhöhung nach drei Jahren in der Placebogruppe. Des Weiteren senkte sich in der WHI Studie die Gesamtfrakturrate um 24%, während sowohl die Oberschenkelhals- und die Lendenwirbelsäule-Frakturrate sogar um 34% gesenkt wurden (Writing Group for the Women's Health Initiative Ivestigators 2002; Cauley et al. 2003). Bei Frauen mit einem erhöhten Frakturrisiko (BMI < 25) wurde sogar eine Risikoreduktion von 49% für Schenkelhals- und 51% für Wirbelsäulenfrakturen beobachtet. Allerdings hatten die Frauen in der WHI Studie insgesamt ein niedrigeres Frakturrisiko aufgrund ihres hohen BMI und ihres relativ niedrigen Alters zwischen 50-79 Jahre (Cauley et al. 2003; Hadji 2006). Anderseits

wurde das Durchschnittsalter von 63 Jahren als zu hoch kritisiert, sowie auch die vorbestehenden kardiovaskulären Risiken, und es kann sogar angenommen werden, dass der Nutzen der HT bei der WHI Studie noch größer gewesen wäre, wenn eine altersadäquate Normalpopulation von menopausalen Frauen untersucht worden wäre (Torgersen, Bell-Syer 2001; Zahradnik 2006). Allerdings fand sich in der WHI-Auswertung nach Alter und Jahren seit der Menopause keine Evidenz hierfür (Cauley et al. 2003). Die Estrogen-Gestagen-Gruppe der WHI Studie (mit 16.608 Studienteilnehmerinnen) wurde nach einem Durchschnitt von 5,6 Jahren abgebrochen, weil die Teilnehmerinnen signifikant häufiger an Brustkrebs erkrankten. Die Estrogen-Gruppe der WHI Studie (mit 10.739 Studien Teilnehmerinnen) wurde nach 6,8 Jahren abgebrochen, da nach Einschätzung des Sponsors (National Institute of Health), allerdings nicht der Studiengruppe (Steering Committee), kein weiterer Erkenntnisgewinn zu erwarten war. Insgesamt unterschied sich die Mortalität nicht signifikant zwischen der Verum- und Plazebo-Gruppe (The WHI Steering Committee 2004; Lukes 2008; Heiss et al. 2008).

Tabelle 1.7: Vor- und Nachteile einer HT in der WHI Studie: Ereignisse pro Jahr pro 10 000 Frauen *(R. Bartl 2008)*

WHI-Studie	**Ohne HT (Placebo)**	**Mit HT (Prembro)**
Vorteile		
Kolorektale Karzinome	**16**	**10**
Frakturen insgesamt	**19,1**	**14,7**
Oberschenkelhalsfrakturen	**15**	**10**
Nachteile		
Brustkrebs	**30**	**38**
Schlaganfall	**21**	**29**
Herzinfarkt	**23**	**30**
Thrombosen	**16**	**34**

Weitere Erkenntnisse in Bezug auf die HT und ihre Auswirkungen wurden von der **Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM)**, einer Studie, die in 14 verschiedenen Länder durchgeführt werden sollte 2012 erwartet (Manson et Martin 2001; Wells et al. 2002). Allerdings wurde diese Studie nach Veröffentlichung der WHI Ergebnisse aufgrund von Rekrutierungsproblemen im Oktober 2002 abgebrochen (Mueck 2006).

Eine HT kann nach der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) nicht generell empfohlen werden. Nach dem Konsensus im Februar 2003 der EMA stellt die HT aufgrund der Nebenwirkungen (s.o.) keine Form der Primärprävention oder First-Line Therapie der Osteoporose dar (EMA 2003). Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ordnete am 12. Mai 2004 wichtige Änderungen in Bezug auf die HT und Osteoporose an (BfArM 2004). Nach den S3-Leitlinien der DVO zur postmenopausalen Osteoporose ist eine HT zur primären Prävention als Osteoporoseprophylaxe nur unter Ausschöpfung der Alternativen, die es in der Realität nach jetziger Datenlage nach den Evidenz basierten medizinischen Kriterien jedoch nicht gibt, möglich und eine wirksame Behandlungsmaßname (Wells et al. 2002; Hadji 2006; Palacios 2008). Nach Abwägen des individuellen möglichen Risikos und Nutzens gehört die HT nach einigen Autoren immer noch zu den effektivsten und preiswertesten Primärprävention und Therapie Optionen der postmenopausalen Osteoporose (Stevenson 2006; Tarakida et al. 2008; Studd 2009). In Hinsicht der medikamentösen Kosten die für die Osteoporose ausgegeben werden beobachtete die amerikansiche Medicaid Versicherung, seit der Bekanntwerdung der WHI Ergebnisse, eine Kostenexplosion. So wurde durch die Abnahme der HT und die Zunahme der Bisphosphonat verschreibung ein Kostenanstieg um 664% pro Jahr im letzten Jahrzent registriert (Udell et al. 2006). Weitere Studien sind nötig, da die momentane Datenlage noch nicht ausreicht, um zu einem endgültigen Konsens zu kommen.

1.1.9.1.2 Sekundärprävention

Bei der Sekundärprävention liegen bereits erste Krankheitszeichen vor und Ziel ist durch Früherkennungsmaßnamen und Vorsorgeuntersuchungen einen ungünstigen Verlauf der Krankheit abzuwenden. Von großer Wichtigkeit ist hier besonders die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Kranken, bei denen bereits eine Osteoporose, aber noch keine Fraktur vorliegt (Ziller 2007).

1.1.9.1.3 Tertiärprävention

Das Ziel der Tertiärprävention ist die Rehabilitation oder Rezidivprophylaxe bei bereits ausgebrochener Krankheit. Durch Nachbehandlung soll insbesondere vermeidbaren Komplikationen und Folgeschäden vorgebeugt werden. Bei der Osteoporose ist besonders die Verhütung weiterer Frakturen und die Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit und Lebensqualität bei bereits erlittenen Frakturen von Bedeutung. Bei bereits erlittener Fraktur ist das Risiko für eine weitere Fraktur um das 2-4fache gesteigert. Wird eine konsequente Therapie durchgeführt, lässt sich die Inzidenz von weiteren Frakturen allerdings um bis zu 50% verringern (Vogel et al. 2006).

1.1.9.2 Therapie

Die Behandlung der Osteoporose besteht aus drei Säulen:

I. **Basistherapie**
   Kalzium und Vitamin-D- Supplementation, Ernährung, Bewegung, eine *HT* (allerdings kann die HT nicht generell empfohlen werden aufgrund der Nebenwirkungen s.o.) sowie die weitere Reduktion von Risikofaktoren z.B. Alkohol-und Nikotinkonsum, Sturzprophylaxe usw.

II. **Positivierung der Skelettbilanz durch spezifische medikamentöse Therapie**
   Antiresorptive und Osteoanabole Substanzen

III. **Schmerzbekämpfung**
   NSAR, zentral wirksame Analgetika, Calcitonin und physikalische Therapie (Ringe 1997).

1.1.9.2.1 Basistherapie

1.1.9.2.1.1 Kalzium und Vitamin D- Supplementation

Konsistente Ergebnisse in zahlreichen Studien (Sorva et al. -1991, Chapay et al. -1992, Dawson-Hughes et al. -1997, Metaanalyse Kanis -1999, Pfeifer et al. -2000, Trivedi -2003, Larsen et al. -2004) haben gezeigt, dass eine Kombination von Calcium und Vitamin D sowohl in der Prävention als auch zur Unterstützung einer spezifischen

medikamentösen Therapie zur Senkung von osteoporotischen Frakturen führt (Scharla 2006; Rizzoli 2006; Bartl 2008). Auch dem widersprechende Studien (RECORD Trial Group- 2005, Porthouse- 2005) bei denen Kalzium und Vitamin D gegeben wurde, ohne signifikant nachweisbarer Reduktion des Frakturrisikos, konnten diese Schlussfolgerung nicht ausreichend widerlegen (Scharla 2006). Aus diesem Grund ist die Kombination von Kalzium und Vitamin D sowohl von der DVO als auch von der Therapieempfehlung der Deutschen Ärzteschaft (2003) zum Therapiestandard geworden und eine gute Ergänzung für spezifisch medikamentöse Therapien (Scharla 2006; DVO 2009). Dawson- Hughes und seine Mitarbeiter konnten sogar zeigen, dass trotz der geringen Knochenmineraldichte –Veränderung die Zahl der extravertebralen Frakturen um etwa 50% geringer waren als in der Placebogruppe. Daraus lässt sich schließen, dass Vitamin D zusätzlich auch über extraössäre Effekte wie z.B. neuromuskuläre Koordination die Frakturrate senkt (Rosen 2005; Scharla 2006). Empfohlen wird eine Kalziumeinnahme von 800-1200 mg/Tag und eine Vitatmin D-Supplementation von 600 IE/Tag bei prämenopausalen Frauen und eine Kalziumeinnahme von 1200-1500 mg / Tag und eine Vitamin D- Supplementation von mindestens 600-800 IE (15-20 ug)/ Tag bei postmenopausalen Frauen (Rosen 2005; Ziller et al. 2007).

1.1.9.2.1.2 Bewegung

Körperliche Aktivität wirkt sowohl direkt über die mechanische Belastung des Skeletts, welche zu einer Stimulation des Knochenstoffwechsels führt als auch indirekt über eine verbesserte Muskulatur. Zusätzlich fördert sie die Koordination und Muskelkraft und vermindert dadurch das Sturzrisiko (Rosen 2005; Renz-Polster 2006; Bartl 2008).

1.1.9.2.1.3 Hormontherapie

Postmenopausale Frauen, die Estrogene primär wegen vasomotorischer Beschwerden z.B. Schwitzen, Schwindel und “Hitze“ Gefühl einnehmen, brauchen normalerweise keine weitere spezifische Osteoporosetherapie. Eine HT ist zwar sehr effektiv, hat aber auch unerwünschte Nebenwirkungen und kann somit nicht generell empfohlen werden (WHI 2002; Cauley et al. 2003.) Deswegen kann außerhalb der Indikation von vasomotorischen Symptomen eine HT bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko aufgrund des individuell unterschiedlichen Nutzen-Risiko-Verhältnisses, derzeit nur ausnahmsweise zur Therapie empfohlen werden (Ziller et al. 2007).

1.1.9.2.2 Spezifische medikamentöse Therapie

Die aktuellen DVO- Leitlinien empfehlen eine spezifische medikamentöse Therapie, wenn das auf der "Grundlage der derzeit verfügbaren epidemiolgoischen Daten geschätzte 10-Jahresrisiko für Wirbelkörper- und proximale Femurfrakturen >30% beträgt und die T-Werte der DXA-Knochendichtemessung an der LWS oder am proximalen Gesamtfemur ≤ -2,0 betragen, und damit eine therapeutische Effizienz der Osteoporosetherapuetika belegt ist. Bei einer durchschnittlichen Frakursenkung von 30-40% für die Summe aus Wirbelkörper- und peripheren Frakturen entspricht dies für die empfohlene minimale Behandlungdauer von 3-5 Jahren einer Anzahl einer ‚Number needed to treat' von 15-30 Patentinnen zur Verhinderung einer Wirbelkörper- und/oder peripheren Fraktur". Des Weiteren empfiehlt die DVO eine spezifische medikamentöse Therapie „bei allen Personen nach einer osteoporotischen Wirbelkörperfraktur, bei denen der T-Wert der DXA-Knochendichtemessung an der LWS oder dem proximalen Gesamtfemut Werte < -2,0 aufweist und damit eine therapeutische Effizienz der Osteoporosetherapeutika belegt ist" (DVO 2009).

Tabelle 1.8: DVO Empfehlung zur medikamentösen Therape *(DVO 2009)*

Empfehlung für eine spezifische medikamentöse Therapie [1,2]						
ohne WK-Fraktur bei Lebensalter (Jahre)		T-Wert (nur anwendbar auf DXA-Werte)				
Frau	Mann	-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5 bis -4,0	< -4,0
50-60	60-70	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60-65	70-75	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65-70	75-80	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70-75	80-85	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
>75	>85	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
mit WK-Fraktur		Ja - Rasche Therapie wichtig, da hohes akutes Folgerisiko für WK-Frakturen!				

1.Bei Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Risikofaktoren wird eine max. um einen T-Wert höher liegende Therapieschwelle empfohlen (d.h. Therapie z.B. ab einem T-Wert von max. -2,5 statt -3,5):
A. periphere Fraktur, B. Schenkelhalsfraktur eines Elternteils, C. Nikotinkonsum, D. multiple Stürze, E. Immobilität

2. In Abhängigkeit von der klinischen Gesamtsituation ist eine um max. einen T-Wert niedriger liegende Therapieschwelle möglich (d.h. Therapie z.B. ab einem T-Wert von max. -3,5 statt -2,5)

Nach der DVO sind in Hinblick auf eine Fraktursenkung bei der postmenopausalen Frau folgende Präparate am besten belegt: Estrogen, Alendronat, Ibandronat, Risedronat, Raloxifen, Teriparatid und Strontiumranelat, da für sie eine Abnahme von Wirbelkörperfrakturen nach 3 Jahren in ähnlichem Umfang dokumentiert sind. Zusätzlich ist für Estrogene, Alendronat, Risedronat, Teriparatid und Strontiumranelat auch eine Senkung der peripheren Frakturen belegt. Beim Mann hingegen empfiehlt die DVO Alendronat; wobei in der Schweiz auch Teriparatid zur männlichen Osteoporosetherapie zugelassen ist (DVO 2009).

Antiresorptive Substanzen

1.1.9.2.2.1 Bisphosphonate

Bisphosphonate hemmen den Knochenabau und führen durch den geringeren Knochenumbau zu einer besseren Knochenarchitektur und einer verstärkten Mineralisation. Durch ihre hohe Bindungsaffinität zum Hydroxylapatit werden die Bisphosphonate auf der Knochenoberfläche in die mineralisierte Knochenmatrix eingelagert und kontinuierlich bei der Knochenresorption wieder freigesetzt. Sowohl durch einen direkten toxischen Effekt am Osteoklasten als auch durch die Beeinflussung eines intrazellularen Stoffwechselweges inhibieren sie die Knochenresorption (Rosen 2005; Vogel et al. 2006; Kurth, Müller 2006). Die Einnahmevorschriften, z.B. nüchtern 30 Minuten vor dem Frühstück mit etwa 200 ml Wasser, sind sehr streng einzuhalten, da Bisphosphonate sehr schlecht aus dem Gastrointestinaltrakt aufgenommen werden. Ingesamt werden nur ca. 1-3% resorbiert, und von diesem wird nur etwa 40- 50% in die Knochmatrix eingelagert und der Rest wieder mit dem Urin ausgeschieden (Cremers 2005). Die häufigsten unerwünschte Nebenwirkung sind gastrointestinale Beschwerden (Lippuner 2007). Für alle Bisphosphonate: Alendronat, Risedronat, Ibrandronat und Zoledronat konnte in randomisierten klinischen Studien (*Cummings et al.- 1998, Harris et al.- 1999, Adami et al.-2004, Miller et al.- 2005, Delmas et al.- 2006*) eine signifikante Reduktion von Wirbelkörperfrakturen bei postmenopausalen Frauen mit einer verminderten Knochendichte und mit oder ohne prävalente Fraktur von etwa 50% dokumentiert werden (Rosen 2005; Ziller et al. 2007). Sie gehören nach dem jetzigen Stand der Daten mit zur ersten Wahl der Behandlungs-Optionen der Osteoporose (Lippuner 2007).

Tabelle 1.9: Bisphosphonate in der postmenopausalen Osteoporosetherapie *(modifiziert nach Rosen 2005; Bartl 2008*)

Alendronat * 10 mg oral/ pro Tag * 70 mg oral/ pro Woche
Risedronat * 5 mg oral/ pro Tag * 35 mg oral/ pro Woche
Ibandronat * 2,5 mg oral/ pro Tag * 3 mg intravenös alle drei Monate * 100 mg oral/ pro Monat
Zolendronat (Aclasta®) * 5mg intravenös/ pro Jahr

1.1.9.2.2.2 Selektiver Estrogenrezeptor- Modulator (SERM)

SERMs z.B. Raloxifen wirken Estrogenagonistisch auf den Knochenstoffwechel, indem sie die Osteoklasten und damit den Knochenabbau hemmen. Es konnte gezeigt werden, dass durch ihre Anwendung das Risiko für vertebrale Frakturen um etwa 40% gesenkt werden konnte, jedoch hatten sie keinen Effekt auf extravertebrale Frakturen (Rosen 2005). In der Raloxifen Use for the Heart (= RUTH)-Studie kam es zu einer vertebralen Fraktur Reduktion von 35% (Barrett-Connor et al. 2006). In der Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (= MORE)-Studie kam es sogar zu einer Senkung der vertebralen Frakturrate um 68% im ersten Jahr, wobei nach drei Jahren das Risiko für Frauen ohne vorhergehende Fraktur um 55% gesenkt wurde und bei multiplen Frakturen um 93% (Hadji, Ziller 2006; Vogel et al. 2006). Zusätzlich wirken die SERM leicht Estrogenantagonistisch auf Brust und Gebärmutter. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Langzeitanwendung von Raloxifen das Brustkrebsrisiko signifikant gesenkt wurde. Allerdings kommt es auch zu einer leicht erhöhten Rate von Hitzewallungen, Wadenkrämfen und einer erhöhten Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen

(Rosen 2005; Vogel et al. 2006; Hadji, Ziller 2006; Barrett-Connor et al. 2006; Lippuner 2007; Ziller et al. 2007).

Osteoanabol

1.1.9.2.2.3 Parathormon-Analoga (Teriparatid)

Mit Teriparatid (1-34) steht zum ersten Mal eine osteoanabole Substanz zur Verfügung mit einer in einer randomisierten placebokontrollierten Studie belegten fraktursenkenden Wirkung (Niedhart 2006). Während im Rahmen eines Hyperparathyreoidismus die ständig erhöhten Spiegel von Parathormon die Osteoklasten und den Knochenabbau fördern, wirkt das intermittierend subkutan gegebene Teriparatid in der Therapie osteoanabol. Teriparatid aktiviert die Osteoblasten zur Neubildung von histologisch normalem trabekulärem Knochengewebe. Unter Therapie mit 20ug/täglich für ca. 21 Monate konnte die Wirbelkörper-Frakturrate bei 65% der Patienten gesenkt werden. Das Risiko für extravertebrale Frakturen sank um 53% und das Risiko für mittelschwere bis schwere Frakturen sogar um 90% (Ziller et al. 2007). Zusätzlich zeigten Biopsiestudien eine eindeutige Verbesserung der Mikorarchitektur (Vogel et al. 2006). Aus Kostengründen ist Teriparartid allerdings hauptsächlich beschränkt auf Patienten/innen mit manifester Osteoporose mit bereits bestehenden Frakturen, die auf andere Therapien nicht anspricht (Rosen 2005; Lippuner 2007).

1.1.9.2.2.4 Strontiumranelat

Strontiumranelat besteht aus einem Molekül Ranelicsäure und zwei Atomen Strontium. Strontium ist aus chemischer Sicht eng mit Calcium verwandt, da beide zu der zweiten Hauptgruppe des Periodensystems (Erdalkalimetalle) gehören. Allerdings besitzt Strontium einen größeren Atomradius und höheres Atomgewicht. Dies ist von Bedeutung, da Strontium dadurch eine höhere Röntgenstrahlabsorption hat. Im Vergleich zu Kalzium führt dies bei Strontium zu höheren DXA-Messwerten und so zu einer technischen Überschätzung der Knochenmineraldichte (Deuß 2006). Wie Kalzium hat Strontium eine hohe Affinität zum Knochengewebe. Es wirkt wie dieses dosisabhängig über den klassischen G-Protein-gekoppelten *kation sensing*-Rezeptor und führt so zu einer Aktivierung intrazellulärer Stoffwechselprozesse. In vitro wirkt es osteoanabol über eine Förderung der Proliferation von Osteoprogenitorzellen und erhöht die Kollagensynthese osteoblastärer Zellen (Deuß 2006; Bartl 2008). Parallel dazu

werden in vitro Osteoklasten in ihrer Differenzierung und Funktion durch Strontium gehemmt. In vivo Studien bei gesunden Affen zeigten unter Strontiumranelat am Unterkieferknochen eine Steigerung der Osteoblastenoberfläche und Reduktion der Osteoklastenoberfläche (Deuß 2006). Bei Ratten wurde eine Verbesserung der biomechanischen Eigenschaften des Knochens an Humerusdiaphyse, Femurschaft und Wirbelkörper nachgewiesen. Insbesondere ließ sich eine Zunahme des trabekulären Volumens, der Trabekeldicke und der Anzahl der Trabekel dokumentieren. Zusätzlich ist durch zwei randomisierten, kontrollierte klinische Studien die fraktursenkende Wirkung von Strontium Ranelat belegt. Sowohl in der Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention (= SOTI) Studie wie auch in der Treatment of Peripheral Osteoporosis (= TROPOS) Studie wurden postmenopausalen Frauen mit einer manifesten Osteoporose über drei Jahre oral 2 g Strontiumranelat pro Tag gegeben. In der SOTI-Studie, bei der das Durchschnittsalter 70 Jahre betrug, beobachtete man eine 41%ig Senkung des vertebralen Frakturrisikos im Vergleich zur Plazebogruppe. In Gegenüberstellung dazu war bei der TROPOS-Studie, wo das Durchschnittsalter 77 Jahre betrug, das Ziel eine Reduktion nicht-vertebraler Frakturen. Auch hier fand sich insgesamt eine Reduktion von 16% der nicht-vertebralen Frakturen gegenüber der Plazebogruppe, wobei jedoch die Reduktion der Hüftfrakturen nicht signifikant war (Ziller et al. 2007)). Insgesamt hatte das Präparat wenig Nebenwirkungen und war gut verträglich.

1.1.9.2.2.5 Weitere Medikamente und mögliche Perspektiven der Osteoporosetherapie

Außer den bereits beschriebenen Therapien gibt es noch weitere Medikamente, die zur Osteoporosetherapie zugelassen sind, deren Wirkung entsprechend der Evidenzanforderung jedoch momentan mit einem niedrigeren Evidenzgrad von der DVO belegt sind. Hierzu gehören: Alfacalcidol, Calcitonin, Etidronat, Fluoride und Nandrolon Decanoat (DVO 2009).

Die Entdeckung des osteoklastären Zytokinsystems: RANK-Rezeptors, seines Ligand RANKL und des Rezeptorantagonisten Osteoprotegerin führten zu einem neuen Verständnis des Knochenstoffwechsels und zu möglichen neuen Perspektiven in der Osteoporosetherapie. Aus dieser neuen Konzeption entwickelte sich Denosumab (AMG 162), ein humaner monoklonarer Antikörper gegen RANKL. Denosumab hat gegenüber dem OPG-Fusionsprotein den Vorteil einer höheren Spezifität für RANKL

und induziert auch keine Autoantikörper. Klinische Studien haben ergeben, dass Denosumab bei postmeonpausalen Frauen mit Osteoporose zu einer schnellen und anhaltenden Suppression der biochemischen Knochenparameter und einer Erhöhung der Knochenmineraldichte führt (Rosen 2005; Vogel et al. 2006; Ziller et al. 2007). Des Weiteren konnte Cummings et al. kürzlich nachweisen das Denosumab zu einer Reduktion sowohl von Wirbelsäulen und Hüftfrakturen, sowie weitern Frakturen bei Frauen mit Osteoporose führt (Cummings et al. 2009).

1.1.9.2.3 Schmerzbekämpfung

Es ist wichtig bei Schmerzen für eine ausreichende Analgesie zu sorgen, da diese ansonsten zu Immobilät führen kann. Diese kann wiederum ihrerseits Verspannungen und Schmerzen verursachen und so zu der Entstehung eines Circulus vitiosus beitragen (Ringe 1997). Neben medikamentösen Schmerztherapien, sind mobilisierungs- und physiotherapeutische Maßnamen ebenfalls von enormer Bedeutung. Gegebenenfalls ist auch eine Orthese oder bei therapieresistenen Schmerzen bei Wirbelkörperfakturen über mehr als drei Monate eine Vertebro- beziehungsweise Kyphoplastie zu erwägen (DVO 2009).

1.2 Hormontherapie

1.2.1 Einführung

Das ganze Leben lang haben Sexualhormone eine sehr bedeutungsvolle Rolle in der Aufrechterhaltung physiologischer Prozesse im Rahmen der Fortpflanzung, des Stoffwechsels, des Herz-Kreislauf-Systems, des Knochens sowie des körperlichen und seelischen Wohlbefindens. Zwischen dem 40.-50. Lebensjahr kommt es bei den meisten Frauen durch eine Corpus-Luteum-Insuffizienz zu einer hormonellen Dysregulation mit daraus entstehenden Blutungsstörungen. Dies führt dann durch den Ausfall der Ovarialfunktion um das 50. Lebensjahr zur Menopause. Bei etwa 2/3 der Frauen kommt es aufgrund des Estrogenmangels und des reaktiven FSH-Anstieges zu Störungen im Bereich des vegetativen und zentralen Nervensystems mit vasomotorischen Folgen (z.B. Hitzewallungen, Schweißausbrüchen, Schlafstörungen, Herzrasen, allgemeinen Befindlichkeitsstörungen) und Stoffwechselveränderungen mit möglichen chronischen Folgeerkrankungen (z.B. dem langfristigen Knochendichteverlust mit der daraus resultierenden Osteoporose und dem erhöhten Frakturrisiko s.o.). Um gegen diese beeinträchtigenden Symptome durch den

Estrogenmangel anzugehen, begründet sich die Indikation zur Durchführung einer HT (AWMF 2010). Die wichtigsten Estrogene in absteigender biologischer Aktivität sind: natürliches **Estradiol** in mikronisierter Form oder als Derivat (konjugierte Estrogene, Estradiolester), **Estron** in Form des Estronsulfats, das überwiegend zu 17ß-Estradiol umgewandelt wird und **Estriol** (Rossmanith 2002). Allerdings ist die Wirksamkeit von Estriol umstritten, da es auch in hohen Dosen keinen nachgewiesenen Effekt auf klimakterische Beschwerden hat und auch keinen ausreichenden Effekt auf den Knochendichte (Hadji 2004). Da eine alleinige Estrogensubstitution auf das Endometrium mit einem erhöhten Risiko einer Hyperplasie bzw. eines Karzinoms einhergeht, muss längerfristig bei Frauen mit erhaltenem Uterus des Weiteren ein Gestagen gegeben werden. Zusätzlich zur Verbesserung der oben genannten Symptome kommt es zu einer Steigerung der Durchblutung und Rehydratisierung sowie der vermehrten Synthese von Kollagen, was eine positive Auswirkung auf die Muskeln, Gelenke und Knochen hat (Hadji 2004).

1.2.2 Therapieschemata

Generell werden vier Behandlungsformen unterschieden:

1. Monotherapie mit Estrogen oder Gestagen, wobei die Estrogen-Monotherapie = "Estrogen Therapy" (ET) nur bei hysterektomierten Frauen durchgeführt werden sollte.
2. Sequentielle zyklische Anwendung von Estrogenen mit Gestagenen. Dies bedeutet, dass 25 Tage Estrogene gegeben werden und zusätzlich Gestagene ca. Vom 13-25. Anwendungstag.
3. Kontinuierliche Estrogenanwendung mit sequentiellem Gestagenzusatz über 12-14 Tage alle ein bis drei Anwendungsmonate.
4. Kontinuierlich kombinierte Estrogen- und Gestagengabe.

In der Postmenopause hat die kontinuierlich kombinierte Estrogen-/Gestagen –Therapie, die ohne Therapiepause eingenommen wird, die größte Bedeutung, da so fast immer Blutungsfreiheit gewährleistet ist (Rossmanith 2002). Als Applikationsweg werden normal entweder Tabletten oral oder Pflaster transdermal gegeben. Vorteil der transdermalen Applikation ist eine Umgehung der primären Leberpassage ("first-pass-Metabolismus"). Zudem haben die transdermalen HT auch kaum Einfluss auf

hämostatische Faktoren und sind assoziiert mit einem geringerem Risiko von venösen thomboembolischen Ereignissen (Grady 2006).

1.2.3 Weitere Wichtige Wirkungen der HT

1.2.3.1 Vorteile/Nutzen

1.2.3.1.1 Verbesserung der vasomotorischen und klimakterischen Beschwerden

Klimakterische Beschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Schlafstörungen sind ein sehr häufiges Problem, von dem etwa 70% aller Frauen in der Menopause betroffen sind; je nach Untersuchung zwischen zwei Drittel und drei Viertel aller Frauen in den Wechseljahren. Verursacht werden die Symptome durch eine Beeinträchtigung des sympathischen Nervensystems, und vor allem des Serotonins und seinen Rezeptoren im zentralen Nevensystem. Länger anhaltende Symptome wie z. B. Schlafstörungen können die Lebensqualität einschränken und zu Reizbarkeit, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie zu Sexualstörungen führen (Ortman, König 2005; Grady 2006; Zahradnik 2006). In placebokontrollierten klinischen Studien konnte eindeutig wiederholt belegt werden, dass Estrogene sowie Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen effektiv zu einer Minderung der klimakterischen Sypmtome führen (Ortmann, König 2005). Darauf basiert auch die begründete Indikation zur Durchführung einer HT.

1.2.3.1.2 Effekt auf den Knochenstoffwechsel s.o.

1.2.3.1.3 Effekt auf das Urogenitalsystem

Die HT hat auf die atrophischen Veränderungen des Urogenitalsystems und den daraus folgenden Symptomen (Dyspareneunie, Vulvo-Vaginalbeschwerden usw.) sowie auf durch Estrogenmangel verursachte Blasenfunktionsstörungen einen positiven Effekt. Die vaginale Atrophie und die daraus resultierenden Beschwerden können sowohl durch eine systemische wie auch eine lokal angewendete Estrogengabe vermindert werden (Ortmann, König. 2005; Grady 2006). Dabei sind jedoch die lokal applizierten Estrogene in niedriger Dosierung am bedeutendsten (Hadji 2004). In Hinsicht auf die Harninkontinenz und Harnwegsinfekte ist die Datenlage in Bezug auf eine Besserung durch eine HT widersprüchlich und nicht belegt (Ortmann, König 2005).

1.2.3.1.4 Effekt auf die Inzidenz des Kolorektalen Karzinoms

Metaanalysen von Beobachtungsstudien sowie auch die WHI-Studie zeigten eine Reduktion des Risikos für kolorektale Karzinome. Diese Reduktion aber schwankte zwischen signifikanten 37% bis zu nicht signifikanten 8% (Manson, Martin 2001; Writing Group for the WHI Investigators 2002; Ortmann, König. 2005; Hickey et al. 2005). Interessanterweise entsprach die Abnahme des kolorektalen Karzinom- Risikos um 37% in der Estrogen-Gestagen Gruppe der WHI Studie etwa der gleichen Größenordnung wie die Zunahme des Mammakarzinom- Risikos (Writing Group for the WHI Investigators 2002). Allerdings wurden die kolorektalen Karzinome bei Frauen mit HT auch erst in einem späteren bereits weiter fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (Ortmann, König 2005).

1.2.3.1.5 Effekte auf das metabolische Syndrom

Das metabolische Syndrom umfasst die Trias aus: Fettstoffwechselstörung, Hypertonus und peripherer Insulinresistenz, die im Verlauf zu Diabetes Mellitus Typ II und kardiovaskulären Erkrankungen führt. Nach Neulen haben Estrogene sowohl einen positiven Effekt auf den HDL/LDL Quotienten, wie auch den Glukosehaushalt, den sie positiv regulieren. So hemmen Estrogene die hepatische Glukoneogenese und begrenzen dadurch den Insulinbedarf. Dadurch schützen sie die Inselzellen und die Funktion des Pankreas bleibt erhalten (Neulen 2006). Auch die WHI Studie registrierte einen leicht protektiven Effekt während einer Therapie mit Estrogenen (Bonds et al. 2006).

1.2.3.2 Nachteile/Risiken

1.2.3.2.1 Effekt auf die Inzidenz von Mammatumoren (Auftreten benigner und maligner Erkrankungen der Brust)

Die vielen verschiedenen Publikationen zum Risiko eines Mammakarzinoms unter HT zeigen eine ganze Bandbreite unterschiedlicher und widersprüchlicher Ergebnisse, allerdings zeigen sie insgesamt eine Erhöhung des Risikos.

Die Oxford-Reanalyse, welche die Ergebnisse der 51 wichtigsten Beobachtungsstudien mit insgesamt über 52.000 Brustkrebs-Fällen zusammenfasst, kam zu dem Ergebnis, dass eine HT über mehr als fünf Jahre das Risiko eines Mammakarzinoms um 35% erhöhte (Manson, Martin 2001; Hadji 2004). Allerdings entspräche dies im Vergleich

der Risikoerhöhung wie sie auch durch andere Lebensfaktoren verursacht wird. So erhöht jedes Jahr einer HT das Risiko in demselben Maße wie eine um ein Jahr später eingetretene Menopause (Hadji 2004). Eine unter fünf Jahre angewandte HT hingegen erhöhte das Risiko für Mammakarzinom nicht signifikant (Manson, Martin. 2001).

Auch in der **Million Women Study (MWS)** 2003**,** einer prospektiven bevölkerungsbasierten Kohortenstudie, war das Brustkrebsrisiko deutlich erhöht, sowohl für die Estrogenmonotherapie mit einem RR von 1,30 (95-Prozent-KI 1,21-1,40) wie auch besonders für die Estrogen-Gestagen-Kombinationen mit einem RR von 2,00 (95-Prozent-KI 1,88-2,12) und Tibolone mit einem RR von 1.45 (95-Prozent-KI 1.25-1.68). (Million Women Study Collaborators 2003; Hickey et al. 2005).

Nach der WHI Studie erhöht sich das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken um etwa 26% nach einer Estrogen- und Gestagentherapie über mehr als fünf Jahre. In absoluten Zahlen bedeutet dies, dass, bezogen auf 10.000 Frauen, pro Jahr acht Frauen zusätzlich an einem Mammakarzinom erkranken (Writing Group for the WHI Investigators 2002; Stute, Kiesel 2006). Außerdem wurde aufgezeigt, dass sich das Risiko bei einer Estrogenmonotherapie nicht signifikant senkt (The Women's Health Initiative Steering Committee 2004).

Die publizierten Ergebnisse der WHI Studie 2002 führten zu einem deutlichen Rückgang der HT-Verschreibung und Anwendung (Parente et al. 2007; Heiss et al. 2008). Als Bestätigung für die neue Erkenntnis beobachtete Ravadin et al. in den USA in einer epidemiologischen Studie bereits in dem darauf folgenden Jahr 2003 einen deutlichen Rückgang um 6,7% in der alters- adjustierten Brustkrebs-Inzidenz-Rate (Heiss et al. 2008). Auch in Deutschland sind ähnliche Beobachtungen in Schleswig-Holstein gemacht worden (Katalinic, Rawal 2008). Ob und in wie weit dieser Brustkrebsrückgang wirklich auf die Verminderung der HT Verschreibung zurück zuführen ist, muss in Zukunft noch weiter untersucht werden.

1.2.3.2.2 Effekt auf die Inzidenz vom Metabolischem Syndrom und kardiovaskuläre Aspekten

Unter einer HT wurde lange Zeit ein kardioprotektiver Effekt angenommen. Diese Annahme ergab sich aus der Beobachtung, dass nach der Menopause die Entwicklung einer Arteriosklerose stark beschleunigt ist. Wurde dagegen frühzeitig mit einer HT begonnen, wenn noch keine schwerwiegenden Schädigungen des arteriellen Endothels bestanden, verlangsamte sich dieser Prozess (Hadji 2004). Zusätzlich wurde beobachtet, dass unter einer HT die LDL Plasmakonzentrationen um 10-14% gesenkt werden, während die HDL-Konzentration um 7-8% erhöht wird (Manson, Martin 2001). Allerdings unterschieden sich die Frauen in diesen Beobachtungsstudien, die die HT einnahmen, deutlich von den Frauen ohne HT in Hinsicht auf ihre medizinischen, sozioökonomischen, demographischen und kardiovaskulären Risikofaktoren („Healthy user effect“). Diese positiv beobachteten Effekte sowohl auf das Lipidprofil wie auch eine direkte Wirkung an arteriellen Gefäßen bildeten das Fundament für die Annahme eines kardioprotektiven Effektes (Ortmann, König 2005).

Hingegen haben weder die WHI- noch die HERS II Studie bei Frauen mit bekannter KHK eine verminderte Rate an kardiovaskulären Ereignissen ergeben, sondern im Gegensatz einen Anstieg an thromboembolischen Ereignissen. So wurden 2-3 mal mehr Thromboembolien und ein 41%iger Anstieg in der Apoplex Rate beobachtet (Writing Group fort he WHI Investigators 2002; Hadji 2004; Ortmann, König 2005). Eine sekundäre Analyse der WHI-Daten relativiert die initialen Ergebnisse und schlussfolgert, dass bei einem frühen Anfang der HT das kardiovaskuläre Risiko (jedoch nicht das Chronisch Venöse Insuffizienz Risiko) und die daraus resultierende Mortalität zwischen 50 und 60 Jahren sich tendenziell eher verringert (Lippuner 2007; Rossouw et al. 2007). Daraus lässt sich schließen, dass eine HT nur als primäre- und nicht als Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen geeignet ist (Mueck 2006).

1.2.3.2.3 Weitere maligne Krebserkrankungen

Von Juli 2002- März 2005 wurden 15 730 der WHI- Studienteilnehmerinnen weiter beobachtet. Es gab am Ende dieser Zeit keinen wirklich signifikanten Unterschied zwischen den vorherigen Estrogen-Gestagen-Anwenderinnen und denen der Placebogruppe. Zwar traten insgesamt etwas mehr Krebserkrankungen in der ex-HT

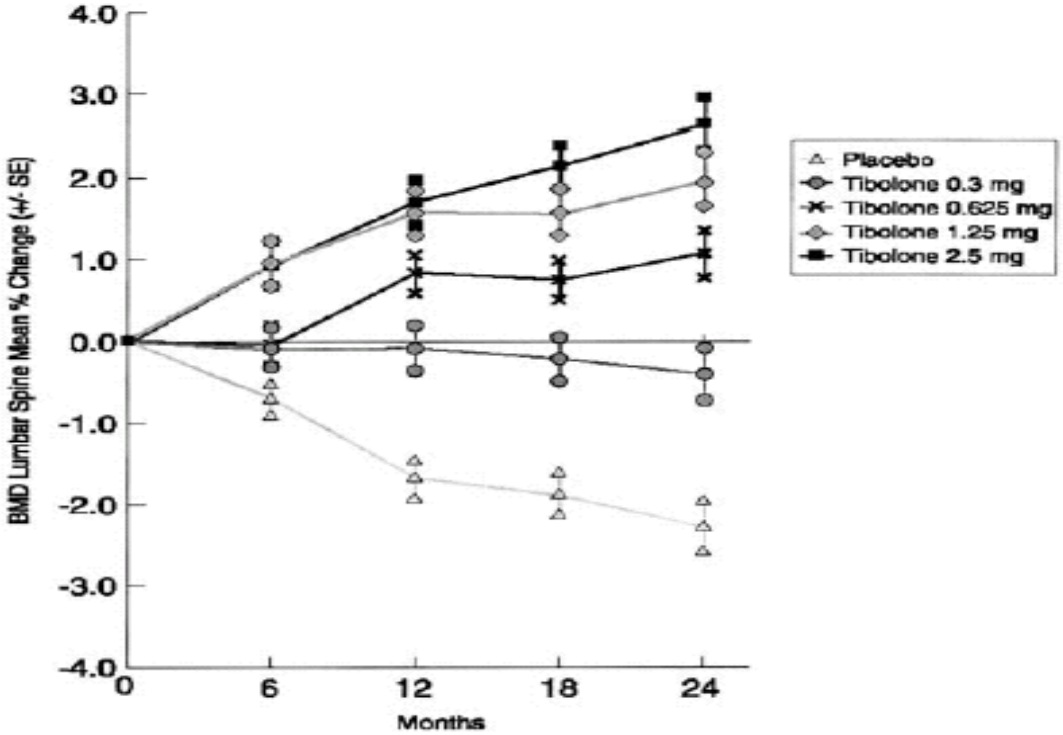
Gruppe auf, doch war die Differenz des Brustkrebsrisikos im Vergleich zur Placebogruppe nicht signifikant erhöht. Die meisten aufgetretenen Krebserkrankungen waren dabei jedoch Lungenkrebs. Es gibt Beobachtungen bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Lungenkrebs und einer kürzeren Lebenserwartung bei HT-Anwenderinnen oder Frauen mit hohem Estradiolspiegel, jedoch muss dieser Zusammenhang in Zukunft noch weiter untersucht und erforscht werden (Heiss et al. 2008).

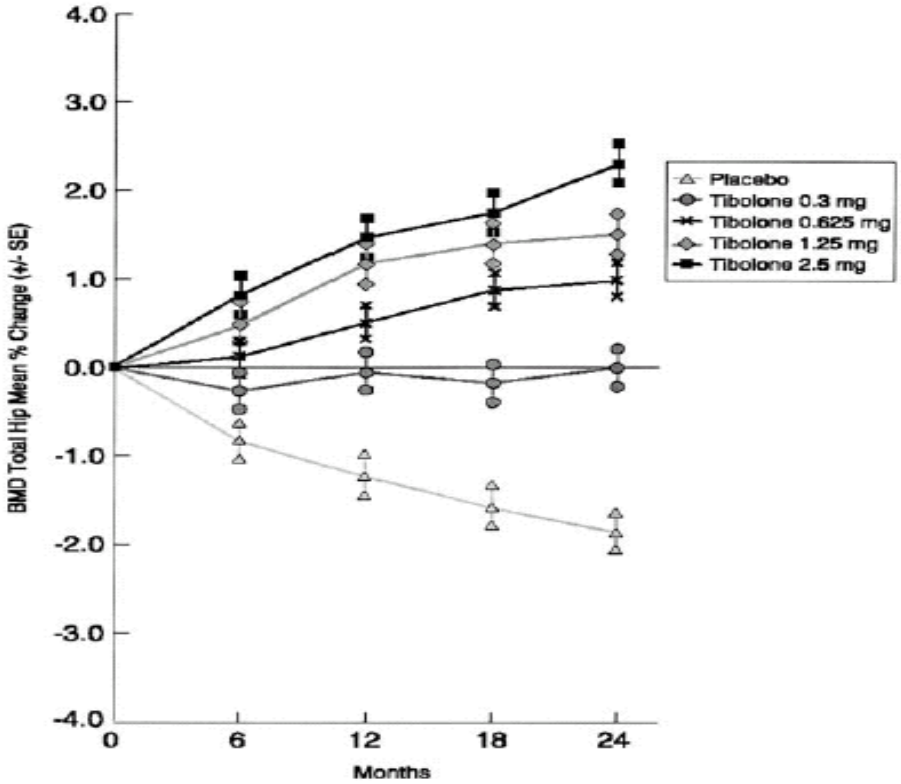
1.2.4 Vergleich der Wirkstoffe: 2,5 mg Tibolon (Liviella®) und der niedrig kombinerten HT aus 1 mg E2 + 0,5mg NETA =E2+NETA (Activelle®)

1.2.4.1 Tibolon

Tibolon ((7α, 17α)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregen-5(10)-en-20-yn-3-one) ist ein synthetisches Steroid mit Estrogener, gestagener und androgener Wirkung (Beardsworth 1999; Modelska, Cummings 2002; Rossmanith et al. 2002; Fenkci et al. 2003; Cummings et al. 2008). Es wird im Klimakterium und in der Postmenopause angewendet, da es eine Estrogene Wirkung und damit einen positiven Effekt auf vasomotorische Symptome und urogenitale Beschwerden hat. Auf das Endometrium und die Brust hat es allerdings keine oder nur geringe Estrogene Wirkung (Kloosterboer et Ederveen 2003). Des Weiteren hat es eine positive Wirkung auf den Knochenstoffwechsel, wobei es sowohl auf den trabekulären wie auch auf den kortikalen Knochen wirkt (Berning et al. 1996). Dabei wirkt es am Knochen hauptsächlich durch eine aktivierung des Ostrogenrezeptors (Ederveen et Kloosterboer 2001). Es erhöht die Knochendichte und reduziert das Frakturrisiko (Fenkci et al. 2003; Lazovic et al. 2007; Götz et al.2007; Fuleihan 2008). Deshalb wird es in 45 Ländern auch zur Osteoporoseprävention eingesetzt (Cummings et al. 2008). Sowohl als 2,5 mg/Tag- wie als auch als 1,25 mg/Tag-Dosis hat es einen positiven Effekt auf die Knochendichte und senkt das Frakturrisiko.

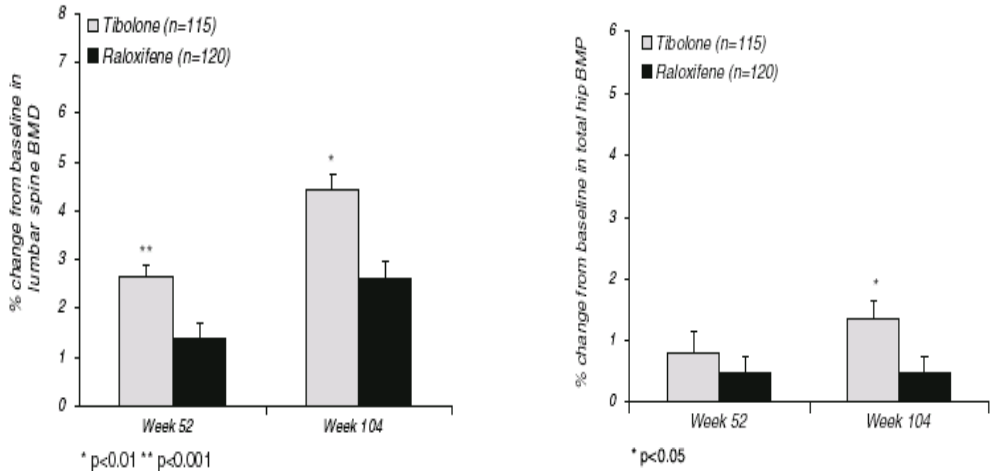
Abbildung 1.4: Vergleich der prozentualen Knochendichteänderung unter verschiedenen Dosierungen von Tibolon und Placebo (*Gallagher et al. 2001*)





Die positive Knochenwirkung in Form von Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und der Hüfte gemessen ist für Tibolon 1,25 mg/Tag signifikant größer als die von Raloxifen 60mg/Tag, einem SERM (Delmas et al. 2008). Ein weiterer Vorteil von Tibolone im Vergleich zu Raloxifen und HT ist der anscheinend fehlende prothrombische Effekt. Tibolon ist assoziiert mit einem reduziertem Serumspiegel an Fibrinogen, Faktor VII, Plasminogen, Aktivator Inhibitor 1, Homocystein und Tissue-Plasminogen-Aktivator, und mit einem erhöhtem Spiegel von CRP, Antithrombin III und D-dimeren (Fuleihan 2008).

Abbildung 1.5: Vergleich prozentualer Knochendichteänderung mit Tibolon 1,25mg/Tag beziehungsweise Raloxifen 60mg/Tag (*Delmas et al. 2008*)

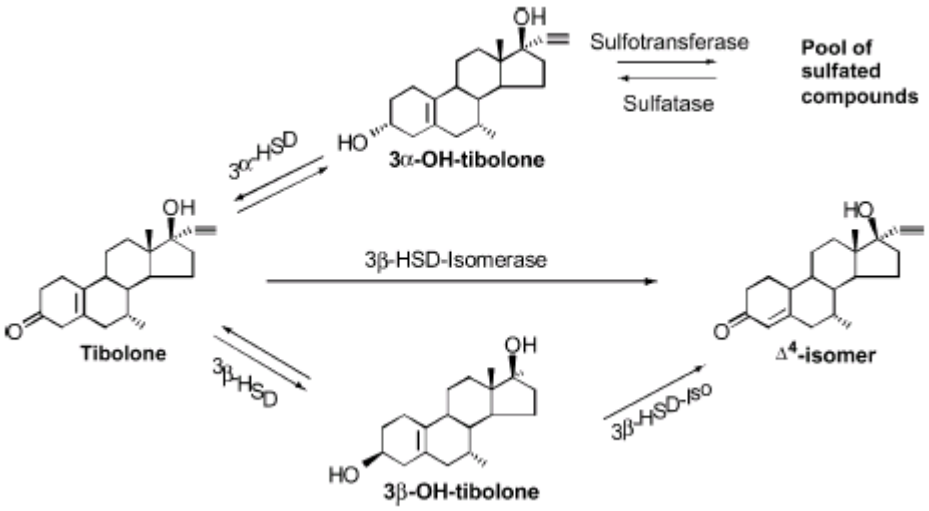


Des Weiteren haben vorläufige Ergebnisse der randomisierten, placebo- kontrollierten **Long-term Intervention on Fractures with Tibolone (LIFT)** Studie eine etwa 50% Reduktion des Frakturrisikos bei ≥60 jährigen Frauen mit Osteoporose unter einer Therapie von 1,25 mg/Tag Tibolon über drei Jahre ergeben (Delmas et al. 2008). Zusätzlich erhielten alle Frauen in dieser Studie 600-1200 mg/Tag Kalziumcitrat und 400-800 IU/Tag Vitamin D. Die relative Risiko-Wirbelsäulenfrakturrate war um 45% gesenkt und das relative Risiko für nicht vertebralen Frakturen um 26%. Besonders stark gesenkt wurde die Frakturrate von Frauen die, zuvor schon eine Wirbelfraktur erlitten hatten. Außerdem war das relative Risiko für invasivem Brustkrebs um 68% reduziert und das relative Risiko für Kolonkarzinome um 69% (Fuleihan 2008;

Cummings et al. 2008). Allerdings wurde die Studie nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von drei Jahren im Februar 2006 abgebrochen, aufgrund eines verdoppelten Schlaganfallrisikos (Cummings 2006; Fuleihan 2008). Des Weiteren wurden im Vergleich zur Placebogruppe dreimal so häufig das wiederauftreten von Schmierblutungen und Blutungen beobachtet. Weitere erfasste unerwünschte Nebenwirkungen waren eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 0,6 kg, Brust- und Beckenschmerzen und eine Zunahme des Spiegels der Leber-Aminotransferasen (Fuleihan 2008; Cummings et al. 2008).

Wegen seiner gewebsselektiven Synthese und der verschiedartigen Wirkung der Tibolonmetaboliten wird es auch als **"selective tissue estrogenic activity regulator" (STEAR)** bezeichnet. Der 3α- und 3ß-Hydroxymetabolit sind verantwortlich für die durch Estrogenrezeptoren vermittelte Wirkung auf Knochen, Vagina, Libido und klimakterische Symptome. Dagegen wird im Endometrium Tibolon in den Δ4-Metaboliten umgewandelt, der eine androgene und gestagene Wirkung vermittelt. Dadurch wird die Stimulation des Endometriums verhindert und ein deutlich geringeres Nebenwirkungsprofil in Bezug auf Blutungsstörungen erreicht im Vergleich zu konventionellen HT (Hammar et al. 1998; Gallagher et al. 2001; Modelska, Cummings 2002; Roux et al. 2002; Götz et al. 2007; Hanifi-Moghaddam et al. 2007). Beobachtungen aus dem klinischen Alltag haben allerdings besonders zum Anfang einer Therapie mit Tibolon ein vermehrtes Auftreten von Episoden mit Schmierblutungen und Blutungen gezeigt im Vergleich zum Placebo (Hanifi-Moghaddam et al. 2007). In der Brust inhibiert der Δ4-Metabolit die Sulfatasen und dadurch die Bildung von aktiven Estrogenen. Zusätzlich wird die Apoptose in Brustkrebszellen gefördert und die Proliferation gehemmt (Gallagher 2001; Fuleihan 2008). Allerdings wurde die Livial Intervention following Breast Cancer; Efficacy, Recurrence and Tolerability Endpoints (LIBERATE) Studie frühzeitig gestoppt, aufgrund einer überhöhten Rate an wieder aufgetretenem Brustkrebs (Mols 2007; Fuleihan 2008).

Abbildung 1.6: Vorgeschlagener Metabolismus von Tibolon (*Kloosterboer; Ederveen 2003*)



(HSD- Hydroxysteroid Dehydrogenase HSD-iso- Hydroxysteroid Dehydrogenase isomerase)

Zahlreiche Studien, unter anderem auch die Tibolone Histology on the Endometrium and Breast Endpoint Study (THEBES) und die Osteoporosis Prevention and Arterial Effect of Tibolone (OPAL), haben diese stimulationsverhindernde Wirkung auf das Endometrium und die inhibierende Wirkung auf die brust Sufatasen bestätigen können (Götz et al. 2007). Dagegen ergab sich in der Million Women Study (MWS) ein erhöhtes relatives Risiko für Endometriumkarzinome (Götz et al. 2007). In den 2003 publizierten MWS-Ergebnissen ergab sich zusätzlich für Tibolone auch ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs (Hickey et al. 2005; Watson et al. 2007; Notelovitz 2007; Cummings et al. 2008).

Tibolone wird oral verabreicht und wird gut resorbiert. Innerhalb 30 Minuten befindet es sich schon im Plasma, wobei das Maximum nach vier Stunden erreicht wird. Es wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert und über den Urin und Stuhl wieder ausgeschieden. Es hat eine Halbwertzeit von etwa 45 Stunden (Modelska, Cummings 2002).

1.2.4.2 Wirkstoff: niederig kontinuierlich kombinierte HT aus 1 mg E2 + 0,5 mg NETA

Diese Wirkstoffkombination von E2+NETA hat sich als wirksam zur Behandlung von klimakterischen Symptomen erwiesen. Auch wenn HT momentan nicht zur Osteoporoseprävention empfohlen wird, so ist die knochenprotektive Wirkung durch diese Kombination von E2+NETA doch von Interesse, wenn diese Medikation zur Linderung von menopausalen Beschwerden verschrieben wird. So haben vergangene Studien gezeigt, dass diese Wirkstoffkombination den Knochenmassenverlust bei postmenopausalen Frauen in Lendenwirbelsäule, Hüfte, distalem Radius und Gesamtkörper verhindert und den Knochenumsatz normalisiert (Delmas et al. 2000; Hadji et al.2002).

1.2.5 Zusammenfassung:

Tabelle 10: Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe zur HT *(AWMF- DGGG HT Leitlinie 2010)*

Indikation zur HT:

* Klimakterische Beschwerden (HT ist die wirksamste medikamentöse Therapie vasomotorischer Symptome)

* Therapie und Prophylaxe der Urogenitalatrophie (bevorzugt topische Estrogengabe)

* (Prävention der Osteoporose- laut BfArM **nur** bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber anderen Präparaten zur Osteoporoseprävention. Laut BfArM sollte die Osteoporoseprävention erst mit Calcium und Vitamin D erfolgen, erst dann empfiehlt sie Bisphosphonate und Raloxifen als Therapie.)

****Die niedrigste wirksame Dosis sollte so kurz wie möglich eingesetzt werden.****

2. Zielsetzung der Studie

2.1 Primäre Fragestellung:

Es soll geprüft werden, ob es einen Unterschied im Verlauf der Parameter bei der DXA-Messung, mit dem Messort LWS (L2 bis L4), bei postmenopausalen Frauen unter Therapie mit 2,5 mg Tibolon (Liviella®) im Vergleich zu einer niedrig dosierten kontinuierlich kombinierten HT mit 1 mg E2 + 0,5 mg NETA (Activelle®) gibt.

2.2 Sekundäre Fragestellung:

1. Besteht ein Wirkungsunterschied im Verlauf der Messwerte:
   A. bei der DXA- Untersuchung (*Prodigy GE/Lunar)* mit den Messlokalisationen
      1. Oberschenkelhals
      2. Gesamtfemurregion (“total hip“)
      3. Ganzkörper
   B. der QUS- Untersuchung mit den Messlokalisationen
      1. Calcaneus *(Achilles GE/Lunar)*
      2. Phalangen *(Bone Profiler IGEA)*

bei postmenopausalen Frauen unter Therapie mit 2,5 mg Tibolon im Vergleich zu 1 mg E2 + 0,5 mg NETA?

2. Sind die Ergebnisse der verschiedenen DXA- und QUS- Messmethoden an den unterschiedlichen Lokalisationen vergleichbar?

3. Entsprechen die verschiedenen Messungen dem gleichen Resultat in Hinblick auf die Medikation?

3. Material und Methoden

3.1 Studienkollektiv

Die Studie wurde als prospektive, offen randomisierte, monozentrische Untersuchung durchgeführt, in der die Teilnehmerinnen per Zufallszuweisung entweder der 2,5 mg Tibolon (Liviella®) oder der 1mg E2 + 0,5 mg NETA (Activelle®) Therapiegruppe zugeordnet wurden.

Die Rekrutierung erfolgte in einem Zeitraum von Dezember 2002 bis Oktober 2004 im Rahmen einer ambulanten Vorstellung in der Osteoporoseambulanz der Klinik für Gynäkologie an der Universität Marburg. Nach eingehender Aufklärung über die Studienteilnahme sowie nach erfolgter Einwilligung wurde die Patientin in die Studie aufgenommen. Insgesamt wurden 50 postmenopausale Patientinnen, deren letzte Periode mindestens ein Jahr zurücklag und die keine Kontraindikationen für eine hormonelle Ersatztherapie aufwiesen, in die Studie aufgenommen.

3.2 Ein-und Ausschlusskriterien

Damit die Patientinnen in die Studie aufgenommen werden konnten, mussten folgende Ein-und Ausschlusskriterien erfüllt sein.

Einschlusskriterien:

1. Eine Knochenmineraldichte mit einem T-Score von 0 bis -2,5 SD an einer gemessenen Stelle.
2. Postmenopausale leichte, mäßige oder schwere klimakterische Beschwerden wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche.
3. Ein intakter Uterus mit normalem Endometrium <5mm gemessen mit transvaginalem Ultraschall.
4. Bestehende Menopause seit einem Jahr (= 12 monatiger Amenorrhoe).
5. Guter Allgemeinzustand entsprechend der Einschätzung aufgrund von Anamnese, körperlicher und laborchemischer Untersuchung und die Fähigkeit, die Studienanforderungen zu erfüllen.

Ausschlusskriterien:

1. HT Behandlung innerhalb der letzten sechs Monate.
2. Diabetes mellitus.
3. Vaginale Blutungen.
4. Thrombose oder thromboembolische Vorerkrankung beziehungsweise Störung.
5. Aktuelle Einnahme von Steroidhormonen (mit Ausnahme von topischen/ lokalen/ inhalativen Glukokortikoidpräparaten).
6. Einnahme von Bisphosphonaten, Calcitonin oder Fluorid innerhalb der letzen sechs Monate.
7. Mammakarzinom oder abklärungsbedürftige Mammabefunde.

Ein **vorzeitiger Ausschluss** aus der Studienteilnahme erfolgte bei:

1. Patientinnen wunsch.
2. Auftreten eines unerwünschten Ereignisses.
3. Compliance Schwierigkeiten.
4. Kontaktabbruch.

Unabhängig vom Anlass des Ausschlusses konnten die gleichen Patientinnen nicht wieder an der Studie teilnehmen.

3.3 Randomisierung

Die Randomisierung erfolgte mittels Vergabe einer aufsteigenden zweistelligen Studiennummer pro Studienteilnehmerin. Pro Studiennummer erfolgte die Zuteilung eines zufällig zugeordneten Umschlages mit der Angabe der Therapiegruppe.

3.4 Zeitplan und Untersuchungsablauf

Insgesamt waren für die Studie sechs ambulante Visiten pro Patientin über zwei Jahre geplant. Die Visiten gestalteten sich wie folgt:

* Eingehende Aufklärung der Patientinnen über die Studienteilnahme

* Schriftliche Einwilligung

* Erhebung der Anamnese mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang)

* Körperliche und gynäkologische Untersuchung inklusive Papanicolaou-Abstich, transvaginalem Ultraschall (am Anfang der Studie sowie nach 12 und 24 Monaten) und Mammographie (falls kein Mamographie innerhalb der letzten sechs Monate erstellt wurde am Anfang sowie am Schluss der Studie)

* **DXA-Messungen:** Mit einem Prodigy-Gerät der Firma GE/Lunar wird die Knochenmineraldichte am Anfang der Studie sowie nach 6, 12 und 24 Behandlungsmonaten an der LWS, Oberschenkelhals, Gesamtfemurregion (“total hip“) und Ganzkörper gemessen.

* **QUS-Mesungen:** Am Os calcaneus mit dem Achilles Insight Gerät der Firma GE/Lunar und den Phalangen mit dem Bone Profiler Gerät der Firma IGEA am Anfang der Studie sowie nach 6, 12 und 24 Behandlungsmonaten

3.5 DXA

3.5.1 Physikalische Grundlagen und Technik

Als Grundlage der WHO-Definition der Osteoporose, von den DVO-Leitlinien empfohlen und in zahlreichen Diagnostik- und Therapiestudien belegt, ist die DXA-Messmethode zur Zeit die Methode der Wahl und der Goldstandard (WHO 1994; DVO 2009).

Bei dieser Methode werden durch den Knochen zwei Energiestrahlen unterschiedlicher Intensitätsmaxima (meistens 38 keV und 70 keV) hindurchgeschickt. Die zwei Energiestrahlenmaxima werden dadurch gewonnen, dass ein konstanter Röntgenstrahl durch ein Cereumfilter geschickt wird. Die Masse des Mineralgehalts des Knochens kann mittels Computer daraus errechnet werden, wieviel Strahlung durch den Knochen hindurch geht. Aus den beiden Messungen kann zwischen Knochen und Weichteilgewebe, welches aus Muskel- und Fettgewebe besteht, unterschieden werden. Der Absoptionsanteil des Weichteilgewebes wird entfernt und die Knochendichte wird als Mineralgehalt der definierten Fläche (g/cm²) berechnet (Bedienungsanleitung GE/Lunar; Bartl 2008).

Mit der DXA-Messung werden im einzelnen folgende Werte erfasst:

* Die Fläche als zweidimensionale Projektion des Knochens in cm²
* Der Knochenmineralgehalt ("bone mineral content" =BMC) in g
* Die Knochenmineraldichte ("bone mineral density" =BMD) in g/cm²

Für die Klinik ist momentan nur die Knochenmineraldichte von Bedeutung, während die Angaben der Fläche und der Knochenmineralgehalt gegenwärtig für Forschungszwecke verwendet werden.

Die Abschwächung von den Photonen der zwei unterschiedlichen Energiemaxima wenn diese durch das Knochengewebe gestrahlt werden, berechnet sich aus folgender Formel:

$$I\,38 = I\,o38\; e^{-(\mu\, s38\, M\, s + \mu\, B38\, MB)}$$

$$I\,70 = I\,o70\; e^{-(\mu\, s70\, M\, s + \mu\, B70\, MB)}$$

Io -Intensität des Photonenstrahls beim Austritt aus der Röntgenquelle (Phototen/sec)

I -Intensität des Photonenstrahls nach Durchtritt durch das Gewebe

M -Masse der zu untersuchenden Substanz (g/cm²)

µ -Massenschwächungskoeffizient

38/70 -Indices für die Photonenenergien 38 und 70 keV

S/B -Indices für Weichteilgewebe(soft tissue) und Knochen (bone)

Der Photonenfluss wird direkt gemessen und der Schwächungskoeffizient kann entweder durch verschiedene Methoden errechnet oder aus der Literatur genommen werden. Um die Masse der Substanzen zu ermitteln wird folgende Formel verwendet:

$$M_S = (R_s * \ln(I_{70} / I_{o70}) - \ln(I_{38} / I_{o38})) \; / \; (\mu_{S38} - \mu_{s70} * R_s)$$

$$M_B = (R_s * \ln(I_{70} / I_{o70}) - \ln(I_{38} / I_{o38})) \; / \; (\mu_{B38} - \mu_{B70} * R_s)$$

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

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

S -Indices Weichteilgewege

B -Indices Knochen

Hierbei wird vom Rs-Wert das Verhältnis der Abschwächung von Photonen mit 38 KeV zu denen mit 70 keV beim Durchtritt durch das Weichteilgewebe dargestellt. Dabei liegt der Durchschnitts Rs-Wert bei 1,34, bei dünnen Patientinnen etwas höher und bei adipösen niedriger.

Mit der DXA- Messmethode werden vor allem die Lendenwirbelsäule (L1-4) von anterio-posterior und von der Seite, die Hüfte/Schenkelhals sowie zum Teil auch der Ganzkörper gemessen. Die Lendenwirbelsäulenmessung wird für die Lendenwirbel L1-4 immer einzeln und in Kombination berechnet, da so einzelne defekte Wirbel bei der Berechnung eliminiert werden können. Des Weiteren ist die seitliche Lagerung wichtig, da so die gesamte Wirbelsäule sichtbar wird und dadurch klinisch stumme Wirbelkörperfrakturen erfasst werden können (Bartl 2008).

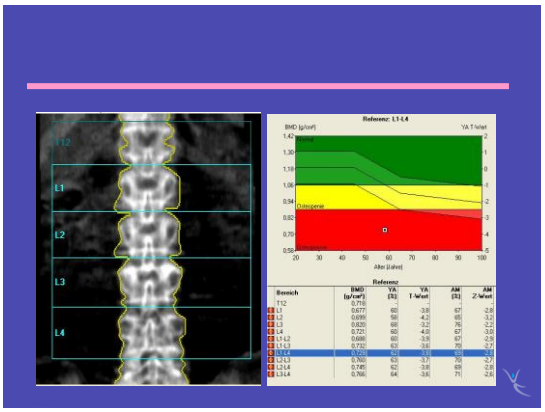
3.5.2 Durchführung der verschiedenen DXA Messungen

Wichtig ist vor Messungsbeginn täglich mit einem standardisierten Phantom eine Qualitätskontrolle vorzunehmen. Die DXA- Messung mit den Prodigy-Gerät der Firma GE/Lunar wird durchgeführt, indem sich die Patientin von allen Materialien, die zur Abschwächung der Röntgenstahlen führen, (beispielsweise Schmuck, Knöpfe und Gürtelschnallen) entkleidet. Textile Kleidungstücke können allerdings anbehalten werden Dann legt sich die Patientin mit dem Rücken flach auf die Mitte des Gerätetisches, mit dem Kopf genau unter der Querlinie am oberen Ende des Gerätetisches. Die Arme werden flach neben den Körper gelegt mit den Handflächen nach unten. Während der Messung ist es wichtig, dass die Patientin still liegt und sich nicht bewegt. Sollte die Patientin während der Messung sich trotzdem bewegen, muss die Messung wiederholt werden. Außerdem ist es wichtig sicherzustellen, dass die Patientin in den letzten drei bis fünf Tagen keine Radionuklide oder Kontrastmittel genommen hat.

<u>Wirbelsäulenmessung</u>

Zur **Wirbelsäulenmessung** von anterio-posterior wird der Patientin zusätzlich ein Lagerungsblock unter die Beine gelegt zum Ausgleichen der physiologischen Lendenlordose. Dann wird das Positionierungslicht am Scanarm zwei Querfinger unterhalb des Bauchnabels positioniert und die Messung begonnen. Die Wirbelsäule der Patientin sollte bei einer richtigen Messung in der Mitte des Computerbildschirmes erscheinen, wobei oben der 5. Lendenwirbelkörper und unten die Beckenschaufeln zu erkennen sein sollten. Außerdem sollten noch etwa 2,5 cm Weichteilgewebe auf beiden Seiten sichtbar sein (Bedienungsanleitung GE/Lunar).

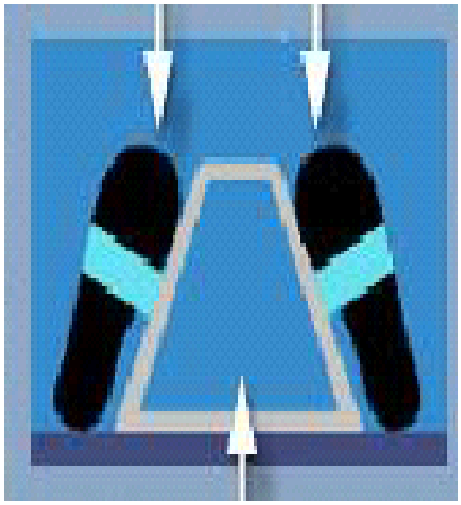
Abbildung 3.1: Darstellung der DXA-Messung LWK 1-4 *(GE/Lunar Website; GE/Lunar Bedienungsanleitung 2007)*

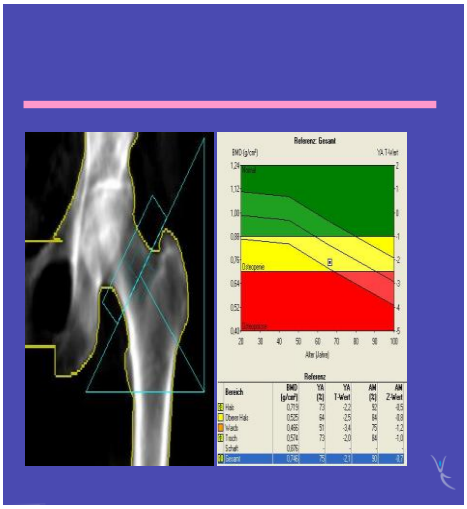


Oberschenkelhalsmessung

Die **Messung am Oberschenkelhals** erfolgt mit einer Positionierungsvorrichtung, in der das gestreckte Bein in der Innenrotation fest gemacht wird. Das Positionierungslicht am Scanarm wird in der Mitte des Oberschenkels zwei Zentimeter unter dem Trochanter major positioniert und die Messung gestartet. Auf dem Computerbildschirm sollte der Femurschaft in der Mitte dargestellt sein und der Trochanter minor sollte ebenfalls zu erkennen sein (Bedienungsanleitung GE/Lunar).

Abbildung 3.2: Graphische Darstellung der DXA-Messung vom linken Femur *(Ge/Lunar Website; Bedienungsanleitung GE/Lunar 2007)*

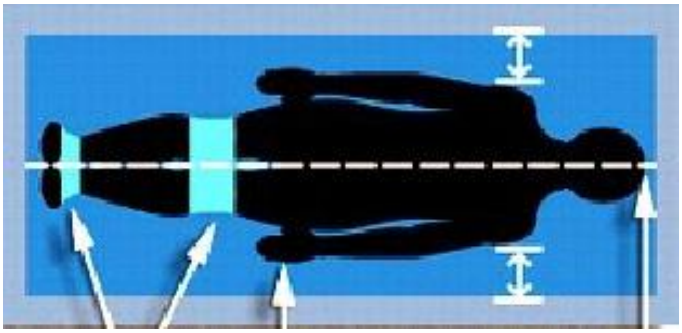




Ganzkörpermessung

Die **Ganzkörpermessung** erfolgt in dem die Patientin wie bei der Messung am Oberschenkelhals flach auf dem Gerätetisch liegt. Anstatt der Positionierungsvorrichtung werden bei dieser Messung die Beine in der Höhe der Knie und der Fußgelenke aneinander geschnallt. Dies hilft die Bewegung zu minimieren. Die Messung beginnt am Kopf und der Scanarm fährt den Körper dann langsam runter bis zu den Füßen. Die Ergebnisse werden Insgesamt für den ganzen Körper angegeben, wie auch Einzeln für die verschiedenen Regionen (Rumpf, Arme, Beine, Becken, Android/Gynoid). Neben der Knochenmineraldichte wird auch die Körperzusammensetzung (Fett, Muskel) mitbestimmt (Bedienungsanleitung GE/Lunar).

Abbildung 3.3: Darstellung der DXA Ganzkörpermessung *(Ge/Lunar Website; Bedienungsanleitung GE/Lunar 2007)*



Die richtige Positionierung der Patientin bei den verschiedenen Messlokalisationen wird immer sofort am Anfang jeder Messung geprüft und falls nötig die Patientin noch mal umgelagert. Die Dauer der Messung variiert abhängig vom Messort und dem eingestelltem Scanmodus. Die Ergebnisse werden direkt vom angeschlossenen Computer berechnet (GE/Lunar Bedienungsanleitung 2007).

3.6 QUS

3.6.1 Physikalische Grundlagen und Technik

Bei der QUS-Messmethode wird Ultraschall verschiedener Wellenlängen (zwischen 0,25-1,25 MHz) eingesetzt (Hadji 2003). Gemessen werden nicht nur die Absorption der Ultraschallwellen, die Breitband-Ultraschall-Abschwächung ("broadband ultrasound attenuation" = BUA) in dB/MHz, sondern auch die Ultraschall-Leitungsgeschwindigkeit ("speed of sound" = SOS) in m/s, beziehungsweise eine Kombination aus beiden: dem Steifigkeits Index ("stiffness index = SI) und der "ultrasound bone profile score" =UBPS, und "ultrasound bone profile index" =UBPI. Dabei ist anzumerken, dass der Steifigkeitsindex in keinem Zusammenhang mit der biomechanischen Steifigkeit steht (Hadji et al. 1999; Bartl 2008). Die BUA- Messung erfasst meist besser den kortikalen Knochenanteil, während die SOS- Messung besser den trabekuären Anteil misst (Hadji et al. 1999).

Wenn Ulraschallwellen durch Materie geschickt werden, verändert sich ihre Intensität. Diese wird abgeschwächt und ihre Amplitude und Energie vermindern sich. Die Energie von Schallwellen mit hohen Frequenzen werden mehr abgeschwächt als die mit niedrigen Frequenzen (Kann 2001; Pfeilschifter et al. 2002). Diese Abschwächung erlaubt Rückschlüsse auf die Materialeigenschaften, da die Geschwindigkeit einer Ultraschallwelle von folgender Formel abhängig ist:

$$E=k\cdot\rho$$

E -Elastizitätsmodul

k -Materialkonstante, in die die Mikroarchitektur und die Ermüdbarkeit des Knochens eingehen

ρ -Dichte.

Von den dargestellten Größen kann die Abhängigkeit der Schallleitungsgeschwindigkeit mit folgender Formel bestimmt werden:

$$V=\sqrt{E/\rho}$$

V -Ultraschallgeschwindigkeit

E -Elastizitätsmodul (ein Maß für die Widerstandsfähigkeit gegen Deformationen; beträgt im Knochengewebe etwa 1700-1900 kp/mm² (Tillmann et al. 1987))

ρ -Materialdichte

Trift der Ultraschall auf eine Grenzfläche einer anderen Materie, so wird ein Teil reflektiert und ein anderer Teil transmittiert, während eine dritter Teil zurück gestreut wird (Wüster et al.1998; Rubin et al. 1998). Der größte Anteil an Ultraschallgeräten erfasst die Transmissionsgeschwindigkeit der Ultraschallwellen durch den Knochen. Es handelt sich um ein Schallverfahren, wobei sich auf der einen Seite des Knochens die Schallquelle und auf der anderen Seite der Schallempfänger befindet (Kann et al. 2001).

Des Weiteren gibt es auch neuere Geräte, die die Reflexionsgeschwindigkeit des Ultraschalls nach Auftreffen auf den Knochen bestimmen.

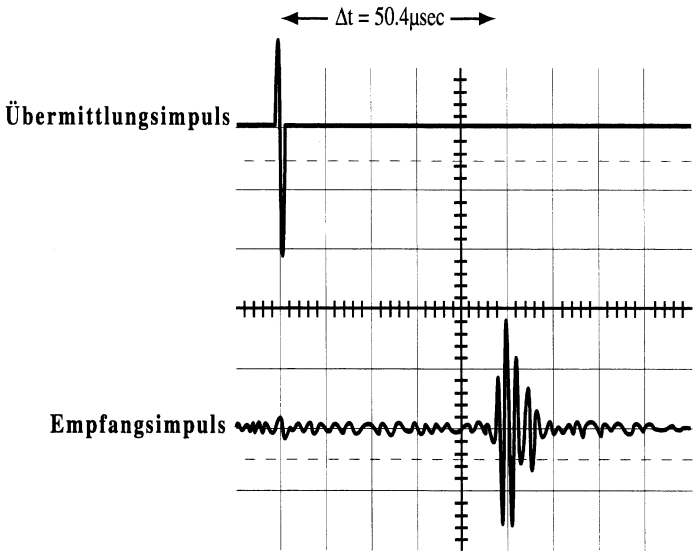
3.6.1.1 Schallleitungsgeschwindigkeit (SOS)

Die SOS wird berechnet, indem das Gerät die Zeitspanne mit einer kristallgesteuerten Hochfrequenzuhr misst von Beginn der Übertragung, die die Schallwelle benötigt um die Ferse zu durchdringen und vom Empfangsgerät wieder aufgenommen zu werden. Dieses Ergebnis wird mit der Laufzeit im leeren Wasserbad verglichen. Dabei wird durch die Laufzeit in einer Substanz mit konstanter Temperatur und bekannter Schallgeschwindigkeit, beispielsweise Wasser, mit firmeneigenem Detergenz der Abstand zwischen beiden Transducern errechnet. Dabei wird folgende Formel verwendet:

Abstand (m) = Geschwindigkeit (m/sek) x Zeit (sek)

Ein normaler SOS- Wert im Trabekelknochen beträgt etwa 1520 m/s, wobei die Messgenauigkeit bei etwa 4 m/s in vivo liegt (GE/Lunar 1996). Wichtig anzumerken ist dass auf die konstante Temperatur geachtet wird, da die SOS von der Temperatur abhängig ist und daher Beispielsweise bei schwankender Körpertemperatur unterschiedlich ist (Seifert-Klauss 2007).

Abbildung 3.4: Messung der Durchlaufzeit *(GE/Lunar 2008)*



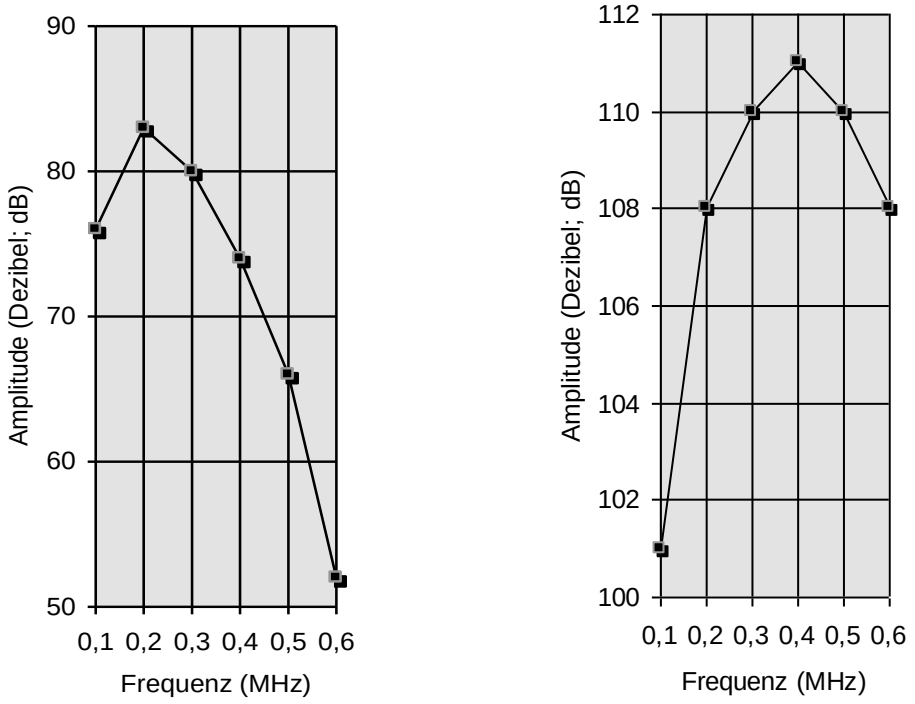
3.6.1.2 Breitband-Ultraschall-Abschwächung (BUA)

Stewart et al. beobachtete in seiner Studie das BUA, unabhängig von der Knochendichte, sehr gut zur Frakturvorhersage geeignet ist (Stewart et al. 2006).

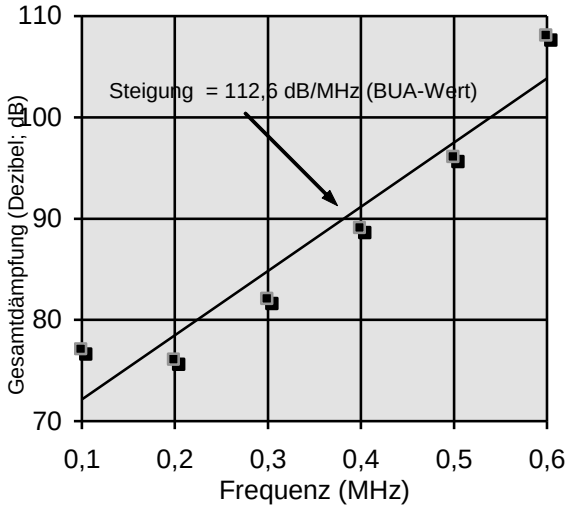
Bei der BUA-Messung wird die Reduktion der Intensität unterschiedlicher Frequenzen gemessen, nachdem eine Breitband-Ultraschall-Pulswelle durch den Knochen geschickt wurde. Ein breites Frequenzspektrum wird erzeugt, indem eine Spannungspitze in den Transducer gesendet wird. Durch dieses breite Frequenzspektrum kann die Schalldämpfung bei unterschiedlichen Frequenzen ermittelt werden. Um den Netto-Dämpfungswert für jede Frequenz zu berechnen, werden die Frequenzen, die bei der Patientin ermittelt werden, verglichen und subtrahiert von dem Spektrum, das entsteht, wenn ein schwach dämpfendes Referenzmedium (zum Beispiel Wasser) benutzt wird. Danach wird eine Regressionslinie durch die auf der Netto-Dämfungskurve befindlichen Punkte gezogen, um die Dämpfungsneigung zu berechnen (dB/MHz). Der BUA-Wert entspricht dann der Neigung dieser Regressionslinie in **dB/Mhz** (GE/Lunar).

Abbildung 3.5: Das Frequenzspektrum des Ultraschalls nach Passieren:

der Ferse **von Wasser**



Die Gesamtdämpfung im Knochen (Os calcaneus) in Abhängigkeit von der Frequenz *(GE/Lunar2008)*



Das Amplituden-/Frequenzspektrum wird bestimmt, indem eine Diskrete Fourier-Transformation des empfangenen Ultraschallsignals durchgeführt wird. Die Diskrete Fourier-Transformation erfolgt über den Rechner mit Hilfe eines Algorithmus, der auf der Gleichung der kontinuierlichen Fouriertransformation beruht:

$$X(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) e^{-i\omega t} dt$$

Der Diskrete Fourier-Transformation-Algorithmus multipliziert die Werte des empfangenen Signals mehrfach mit den entsprechenden Sinus- und Kosinuswerten und summiert die Ergebnisse nach folgender Gleichung:

$$\begin{aligned} X(\Omega) &= 1/N \sum x \int x[n] e^{ij\omega t} \\ &= 1/N \sum x[n] \cos 2\pi f t - j \sin 2\pi f t \\ &= 1/N \sum x[n] (X_R - X_i) \end{aligned}$$

X_R -Realteil der DFT

X_i -Imaginärteil der DFT

x[n] -Kurvenwert in der Zeitreihe

t -mit x[n] verknüpfte Zeit

n -Kurven-Arrayelementzahl

N -Gesamtzahl der Kurvenpunkte

F -untersuchte Frequenzkomponente

Ω -2 πf / N

ω -Kreisfrequenz

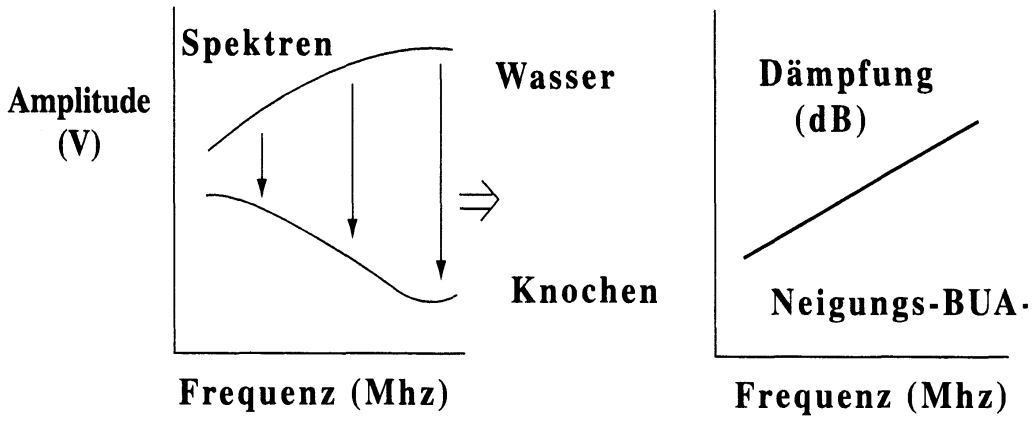
j -imaginäre Konstante [(-1) ½]

e -umgekehrter natürlicher Logarithmus von 1

Die Amplitude jeder spezifischen Frequenzkomponente ist gegeben durch folgende Gleichung:

$$DB = \tan^{-1} X_i / X_R$$

Abbildung 3.6: Zunahme der Dämpfung in Abhängigkeit von der Frequenz *(GE/ Lunar 2008)*



Ein normaler Wert für die BUA im Trabekelknochen beträgt 110 dB/MHz und wird mit einem Präzisionsfehler von etwa 2 dB/MHz in vivo gemessen.

3.6.1.3 Steifigkeitsindex (SI)

Der **SI** wird aus einer rechnerischen Vereinigung aus SOS und BUA gebildet. Er ist Geräte für GE Lunar spezifisch und darf nicht mit dem biomechanischen Begriff der Steifigkeit verwechselt werden. Der Vorteil des SI ist, dass er einen geringeren Präzisionsfehler als die einzelnen Variablen besitzt, und besser unterscheiden kann

zwischen Osteoporosegefärdeten und Gesunden (Hadji et al. 1999). Zum Beispiel werden Fehler kompensiert, wie sie durch die Abhängigkeit der SOS- und BUA-Werte von der Temperatur des Wassers oder durch die Stärke des Weichteilmantels entstehen (Schnabel et al. 2005). So steigert eine wärmere Temperatur oder ein stärkerer Weichteilmantel die BUA- Werte, während die SOS- Werte im Verhältnis dadurch erniedrigt werden (Hadji et al. 2001). Des Weiteren gleicht die lineare Kombination von BUA und SOS zusätzliche Messabweichungen aus, wie zum Beispiel das Anpassen der Temperatur von Ferse und Wasser. Errechnet wird der SI, indem aus den "normalisierten" Werten von BUA und SOS jeweils die geringsten zu beobachtenden Werte (50 dB/MHz und 1380 m/s) abgezogen und die Ergebnisse anschließend skaliert werden. Der SI ist die Summe der skalierten und normalisierten BUA- und SOS-Werte und wird mit folgender Formel berechnet:

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

Dabei steuern normalisierte und skalierte BUA- und SOS-Werte gleichermaßen zum SI beim Erwachsenen bei (GE/Lunar 1996; Hadji et al. 1999; Hadji et al. 2001).

Tabelle 3.1: Bestimmung des SI anhand normalisierter und skalierter BUA- und SOS-Werte *(GE/ Lunar 2008)*

	unangepasst		normalisiert und skaliert		
	BUA	SOS	nBUA	nSOS	Steifigkeits-Index = nBUA + nSOS
Alter 20 Jahre	125	1560	50	50	100
Alter 60 Jahre	108	1520	39	39	78
osteoporotisch	95	1485	30	30	60

Die Ergebnisse des SI werden ebenfalls wie die DXA-Messung in T- und Z-Werten angegeben und können das Frakturrisiko einschätzen. Dabei ist eine Erniedrigung des SI mit einem erhöhten Frakturrisiko verbunden (Huang et al. 1998). Ein SI unter 60 erhöht das Frakturrisiko um ein vierfaches ($P<0{,}001$) (Guessous et al. 2008). Eine Abnahme des SI wird ab dem 35. Lebensjahr beobachtet, der sich dann deutlich in der

Peri- und Postmenopause weiter erniedrigt. Sowohl der T-und Z-Score werden als Standardabweichungen vom entsprechenden Mittelwert des Referenzkollektivs angegeben. Dabei entspricht der T-Score der Mittelwertabweichung von einem Referenzkollektiv gesunder Gleichgeschlechtlicher zwischen 20-30 Jahren ("peak-bone-mass"). Und der Z-Score entspricht der Mittelwertabweichung eines Referenzkollektives gesunder Gleichaltriger des gleichen Geschlechts. Um die in einem bestimmten Alter zu erwartende SI zu ermitteln, wird die Referenzkurve benutzt. Der nach Altersgruppen ermittelte Prozentwert gibt den SI der Patientinnen als Prozentwert des in einer bestimmten Referenzbevölkerung (mit gleichem Alter und Geschlecht) zu erwartenden Rückgangs an (Hans et al. 1996; Hadji et al. 1999).

Laut den DVO-Leitlinien sollten die QUS-Ergebnisse allerdings nicht zur Diagnosesicherung verwendet werden (DVO 2009).

3.6.2 Durchführung der Untersuchung mit verschiedenen QUS-Geräten:

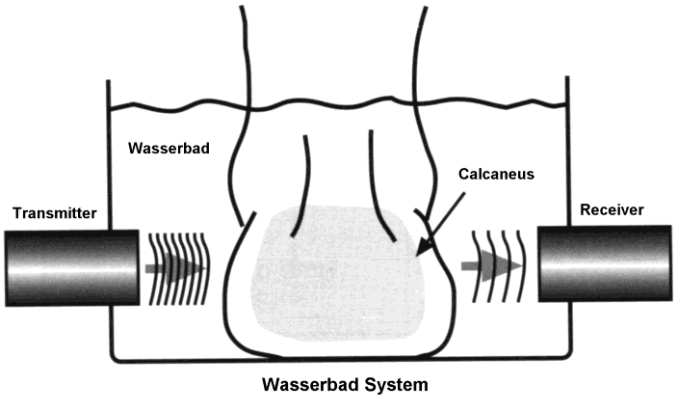
3.6.2.1 Calcaneus Messung

Bei der **Calcaneus Messung** mit dem Archilles Insight Gerät der Firma GE/Lunar wird an der sitzenden Patientin der entkleidete Fuß erst mit einem Alkoholtupfer desinfiziert und von Hautschuppen und Fettcremes gereinigt. Anschließend wird der Fuß an einer Haltevorrichtung im Messgerät fixiert, um eine genaue Positionierung sicherzustellen. Danach wird beim Achilles Insight ein vom Hersteller mitgeliefertes Gel an beiden Seiten des Os calcaneus aufgetragen, welches dann als Kopplungsmedium deint. Ein Transducer, der sich auf der einen Seite der Messkammer befindet, wandelt ein elektrisches Signal in eine Ultraschallwelle von 500kHz um, die die Ferse durchquert. Auf der andern Seite, etwa 9,5 cm entfernt, befindet sich ein weiterer Transducer, der die Schallwelle zwischen 0,1-0,6 MHz aufnimmt und wieder in ein elektrisches Signal umwandelt. Die beiden Ultraschallköpfe sind jeweils etwa 2,5 cm groß. Das elektrische Signal wird digitalisiert und einem Computer zugeführt, der daraus die verschiedenen Ergebnisse (SOS, BUA, SI) errechnet. Insgesamt dauert die Messung etwa 2-5 Minuten (GE/Lunar).

Der Kalkaneus wurde als Messort ausgesucht, weil er gewichtstragend ist und aus einem hohen Anteil an trabekulären Knochen (>90%) besteht und zusätzlich gut zugänglich ist. Die Präzision der Messungen in vivo ist sehr hoch und liegt als

Variationskoeffizient bei 0,2% für SOS, 1,2% für BUA, und bei 1,3% für SI (Hans et al. 1996; Bauer et al. 1997; Hadji et al. 1999; Hadji et al. 2001; Schnabel et al. 2005). Diese Kurzzeit-Präzision liegt im Bereich der DXA-Methode, und lässt annehmen, dass die QUS- Methode auch zur Verlaufskontrolle von Therapien geeignet sein könnte. Auch weisen beide Seiten (rechts und links) einen hohen Korrelationskoeffizienten auf (Hadji et al. 2001). Des Weiteren wird mit Hilfe eines standardisierten Phantoms täglich eine interne Qualitätskontrolle durchgeführt (GE/Lunar 2008).

Abbildung 3.7: Schemazeichnung der Funktion der QUS am Os calcanues *(Hadji et al. 2001)*



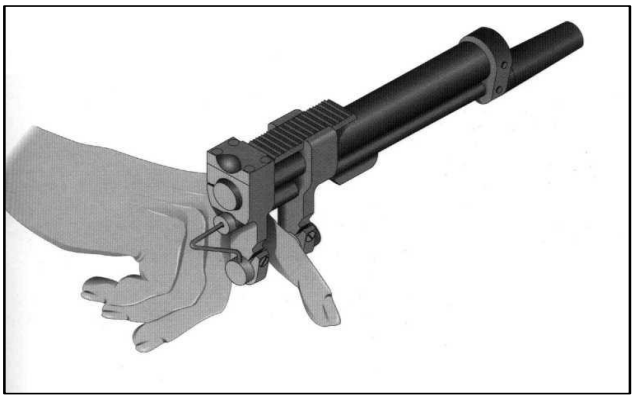
3.6.2.2 Phalangen-Messung

Bei der Untersuchung der **Phalangen** mit dem Bone-Profiler-Gerät DBM Sonic 1200 der Firma IGEA wird die distale Metaphyse der Grundphalanx der Finger II-V gemessen. Für die Messung werden etwa 2-3 Minuten benötigt. Die in-vivo Präzision liegt im ähnlichen Bereich wie die QUS-Messung am Calcaneus. Des Weiteren wurde in Gegenüberstellung zur WHO DXA T-Score definition als Cut-Off ein AD-SOS T-Score Wert von -3,2 ermittelt und ein UBPI T-Score von -3,14. Dabei befanden sich 66% (AD-SOS T-Score) bezeihungsweise 62% (UBPI T-Score) der Wirbelfrakturen unter diesem Wert (Wüster et al. 2000). Die Phalangen Knochen wurden als Messlokalisation ausgesucht, da sie eine hohe Knochendichte, die mit dem der Wirbelsäule vergleichbar, ist aufweisen. Des Weiteren sind diese Knochen sehr empfindlich für Mineralisations- und Strukturveränderungen. Sie bestehen aus kompaktem und zu etwa 40% aus trabekulärem Knochen. Dabei ist ein Vorteil dieser Methode, dass neben der Beurteilung der spongiösen Knochenbälkchen auch die Möglichkeit besteht, die Kortikalisdicke zu berechnen. Allerdings können die

Messergebnisse der Finger nicht immer auf die Wirbelsäule und Hüfte übertragen werden, da dort auch trotz normalen Fingerwerten eine schwere Osteoporose bestehen kann.

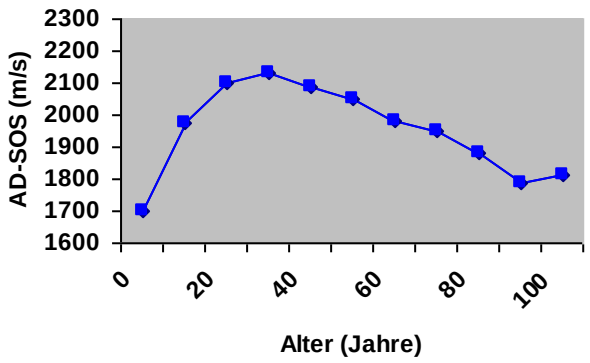
Vor der Messung wird regelmäßig eine Qualitätskontrolle mit einem Plexiglas-Phantom durchgeführt. Des Weiteren ist es wichtig, dass die Messung von einer geschulten Person durchgeführt wird. Die Messung wird durchgeführt, indem jeder Finger, nachdem er mit Gel eingeschmiert wurde, einzeln zwischen den beiden Schenkeln des „Caliper“ seitlich eingeklemmt wird. Dabei ist auf der einen Seite der Transmitter und auf der anderen Seite der Empfänger. Durch elektrische Anregung sendet der Transmitterkristall Ultraschallwellen von 1,25 MHz alle 102,4 µs aus. Diese durchdringen den Phalanx, und die verbleibende Energie wird vom Zirkoniat-Titanat-Kristall des Empfängers in elektrische Energie umgewandelt und zum Rechner geleitet. Um die Geschwindigkeit zu berechnen wird der Durchmesser der Phalanx durch die Durchdringungszeit geteilt, und davon die Transmissionsgeschwindigkeit im umgebenden Weichteilgewebe subtrahiert. Die Transmisssionsgeschwindigkeit im Weichteilgewebe wird berechnet, indem zu Beginn jeder Messung ein Areal zwischen Daumen und Zeigefinger gemessen wird. Die Zeit, die die Utraschallwelle vom Sender bis zur Aufzeichnung der ersten Amplitude braucht, wird **Amplitude Dependent Speed Of Sound** (AD-SOS) genannt. Der AD-SOS Wert wird als Durchschnittswert aller vier Finger angegeben (Bone Profiler/IGEA Bedienungsanleitung, 2001).

Abbildung 3.8: Messanordnung bei der QUS Messung an den distalen Phalgen-Caliper *(IGEA 2001)*



Ähnlich wie die anderen Messungen (z.B. DXA) zeigt auch der AD-SOS Wert einen alterstypischen Verlauf, der annähernd mit dem physiologischen Verlauf der Knochenmineralisation korreliert. So steigt dieser kontinuierlich bis zum 30. Lebensjahr an um dann nach der Menopause besonders in den ersten Jahren wieder abzufallen. So war in den ersten fünf Jahren nach der Menopause der Verlust bei 10,4±1,02m/s um danach auf 3,86±0.8m/s abzufallen; p<0,001 (Wüster et al. 2000).

Abbildung 3.9: AD-SOS Verlauf in Abhängigkeit vom Lebensalter *(IGEA 2001)*



Des Weiteren korreliert die AD-SOS durch den Phalangen mit r=0,46 der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und mit r=0,36 der Knochendichte am Schenkelhals (Wüster et al. 2000).

Weitere bedeutende Informationen über die Knochenstruktur werden durch die graphische Aufzeichnung des ankommenden Ultraschallsignals erlangt. So ändern sich morphologische Eigenschaften des Knochens mit pathologischen Veränderungen (Cadossi et al. 1996). Bestimmt werden verschiedene Parameter, die zusätzlich zum AD-SOS eine genauere Aussage über die Knochenstruktur erlauben:

-FWA (fast wave amplitude) in mV

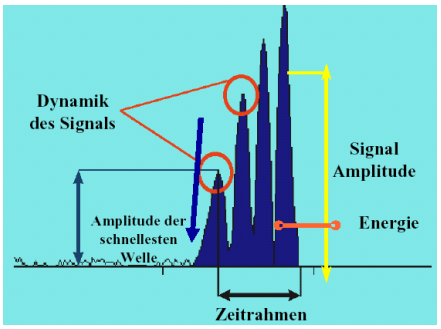
-Sdy (dynamics of the ultrasound signal) in mV/µs

-Tf (time frame) in µs

-EN (signal energy) in mV^2* µs und

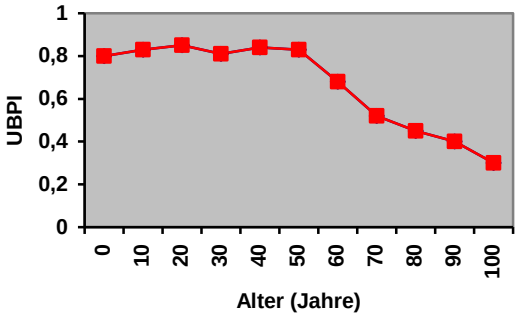
-UPA (maximum signal amplitude) in mV.

Abbildung 3.10: Phalangen Osteosonogramm *(IGEA 2001)*



Ein Bewertungsindex für das Osteosonogramm ist der mathematisch aus Kombinationsparametern errechnete **Ultrasound Bone Profiler Index (UBPI).** Er scheint Auskunft über die Knochenelastizität und die Knochenstruktur zu geben und bleibt bis etwa zum 40. Lebensjahr stabil, um dann besonders nach der Menopause abzufallen. Im Gegenüberstellung zur WHO DXA T-Score definition wurde als Cut-Off ein UBPI T-Score Wert von -3,14 ermittelt. Dabei befanden sich 62% der Wirbelfrakturen unter diesem Wert (Wüster et al. 2000).

Abbildung 3.11: UBPI Verlauf in Abhängigkeit vom Lebensalter *(IGEA 2001)*



Er nimmt Werte zwischen 0 und 1 an und wird nach folgender Formel berechnet:

$$UBPI = - (0{,}0018 \times SD_y - 0{,}0560 \times FWA - 1{,}1467 \times TF + 3{,}0300$$

Ergebnisse: >0,7 = Normale Knochenstruktur

0,41-0,7 =Negativer Knochenumbau

<0,4 =Zerstörte innere Bälkchenstruktur mit einem erhöhten Frakturrisiko

3.7 Statistik

Die Fallzahlberechnung erfolgte mit dem Program "nQuery-Advisor 3.0" unter Verwendung des zweiseitigen Wilcoxon-Tests und einer Wahrscheinlichkeitsschätzung von p1 = P(X<Y). Auf Grund von früheren Untersuchungen mit diesen beiden Medikamenten wurde die Studie ausgelegt auf die Überprüfung der Hypothese, dass die Erhöhung der Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule nach zweijähriger Behandlung mit E2+NETA größer ist als mit 2,5 mg Tibolon. Dies beruhte auf der Beobachtung, dass mit E2+NETA eine Erhöhung der Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule über zwei Jahre von etwa 4,8% (□ BMD_A) gegenüber dem Ausgangswert dokumentiert wurde. Die Frauen in dieser Studie hatten eine mittlere Dauer von drei Jahren seit der letzten Menstruation und ein mittleres Alter von 53 Jahren (Delmas et al.2000). Für Tibolon wurde hingegen ein unbeständiger Knochendichteanstieg von etwa 2-6,9% in verschiedenen Studien über zwei Jahre beobachtet (Rymer et al. 1994; Bjarnason et al. 1996; Beardsworth et al. 1999; Gallagher et al. 2001; Roux et al. 2002; Modelska, Cummings 2002). In den Studien, in denen eine relativ große Zunahme der Knochendichte beobachtet wurde, lag das mittlere Alter jedoch zwischen 65-69 Jahren; die Frauen litten zum Teil unter Osteoporose und manche hatten sogar schon Frakturen erlitten. Nur eine Studie war wirklich mit der E2+NETA Studie vergleichbar. In dieser Studie, in der das mittlere Alter 51,8 Jahre betrug und die mittlere Dauer seit der Menopause drei Jahre, wurde unter der Therapie mit Tibolon über zwei Jahre ein Knochendichtezuwachs mittels DXA von 2 +- 0,7% (□ BMD_T) beobachtet (Rhymer et al.1994). Demzufolge war die zu untersuchende Hypothese:

H_0: □ $BMD_A \leq$ □ BMD_T Versus H_1: □ $BMD_A >$ □ BMD_T

Es wurde ausgegangen von einer Drop-out-Rate von circa 30% und einem Signifikanzniveau (α) von 5%. Unter der Annahme einer üblichen Standardabweichung von 2,25% erschien eine Gesamtzahl von 50 Patientinnen, von denen dann 34 auswertbar wären, adäquat.

Tabelle 11: Berechnung des Stichprobenumfangs unter Verwendung eines zweiseitigen Wilcoxon-Tests und einer Wahrscheinlichkeitsschätzung von p1=P(X<Y) mit „nQuery-Advisor 3.0“

□ BMD_A	4.8 %	4.8 %	4.8 %
□ BMD_T	2.0 %	2.0 %	2.0 %
Übliche Standardabweichung	2.0 %	2.25 %	2.5 %
p_1= P(□ BMD_A <□ BMD_T)	0,188	0,216	0,240
Güte	90 %	90 %	90 %
n pro Gruppe	14	17	20
Gesamtzahl einschließlich Drop-out	40	50	58

Für die Berechnung der Parametrisierung und der Güte des Tests, wurde zwar von einer Normalverteilung ausgegangen, nicht jedoch für die Untersuchung der Hypothese. Hierzu wurde ein nicht parametrischer zweiseitiger Wilcoxon- Test benutzt, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass bei der Verteilung der prozentualen Änderungen eine Normalverteilung wahrscheinlich ist.

Die Datenanalyse erfolgte mit Hilfe des Statisikprogramms Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) und Microsoft Excel/Office XP. Die biometrische Planung, Datenmanagement und Auswertung erfolgte unter Beratung und Betreuung von Herrn Dr. Olaf Hars, Berlin.

4. Ergebnisse

4.1 Fragestellungen

Primäre Fragestellung:

Es soll geprüft werden, ob es einen signifikanten Unterschied im Verlauf der Messwerte bei der DXA- Untersuchung, mit der Messlokalisation LWS (L1 bis L4), bei postmenopausalen Frauen unter Therapie mit Tibolon im Vergleich zu E2+NETA gibt.

Sekundäre Fragestellung:

1. Besteht ein Wirkungsunterschied im Verlauf der Messwerte:
   A. bei der DXA- Untersuchung (*Prodigy GE/Lunar)* mit den Messlokalisationen
   1. Oberschenkelhals
   2. Gesamtfemurregion (“total hip“)
   3. Ganzkörper
   B. der QUS- Untersuchung mit den Messlokalisationen
   1. Calcaneus *(Achilles GE/Lunar)*
   2. Phalangen *(Bone Profiler IGEA)*

bei postmenopausalen Frauen unter Therapie mit Tibolon im Vergleich zu E2+NETA?

2. Sind die Ergebnisse der verschiedenen DXA- und QUS- Messmethoden an den unterschiedlichen Lokalisationen vergleichbar?

3. Entsprechen die verschiedenen Messungen dem gleichen Resultat in Hinblick auf die Medikation?

4.2 Beschreibung des Gesamtkollektives

Insgesamt wurden 50 postmenopausale Patientinnen in die Studie aufgenommen. Während des Verlaufs der Studie ergaben sich eine Dropoutrate von 14. die Datenauswertung wurde erhoben nach 2 Jahren Therapiezeit mit 18 Frauen pro Kollektiv. Das Grundkollektiv bestehend aus diesen 36 Patientinnen war insgesamt gut vergleichbar, da keine statistischen Unterschiede je nach Verteilung der Variablen mittels t-test, Wilcoxon-Mann-Whitney U-Test beziehungsweise Chi2-Test zwischen den beiden Gruppen zu finden war.

Tabelle 4.1: Gegenüberstellung der Basisdaten der Einzelkollektive

	E2+NETA			**Tibolon**			**Test$**
	N	**Mean**	SD	N	**Mean**	SD	**p tv**
Alter [Jahren]	18	**56,6**	5,9	18	**56,8**	6,2	n.s.
Gewicht [kg]	18	**67,1**	8,2	18	**69,4**	9,8	n.s.
Größe [cm]	18	**162,2**	6,0	18	**162,9**	4,9	n.s.
Body mass index [kg/m^2]	18	**25,5**	2,9	18	**26,2**	3,5	n.s.
Duration of exposure to oestrogen [Y]	17	**36,9**	4,9	18	**35,6**	5,0	n.s.
Vortherapie-HAT [%]	16	**68,8**		18	**72,2**		n.s.
Jahre seit Menopause	17	**6,18**	7,74	18	**7,28**	4,92	n.s.
Raucher [%]	18	**33,3**		18	**33,3**		n.s.
Frakturen [%]	17	**5,9**		17	**5,9**		(n.s.)*
Steroidtherapie (Cortison) [%]	18	**11,1**		18	**5,6**		n.s.

$ Je nach Verteilung der Variablen kam der t-Test, U-Test bzw. Chi2-Test zur Anwendung;
tv = jeweiligen Test-Wert, p = Signifikanzniveau

- Der Chi^2-Test hatte in mehr als 25% der Zellen einen erwarteten Wert von unter N=5

In Bezug auf die Relevanz des Alters in Hinblick auf den physiologischen Knochendichteverlust und die Osteoporose gab es für die Frauen auch nach genauerer Einteilung in Altersgruppen sowohl mit den Chi2-Test mit der Exaktmethode wie mit den t-Test keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4.2: Verteilung in Altersgruppen Gesamt und nach Wirkstoffgruppe

	Gesamt		**E2+NETA**		**Tibolon**	
Alter	N	%	N	%	N	%
40-49	5	13,9	2	11,1	3	16,7
50-59	19	52,8	9	50,0	10	55,6
60-69	12	33,3	7	38,9	5	27,8
Gesamt	36	100,0	18	100,0	18	100,0

4.3 Darstellung der Ergebnisse zu den Fragestellungen

Primäre Fragestellung:

Es soll geprüft werden, ob es einen Unterschied im Verlauf der Messwerte bei der DXA- Untersuchung, mit der Messlokalisation LWS (L1 bis L4), bei postmenopausalen Frauen unter Therapie mit Tibolon im Vergleich zu E2+NETA gibt.

Tabelle 4.3: Verlauf DXA -Messung von L1-L4 für E2+NETA & Tibolon (je 18 pro Gruppe)

	L1_L4 [g/cm2]				**L1-L4 T-Score**				**L1-L4 Z-Score**			
	E2+NETA		**Tibolon**		**E2+NETA**		**Tibolon**		**E2+NETA**		**Tibolon**	
	Mitw	SD	**Mitw**	SD	**Mitw**	SD	**Mitw**	SD	**Mitw**	SD	**Mitw**	SD
Baseline	**1,01**	0,10	**1,07**	0,12	**-1,47**	0,87	**-0,92**	0,99	**-0,53**	0,92	**-0,10**	1,24
6 Monate	**1,02**	0,10	**1,08**	0,12	**-1,33**	0,84	**-0,89**	0,97	**-0,38**	0,93	**-0,05**	1,21
12 Monate	**1,04**	0,09	**1,08**	0,12	**-1,20**	0,72	**-0,83**	0,98	**-0,23**	0,82	**0,04**	1,24
24 Monate	**1,05**	0,10	**1,11**	0,11	**-1,13**	0,84	**-0,64**	0,88	**-0,07**	0,86	**0,28**	1,17
Friedman-Test ($\chi 2$ - p)	17,5	0,001	8,4	0,039	18,3	<0,001	8,4	0,039	30,9	<0,001	18,4	<0,001
Baseline vs 6*	n.s.		n.s.		2,0	0,048	n.s.		2,7	0,006	n.s.	
Baseline vs 12*	3,0	0,002	2,0	0,043	3,0	0,002	2,0	0,043	3,4	0,001	2,4	0,018
Baseline vs 24*	2,9	0,004	2,3	0,025	2,9	0,004	2,3	0,025	3,4	0,001	3,2	0,002
Base vs 6 M %	1,0		0,9									
Base vs 12 M %	3,0		0,9									
Base vs 24 M %	4,0		3,7									

Knochendichte [g/cm²]; T-Score = Abweichung von einer geschlechtsangeglichen Norm 30-Jähriger in SD; Z-Score = Abweichung von geschlechtsangeglicheneren Altersnorm in SD; SD = Standardabweichung; Mitw = Mittelwert

[§]Einzellgruppenunterschiede im Verlauf nach Wilcoxon-Mann-Whitney U-Test (bei Signifikanz sind Testwert und Signifikanzniveau angezeigt)

Alle Variablen sind für jeden Messzeitpunkt nach Kolmogorov Smirnov hinreichend normalverteilt.

Signifikanzniveaus (U-Test) zw. Gruppen zu jeden Messzeitpunkt: *≤0,05; **≤0,01; ***≤0,001. Kein "Stern" = n.s.

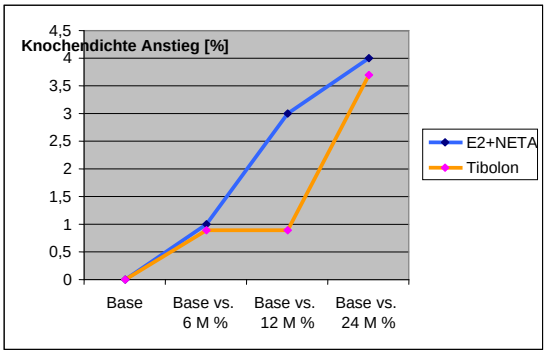
Es zeigten sich unter Verwendung des Wilcoxon- Mann-Whitney U-Tests zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen der E2+NETA und der Tibolon

Gruppe in Hinsicht auf die untersuchten Variablen: LWS Knochendichte, T- und Z-Score.

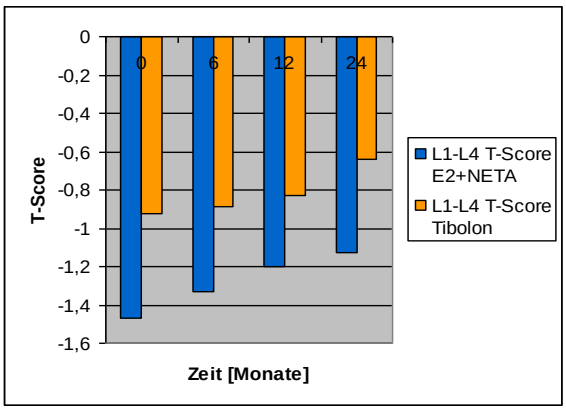
Im Verlauf der DXA- Messungen zeigte sich innerhalb der 24 Monate eine signifikante Verbesserung der Knochendichte an der Wirbelsäule für beide Kollektive. In der Therapiegruppe mit E2+NETA verlief die Knochendichte Verbesserung schneller und stärker mit einer geringern Streuung als bei Tibolon. Dabei könnte die geringere Streuung auf eine höhere Responder Rate hindeuten. Des Weitern führte die Verbesserung im T-Score an der Wirbelsäule bei E2+NETA bereits nach einem Jahr zu einer Zunahme der Knochenmineraldichte um 3%, während für Tibolon in diesem Zeitraum eine Zunahme der Knochenmineraldichte um 0,9% aufgezeigt wurde. Nach zwei Jahren zeigte sich eine Zunahme der Knochenmineraldichte bei E2+NETA um 4% und bei Tibolon um 3,7%..

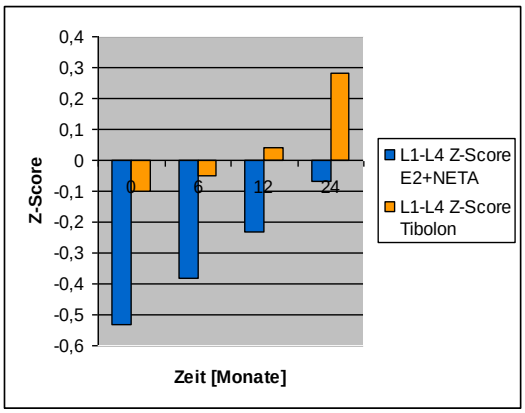
Abbildung 4.4: DXA-LWS (L1-4):

A. Knochendichte Anstieg im Verlauf



B. Anstieg T-Score und Z-Score im Verlauf

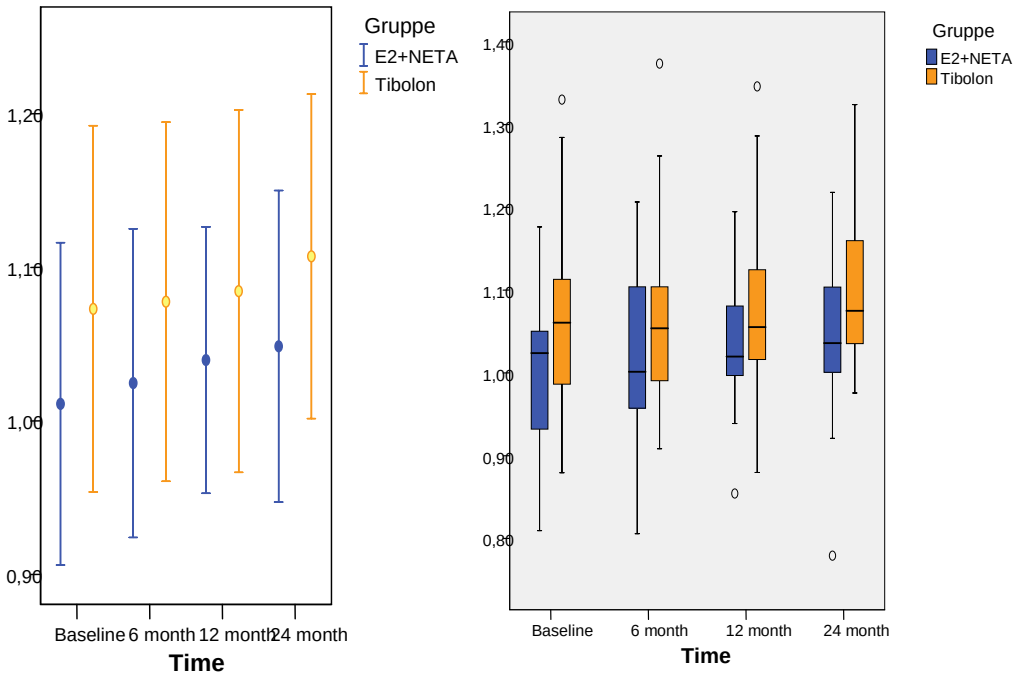




Wie deutlich aus den Diagrammen hervor geht wurde durch beide Therapien die physiologische Knochendichteabnahme gehemmt statt dessen kam es in beiden Gruppen zu einer Zunahme der Knochendichteparameter.

Obwohl nach dem Kolmogorov Smirnov Test (der Aufgrund der kleinen Stichprobe verwendet wurde) die Werte hinreichend normal verteilt sind, ist die Verbesserung der Knochendichte deutlicher durch die Mittelwert- als durch die Medianwertdarstellung zu erkennen.

Abbildung 4.5: DXA Knochendichte L1-4 Mittel und Medianwerte im Verlauf



Sekundäre Fragestellung:

1. Besteht ein Unterschied im Verlauf der Messwerte:

A. bei der DXA- Untersuchung mit den Messlokalisationen

1. Oberschenkelhals
2. Gesamtfemurregion (“total hip“)
3. Ganzkörper

Tabelle 4.6: Verlauf DXA- Messungen am Oberschenkelhals für E2+NETA & Tibolon (je 18 pro Gruppe)

	Oberschenkelhals [g/cm2]				**T-Score**				**Z-Score**			
	E2+NETA		**Tibolon**		**E2+NETA**		**Tibolon**		**E2+NETA**		**Tibolon**	
	Mitw	SD	**Mitw**	SD	**Mitw**	SD	**Mitw**	SD	**Mitw**	SD	**Mitw**	SD
Baseline	**0,89**	0,07	**0,92**	0,12	**-0,72**	,58	**-0,51**	0,98	**0,20**	0,55	**0,35**	0,99
6 Monate	**0,89**	0,06	**0,91**	0,12	**-0,73**	,54	**-0,56**	0,98	**0,21**	0,60	**0,31**	0,99
12 Monate	**0,89**	0,07	**0,92**	0,12	**-0,72**	,58	**-0,51**	0,98	**0,25**	0,65	**0,38**	1,01
24 Monate	**0,90**	0,07	**0,93**	0,12	**-0,65**	,58	**-0,45**	1,00	**0,38**	0,60	**0,48**	1,03
Friedman-Test ($\chi 2$ - p)	12,5 0,006		n.s.		13,5 0,004		n.s.		27,6 <0,001		15,1 0,002	
Baseline vs 6*	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
Baseline vs 12*	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		3,2 0,002		n.s.	
Baseline vs 24*	2,2 0,031		n.s.		2,6 0,013		n.s.		3,6 <0,001		n.s.	
Base vs 6 M %	0,0		-1,1									
Base vs 12 M %	0,0		0,0									
Base vs 24 M %	1,1		1,1									

Knochendichte [g/cm²]; T-Score = Abweichung von einer geschlechtsangeglichen Norm 30-Jähriger in SD; Z-Score = Abweichung von geschlechtsangeglicheneren Altersnorm in SD; SD = Standardabweichung, Mitw = Mittelwert; [§]Einzellgruppenunterschiede im Verlauf nach Wilcoxon- Wilcoxon-Mann-Whitney U-Test (bei Signifikanz sind Testwert und Signifikanzniveau angezeigt)

Alle Variablen sind für jeden Messzeitpunkt nach Kolmogorov Smirnov hinreichend normalverteilt.

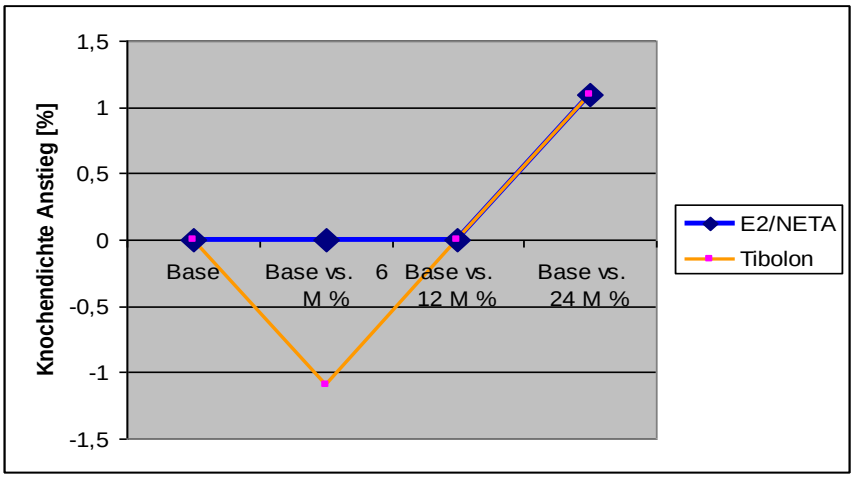
Signifikanzniveaus (U-Test) zw. Gruppen zu jeden Messzeitpunkt: *≤0,05; **≤0,01; ***≤0,001. Kein "Stern" = n.s.

Es zeigten sich unter Verwendung des Wilcoxon-Mann-Whitney U-Tests zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen der E2+NETA und der Tibolon Gruppe in Hinsicht auf die untersuchten Variablen: Oberschenkelhals Knochendichte, T- und Z-Score.

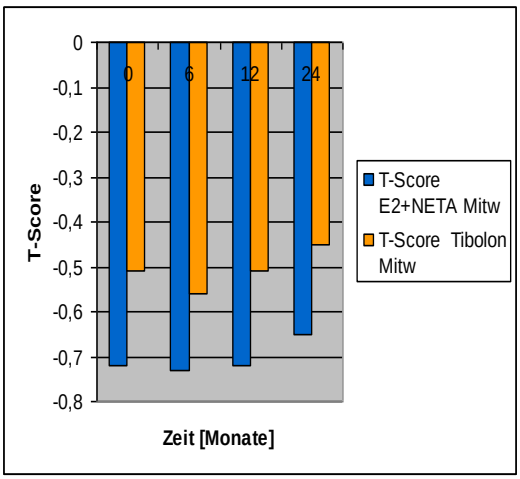
In der Therapiegruppe mit E2+NETA zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Knochenmineraldichte nach zwei Jahren um 1,1% In der Tibolon Therapiegruppe zeigte sich ebenfalls eine Verbesserung der Knochenmineraldichte jedoch nicht signifikant um 1,1%. Insgesamt unterlagen die Werte der Tibolon Therapiegruppe einer größeren Streuung und zeigten keinen linearen Verlauf.

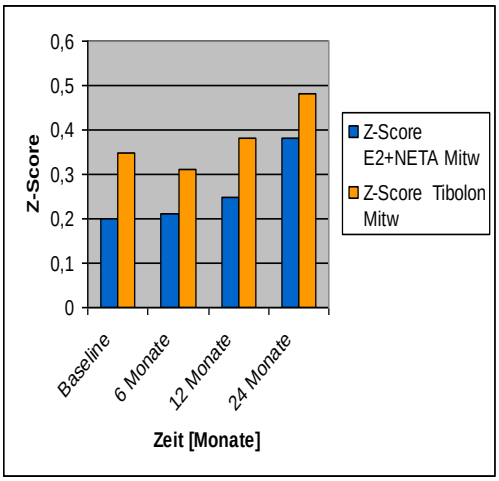
Abbildung 4.7: Oberschenkelhals (DXA)

A. Verlauf der Knochendichte



B. Verlauf von T-Score und Z-Score





Zu 2: A2. Gesamtfemurregion (“total hip“)

Tabelle 4.8: Verlauf DXA- Messungen an der Gesamtfemurregion für E2+NETA & Tibolon (je 18 pro Gruppe)

	Gesamtfemurregion [g/cm2]				**T-Score**				**Z-Score**			
	E2+NETA		**Tibolon**		**E2+NETA**		**Tibolon**		**E2+NETA**		**Tibolon**	
	Mitw	SD	**Mitw**	SD	**Mitw**	SD	**Mitw**	SD	**Mitw**	SD	**Mitw**	SD
Baseline	**0,93**	,06	**0,96**	,12	**-0,60**	,47	**-0,33**	,97	**0,10**	,49	**0,30**	1,05
6 Monate	**0,94**	,05	**0,96**	,11	**-0,53**	,45	**-0,31**	,95	**0,19**	,51	**0,33**	1,04
12 Monate	**0,94**	,06	**0,97**	,11	**-0,52**	,47	**-0,28**	,91	**0,22**	,54	**0,39**	1,01
24 Monate	**0,94**	,05	**0,97**	,12	**-0,49**	,46	**-0,25**	,98	**0,30**	,51	**0,45**	1,07
Friedman-Test ($\chi 2$ - p)	16,9 0,001		n.s.		15,1 0,002		n.s.		34,6 <0,001		18.5 <0,001	
Baseline vs 6*	3,7 <0,001		n.s.		3,6 <0,001		n.s.		3,6 <0,001		n.s.	
Baseline vs 12*	2,9 0,004		n.s.		2,7 0,007		n.s.		3,6 <0,001		n.s.	
Baseline vs 24*	2,9 0,004		n.s.		2,7 0,006		n.s.		3,6 <0,001		2,9 0,004	
Base vs 6 M %	1,1		0,0									
Base vs 12 M %	1,1		1,0									
Base vs 24 M %	1,1		1,0									

Knochendichte [g/cm²]; T-Score = Abweichung von einer geschlechtsangeglichen Norm 30-Jähriger in SD; Z-Score = Abweichung von geschlechtsangeglicheneren Altersnorm in SD; SD = Standardabweichung, Mitw = Mittelwert; [§]Einzellgruppenunterschiede im Verlauf nach Wilcoxon- Wilcoxon-Mann-Whitney U-Test (bei Signifikanz sind Testwert und Signifikanzniveau angezeigt)

Alle Variablen sind für jeden Messzeitpunkt nach Kolmogorov Smirnov hinreichend normalverteilt.

Signifikanzniveaus (U-Test) zw. Gruppen zu jeden Messzeitpunkt: *≤0,05; **≤0,01; ***≤0,001. Kein "Stern" = n.s.

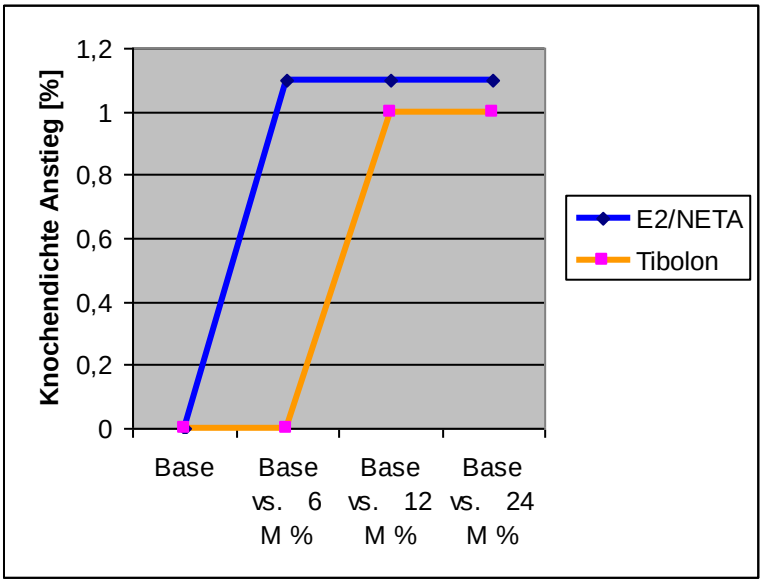
Die Gesamtfemurregion (zusammengesetzt aus den vier Regionen: Oberschenkelhals, Trochanterregion, Intertrochanterregion und Ward-Dreieck) zeigte unter Verwendung des Wilcoxon-Mann-Whitney U-Tests zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen der E2+NETA und der Tibolon Gruppe in Hinsicht auf die untersuchten Variablen: Knochendichte, T- und Z-Score.

Im Vergleich zum Oberschenkelhals, zeigte die E2+NETA Therapiegruppe an der Gesamtfemurregion eine deutlichere Verbesserung der Knochendichte um 1,1% nach

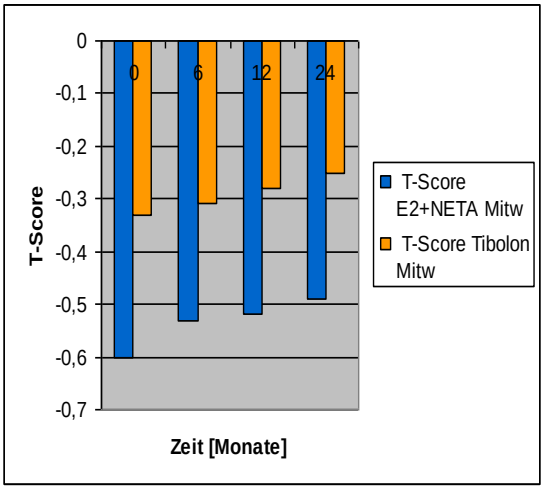
zwei Jahren, wobei der Friedman-Test eine signifikante Verbesserungen ergab. Bei Tibolon war jedoch, wie auch schon beim Oberschenkelhals, die Veränderungen mit dem Friedman Test nicht signifikant.

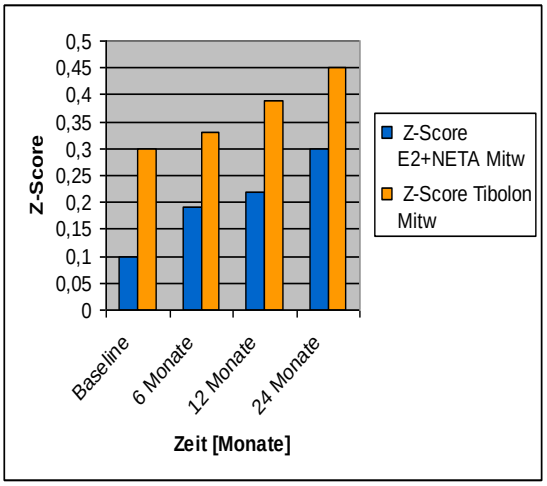
Abbildung 4.9: Gesamtfemurregion (DXA):

A. Verlauf der Knochendichte [g/cm²]



B. Verlauf T-Score und Z-Score





Insgesamt scheinen die Oberschenkelhals- und Gesamtfemurregion- Messungen tendenziell auf ein besseres und schnelleres Ansprechen der Knochendichte auf E2+NETA als auf Tibolon hinzudeuten.

Zu 2: A3. Ganzkörper

Tabelle 4.10: Verlauf Ganzkörper DXA (E2+NETA = 15 & Tibolon = 14)

	Arme [g/cm2]				**Beine** [g/cm2]				**Rumpf** [g/cm2]			
	E2+NETA		**Tibolon**		**E2+NETA**		**Tibolon**		**E2+NETA**		**Tibolon**	
	Mitw	SD	**Mitw**	SD	**Mitw**	SD	**Mitw**	SD	**Mitw**	SD	**Mitw**	SD
Baseline	*** **0,79**	0,04	**0,87**	0,07	*** **1,14**	0,05	**1,22**	0,07	**0,86**	0,05	**0,89**	0,05
6 Monate	** **0,80**	0,05	**0,84**	0,05	*** **1,14**	0,05	**1,22**	0,08	**0,86**	0,05	**0,89**	0,06
12 Monate	** **0,80**	0,04	**0,84**	0,04	*** **1,15**	0,05	**1,22**	0,07	**0,87**	0,05	**0,90**	0,06
24 Monate	** **0,80**	0,04	**0,84**	0,04	** **1,15**	0,06	**1,21**	0,07	**0,88**	0,05	**0,91**	0,06
Friedman-T ($\chi 2$ - p)	10,8 0,013		n.s.		9,5 0,023		n.s.		15,1 0,001		12,7 0,004	
Baseline vs 6§	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
Baseline vs 12§	-2,53 0,011		n.s.		2,8 0,015		n.s.		n.s.		n.s.	
Baseline vs 24§	-2,76 0,005		n.s.		3,2 0,006		n.s.		3,1 0,007		4,5 <0,001	
Base vs 6 M %	1,3		-3,4		0,0		0,0		0,0		0,0	
Base vs 12 M %	1,3		-3,4		0,9		0,0		1,2		1,1	
Base vs 24 M %	1,3		-3,4		0,9		-0,8		2,3		2,2	

	Rippen [g/cm2]				**Becken** [g/cm2]				**Wirbelsäule** [g/cm2]			
	E2+NETA		**Tibolon**		**E2+NETA**		**Tibolon**		**E2+NETA**		**Tibolon**	
	Mitw	SD	**Mitw**	SD	**Mitw**	SD	**Mitw**	SD	**Mitw**	**SD**	**Mitw**	**SD**
Baseline	**0,58**	0,04	**0,6**	0,04	**1,06**	0,08	**1,08**	0,06	**0,98**	0,06	**0,99**	0,06
6 Monate	**0,59**	0,04	**0,6**	0,05	**1,07**	0,07	**1,07**	0,07	**0,98**	0,07	**0,99**	0,06
12 Monate	**0,58**	0,04	**0,6**	0,05	**1,07**	0,08	**1,09**	0,07	**0,99**	0,04	**0,99**	0,08
24 Monate	**0,6**	0,04	**0,62**	0,06	**1,08**	0,08	**1,1**	0,07	**1**	0,06	**1,01**	0,07
Friedman-Test ($\chi 2$ - p)	8,9 0,027		n.s.		n.s.		8,6 0,033		n.s.		n.s.	
Baseline vs 6[§]	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
Baseline vs 12[§]	n.s.		n.s.		n.s.		2,6 0,022		n.s.		n.s.	
Baseline vs 24[§]	n.s.		n.s.		n.s.		2,6 0,022		2,4 0,032		3,0 0,010	
Base vs 6 M %	1,7		0		0,9		-0,9		0		0	
Base vs 12 M %	0		0		0,9		0,9		1		0	
Base vs 24 M %	3,4		3,3		1,9		1,9		2		2	

	Gesamt [g/cm2]				**Gesamt T-Score** [g/cm2]			
	E2+NETA		**Tibolon**		**E2+NETA**		**Tibolon**	
	Mitw	**SD**	**Mitw**	**SD**	**Mitw**	**SD**	**Mitw**	**SD**
Baseline	* **1,08**	0,05	**1,11**	0,05	* **-0,56**	0,61	**-0,18**	0,69
6 Monate	**1,08**	0,05	**1,11**	0,06	**-0,5**	0,59	**-0,23**	0,73
12 Monate	**1,09**	0,05	**1,11**	0,06	**-0,46**	0,56	**-0,16**	0,76
24 Monate	* **1,09**	0,04	**1,11**	0,06	* **-0,44**	0,5	**-0,16**	0,73
Friedman-Test ($\chi 2$ - p)	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
Baseline vs 6[§]	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
Baseline vs 12[§]	2,9 0,012		n.s.		2,9 0,012		n.s.	
Baseline vs 24[§]	(2,1 0,054)		n.s.		(2,1 0,054)		n.s.	
Base vs 6 M %	0		0					
Base vs 12 M %	0,9		0					
Base vs 24 M %	0,9		0					

Knochendichte [g/cm²]; T-Score = Abweichung von einer geschlechtsangeglichen Norm 30-Jähriger in SD; Z-Score = Abweichung von geschlechtsangeglicheneren Altersnorm in SD ; SD = Standardabweichung, Mean = Mittelwert; [§]Einzellgruppenunterschiede im Verlauf nach Wilcoxon- Wilcoxon-Mann-Whitney U-Test (bei Signifikanz sind Testwert und Signifikanzniveau angezeigt)

Alle Variablen sind für jeden Messzeitpunkt nach Kolmogorov Smirnov hinreichend normalverteilt.

Signifikanzniveaus (U-Test) zw. Gruppen zu jeden Messzeitpunkt: *≤0,05; **≤0,01; ***≤0,001. Kein "Stern" = n.s.

Um die Vergleichbarkeit des Verlaufs zu gewährleisten wurden nur die Patientinnen in der Tabelle dargestellt bei denen alle vier Messungen vorhanden waren (E2+NETA = 15 und Tibolon = 14). Von Anfang an zeigte die E2+NETA Therapiegruppe hochsignifikant niedrigere Werte als die Tibolon Therapiegruppe sowohl an den Armen wie auch an den Beinen. Dieser Unterschied bleib über die zwei Jahre hinweg signifikant erhalten.

Nach dem Friedman-Test ist eine Änderung im Verlauf für E2+NETA an den Messlokalisationen: Arme, Beine, Rumpf und Rippen signifikant, jedoch nicht signifikant für Becken, Wirbelsäule, Gesamtkörper und Gesamtkörper T-Score. Für Tibolon hingegen ist nach dem Friedman-Test die Änderung im Verlauf nur beim Rumpf und Becken signifikant.

Abbildung 4.11: Verlauf der mittlern Knochendichte an den verschiedenen Lokalisationen (Ganzkörper DXA)

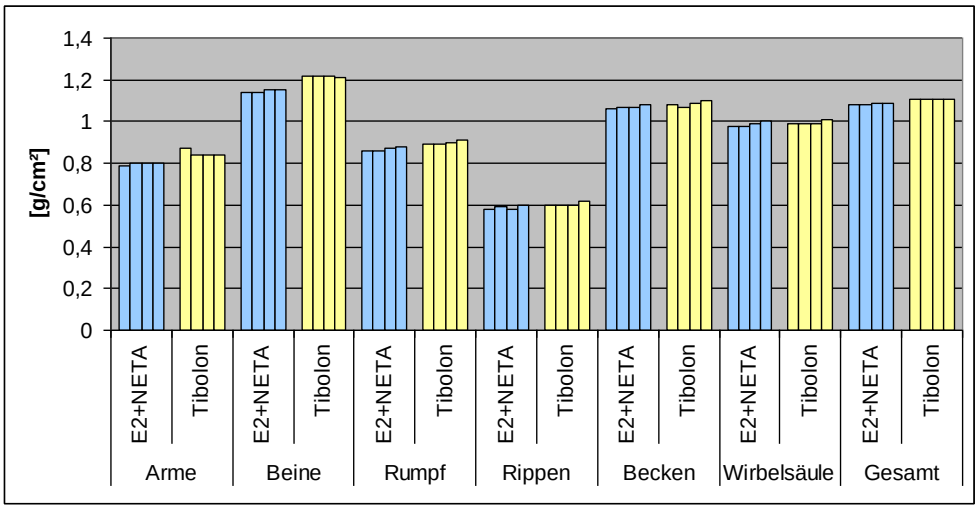
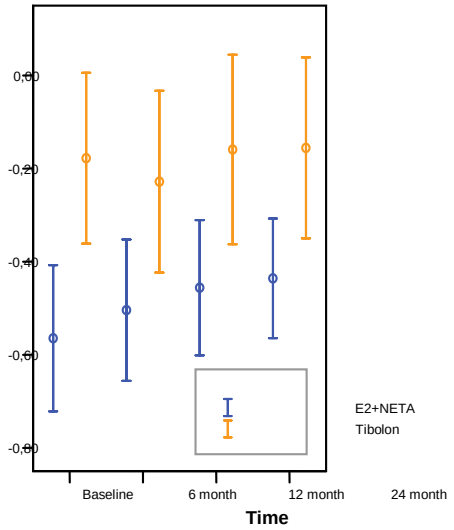


Abbildung 4.12: Verlauf des Ganzkörper T-Score (DXA)



2. Besteht ein Unterschied im Verlauf der Messwerte:

B. der QUS- Untersuchung mit den Messlokalisationen

Tabelle 4.13: QUS- Messung vom <u>Calcaneus</u> mit Achilles Insight (je 18 pro Gruppe)

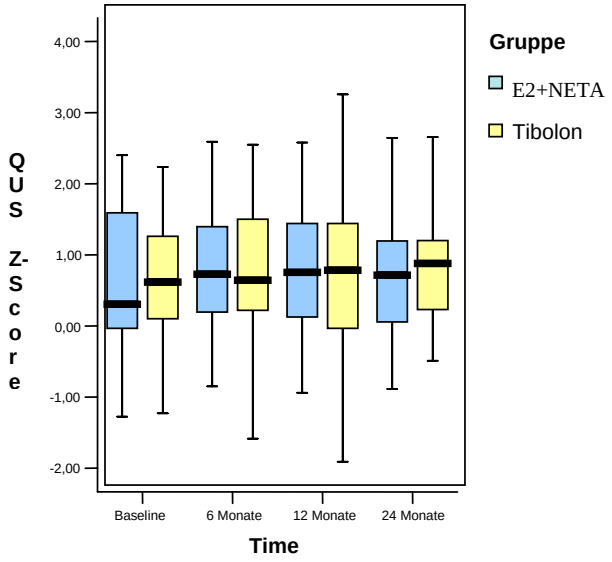
	BUA [dB/MHz]				**SOS** [m/s]				**SI** (y) [%]			
	E2+NETA		**Tibolon**		**E2+NETA**		**Tibolon**		**E2+NETA**		**Tibolon**	
	Med	SD	**Med**	SD	**Med**	SD	**Med**	SD	**Med**	SD	**Med**	SD
Baseline	**112,4**	13	**118**	12,7	**1540,5**	28,3	**1534,6**	22,2	**88,4**	13,9	**86,5**	12,5
6 Monate	**114,4**	11,4	**117,1**	13	**1556,8**	27,2	**1538,5**	28,3	**91,5**	12,3	**87,2**	15
12 Monate	**114,7**	11,1	**117,5**	15,4	**1541,5**	28,6	**1536,7**	29,5	**89,5**	12,9	**86,8**	16,4
24 Monate	**115,8**	10,7	**117,1**	12,4	**1537,9**	28,9	**1529,2**	27,1	**88,2**	12,4	**88,7**	14,1
Friedman-Test ($\chi 2$ - p)	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
Baseline vs 6 §	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		1,7 (0,085)	
Baseline vs 12 §	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
Baseline vs 24 §	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
Base vs 6 M %	1,8		-0,8		1,1		0,3		3,5		0,8	
Base vs 12 M %	2		-0,4		0,1		0,1		1,2		0,3	
Base vs 24 M %	3		-0,8		-0,2		-0,4		-0,2		2,5	

	QUS T-Score				**QUS Z-Score**			
	E2+NETA		**Tibolon**		**E2+NETA**		**Tibolon**	
	Med	SD	**Med**	SD	**Med**	SD	**Med**	SD
Baseline	**-0,89**	1,07	**-1,04**	0,96	**0,59**	1,09	**0,62**	1,05
6 Monate	**-0,65**	0,94	**-0,99**	1,15	**0,73**	0,98	**0,64**	1,24
12 Monate	**-0,81**	1	**-1,01**	1,26	**0,75**	1,01	**0,78**	1,33
24 Monate	**-0,91**	0,95	**-0,88**	1,09	**0,72**	1	**0,88**	1,18
Friedman-Test ($\chi 2$ - p)	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
Baseline vs 6 §	n.s.		n.s.		1,8 (0,067)		1,8 (0,067)	
Baseline vs 12 §	n.s.		n.s.		2,0 0,045		1,8 (0,068)	
Baseline vs 24 §	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	

BUA = Broadband Ultrasound Attenuation; SOS = Speed of Sound; SI = Stiffness Index; SD = Standardabweichung; Med = Median; [§]Einzellgruppenunterschiede im Verlauf nach Wilcoxon- Wilcoxon-Mann-Whitney U-Test (bei Signifikanz sind Testwert und Signifikanzniveau angezeigt)Alle Variablen sind für jeden Messzeitpunkt nach Kolmogorov Smirnov hinreichend normalverteilt.Signifikanzniveaus (U-Test) zw. Gruppen zu jeden Messzeitpunkt: *≤0,05; **≤0,01; ***≤0,001. Kein "Stern" = n.s.

Es zeigten sich zwischen der E2+NETA und der Tibolon Gruppe unter Verwendung des Friedman-Test und Wilcoxon-Mann-Whitney U-Tests keine signifikante Unterschiede in Hinsicht auf die untersuchten Variablen: BUA, SOS, SI, T- und Z-Score.

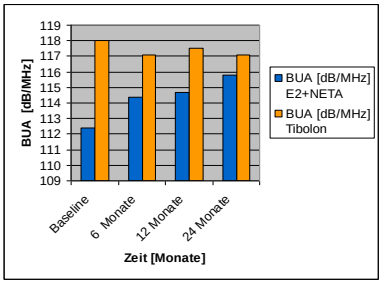
Abbildung 4.14: Verlauf des Z-Score Calcaneus (QUS)

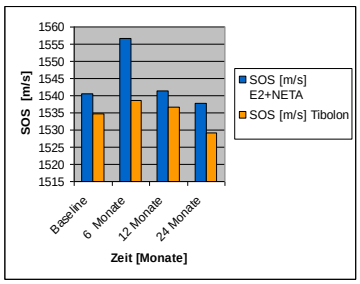


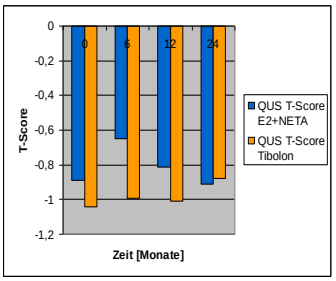
Wenn auch nicht signifikant wurde bei E2+NETA doch ein linearer Anstieg der BUA Werte um 3% über die 24 Monate beobachtet. Wenn auch nicht signifikant startete die Tibolon Gruppe von einem höheren BUA- und niedrigeren SOS- Ausgangswert. Im Gegensatz zu E2+NETA fallen jedoch wenn auch nicht linear die BUA- Werte bei Tibolon. Des Weiteren gab es bei Tibolon einen fast signifikanten Anstieg im SI um 0,8% (0,085) von Baseline zu den ersten 6 Monaten.

Abbildung 4.15: Calcaneus (QUS)

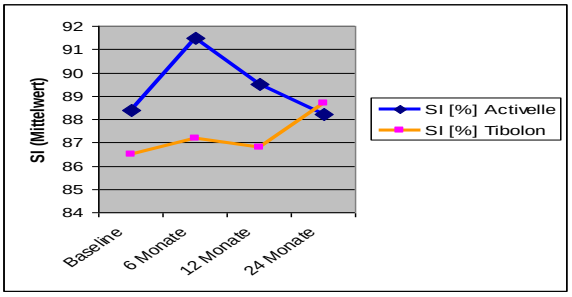
A. Verlauf von BUA, SOS und T-score







B. Verlauf von SI



Zu 2: B2. Phalangen

Tabelle 4.16: QUS- Werte <u>Phalangen</u> mit IGEA Bone Profiler für E2+NETA & Tibolon (je 18 pro Gruppe)

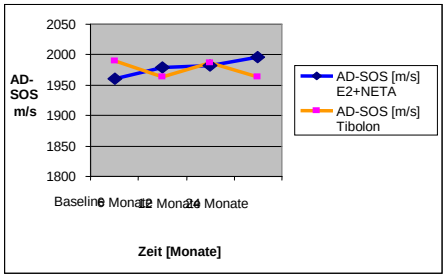
	AD-SOS [m/s]				**UBPI**			
	E2+NETA		**Tibolon**		**E2+NETA**		**Tibolon**	
	Med	SD	**Med**	SD	**Med**	SD	**Med**	SD
Baseline	* **1960**	59	**1990**	81	** **1,194**	0,199	**1,263**	0,143
6 Monate	** **1979**	77	**1964**	90	** **1,200**	0,199	**1,213**	0,16
12 Monate	** **1982**	78	**1987**	87	** **1,175**	0,176	**1,219**	0,223
24 Monate	* **1996**	88	**1964**	95	** **1,181**	0,203	**1,3**	0,19
Friedman-Test ($\chi 2$ - p)	n.s.		n.s.		7,8 0,049		6,3 (0,095)	
Baseline vs 6*	n.s.		n.s.		-2,32 <0,001		n.s.	
Baseline vs 12*	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
Baseline vs 24*	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
Base vs 6 M %	1		-1,3		0,5		-4	
Base vs 12 M %	1,1		-0,2		-1,6		-3,5	
Base vs 24 M %	1,8		-1,3		-1,1		2,9	

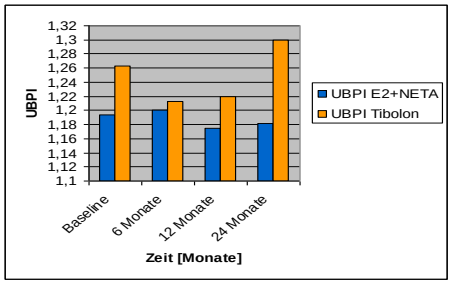
	T-Score				Z-Score			
	E2+NETA		Tibolon		E2+NETA		Tibolon	
	Med	SD	Med	SD	Med	SD	Med	SD
Baseline	** -2,34	0,83	-1,93	1,16	** -1,01	1,04	-0,76	1,19
6 Monate	** -2,09	1,1	-2,29	1,28	* -,59	1,34	-0,85	1,33
12 Monate	** -2,02	1,11	-1,96	1,25	** -,67	1,17	-0,75	1,29
24 Monate	* -1,83	1,26	-2,29	1,36	** -,35	1,28	-0,9	1,46
Friedman-Test ($\chi 2$ - p)	n.s.		n.s.		7,7 (0,052)		n.s.	
Baseline vs 6*	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
Baseline vs 12*	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
Baseline vs 24*	n.s.		n.s.		-2,24 <0,001		n.s.	

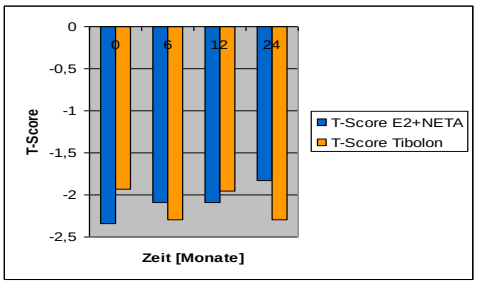
SD = Standardabweichung, Med = Median; §Einzellgruppenunterschiede im Verlauf nach Wilcoxon- Wilcoxon-Mann-Whitney U-Test (bei Signifikanz sind Testwert und Signifikanzniveau angezeigt)
Alle Variablen sind für jeden Messzeitpunkt nach Kolmogorov Smirnov hinreichend normalverteilt.
Signifikanzniveaus (U-Test) zw. Gruppen zu jeden Messzeitpunkt: *≤0,05; **≤0,01; ***≤0,001. Kein "Stern" = n.s.

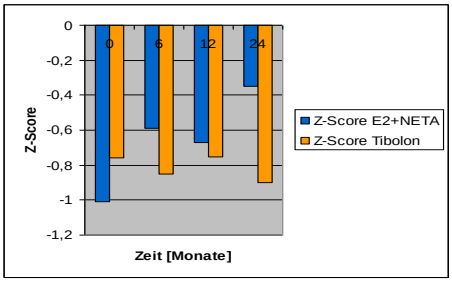
Im Gegensatz zu den anderen Messungen (auch der QUS- Messung am Calcaneus) zeigten sich unter Verwendung des Wilcoson-Mann-Whitney U-Tests zu jedem Messzeitpunkt eine signifikante Diskrepanz zwischen der E2+NETA und der Tibolon Gruppe in Hinsicht auf die untersuchten Variablen: AD-SOS, UBPI, T- und Z-Score. E2+NETA startete dabei mit signifikant niedrigeren AD-SOS, UPBI, T-Score und Z-Score Ausgangswerte als Tibolon.

Abbildung 4.17: Gruppen Diskrepanz und Verlauf AD-SOS, UBPI, T- und Z-Score an den Phanlangen (QUS)



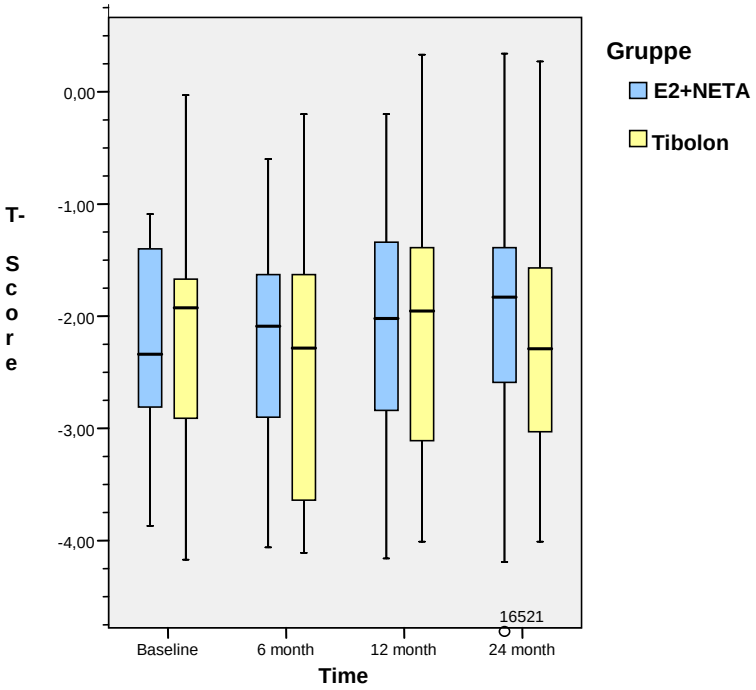






Wenn auch nicht signifikant, wurde bei E2+NETA ein linearer Anstieg der AD-SOS Werte über die zwei Jahre beobachtet. Des Weiteren wurde für E2+NETA im Friedman-Test eine Signifikanz für die Messung nach 6 Monaten beim UBPI gefunden die um 0,5% Anstieg, jedoch verlor sich diese Signifikanz in den weiteren Messungen. Bei Tibolon hingegen wurden keine signifikanten Werte beobachtet.

Abbildung 4.18: Boxplott (mit Medianwerten) für Z-Score Phalangen (QUS)

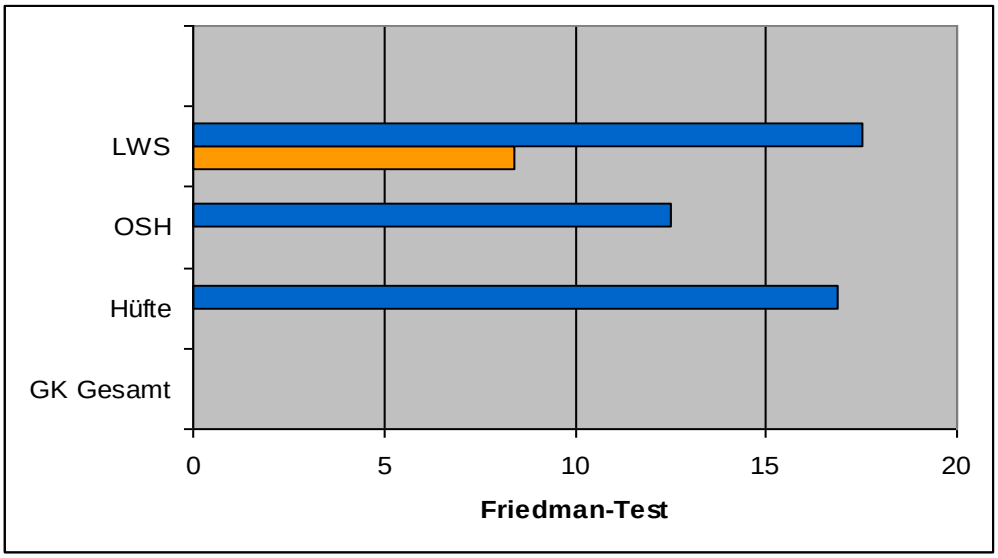


2. Sind die Ergebnisse der verschiedenen Messmethoden an den unterschiedlichen Lokalisationen vergleichbar?

Die Auswertung ergab, dass im Gegensatz zu den Verlaufs Messwerten der DXA-Messungen an der LWS, bei der sich in beiden Gruppen ein deutlicher Anstieg der Messwerte: Knochendichte, T-und Z-Score zeigte, dieser bei den DXA Messungen am

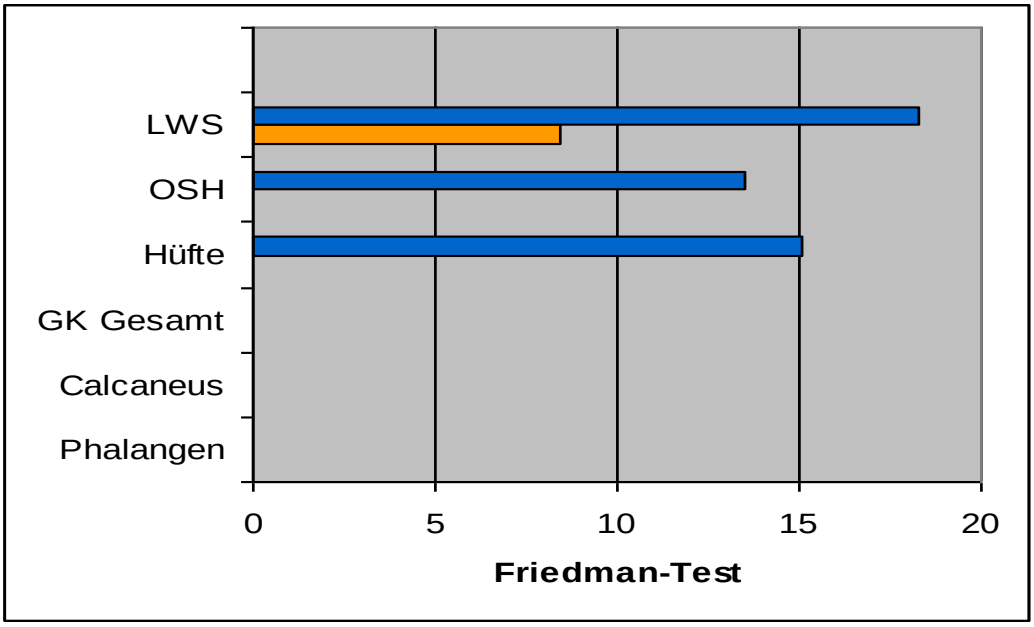
Oberschenkelhals, Hüfte und Ganzkörper, sowie den QUS- Messungen am Calcaneus und den Phalangen nicht deutlich darstellbar war.

Abbildung 4.19: Gegenüberstellung des Friedman-Tests für die Knochendichte der verschiedenen DXA- Messlokalisationen



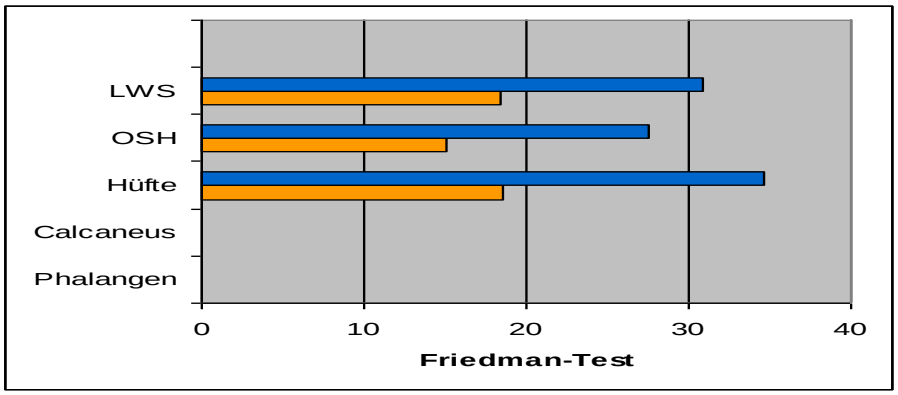
E2+NETA = Blau; Tibolon = Orange; n.s. -Werte wurden nicht aufgetragen

Abbildung 4.20: Gegenüberstellung des Friedman-Tests für die T-Score der verschiedenen DXA- und QUS- Messlokalisationen



E2+NETA = Blau; Tibolon = Orange; n.s. -Werte wurden nicht aufgetragen

Abbildung 4.21: Gegenüberstellung des Friedman-Tests für die Z-Score der verschiedenen DXA- und QUS- Messlokalisationen



E2+NETA = Blau; Tibolon = Orange; n.s. -Werte wurden nicht aufgetragen

In Bezug zum Friedman-Test war als Messwert in Hinsicht auf die Veränderung im Verlauf der beiden Gruppen der Z-Score am sensitivsten, und zeigte in allen DXA-Messungen eine Verbesserung. Von den untersuchten Messmethoden war die QUS am wenigsten sensitiv eine Änderung zu erfassen und zeigte im Friedman-Test insgesamt keinen signifikanten Effekt im Verlauf der Therapie bei den T- und Z-Score Messungen.

3. Entsprechen die verschiedenen Messungen dem gleichen Resultat in Hinblick auf die Therapie?

Insgesamt zeigten sich unter Verwendung des Wilcoxon-Mann-Whitney U-Tests zu keinem Messzeitpunkt signifikante und relevante Unterschiede zwischen der E2+NETA und der Tibolon Gruppe in Hinsicht auf die erhaltene Therapie. Eine Ausnahme bildete die QUS- Messung an den Phalangen wo sich zwar eine signifikante Diskrepanz zwischen den Gruppen befand aber kein Unterschied in Hinsicht auf die erhaltene Therapie. Sowohl Tibolon und E2+NETA zeigten einen protektiven Effekt mit signifikanter Erhöhung der Knochendichte in der DXA-Messung an der LWS. Am OSH sowie Total Hip zeigte sich lediglich unter E2+NETA ein signifikanter Anstieg der Messergebnisse. Bei der QUS-Messung am Calcaneus und an den Phalangen zeigte sich weder unter Tibolon noch unter E2+NETA ein signifikanter Anstieg der Messergebisse. Zusammengefasst zeigten die meisten Messungen einen linearen und stärkeren Anstieg der Werte bei E2+NETA im Vergleich zu Tibolon bei dem insgesamt die Messwerte mehr variierten. Dies scheint trotz der kleinen Fallzahl einen Anhalt

dafür zu geben das E2+NETA tendenziell zu einem stärkeren und schnellern Induktion und Anstieg der Knochendichte führt als Tibolon.

5. Diskussion

Mit einer Prävalenz von circa 7,8 Millionen (davon 6,5 Millionen Frauen) und jährlichen Kosten von circa 5,4 Milliarden Euro für das Jahr 2003 ist die Osteoporose eine häufige und kostenintensive Erkrankung in Deutschland, und gehört weltweit nach der WHO zu den 10 wichtigsten Volkskrankheiten (Häussler et al. 2007). Besonders betroffen sind Frauen nach der Menopause aufgrund des physiologisch abfallenden Sexualhormonspiegels. Das Estrogendefizit führt bei diesen Frauen zu einer Erhöhung des Knochenumsatzes und Abnahme der Knochendichte (Albright et al. 1941; Dören et al. 1997; Ringe, JD. 1997; Wells et al. 2002; Vogel et al. 2005; Sambrook et Cooper et al. 2006; Bartl 2008; Tarakida et al. 2008; Palacios 2009). Dabei wird etwa jede dritte postmenopausale Frau von einer osteoporosebedingten Fraktur betroffen (Häussler et al. 2007). Der Estrogenmangel stellt den häufigsten verursachende Pathomechanismus der primären Osteoporose dar, so das im Enddefekt von einer "Estrogenmangelerkrankung" gesprochen werden kann.

Die HT wird aufgrund ihrer vielfältigen Wirkungen und Nebenwirkungen kontrovers diskutiert. Bisherige Studien haben zeigen können, dass durch eine HT der Knochenmassenverlust gebremst und die Knochendichte signifikant verbessert werden kann. Dadurch wird das Risiko für Frakturen, z.B. Wirbelkörper-, Hüft- Oberschenkel- und Unterarmfrakturen, deutlich gesenkt (Lippuner et a. 1997; Torgerson et Bell-Syer 2001; Hadji et al. 2002; The WHI Steering Committee 2004; Rosen 2005; Stevenson 2006; Meyer et a. 2008; Tarakida et al. 2008; Palacios 2009). Allerdings hat sich nach den Ergebnissen der Nebenwirkungen der HERS, WHI und MWS Studie die Bewertung der HT deutlich verändert (Udell et al. 2006; Watson et al. 2007; Studd 2009). So wurden aufgrund der beobachteten unerwünschten Ereignisse in der WHI Studie in der Gruppe der mit Estrogen und Gestagen therapierten Patientinnen (signifikanter Anstieg der Brustkrebsrate, Thromboembolische Komplikationen, Schlaganfälle und nicht signifikant Kardiovaskuläre Ereignisse) die Empfehlung zur Anwendung der HT eingeschränkt (EMA 2003; BfArM 2004). Jedoch gehört nach Abwägen des individuellen möglichen Risikos und Nutzens die HT nach einigen Autoren immer noch zu den effektivsten und preiswertesten Primärprävention und Therapie Optionen der postmenopausalen Osteoporose (Stevenson 2006; Tarakida et al. 2008; Studd 2009). Nach den neuen S3 DVO-Leitlinien 2009 gehören Estrogene mit

zu den am besten belegten medikamentösen Therapieoptionen zur Fraktursenkung bei der postmenopausalen Frau. Allerdings sollten „außerhalb der Indikation der vasomotorischen Symptome eine Kombinationstherapie mit Estrogenen und Gestagenen bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko aufgrund des individuell unterschiedlichen, gesamt gesehenen jedoch ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses nur ausnahmsweise zur Frakturprävention empfohlen werden," z.B. bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber anderen Osteoporosemedikamenten unter sorgfältiger individueller Nutzen und Risiko Abwägung im Rahmen der Sekundärprävention (DVO-Leitlinie 2009). Auch durch die Einnahme von Tibolon, einem synthetischen Steroid mit Estrogener, gestagener und androgener Wirkung, im Rahmen postmenopausalen vasomotorischer Symptome ist nach der neuen S3 DVO-Leitline 2009 ein Schutz vor Frakturen zu erwarten (DVO-Leitlinie 2009). Allerdings sind die bislang vorhandenen Daten für Tibolon geringer, insbesondere fehlten bis jetzt Erhebungen im direkten Vergleich zu einer niedrig dosierten HT mit 1 mg E2 + 0,5 mg NETA.

In unserer randomisierten prospektiven Studie verglichen wir erstmalig direkt die Wirkung von 1 mg E2 + 0,5 mg NETA (Activelle®) mit 2,5 mg Tibolon (Liviella®). Vorteile beider Medikamente sind, dass sie aufgrund ihrer niedrigen Dosierung weniger Nebenwirkungen haben, aber trotzdem klimakterische Beschwerden lindern, den Knochenverlust bremsen und zu einer Zunahme der Knochendichte führen (Rossmanith et al. 2002; Ortmann et König 2006; Grady 2006; Mizunuma et al. 2006; Lukes 2008). Im Vordergrund dieser Arbeit stand die primäre Prävention der Osteoporose. Zielsetzung war herauszufinden ob es einen Wirkungsunterschied in Bezug auf den Knochendichte unter Anwendung der Präparate gibt. Dabei wurden die Messungen mittels DXA: LWS, Oberschenkelhals, Gesamtfemurregion und Ganzkörper, und QUS: Calcanues und Phalangen vorgenommen und verglichen.

5.1 Einfluss der Therapie mit 1 mg E2 + 2,5 mg NETA und 2,5 mg Tibolon auf die Knochendichte

In unsere Studie zeigte sowohl 1 mg E2 + 2,5 mg NETA und 2,5 mg Tibolon einen protektiven Effekt mit Erhöhung der Knochendichte in der DXA- Messung an der LWS. Dabei zeigte 1 mg E2 + 0,5 mg NETA nach zwei Jahren eine signifikante Zunahme der Knochendichte an der LWS um 4% (p=0,004) und Tibolon um 3,7% (p=0,025), wobei

der Unterschied zwischen den beiden Präparaten nicht signifikant war. Die DXA-Messungen an Oberschenkelhals, Gesamtfemurregion und Ganzkörper, sowie die QUS-Messungen des Calcaneus und der Phalangen konnten im Vergleich zu DXA- Messung an der LWS diesen positiven Effekt auf die Knochendichte nicht so deutlich zeigen.

Auch Roux et al. beobachteten mittels DXA, gemessen nach zwei Jahren Therapie mit **2,5 mg Tibolon**, einen ähnlichen Anstieg der Knochendichte wie wir ihn beobachtet haben, an der **LWS** um 3,6% ± 2,9%, und mit 1,25 mg Tibolon um 1,9% ± 3,5%. Dabei verglich Roux et al. diese beide Therapien mit **2 mg E2 + 1 mg NETA**, der doppelten Dosis von der in unserer Studie verwendeten Menge. Mit 2 mg E2 + 1 mg NETA wurde dabei ein Anstieg der Knochendichte um 6,8% ± 4,5% beobachtetet. Des weiteren stellte sich bei Roux et al. an der LWS auch heraus das 2 mg E2 + 1 mg NETA signifikant besser sind als 2,5 mg Tibolon ($p<0,0001$) (Roux et al. 2002). Interessant ist, dass die Ergebnisse unserer Studie an der LWS tendenziell darauf hindeuten, dass 1 mg E2 + 0,5 mg NETA besser sein könnten als 2,5 mg Tibolon, der Wirkungsunterschied unserer Daten zeigte sich aber keine statistische Signifikanz. Des weiteren beobachtete Roux. et al. neben dem Anstieg der Knochendichte an der LWS auch ähnliche Anstiege der Knochendichte am **Oberschenkelhals** (2,5 mg Tibolon = 2,50 ± 3,99% und 2 mg E2 + 1 mg NETA = 3,39 ± 4,56%) und in der **Gesamtfemurregion** (2,5 mg Tibolon = 2,57 ± 2,63% und 2 mg E2 + 1 mg NETA = 3,40 ± 3,07%), wobei sich hier kein signifikanter Wirkungsunterschied zwischen 2,5 mg Tibolon und 2 mg E2 + 1 mg NETA zeigte (Roux et al. 2002). Auch in unsere Studie beobachteten wir ein Anstieg der Knochendichte am Oberschenkelhals (signifikant für 1 mg E2 + 0,5 mg NETA = 1,1% ($p = 0,031$) und nicht signifikant für 2,5 mg Tibolon = 1,1% ($p \geq 0,05$)) und in der Gesamtfemurregion (signifikant für 1 mg E2 + 0,5 mg NETA = 1,1% ($p = 0.004$) und nicht signifikant für 2,5 mg Tibolon = 1,0% ($p \geq 0,05$)) ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Präparaten.

Die von uns beobachteten zunahme der Knochendichte an der **LWS** passen auch mit den Ergebnissen von Gallagher et al. überrein, die mit **Tibolon in einer Dosierung von 1,25-2,5 mg** über zwei Jahre einen signifikanten Anstieg der Knochendichte von 2-2,6% an der LWS beobachteten (Gallagher et al. 2001). Des weiteren korrelieren unsere Ergebnisse auch mit früheren Ergebnissen wie denen von Lippuner et al. überein, die mit 2,5 mg Tibolon nach zwei Jahren einem Anstieg von 2 ± 0,7% an der LWS und

Rymer et al. mit einem Anstieg von 2,5% überein (Rymer et al. 1994; Lippuner et al.1997). Allerdings beobachteten Rymer et al. im Gegensatz zu uns am **Oberschenkelhals** einen signifikanten Anstieg der Knochendichte von 3,5%. Dabei stellte sich bei Rymer et al. aber auch heraus, dass während 85% der untersuchten Frauen in seiner therapierten Gruppe einen Anstieg der Knochendichte an der LWS hatten, nur 75% einen Anstieg am Oberschenkelhals hatten (Rymer et al. 1994). Wie auch in unserer Studie, beobachteten auch Lippuner et al. keinen signifikanten Anstieg der Knochendichte in der Gesamtfemurregion (Lippuner et al. 1997).

Zu einem ähnlichen positiven Knocheneffekt auch mit geringen Mengen an Tibolon kamen auch Cummings et al. die die Knochendichte unter einer Therapie mit **1,25 mg Tibolon** untersuchten. Dabei stieg die Knochendichte an der **LWS** um 4,8% und an dem **Oberschenkelhals** um 3,1% (Cummings et al. 2008). Auch Delmas et al. untersuchte den Knochendichte Anstieg von 1,25 mg Tibolon über zwei Jahre, aber im Vergleich zu 60 mg Raloxifen. Dabei stieg die Knochendichte der **LWS** unter Tibolon um 3,8% an, während im Vergleich die Knochendichte der LWS bei Raloxifen nur um 2,1% anstieg ($p<0,001$). Die Knochendichte der **Gesamtfemurregion** stieg dabei bei Tibolon um 1,26% und bei Raloxifen um 0,44% an ($p < 0,05$) (Delmas et al. 2008).

Des weiteren beobachtete auch Lazovic et al. mit 1,25 mg Tibolon über fünf Jahre einen ähnlichen positiven Knocheneffekt. Dabei wurde der höchste Anstieg der Knochendichte in den ersten 2 Jahren beobachtet, an der **LWS** um 7,9% und der **Gesamtfemurregion** um 2,8%, um danach langsam aber zunehmend immer mehr abzufallen (Lazovic et al. 2007). Ähnlich hohe Knochendichte Anstiege waren vorher auch bereits von Bjarnason et al. beobachtet worden, die an der LWS mittels DXA nach 2 Jahren mit 1,25 mg Tibolon einen Anstieg von 5,9 ± 0.9% und mit 2,5 mg Tibolon einen Anstieg von 5,1 ± 0,9% beobachteten (Bjarnason et al. 1996).

In Hinsicht auf die Lokalisation hatte sich bei Tibolon bereits in vorherigen Arbeiten der Anstieg der Knochendichte besonders an der **LWS** dargestellt. So zeigte bei Beardsworth et al. die LWS mit 3,2% den deutlichsten Anstieg der Knochendichte, wobei der Anstieg an der LWS bereits nach 24 Wochen signifikant ($p = 0,002$) war, während am Oberschenkelhals erst nach 72 Wochen ($p = 0,014$) ein Anstieg sichtlich wurde (Beardsworth et al. 1999). Auch bei Lippuner et al. zeigte die LWS den größten

Knochendichte Anstieg mit 2 ± 0,7% ($p < 0,01$), wobei diese Zunahme am Oberschenkelhals nicht deutlich sichtbar war, dafür aber am Ganzkörper mit 2,59 ± 0,39% ($p < 0,01$). Im Vergleich zur Plazebokontrollgruppe waren jedoch bei Lippuner et al. die Knochendichte der therapierten Patientinnen an allen Lokalisationen der DXA- Messung signifikant besser (Lippuner et al. 1997). Im Unterschied zu Lippuner et al. zeigten unsere DXA Ganzkörper Ergebnisse nach zweijähriger Therapie mit 2,5 mg Tibolon keinen signifikanten Anstieg der Knochendichte.

Auch unsere Ergebnisse in Hinsicht einer positiven Knochendichtebilanz mittels DXA für **1 mg + 0,5 mg NETA** passen mit früheren Ergebnissen überrein. Allerdings beobachteten Delmas et al. nach zwei Jahren einen noch größeren signifikanten Anstieg der Knochendichte mit 5,4% an der **LWS**, 6,3% am **Oberschenkelhals** und 3,3% in der **Gesamtfemurregion** (Delmas et al. 2000).

In Hinsicht auf die Lokalisation sind bisherige Studien mit HT Präparaten zu den Ergebnis gekommen das die Hinderung des Knochenabbaues und der erneute Knochenaufbau insbesondere am trabekulären Knochen im vergleich zum kortikalen Knochen stattfindet. So wurde der größte Knochendichte anstieg mittels DXA an der **LWS**, gefolgt von der **Gesamtfemurregion** und dann erst des **Oberschenkelhalses** beobachtet (Bouxsein et al. 2008).

In Hinsicht auf die multifaktorielle Wirkung von HT sind noch viele Fragen offen, die weitere randomisierte prospektive Studien erfordern. Bezüglich der Knochendichte kommen wir durch die Ergebnisse unserer Studie zum Schluss, dass sowohl 1 mg E2 + 2,5 mg NETA als auch 2,5 mg Tibolon im gleichen Masse einen positiven Effekt ausüben.

5.2 Vergleich DXA und QUS Ergebnisse

Die Knochendichte, mittels DXA an der LWS und Oberschenkelhals gemessen, hat sich als guter Surrogatparameter erwiesen, um die Osteoporose zu diagnostizieren und das Frakturrisiko einzuschätzen und ist heute in der Diagnostik und im Therapiemonitoring der Goldstandard. In der National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) Studie waren peripher mittels DXA gemessene Knochendichte Werte zur Frakturvorhersage genauso gut geeignet wie zentrale, wobei bei einem T-Score ≤ 2,5 mehr als ein

doppeltes Frakturrisiko im nächsten Jahr beobachtet wurde (Siris et al. 2001; Miller et al.2002). Allerdings besteht nur eine Korrelation von r = 0,5-0,6 zwischen zentral und peripher gemessenen Knochendichtewerte. Dies beruht auf der der physiologisch unterschiedlichen Knochenzusammensetzung und Stoffwechsel der verschiedenen Knochen und auf unterschiedlichen Präzisionen (Delmas 2000). Auch in unserer Studie erhielten wir die signifikantesten Ergebnisse mittels DXA, wobei eine Zunahme der Knochendichte im Verlauf der zwei Jahre am deutlichsten an der LWS, hingegen nicht bei der Ganzkörpermessung sichtbar war. Nachteile der DXA- Messung sind die wenn auch relativ geringe Strahlenbelastung durch die Röntgenstrahlen mit 1-3 mRem, die hohen Anschaffungskosten und die Größe und schlechte Mobilität der Geräte. (Kanis et al. 2000; Hadji 2003; Bartl 2008).

Seit einigen Jahren gibt es Studien und Untersuchungen mit verschiedenen QUS Geräten um eine Alternative zu den radiologischen Verfahren zu finden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Ultraschallparameter abhängig sind sowohl vom Mineralsalzgehalt, wie auch von der Knochenstruktur und –architektur (Wüster et al. 2005). Im Durchschnitt Korrelieren die DXA und QUS Os Calcaneus Ergebnisse zwischen r = 0,27-0,70, im Mittel zu 70% (Hadji 2003; Nayak et al. 2006). Bei Trimpou et al., die ebenfalls wie in unserer Studie, ein Achilles Lunar Gerät benutzten, entsprach dabei ein DXA T-score von -2,5 SD einem QUS T-score von -3,65 SD (Trimpuou et al. 2009). Vorteile der QUS- Methode sind, dass sie Ultraschallwellen statt Röntgenstrahlen verwendet, wodurch keine Strahlenbelastung entsteht, die geringern Anschaffungskosten und der flexible Einsatz der viel kleineren Geräte. Dazu ist die Frakturvorhersage mit einigen QUS- Geräten am Os Calcaneus und den Phalangen genau so präzise möglich wie mit der DXA- Methode (Hans et al. 1996;. Bauer et al. 1997; Pluijm et al. 1999; Krieg et al. 2003; Khaw et al. 2004; Glüer et al. 2004; Gambacciani et al. 2004; Stewart et al. 2006). Die Nachteile sind die große Varianz der Genauigkeit zwischen den Geräten, die momentane noch knappe Erfahrung besonders in Bezug auf das Therapiemonitoring, und die schwierige Standardisierbarkeit, sowie das nicht Vorhandensein von internationalen Phantomen (Hadji 2003; Ziller et al. 2007; Bartl 2008). In unserer randomisierten prospektiven Studie verwendeten wir deswegen sowohl die DXA- als auch die QUS- Methode mittels dem Achilles Insight Gerät der Firma GE/Lunar am Os Calcaneus und dem Bone

Profiler-Gerät der Firma IGEA an den Phalangen um die verschiedenen Ergebnisse der Methoden miteinander vergleichen zu können.

Unsere QUS Ergebnisse am **Os Calcaneus** zeigten weder für 1mg E2 + 0,5 mg NETA als auch für 2,5 mg Tibolon eine signifikante Veränderung des Knochens im Verlauf über die zwei Jahre, noch einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen. Dabei bleibt es unklar ob kein positiver Effekt auf den Knochen beobachtet wurde aufgrund der Lokalisation oder aufgrund der Methode.

Bisherige Studien haben zeigen können das im physiologischen Verlauf der Postmenopause die QUS Werte deutlich sinken. So wurde für deutsche postmenopausale Frauen ein BUA Abfall von 12%, für SOS ein Abfall von 2,5% und für SI von 22% über 40 Jahre beobachtet. Bei über 50 Jährigen bedeutete dies ein BUA Abfall von 0,3 dB/MHZ (= 0,27%), SOS <1 Meter/Sekunde (= 0,07%) und bei SI ein Abfall von 0,5 Einheiten (= 0,6%) pro Jahr. Dabei war der Knochenverlust der deutschen Frauen etwas geringer als die internationalen Werte (Hadji et al. 1999). Wir beobachteten bei unseren therapierten Patientinnen im Verlauf von zwei Jahren keinen signifikanten Abfall der QUS Ergebnisse, was für einen Erhalt des Knochens unter der Therapie spricht. Allerdings ist es schwierig den genauen Verlauf über die zwei Jahre zu beurteilen, da die erwartete Veränderung im Bereich der Präzision liegt. So liegt die Kurzzeit Präzision für eine direkt wiederholte Messung bei BUA = 1,2%, SOS =0,2% und SI=1,3% (Hadji et al. 1999). Die Zukunftsvision, die Calcaneus QUS- Methode nicht nur zum Screening, sondern auch zum Therapiemonitoring zu gebrauchen, kann anhand unserer Ergebnisse derzeit nicht ohne Vorbehalt empfohlen werden.

Die Datenlage zu der Korrelation zwischen DXA und der QUS- Messung an den **Phalangen** mittels dem Bone Profiler Gerät der Firma IGEA ergibt ein unheitliches Bild. Alexandersen fand eine schwache aber trotzdem signifikante Korrelation von r=0,21-0,31 (p<0.01) bei postmenopausalen Frauen zwischen den QUS Werten AD-SOS und den DXA Werten gemessen an der LWS, Oberschenkelhals, Gesamtfemurregion und distalem Radius (Alexandersen et al. 2005). Wüster et al. fanden eine deutlich bessere Korrelation im Vergleich der AD-SOS Werte mit den LWS Knochendichten von r=0,46 und der Gesamtfemurregion Knochendichte von r=0,36 (Wüster et al. 2000). Des weiteren gab es eine signifikante Korrelation in der Studie von

Mann et al. mit jüngeren Frauen von r=0,47-0,60 zwischen AD-SOS, Bone Transit Time, und Z-score zu den DXA Ergebnissen an der LWS. Dabei war die Korrelation mit der Bone Transit Time am größten. Allerdings gab es bei Mann et al. keine signifikante Korrelation zu den DXA Ergebnissen am Oberschenkelhals oder der Gesamtfemurregion (Mann et al. 2008). Die Zukunftsvision, die Phalangen QUS Methode nicht nur zum Screening sondern auch zum Therapiemonitoring zu gebrauchen, kann derzeit anhand unserer Ergebnisse nicht ohne Vorbehalt empfohlen werden. Wir beobachteten im Vergleich zur DXA keine positive Knochenbilanz. Allerdings entsprachen unsere Phalangen QUS Ergebnisse denen gemessen am Calcaneus da es im Verlauf der zwei Jahre zu keiner signifikanten Änderung an diesen Knochen kam.

In Hinsicht der verschiedenen DXA und QUS Methoden sind noch viele Fragen offen die weitere randomisierte prospektive Studien wünschenswert machen.

6. Zusammenfassung

6.1 Hintergrund

Osteoporose und die dadurch entstehenden Frakturen sind eine häufige und kostenintensive Volkskrankheit in Deutschland. Ein osteoprotektiver Effekt durch eine HT wurde in zahlreichen Metaanalysen und randomisierten kontrollierten Therapiestudien nachgewiesen, wobei durch eine HT der Knochenmassenverlust gebremst und die Knochendichte signifikant verbessert werden kann. Nach den neuen S3-DVO-Leitlinien 2009 gehören zur Fraktursenkung Estrogene mit zu den am besten belegten medikamentösen Therapieoptionen bei der postmenopausalen Frau (DVO 2009). Dadurch wird das Risiko für Frakturen, insbesondere für Wirbelkörper-, Hüft-Oberschenkel- und Unterarmfrakturen, deutlich gesenkt (Lippuner et a. 1997; Torgerson et Bell-Syer 2001; Hadji et al. 2002; The WHI Steering Committee 2004; Rosen 2005; Stevenson 2006; Meyer et a. 2008; Tarakida et al. 2008; Palacios 2009). Allerdings sollten nach den neuen S3-DVO-Leitlinien 2009 „außerhalb der Indikation der vasomotorischen Symptome eine Kombinationstherapie mit Estrogenen und Gestagenen bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko aufgrund des individuell unterschiedlichen, gesamt gesehenen jedoch ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses nur ausnahmsweise zur Frakturprävention empfohlen werden," z.B. bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber anderen Osteoporosemedikamenten unter sorgfältiger individueller Nutzen und Risiko Abwägung im Rahmen der Sekundärprävention (DVO 2009). Die bislang vorhandenen Daten für Tibolon, einem synthetischen Steroid mit Estrogener, gestagener und androgener Wirkung, sind geringer, besonders fehlen Erhebungen im direkten Vergleich zu einer niedrig dosierten HT. In unserer randomisierten prospektiven Studie verglichen wir erstmalig direkt "Head zu Head" die Wirkung von 1 mg E2 + 0,5 mg NETA (Activelle®) mit 2,5 mg Tibolon (Liviella®). Vorteile beider Medikamente sind, dass sie aufgrund ihrer niedrigen Dosierung weniger Nebenwirkungen haben, aber trotzdem klimakterische Beschwerden lindern, den Knochenverlust bremsen und zu einer Zunahme der Knochendichte führen.

Im Vordergrund dieser Arbeit stand die Prävention der Osteoporose bei Frauen die aufgrund ihrer klimakterischen Beschwerden therapiert wurden. Dabei war das Ziel herauszufinden, ob es einen Wirkungsunterschied in Bezug auf die Knochendichte unter Anwendung der beiden Präparate gibt. Dabei wurden die Messungen mittels DXA:

LWS, Oberschenkelhals, Gesamtfemurregion und Ganzkörper (Prodigy-Gerät der Firma GE/Lunar), und QUS: Calcaneus (Achilles Insight- Gerät der Firma GE/Lunar) und Phalangen (Bone Profiler-Gerät der Firma IGEA) vorgenommen und verglichen. Des Weiteren stellte sich sekundär die Frage, ob die erhobenen Messwerte per DXA und QUS Verfahren unter 1 mg E2 + 0,5 mg NETA im Vergleich zu 2,5 mg Tibolon im Zeitraum über zwei Jahre einen unterschiedlichen Verlauf zeigen.

6.2 Material und Methoden

Insgesamt wurden 50 Patientinnen in die Studie aufgenommen. Bei nachgewiesener Indikation zur hormonellen Ersatztherapie wurden diese mittels Randomisierung entweder der 1 mg E2 + 0,5 mg NETA oder der 2,5 mg Tibolon Therapiegruppe zugeordnet. In die Datenauswertung nach 24 Monaten Laufzeit gingen jeweils die Daten von 18 Patientinnen pro Therapiegruppe ein. Per DXA und QUS wurden die Messwerte an den Zeitpunkten Baseline, 6 Monaten, 12 Monaten und nach 24 Monaten erhoben. Ausgewertet wurde der Vergleich der Messwerte im Zeitraum Baseline zu 6, 12 und 24 Monaten.

6.3 Ergebnisse und Schlussfolgerung

Im Vergleich des Verlaufs der Messwerte über den Zeitraum von zwei Jahren zeigte sich mittels DXA Messung ein signifikanter Anstieg der Knochendichte an der LWS sowohl für 1 mg E2 + 0,5 mg NETA (4%, p=0,004) als auch für 2,5 mg Tibolon (3,7%, p=0,025). Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen. Der signifikante Anstieg der Knochendichte stellte sich in der DXA Messung am Oberschenkelhals, Gesamtfemurregion und Ganzkörper sowie durch die QUS Messungen am Calcaneus und den Phalangen nicht so deutlich dar. Am Oberschenkelhals und der Gesamtfemurregion mittels DXA gemessen zeigte sich lediglich unter 1 mg E2 + 0,5 mg NETA ein signifikanter Anstieg der Messergebnisse nach zwei Jahren (Knochendichte Anstieg Oberschenkelhals = 1,1%, p=0,031 und Gesamtfemurregion = 1,1%, p=0,004). Insgesamt zeigte 1 mg E2 + 0,5 mg NETA, wenn auch nicht signifikant, tendenziell einen stärkeren und schnelleren Anstieg der Knochendichte im Vergleich zu Tibolon.

In Hinsicht auf die Messmethoden kann die Zukunftsvision die QUS Methode sowohl am Calcaneus als auch an den Phalangen nicht nur zum Screening, sondern auch zum

Therapiemonitoring zu gebrauchen, derzeit anhand unserer Ergebnisse nicht ohne Vorbehalt weiterempfohlen werden. In Hinsicht der praktischen Anwendbarkeit der DXA und QUS Methoden sind noch einige Fragen offen die weitere randomisierte prospektive Studien wünschenswert machen.

Sehr geehrte Patientin! **Bitte beantworten Sie folgende Fragen, die zur Beurteilung Ihrer Knochendichte und Ihres Osteoporoserisikos wichtig sind. Selbstverständlich werden alle Informationen vertraulich behandelt und unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Vielen Dank.**	Patienten-Nummer

Patienten-Initialen |__|.|__|. **Geburtsdatum** |__|__|.|__|__|.|__|__|__|__|

Jetzige Körpergröße |__|__|__| cm Im Paß eingetragene Größe |__|__|__| cm

Jetziges Körpergewicht |__|__|__|,|__| kg

Bestand einmal Übergewicht, oder Untergewicht ☐ nein ☐ ja wenn ja, wieviel ± |__|__| kg

Was war in der Vergangenheit das höchste/niedrigste Gewicht? |__|__|__|,|__| kg / |__|__|__|,|__| kg

Bitte entsprechende Antwort ankreuzen:

1.	Wurde bei Ihnen bereits eine Osteoporose festgestellt?	☐ ja ☐ nein ☐ unbekannt
2.	Wurde bei Ihnen bereits eine Osteoporoseuntersuchung vorgenommen? per Röntgengerät ☐ per Ultraschall ☐	☐ ja ☐ nein ☐ unbekannt
3.	Haben Sie sich bei einem geringfügigen Unfall einen Knochen gebrochen? Schenkelhalsbruch ☐ Wirbelkörperbruch ☐ Sonstige ..... Wann ..... Wurde bei Ihnen eine Röntgenaufnahme der Wirbelsäule durchgeführt? Wann ..... Befund	☐ ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐ ja ☐ nein ☐ unbekannt
4.	Hat jemand in Ihrer näheren Verwandtschaft Osteoporose? Wer ..... Schenkelhalsbruch ☐ Wirbelkörperbruch ☐ Krummer Rücken ☐	☐ ja ☐ nein ☐ unbekannt
5.	Besteht bei Ihnen eine Milchunverträglichkeit?	☐ ja ☐ nein ☐ unbekannt
6.	Haben Sie Leber-, Nieren-, Darm- oder Schilddrüsenerkrankungen? Wenn ja, welche ..... Seit wann	☐ ja ☐ nein ☐ unbekannt
7.	Nehmen oder nahmen Sie häufiger Cortison-Präparate ein, z.B. wegen einer Allergie oder Asthma? (z.B. Prednison, Cortison, Dexamathason) Über welchen Zeitraum ..... wann ..... Welches Medikament ..... Dosierung	☐ ja ☐ nein ☐ unbekannt
8.	Wurde eine Chemotherapie bei Ihnen durchgeführt? Warum und welche ..... Über welchen Zeitraum ..... wann	☐ ja ☐ nein ☐ unbekannt
9.	Nehmen oder nahmen Sie weibliche Geschlechtshormone? (Pille ausgenommen) • Hormontabletten ☐ welche ..... • Hormonpflaster ☐ welche ..... • Andere Tabletten ☐ welche ..... Über welchen Zeitraum ..... wann	☐ ja ☐ nein ☐ unbekannt

10.	• Erste Blutung mit ..... Jahren, letzte Blutung mit ..... Jahren	
	• Bestehen oder bestanden Unregelmäßigkeiten des Zyklus? Über welchen Zeitraum ..... wann	☐ ja ☐ nein ☐ unbekannt
	• Hat es einmal über einen längeren Zeitraum keine Regelblutung gegeben? Über welchen Zeitraum ..... wann	☐ ja ☐ nein ☐ unbekannt
	• Ist eine Gebärmutter- oder Eierstockentfernung vorgenommen worden? Gebärmutter ☐ Eierstock rechts ☐ Eierstock links ☐	☐ ja ☐ nein
	• Anzahl der Geburten ..... Stillzeit insgesamt ca. ..... Monate	
	• Haben/Hatten Sie selbst Brustkrebs?	☐ ja ☐ nein
	• Gibt es in Ihrer Familie Erkrankungen an Brustkrebs ?	☐ ja ☐ nein ☐ unbekannt
	• Ist es bei Ihnen oder in Ihrer Familie (Eltern oder Geschwister) bereits zu einer Thrombose gekommen?	☐ ja ☐ nein ☐ unbekannt
	• Haben Sie Hitzewallungen?	☐ ja ☐ nein
11.	**Medikamente**, die momentan regelmäßig eingenommen werden:	
12.	**Betreiben Sie regelmäßig Sport?** ☐ ja ..... mal pro Woche ☐ nein	
13.	**Jetziger Beruf bzw. jetzige häusliche Tätigkeit:** ☐ vorwiegend sitzende Tätigkeit ☐ zeitweilig mit körperlicher Betätigung verbunden ☐ vorwiegend körperliche Tätigkeit	
14.	**Tabak-Konsum** ☐ bis 5 ☐ 5-10 ☐ über 10 Zigaretten o.ä. pro Tag Seit 19..... bzw. über ca. ..... Jahre ☐ Exraucher/in seit	☐ nein, nie
15.	**Alkohol-Konsum** ☐ täglich ☐ ca. 1x/Woche ☐ gelegentlich	☐ nein, nie

Im Rahmen der heute stattfindenden Untersuchung wird ein ausführliches Gespräch, eine Blutentnahme sowie eine Knochendichtemessung mit mehreren Verfahren durchgeführt. Dies ist Teil der notwendigen Diagnostik, um die für Sie optimale Therapieentscheidung zu treffen.

Darüber hinaus sind wir als universitäre Einrichtung ständig bestrebt, unsere medizinischen Erkenntnisse zu erweitern, um damit eine stetige Verbesserung der Versorgung unserer Patienten zu erreichen.

Um auch Ihre medizinischen Daten wissenschaftlich auswerten zu können benötigen wir Ihr Einverständnis.

Selbstverständlich werden alle Daten streng vertraulich und nur in anonymisierter Form bearbeitet. Sollten Sie eine wissenschaftliche Auswertung Ihrer Daten nicht wünschen, so markieren Sie bitte das entsprechende Feld.

Diese Entscheidung hat selbstverständlich keinerlei Auswirkungen auf Ihre medizinische Betreuung.

☐ **Ja, meine Angaben und Ergebnisse dürfen, in anonymisierter Form, für wissenschaftliche Auswertungen herangezogen werden. Meine Fragen hierzu wurden hinreichend beantwortet. Mir ist bekannt, dass ich dieses Einverständnis jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir hierdurch Nachteile entstehen.**

☐ **Nein, meine Daten dürfen nicht für wissenschaftliche Zwecke ausgewertet werden.**

Marburg, den ..... **Unterschrift:** .....

Literaturverzeichnis

Abrahamsen, B., Nissen, N., Hermann, A.P., Hansen, B., Bärenholdt, O., Vestergaard, P., Tofteng, C.L. et Nielsen S.P. (2002). "When Should Densitometry Be Repeated in Healthy Peri- and Postmenopausal Women: The Danish Osteoporosis Prevention Study." J Bone Miner Res 17(11): 2061-2067.

Abrahamsen, B., Vestergaard, P., Rud, B., Bärenholdt, O., Jensen, J-E.B., Nielsen, S.P., Mosekilde, L. et Brixen, K. (2006). "Ten-Year Absolute Risk of Osteoporotic Fractures According to BMD T Score at Menopause: The Danish Osteoporosis Prevention Study." J Bone Miner Res 21(5): 796-800.

Albright, F., Smith P.H. et Richardson, A.M. (1941). "Postmenopausal osteoporosis." J Am Med Assoc 116: 2465-2474.

Alexandersen, P., de Terlizzi, F., Tanko, L.B., Bagger, Y.Z et Christiansen, C. (2005). "Comparison of quantitative ultrasound of the phalanges with conventional bone densitometry in healthy postmenopausal women." Osteoporos Int 16(9): 1071-1078.

AWMF- DGGG Leitlinie: Hormontherapie in der Peri und Postmenopause (HT) (2010). http://www.dggg.de

Bagger, Y. Z., Tanko, L. B., Alexandersen, P., Hansen, H. B., Mollgaard, A., Ravn, R., Qvist, P., Kanis, J. A. et Christiansen, C. (2004). "Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study." Bone 34: 728-735.

Barrett-Connor, E., Mosca, L., Collins, P., Geiger, M.J., Grady, D., Kornitzer, M., McNabb, M.A. et Wenger, N.K. for the Raloxifen Use for the Heart (RUTH) Trial Investigators (2006). "Effects of Raloxifene on Cardiovascular Events and Breast Cancer in Postmenopausal Women." NEJM 355(2): 125-137.

Bartl, R. (2008). Osteoporose Prävention- Diagnostik- Therapie. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag.

Bauer, D.C., Gluer, C.C., Cauley, J.A., Vogt, T.M., Ensrud, K.E., Genant, H.K. et Black, D.M. (1997). "Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group." Arch Intern Med 157(6): 629-34.

Beral, V., Banks, E. et Reeves, G. (2002). "Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy." Lancet 360: 942-944.

Binkley, N., Kiebzak, G.M., Lewiecki, E.M., Krueger, D., Gangnon, R.E., Miller, P.D., Shepherd, J.A. et Drezner, M.K. (2005). "Recalculation of the NHANES Database SD Improves T-Score Agreement and Reduces Osteoporosis Prevalence." J Bone Miner Res 20(2): 195-201.

Beardsworth, S.A., Kearney, C.E. et Purdie, D.W. (1999). "Prevention of postmenopausal bone loss at the lumbar spine and upper femur with Tibolone: a two-year randomised controlled trial." Br J Obstet Gynaecol 106: 678-683.

Berning, B., Kuijk, C.V., Kuiper, J.W., Coelingh Bennink, H.J.T., Kicovic, P.M. et Fauser, B.C.J.M. (1996). "Effects of Two Doses of Tibolone on Trabecular and Cortical Bone Loss in Early Postmenopausal Women: A Two-Year Randomized, Placebo-Controlled Study." Bone 19(4): 396-399.

Bjarnason, N.H., Bjarnason, K., Haarbo, J., Rosenquist, C. et Christiansen, C. (1996). "Tibolone: Prevention of Bone Loss in Late Postmenopausal Women." J Clin Endocrinol Metab 81(7): 2419-2422.

Bonds, D.E., Lasser, N., Qi, L., Brzyski, R., Caan, B., Heiss, G., Limacher, M.C., Liu, J.H., Mason, E., Oberman, A., O'Sullivan, M.J., Phillips, L.S., Prineas, R.J. et Tinker, L. (2006). "The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: The Women's Health Initiative randomised trial." Diabetologie 49: 459-468.

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

Boonen, S., Autier, P., Barette, M., Vanderschueren, D., Lips, P. et Haentjens, P. (2004). "Funtional outcome and quality of life following hip fracture in elderly women: a prospective controlled study." Osteoporos Int 15(2): 87-94.

Bouxsein, M.L. et Delmas, P.D. (2008). "Considerations for Development of Surrogate Endpoints for Antifracture Efficacy of New Treatments in Osteoporosis: A Perspecive." J Bone Miner Res 23(8): 1155-1167.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). (2004). *http://www.bfarm.de*

Cadossi, R., Terlizzi, F., Canè, V., Fini, M. et Wüster, C. (2000). "Assessment of Bone Architecture with Ultrasonometry: Experimental and Clinical Experience." Horm Res 54 (suppl 1): 9-18.

Cauley, J. A., Robbins, J., Chen, Z., Cummings, S. R., Jackson, R. D., LaCroix, A. Z., LeBoff, M., Lewis, C. E., McGowan, J., Neuner, J., Pettinger, M., Stefanick, M. L., Wactawski-Wende, J. et Watts, N. B. for the Women's Health Initiative Investigators (2003). "Effects of Estrogen Plus Progestin on Risk of Fractur and Bone Mineral Density: The Women's Health Iniative Randomized Trial." JAMA 290: 1729-1738.

Compston, J.E. et Seeman, E. (2006). "Compliance with osteoporosis therapy is the weakest link." Lancet 368: 973-368.

Christoforidis, A., Perifanis, V. Papadopoulou, E., Dimitriadou, M., Kazantzidou, E., Vlachaki, E. et Tsatra, I. (2009). "Poor correlations between measurements of bone quality by quantitative ultrasound sonongraphy and dual enery X-ray absoprtiometry in patients with ß-thalassaemia major." European Journal of Haematology 82: 15-21.

Cremers, S.C., Pillai, G., et Papapoulos, S.E. (2005). "Pharmacokinetics/ pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis." Clin Pharmacokinet 44(6): 551-570.

Cummings, S.R. (2006). "Letter: LIFT study is discontinued." BMJ 332: 667.

Cummings, S.R., Ettinger, B., Delmas, P., Kenemans, P., Stathopoulos, V., Verweij, P., Mol-Arts, M., Kloosterboer, L., Mosca, L., Christiansen, C., Bilezikian, J., Kerzberg, E., Eduardo, M., Johnson, S., Zanchetta, J., Grobbee, D., Seifert, W., Estell, R. et the LIFT Trial Investigators. (2008). "The Effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women." NEJM 359(7): 697-708.

Cummings, S.R. et Melton III, L.J. (2002). "Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures." Lancet 359: 1761-1767.

Cummings, S.R., San Martin, J., Mcclung, M.R., Siris, E.S., Eastell, R., Reid, I.R., Delams, P., Zoog, H.B., Austin, M., Wang, A., Kutilek, S., Adami, S., Zanchetta, J., Libanati, C., Siddhanti, S., Christiansen, C. et FREEDOM Trial. (2009). "Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis." NEJM 361(8): 756-765.

Delmas, P. D. (2000). "Do we need to change the WHO definition of Osteoporosis?" Osteoporos Int 11: 189-191.

Delams, P.D., Confavreux, E., Garnero, P., Fardellone, P., de Vernejoul, M.-C., Cormier, C. et Arce, J.-C. (2000). "A Combination of Low Doses of 17ß-Estradiol and Norethisterone Acetate Prevents Bone Loss and Normalizes Bone Turnover in Postmenopausal Women." Osteoporos Int 11: 177-187.

Delmas, P.D., Davis, S.R., Hensen, J., Adami, S., Van Os, S. et Nijland, E.A. (2008). "Effects of Tibolone and Raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women." Osteoporos Int 19: 1153-1160.

Deuß, U. (2006). "Strontiumranelat." Evidenzbasierte Therapie der Osteoporse. Bremen, London, Boston, Uni-Med.

Dören, S. 1-19. M., Fassbender, W J., Lauritzen, C., Stracke, H. (1997). Prophylaxe und Therapie der Osteoporse mit Östrogenen und Gestagenen. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag.

DVO (2006). "Prophylaxe,Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60.Lebensjahr." S3-Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.

DVO (2009). "Leitlinie Osteoporose 2009- Entwurf 06.03.2009." S3-Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.

Ederveen, A.G.H. et Kloosterboer, H.J. (2001). "Tibolone Exerts Its Protective Effect on Trabecular Bone Loss Through the Estrogen Receptor." J Bone Miner Res 16(9): 1651-1657.

Ensurud, K.E., Lui, L.Y., Taylor, B.C., Schousboe, J.T., Donalson, M.G., Fink, H.A:, Cauley, J.A., Hillier, T.A., Browner, W.S., Cummings, S.R. et Sutdy of Osteoporotic Fractures Research Group. (2009). "A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better?" Arch Intern Med 169(22): 2087-2094.

Europäische Zulassungs Behörde (EMA). (2003). http://www.emea.eu.int

Farquhar, C., Marjoribanks, J., Lethaby, A., Suckling, JA. et Lamberts, Q. (2009). "Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review)." The Cochrane Library 2009, Issue 3.

Fassbender, W J. (2006). "Die DVO-Leitlinien zur Osteoporose -Eckpunkte der Entwicklung." Evidenzbasierte Therapie der Osteoporse. Bremen, London, Boston, Uni-Med.

Fenkci, V., Yilmazer, M. et Fenkci, S. (2003). "Effects of short-time (3 months) Tibolone treatment on bone turnover in postmenopausal women." Arch Gynecol Obstet 268: 85-87.

Finkenstedt, G. (2007). "Ökonomische Aspekte der Osteoporose- eine Einführung." J. Miner Stoffwechs 14(3): 93-98.

Fost, N. (2003). "Ethical Issues in Clinical Research on Fracture Prevention in Patients With Osteoporosis." J Bone Miner Res 18(6): 1110-1115.

Frost, M.L., Blake, G.M. et Fogelmann, I. (2001). "Quatitative Ultrasound and Bone Mineral Density Are Equally Strongly Associated with Risk Factors for Osteoporosis." J Bone Miner Res 406-416.

Fuleihan, E-H. (2008). "Tibolone and the Promise of Ideal Hormone-Replacement Therapy." NEJM 359(7): 753-755.

Gambacciani, M.; De Aloysio, D., Elia, D., Van der Mooren, M.J., Hadji, P. et Wüster, C. (2004). "Quanitative ultrasound (QUS) of bone in the management of postmenopausal women." Maturitas 47(2): 139-149,

Gallagher, J.C., Baylink, D.J., Freeman, R. et Mcclung, M. (2001). "Prevention of Bone Loss with Tibolone in Postmenopausal Women: Results of Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Studies." J Clin Endocrinol Metab 86: 4717-4726.

GE/Lunar. (Revision 2007). "enCORE Operator's Manuel- Prodigy." Solingen, GE/Lunar GmbH.

GE/Lunar. (Revision 2008). "Lunar Achilles Insight, Lunar Achilles Express Bedienerhandbuch." Solingen, GE/Lunar GmbH.

Gerardo, H., Wallace, R., Anderson, G. L., Aragaki, A., Beresford, S. A. A., Brzyski, R., Chlebowski, R. T., Gass, M., LaCroix, A., Manson, J. E., Prentice, R. L., Rossouw, J., et Stefanick, M. L. for the WHI Investigators. (2008). "Health Risks and Benefits 3 Years after Stopping Randomized Treatment with Estrogen and Progestin." JAMA 299(9): 1036-1045.

Glüer, C.C., Eastell, R., Reid, D.M., Felsenberg, D., Roux, C., Barkmann, R., Timm, W., Blenk, T., Armbrecht, G., Stewart, A., Clowes, J., Thomasius, F.E. et Kolta, S. (2004). " Association of Five Quantitative Ultrasound Devices and Bone Densitometry With Osteoporotic Vertebral Fractures in a Population-Based Sample: The OPUS Study." J Bone Miner Res 19(5): 782-793.

Gottschalk, M. und Hadji, P. (2006). "Diagnose und primäre Prävention der postmenopausalen Osteoporose." Hormonsubstitution auf den Punkt gebracht. Studen, M und Ernst, U. Stuttgart, Schattauer.

Götz, S., Treeck, O. et Ortmann, O. (2007). "Endometriale Wirkung von Tibolone." Gynäkologische Endokrinologie 5: 247-250.

Grady, D. (2006). "Management of Menopausal Symptoms." NEJM 355(22): 2338-2347.

Greenspan, S. L., Emkey, R. D., Bone III, H. G., Weiss, S. R., Bell, N. H., Downs Jr, R. W., McKeever, C., Miller, S. S., Davidson, M., Bolognese M. A., Mulloy, A. L., Heyden, N., Wu, M., Kaur, A. et Lombardi A. (2002) "Significant differential effects of Alendronate, Estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial." Annals of Internal Medicine 137(11): 875-883.

Guessous, I., Cornuz, J., Ruffieux, C., Burckhardt, P. et Krieg, M-A. (2008). "Osteoporotic Fracture Risk in Elderly Women: Estimation with Quantitative Heel US and Clinical Risk Factors." Radiology 248(1): 179-184.

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

Hadji, P. (2004). "PROS und CONS: Wann ist eine Hormontherapie sinnvoll?" Pharm. Unserer Zeit 33(5): 372-377.

Hadji, P. (2006). "Hormontherapie (HT) im Rahmen der Prävention der postmenopausalen Osteoporose." Evidenzbasierte Therapie der Osteoporse. Bremen, London, Boston, Uni-Med.

Hadji, P., Hars, O., Bock, K., Albert, U. -S., Beckmann, M. W., Emons, G. et Schulz, K. –D. (1999). "Age Changes of Calcaneal Ultrasonometry in Healthy German Women." Calcif Tissue Int 65: 117-120.

Hadji, P., Hars, O., Schüler, M., Bock, K., Wüster, C., Emons, G. et Schulz, K.D. (2000). "Assessment by quantitative ultrasonometry of the effects of hormone replacement therapy on bone mass." Am J Obstet Gynecol 182(3): 529-534.

Hadji, P., Hars, O., Wüster, C., Bock, K., Alberts, U.S., Bohnet, H.G., Emons, G. et Schulz, K.D. (1999). "Stiffness index identifies patients with osteoporotic fractures better than ultrasound velocity or attenuation alone." Maturitas 31(3): 221-226.

Hadji, P., Kalder, M., Meyer-Wittkopf, M., Gottschalk, M., Münstedt, K., Hars, O. et Schulz, K. –D. (2001). "Quatitative Ultrasonometrie (QUS) am Os calcaneus bei Frauen. Erstellung eines deutschen Referenzkolliktives." Geburtsh Frauenheilk 61: 70-74.

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

Hadji, P. et Volker Ziller (2006). "Raloxifen (SERM) in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose." Evidenzbasierte Therapie der Osteoporse. Bremen, London, Boston, Uni-Med.

Hamdy, R.C. et Kiebzak, G.M. (2009). "Variance in 10-year fracture risk calculated with and without T-scores in select subgroups of normal and osteoporotic patients." J Clin Densitom 12(2): 158-161.

Hammar, M., Christau, S., Nathorst-Böös, J, Rud, T. et Garre, K. (1998). "A double-blind, randomised trial comparing the effects of Tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms." Br J Obstet Gynaecol 105: 904-911.

Hanifi-Moghaddam, P., Boers-Sijmons, B., Klaassens, A.H.A., Van Wijk, F.H., Bakker, M.A., Ott, M.C., Shipley, G.L., Verheul, H.A.M., Kloosterboer, H.J., Burger, C.W. et Blok, L.J. (2007). "Molecular analysis of human endometrium: short-term Tibolone signaling differs significantly from estrogen and estrogen + progestagen signaling." J Mol Med 85: 471-480.

Hans, D., Dargent-Molina, P., Schott, A.M., Sebert, J.L., Cormier, C., Kotzki, P.O., Delmas, P.D., Pouilles, J.M., Breart, G., Meunier, P.J. for the EPIDOS prospective study group. (1996). "Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study." Lancet 348: 511-514.

Hartl, F., Tyndall, A., Kraenzlin, M., Bachmeier, C., Gückel, C., Senn, U., Hans, D. et Theiler, R. (2002). "Discriminatory Ability of Quantitative Ultrasound Parameters and Bone Mineral Density in a Population-Based Sample of Postmenopausal Women with Vertebral Fractures: Results of the Basel Osteoporosis Study." J Bon Miner Res 17(2): 321-330.

Hassa, H., Tanir, H.M., Senses, T., Oge, T. et Sahin-Mutlu, F. (2005). "Related factors in bone mineral density of lumbal and femur in natural postmenopausal women." Arch Gynecol Obstet 273: 86-89.

Häussler, B., Gothe, H., Göl, D., Glaeske, G., Pientka, L. et Felsenberg, D. (2007). "Epidemiology, treatment and costs of osteoposois in Germany- the BoneEVA Study." Osteoporos Int 18: 77-84.

Havill, L.M., Mahaney, M.C., Binkley, T.L. et Specker B.L. (2007). "Effects of Genes, Sex, Age, and Activity on BMC, Bone Size, and Areal and Volumetric BMD." J Bone Miner Res 22(5): 737-746.

Heiss, G., Wallace, R., Anderson, G.L., Aragaki, A., Beresford, S.A.A., Brzyski, R., Chlebowski, R.T., Gass, M., LaCroix, A., Manson, J.E., Prentice, R.L., Rossouw, J., Stefanick, M.L. for the WHI Investigators. (2008). "Health Risks and Benefits 3 Years After Stopping Randomized Treatment With Estrogen and Progestin." JAMA 299(9): 1036-1045.

Hideki, M., Shiraki, M., Shintani, M., Gorai, I., Makita, K., Itoga, S., Motchizuki, Y., Mogi, H., Iwaoki, Y., Kosha, S., Yasui, T., Ischihara, O., Kurabayahi, T., Kasuga, Y. et Hayashi, K. (2006). "Randomized trial comparing low-dose hormone replacement therapy and HT plus 1alpha-OH-vitamin D3 (alfacalcidol) for treatment of postmenopausal bone loss." J Bone Miner Metab 24: 11-15.

Hickey, M. FRANZCOG., Davis, S.R. FRACP., et Sturdee, D.W. FRCOG. (2005). "Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now?" Lancet 366: 409-421.

Hoffbauer, L.C. (2006). "Mögliche Perspektiven der Osteoporosetherapie: Blockade von RANK-Ligand als therapeutisches Prinzip." Evidenzbasierte Therapie der Osteoporse. Bremen, London, Boston, Uni-Med.

Järvinen, T.L.N., Kannus, P. et Sievänen, H. (2003). "Estrogen and Bone- a Reproductive and Locomotive Perspective." J Bone Miner Res 18(11): 1921-1931.

Kanis, J.A., Borgstrom, F., De Laet, C., Johansson, H., Johnell, O. et Jonsson, B. (2005). "Assessment of fracture risk." Osteoporos Int 16(6): 581-589.

Kanis, J.A., Burlet, N., Cooper, C., Delmas, P.D., Reginster, J.Y., Borgstrom, F., Rizzoli, R. et European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). (2008). "European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women." Osteoporos Int 19(4): 399-428.

Kanis, J.A. et Glüer, C.-C. for the committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. (2000). "An Update on the Diagnosis and Assessment of Osteoporosis with Densitometry." Osteoporosis Int 11: 192-202.

Kanis, J.A., Johnell, O., De Laet, C., Johansson, H., Oden, A., Delmas, P., Eisman, J., Fujiwara, S., Garnero, P., Kroger, H., McCloskey, E.V., Mellstrom, D., Melton, L.J., Pols, H., Reeve, J., Silman, A. et Tenenhouse, A. (2004) "A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk." Bone 35: 375-382.

Kanis, J.A. (1995). Osteoporose. Berlin, Blackwell Wissenschafts-Verlag.

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

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

Katalinic, A. et Rawal, R. (2008). "Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy." Breast Cancer Res Treat 107: 427-430.

Khaw, K-T., Reeve, J., Luben, R., Bingham, S., Welch, A., Wareham, N., Oakes, S. et Day, N. (2004). "Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study." Lancet 363: 197-202.

Kloosterboer, H.J. et Ederveen, A.G.H. (2003). "Pros and cons of existing treatment modalities in osteoporosis: a comparison between tibolone, SERMs and estrogen (+-progestogen) treatments." Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 83: 157-165.

Komulainen, M., Kröger, H., Tuppurainen, M. T., Heikkinen, A. –M., Honkanen, R. et Saarikoski, S. (2000). "Idenification of early postmenopausal women with no bone response to HT: Results of a Five-Year Clinical Trial." Osteoporos Int 11: 211-218.

Krieg, M.A., Cornuz, J., Ruffieux, C., Sandini, L., Büche, D., Dambacher, M.A., Hartl, F., Häuselmann, H.J., Kraenzlin, M., Lippuner, K., Neef, M., Pancaldi, P., Rizzoli, R., Tanzi, F., Theiler, R., Tyndall, A., Wimpfheimer, K. et Burckhardt. (2003). "Comparison of Three Bone Ultrasounds for the Discrimination of Subjects with and without Osteoporotic Fractures Among 7562 Elderly Women." J Bone Miner Res 18(7): 1261-1266.

Krieg, M.A., Cornuz, J., Ruffieux, C., Van Melle, G., Büche, D., Dambacher, M.A., Hans, D., Hartl, F., Häuselmann, H.J., Kraenzlin, M., Lippuner, K., Neff, M., Pancaldi, P., Rizzoli, R., Tanzi, F., Theiler, R., Tyndall, A., Wimpfheimer, C. et Burckhardt, P. (2006). "Prediction of Hip Fracture Risk by Quantitative Ultrasound in More Than 7000 Swiss Women ≥70 Years of Age: Comparison of Three Technologically Different Bone Ultrasound Devices in the SEMOF Study." J Bone Miner Res 21(9): 1457-1463.

Kurth, A. et Müller, A. (2006). "Therapie der Osteoporose mit Bisphosponaten." Evidenzbasierte Therapie der Osteoporse. Bremen, London, Boston, Uni-Med.

Lazovic, G., Radivojevic, U., Milosevic, V., Lazovic, A., Jeremic, K. et Glisic, A. (2007). "Tibolone and osteoporosis." Arch Gynecol Obstet 276: 577-581.

Lindsay, R., Gallagher, J. C., Kleerekoper, M., et Pickar, J. H. (2005). "Bone response to treatment with lower doses of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women." Osteoporos Int 16: 372-379.

Lindsay, R., Gallagher, J.C., Kleerekoper, M., et Pickar, J. H. (2002). "Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women. " JAMA 287(20): 2668-2676.

Lippert, H., Deller, T., Delventhal, S., Herbold, D., Lippert-Burmester, W., Rothkötter, H., Steiniger, B. (2003). Lehrbuch Anatomie. Münschen, Jena, Urban & Fischer.

Lippuner, K., Haenggi, W., Birkhaeuser, M. H., Casez, J. –P. et Jaeger, P. (1997). "Prevention of Postmenopausal Bone Loss Using Tibolone or Conventional Peroral or Transdermal Hormone Replacement Therapy with 17ß-Estradiol and Dydrogesterone." J Bone Miner res 12(5): 806-812.

Lippuner, K. (2007). "Menopause und Osteoporose." Jatros 4:16-21.

Lorenc, R.S., Misiorowski, W. et Karczmarewicz, E. (2009). "Critical points in strategies fort he diagnosis and treatment of osteoporosis." Enokrynol Pol 60(2): 124-133.

Lu, Y., Genant, H.K., Shepherd, J. Zhao, S., Mathur, A., Fuerst, T.P. et Cummings, S.R. (2001). "Classification of Osteoporosis Based on Bone Mineral Densities." J Bone Miner Res 16(5): 901-910.

Lukes, A. (2008). "Evolving Issues in the Clinical and Managed Care Settings on the Management of Menopause Following the Women's Health Initiative." JMCP 14(3): 7-13.

Lüllmann-Rauch, R. (2003). Histolige. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag.

Mann, T.S., McGregor A.H., et Patel, R. (2008). "The Correlation between Phalangeal Quantitative Ultrasonography and Dual Energy X-ray Absorptiometry in Women with Premature Ovarian Failure." MJM 11(2): 132-140.

Manson, J.E. et Martin, K. A. (2001). "Postmenopausal Hormone Replacement Therapy." N Engl J Med 345(1): 34-40.

Marín, F., González-Macías, J., Díez-Pérez, A., Palma, S. et Delgado-Rodríguez, M. (2006). "Relationship Between Bone Quantitative Ultrasound and Fractures: A Meta-Analysis." J Bone Miner Res 21(7): 1126-1135.

Melton III, L.J., Johnell, O., Lau, E., Mautalen, C.A. et Seeman, E. (2004). "Osteoporosis and the Global Competition for Health Care Resources." J Bone Miner Res 19(7): 1055-1058.

Miller, P.D., Siris, E.S., Barrett-Connor, E., Faulkner, K.G., Wehren, L.E., Abbott, T.A., Chen, Y., Berger, M.L., Santora, A.C. et Sherwood, L.M. (2002). "Prediction of Fracture Risk in Postmenopausal White Women With Peripheral Bone Densitometry: Evidence From the National Osteoporosis Risk Assessment." J Bone Miner Res 17(12): 2222-2230.

Meyer, H.E., Lofthus, C.M., Sogaard, A.J. et Falch, J.A. (2008). "Change in the use of hormone replacement therapy and the incidence of fracture in Oslo." Osteoporos Int.

Million Women Study Collaborators. (2003). "Breat cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study." Lancet 362: 419-427.

Mizunuma, H., Shiraki, M., Shintani, M., Gorai, I., Makita, K., Itoga, S., Mochizuki, Y., Mogi, H., Yasuhisa, I., Kosha, S., Yasui, T., Ishihara, O., Kurabayashi, T., Kasuga, Y., Hayashi, K. (2006). "Randomized trial comparing low-dose hormone replacement therapy and HRT plus 1α-OH-vitamin D3 (alfacalcidol) for treatment of postmenopausal bone loss." J Bone Miner Metab 24: 11-15.

Modelska, K. et Cummings, S. (2002). "Tibolone for Postmenopausal Women: Systematic Review of Randomized Trials." J Clin Endocrinol Metab 87(1): 16-23.

Mols, M. (2007). "Tibolone Study in Breast Cancer Patients to Close Ahead of Schedule." Auckland, New Zealand: Drugs.com. (Accessed September 24, 2008 at http://drugs.com/news/tibolone-study-breast-cancer-patients-close-ahead-schedule-6164.html.

Mueck, A.O. (2006). "Kardiovaskuläre Aspekte unter Homontherapie." Hormonsubstitution auf den Punkt gebracht. Studen, M und Ernst, U. Stuttgart, Schattauer.

Nayak, S., Olkin, I., Liu, H., Grabe, M., Gould, M.K., Allen, E., Owens, D.K. et Bravata, D.M. (2006). "Meta-Analysis: Accuracy of Quantitative Ultrasound for Identifying Patients with Osteoporosis." Ann Intern Med 144: 832-841.

Neulen, J. (2006). "Das metabolishe Syndorm: Effekte von Sexualsteroiden." Hormonsubstitution auf den Punkt gebracht. Studen, M und Ernst, U. Stuttgart, Schattauer.

Nicholson, P.H.F., Müller, R., Cheng, X.G., Rüegsegger, P., Van Der Perre, G., Dequeker, J. et Boonen, S. (2001). "Quantitative Ultrasound and Trabecular Architecture in the Human Calcaneus." J Bone Miner Res 16(10): 1886-1892.

Niedhart, C. (2006). "Teriparatid-Parathormonfragment (1-34). "Evidenzbasierte Therapie der Osteoporse. Bremen, London, Boston, Uni-Med.

Notelovitz, M. (2007). "Postmenopausal Tibolone Therapy: Biologic Principles and Applied Clinical Practice." Medscape 9(1):2.

Ongphiphadhanakul, B., Chanprasertyothin, S., Papytikul, P., Tung, S. S., Piaseu, N., Chailurkit, L., Chansirikarn, S., Puavilai, G. et Rajatanavin, R. (2000). "Oestrogen-receptor-alpha gene polymorphism affects response in bone mineral density to oestrogen in post-menopausal women." Clinical Endocrinology 52: 581-585.

Ortmann, O. et König, K. (2005). "Hormontherapie im Klimakterium und in der Postmenopause." Deutsches Ärzteblatt 102(3): 144-149.

Palacios, S. (2008). "Advances in hormone replacement therapy: making the menopause manageable." BMC Women's Health 8(22).

Pannemann, M. J. M., Lips, P., Sen, S. S., Herings, R. M. C. (2004). "Undertreatment with anti-osteoporotic drugs after hospitalization for fracture." Osteoporos Int 15: 120-124.

Parente, L., Uyehara, C., Larsen, W., Whitcomb, B. et Farley, J. (2007). "Long-term impact of the women's health initiative on HT." Arch Gynecol Obstet 277: 219-224.

Peters, K.M. und Bode, M. (2006). "Diagnosekriterien der Osteoporose unter Berücksichtigung aktueller Leitlinien." Evidenzbasierte Therapie der Osteoporse. Bremen, London, Boston, Uni-Med.

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

Pfeilschifter, J. Pientka, L. et Scheidt-Navce, C. (2003). "Osteoporose in Deutschland 2003- Eine Bestandsaufnahme." MMW 145: 42-43.

Pluijm, S.M.F., Graafmans, W.C., Bouter, L.M., Lips, P. (1999). "Ultrasound Measurements for the Prediction of Osteoporotic Fractures in Elderly People." Osteoporos Int 9: 550-556.

Pollähne, W., Bröll, H., Burckhardt, P., Delling, G., Minne, H W., Pfeifer, M., Lamy, O., (1999) Therapie Primärer und Sekundärer Osteoporosen. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag.

Recker, R., Lappe, J., Davies, K.M. et Heaney, R. (2004). "Bone Remodeling Increases Substantially in the Years After Menopause and Remains Increased in Older Osteoporosis Patients." J Bone Miner Res 19(10): 1628-1633.

Renz-Polster, H., Krautzig, S., Braun, J. (2006). Basislehrbuch Innere Medizin. München, Urban & Fischer Verlag.

Ringe, J D. (1997). Osteoporose Differentialdiagnose und Differntaltherapie. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag.

Rizzoli, R. (2006). "Prevention of Osteoporosis." J Miner Stoffwechs Supplementum 1: 13-14.

Rosen, C. J. (2005) "Postmenopausal Osteoporosis." N Engl J Med 355(6): 595-603.

Rossmanith, W.G. (2002). Osteoporosephrophylaxe mit Sexualsteroiden: Praxis der Hormonersatztherapie in der Peri- und Postmenopause. Praktische Orthopädie-Osteoporose. Hedtmann, A. und Götte, S. Darmstadt, Steinkoff Verlag.

Rossouw, J. E., Prentice, R. L., Manson, J. E. Wu, L., Barad, D., Barnabei, V. M., Ko, M., LaCroix, A. Z., Margolis, K. L., Stefanick, M. L. (2007). "Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiocascular Disease by Age and Years since Menopause." JAMA 297 (13): 1465-1477.

Roux, C., Pelissier, C., Fechtenbaum, J., Loiseau-Peres, S. et Benhamou, C.L. (2002). "Randomized, Double-masked, 2-year Comparison of Tibolone with 17ß-Estradiol and

Norethindrone Acetate in Preventing Postmenopausal Bone Loss." Osteoporos Int 13: 241-248.

Rymer, J., Chapman, M.G. et Fogelman, I. (1994). "Effect of Tibolone on Postmenopausal Bone Loss." Osteoporos Int 4: 314-319.

Sambrook, P. et Cooper, C. (2006). "Osteoporosis." Lancet 367: 2010-1018.

Scharla, S. (2006). "Basistherapie der Osteoporose mit Calcium und Vitamin D." Evidenzbasierte Therapie der Osteoporose. Bremen, London, Boston, Uni-Med.

Schnabel, M.,Eser, G., Ziller,V., Mann, D., Mann, E. Hadji, P. (2005). "Knochendichte bei postmenopausalen Frauen mit proximaler Femurfraktur." Zentralbl Chir 130: 469-475.

Schneyer, C.R., Lopez, H., Concannon, M. et Hochberg, M.C. (2008). "Assessing Population Risk for Postmenopausal Osteoporosis: A New Stategy Using Data From the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS)." J Bone Miner Res 23(1): 151-158.

Seibel, M.J. (2001). "Evaluation des Osteoporotischen Frakturrisikos." Dtsch Arztebl 98(25): 1681.

Seifert-Klauss, V. (2007). "Peri- und Postmenopause." Gynäkologie und Geburtshilfe. München, Jena, Urban & Fischer.

Sipos, W., Pietschmann, P., Rauner, M., Kerschan-Schindl, K. et Patsch, J. (2009). "Pathophysiology of osteoporosis." Wien Med Wochenschr 159/9-10: 230-234.

Siris, E.S., Miller, P.D., Barrett-Connor, E., Faulkner, K.G., Wehren, L.E., Abbott, T.A., Berger, M.L., Santora, A.C. et Sherwood, L.M. (2001). "Identification and Fracture Outcomes of Undiagnosed Low Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. Results From the National Osteoporosis Risk Assessment." JAMA 286(22):2815-2822.

Sornay-Rendu, E., Munoz, F., Garnero, P., Duboeuf, F. et Delmas, P.D. (2005). "Identification of Osteopenic Women at High Risk of Fracture: The OFELY Study." J Bone Miner Res 20(10): 1813-1819.

Stevenson, J. C. on behalf of the International Consensus Group on HT and Regulatory Issues. (2006) "HT, osteoporosis and regulatory authorities Quis custodiet ipsos custodies?." Human Reproduction 21(7): 1668-1671.

Stewart, A., Kumar, V. et Reid, D.M. (2006). "Long-Term Fracture Prediction by DXA and QUS: A 10-Year Prospective Study." J Bone Miner Res 21(3): 413-418.

Studd, J. (2009). "Why are physicians reluctant to use estrogens for anything- or do they prefer 'PROFOX'?" Menopause International 15: 52-54.

Stute, P. et Kiesel, L. (2006). "Auftreten benigner und maligner Erkrankungen der Brust." Hormonsubstitution auf den Punkt gebracht. Studen, M und Ernst, U. Stuttgart, Schattauer.

Tarakida, A.; Higuchi, T. et Mizunuma, H. (2008). "Evidence of hormone replacement therapy for osteoporosis." Clin Calcium 18(10): 1434-1441.

The Women's Health Initiative Steering Committee. (2004). "Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women with Hysterectomy: The Women's Health Iniative Randomized Controlled Trial." JAMA 291(14): 1701-1712.

Thorpe, J.A. et Steel, S.A. (2006). "The DXL Calscan heel densitometer: evaluation and diagnostic thresholds." The British Journal of Radiology 79: 336-341.

Torgerson, D. J.et Bell-Syer, S. E. (2001). "Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials." biomedcentral 2(7): 471-474.

Tremollieres, F. A., Pouilles, J. –M. et Ribot, C. (2001). "Withdrawal of Hormone Replacement Therapy is Associated with Significant Vertebral Bone Loss in Postmenopausal Women." Osteoporos Int 12: 385-390.

Trimpou, P., Bosaues, I., Bengtsson, B-A., Landin-Wilhelmsen, K. (2009). "High correlation between quantitative ultrasound and DXA during 7 years of follow-up." Eur J Radiol 4144: 1-5.

Udell, J.A., Fischer, M.A., Brookhart, M.A., Solomon, D.H. et Choudhry, N.K. (2006). "Effect of the Women's Health Initiative on Osteoporosis Therapy and Expenditure in Medicaid." J Bone Miner Res 21(5): 765-771.

Vogel, T., Bitterling, H., Dobler, T., Bartl, R., Pfeifer, K. –J. et Mutschler, W. (2006). "Zeitgemäße Diagnostik und Therapie der Osteoporose." Zentralbl Chir 131: 401-406.

Watson, J., Wise, L. et Green, J. (2007). "Prescribing of hormone therapy for menopause, Tibolone, and bisphosphonates in women in the UK between 1991 and 2005." Eur J Clin Pharmacol 63: 843-849.

Wells, G., Tugwell, P., Shea, B., Guyatt, G., Peterson, J., Zytaruk, N., Robinson, V., Henry, D., O' Connell, D., Cranney, A., The Osteoporosis Methodology Group et The Osteoporosis Research Advisory Group. (2002). "Meta-Analysis of the Efficacy of Hormone Replacement Therapy in Treating and Preventing Osteoporosis in Postmenopausal Women." Endocrine Reviews 23(4): 529-539.

World Health Organisation (WHO). (1994). "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.

WHO: www.boneandjointdecade.org/

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. (2002). "Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal

Results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial." Jama 288(3): 321-333.

Wüster, C., Albanese, C., De Aloysio, D., Duboeuf, F., Gambacciani, M., Gonnelli, S., Glüer, C.C., Hans, D., Joly, J., Reginster, J.Y., De Terlizzi, F. et Cadossi, R. (2000). "Phalangeal osteosonogrammetry study: age-related changes, diagnostic sensitivity, and discrimination power. The Phalangeal Osteosonogrammetry Study Group." J Bone Miner Res. 15(8): 1603-1614.

Wüster, C., Hadji, P., Blaul, G. et Nass-Griegoleit I. (1999). "[Quantitative bone ultrasound (QUS) of the heel bone for diagnosis of osteoporosis in the general community.]" Zentralbl Gynakol 121(3): 137-142.

Wüster, C., De Terlizzi, F., Becker, S., Cadossi, M., Cadossi, R. et Müller, R. (2005). "Usefulness of quantitative ultrasound in evaluating structural and mechanical properties of bone: comparison of ultrasound, dual-energy X-ray absorptiometry, micro-computed tomography, and mechanical testing of human phalanges in vitro." Technol Health Care 13(6): 497-510.

Zahradnik, H-P. (2006). "Klimakterische Symptome- Hormonmangelerscheinungen." Hormonsubstitution auf den Punkt gebracht. Studen, M und Ernst, U. Stuttgart, Schattauer.

Ziller,V., Ziller, M., Hadji, P. (2007). "Leitliniengerechte Diagnostik und Therapie der postmenopausalen Osteoporose." CME Praktische Fortbildung Gynäkologie, Geburtsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie; akademos Wissenschaftsverlag 3(2): 4-15.

Zmuda, J.M. et Kammerer, C.M. (2008). "Snipping away at osteoporosis susceptibility." Lancet 371: 1479-1480.

9.0 Englische Zusammenfassung

The Influence of a Therapy with 2.5 mg Tibolone compared to a low dose Hormone Therapy with 1 mg Estradiol + 0.5 mg Norethistheroneacetate on Bonemineraldensity for 24 months in Postmenopausal Women using Dual X-ray Absorptiometry and Quantitive Ultrasonomery.

Introduction:

Osteoporosis and its clinical fractures are a major public health concern in Germany accounting to high costs and leading to a decrease in the quality of life, morbidity and mortality. Consequently primary prevention is of crucial importance. The skeletal benefits through HT have been proven through a number of metanalysis and randomised controlled studies, whereby the use of HT reduced the rate of bone loss and led to a significant increase in BMD. According to the new S3-DVO (Federation of German-speaking Osteology Societies)-Guidelines-2009 HT is an optional medication in postmenopausal women (DVO 2009). Thereby the risk for fractures, in particular for the spine, hip and lower arm are considerably reduced (Lippuner et a. 1997; Torgerson et Bell-Syer 2001; Hadji et al. 2002; The WHI Steering Committee 2004; Rosen 2005; Stevenson 2006; Meyer et a. 2008; Tarakida et al. 2008; Palacios 2009). However, the new S3-DVO-Guidelines-2009 recommend that beyond the indication of treating menopausal symptoms, a combination therapy with an estrogen and gestagen component in postmenopausal women with a high fracture risk should only be recommended as an exception for the prevention of fractures. An example being patients with an intolerance or who have contraindications for other osteoporosis medications under careful individual risk-benefit calculation (DVO 2009). The currently available data for Tibolone, a synthetic steroid with an estrogenic, gestagenic und androgenic effect, suggest an inferior effect compared with HT. Additionally studies in which Tibolone is directly compared to a low dose HT are lacking. In our randomised prospective Study we for the first time directly compared head to head the effect of 1 mg Estradiol and 0.5 mg Norethisteronacetat (Activelle®) with 2.5 mg Tibolone (Livielle®). The advantage of these two medications is that due to their low dose, they have less adverse side effects, whereby they still alleviate menopausal symptoms, stop the decline in bone loss and instead lead to a BMD increase.

Aim of the study:

The primary objective of this study was to determine whether there was a difference in the skeletal benefits between the two medications: 1 mg E2 + 0.5 mg NETA and 2.5 mg Tibolone. Presently the "goldstandard" to diagnose Osteoporosis is the dual X-ray absorptiometry (DXA) measurement of the bone mineral density. However, another method, quantitive ultrasonometry (QUS), which is safe, free of radiation, cheaper and portable appears to also be an effective diagnostic tool. We conducted our measurements over two years at Baseline, after 6, 12 and 24 months in total using four DXA scans consisting of lumbar spine, femoral neck, hip and total body (Prodigy, GE/Lunar), and four QUS scans consisting of both Calcaneus (Achilles Insight, GE/Lunar) and Phalanges (Bone-Profiler, IGEA). Furthermore our secondary objective was to evaluate to which extent over the course of twenty-four months our DXA measurement results correlated with our QUS measurement results.

Patients and methods:

A monocentric study at the University Hospital in Marburg with fifty postmenopausal women who were prescribed HT in order to alleviate menopausal symptoms was performed. Each patient was randomised either to the 1 mg E2 + 0.5 mg NETA or the 2.5 mg Tibolone group, whereby in total after 24 months eighteen Patients per group remained. In the following two years each patient received four DXA scans consisting of lumbar spine, femoral neck, total hip and total body, and four QUS scans consisting of both Calcaneus and Phalanges at Baseline, and after 6, 12 and 24 months.

Results and Conclusion:

In comparison over the two years using the DXA BMD measurements both groups showed a significant increase in the lumbar spine, whereby for 1 mg E2 + 0.5 mg NETA group the BMD increased by 4% (p=0.994) and for 2.5 mg Tibolone the BMD increased by 3.7% (p=0.025). The difference in increase compared between the two groups was non-significant. The statistical significant increase in BMD using the DXA scan was not so seen in the femoral neck, total hip and total body nor in the QUS scans of calcaneus und phalanges. At the femoral neck and total hip using the DXA scan a significant increase in BMD was only seen in the 1 mg E2 + 0.5 mg NETA group (femoral neck = 1.1% (p=0.031) and total hip = 1.1% (p=0,004)). Overall the 1 mg E2 + 0.5 mg NETA group tends to, although not significantly, show a greater and faster

increase in BMD when compared to 2.5 mg Tibolone. With regard to our result the use of QUS (calcanues und phalanges) as a method for therapy measurements today, cannot be recommended. Further randomised studies are needed to investigate this relation.

10.1 Tabellarischer Lebenslauf

Rebekka Raha Mischnick

Geburtsort: Nyankunde

Nationalität: Deutsch

Geburtsdatum: 10.07.1983

Schulischer Werdegang:

1990 bis 1997 Rethy Academy in Rethy

1998 bis 2002 Rift Valley Academy in Kijabe

Studium der Humanmedizin an der Philipps Universität Marburg:

WS 2003/2004 bis WS 2005/2006 Vorklinischer Studienabschnitt

Physikum (1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung) Frühjahr 2006

SS 2006 bis WS 2008/2009 Klinischer Studienabschnitt

Praktisches Jahr von Frühjahr 2009 bis Frühjahr 2010 an folgenden Lehrkrankenhäusern:

1. Tertial 16.02.2009-07.06.2009: St. Marien Krankenhaus Siegen (Gynäkologie)
2. Tertial 08.06.2009-27.09.2009: Universitätsklinikum Marburg (Chirurgie)
3. Tertial 28.09.2009-17.01.2010: Asklepios Klinikum Schwalmstadt (Innere Medizin)

Medizinisches Staatsexamen (2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung) 27. Mai 2010

Famulaturen:

- 08.08.2006-09.10.2006 Innere Medizin, St. Vinzenz Krankenhaus, Altena
- 26.02.2007-25.03.2007 Allgemeinmedizin, Gemeinschaftspraxis Dr. med. F. Laienbach und Dr. med. M. Linden, Altena
- 27.08.2007-26.09.2007 Chirurgie, Nairobi Hospital, Nairobi/Kenia

Nebentätigkeiten während des Studiums:

- Studentische Hilfskraft im Institut für Anatomie und Zellbiologie des Universitätsklinikums Marburg, Betreuung von Studenten im Präparierkurs WS 2005/2006 bei Prof. Dr. med. J. Seitz
- Studentische Hilfskraft im Bereich Ethik der Medizin WS 2007/2008 und WS 2008/2009 bei Prof. Dr. med. G. Richter

Wissenschaftliches Curriculum:

Abstrakt und Vortrag:

- Osteologie Kongress 5.-7. März 2008 Frankfurt
- Menopause: Der Blick über den Tellerrand, Deutsche Menopause Gesellschaft e.V. Jahrestagung 6.-7. November 2009 Hamburg

(Kauka, A., Mischnick, R., Ziller, M. et Hadji, P.)

11. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren:

Adamkiewicz, Aumüller, Barth, Bartsch, Basler, Baum, Czubayko, Daut, Eilers, Gerdes, Grundmann, Grzeschik, Feuser, Hadji, Hertl, Hilt, Jungclas, Kalder, Kann, Klose, Koolman, Kroll, Krieg, Krüger, Lang, Langer, Lill, Loff, Lohoff, Maier, Maisch, Mandrek, Martin, Moll, Mueller, Müller-Brüsselbach, Mutters, Neubauer, Oertel, Opitz, Plant, Renz, Richter, Risse, Röhm, Röper, Rothmund, Ruchholtz, Schäfer, Schmidt, Schofer, Schrader, Seitz, Steiniger Tibesku, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Westermann, Werner, Wulf.

12. Danksagung

Herrn Professor Dr. med. P. Hadji danke ich für das Ermöglichen meiner Doktorarbeit und deren freundliche und motivierenden Betreuung.

Frau Dr. med. M. Ziller danke ich ganz besonders für die Betreuung meiner Arbeit in Rat und Tat, mit vielen hilfreichen Vorschlägen und Hinweisen. Vielen Dank fürs Korrekturlesen, die hervorragende Unterstützung und Anleitung.

Dem gesamten Team des Arbeitsbereichs Osteologie des Philipps- Universitäts-Klinikum Marburg danke ich für die freundliche Unterstützung auf vielfältige Art und Weise. Insbesondere danke ich Herrn Dr. med. V. Ziller und Herrn T. Bauer, die mir in vielen „Computer“ Fragen zur Seite standen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Dr. O. Hars vom Biometrischen Institut in Berlin für seine kompetente Hilfe bei dem Datenmangement und der statistischen Auswertung.

Auch bei den Patientinnen möchte ich mich für ihre Teilnahme bedanken.

Außerdem bedanke ich mich bei meiner Oma, meinen Eltern, Bruder, Familie, Freunden und meinem Freund Borros für die zahlreichen kleinen und großen Aufmunterungen, die guten Ratschläge und vielseitige Unterstützung und vielen Stunden, die wir gemeinsam verbringen durften. Frau I. Neugart danke ich fürs Korrekturlesen und Verschönerung beziehungsweise Verständlichmachung meiner Doktorarbeit.

Zuletzt danke ich unserem Schöpfer für eine wundervolle und spannende Welt, die es immer noch zu erforschen gilt.