



# Medikamentöse Therapie ausgewählter Formen der sekundären Osteoporose

*Peter Oelzner, Gabriele Lehmann und Gunter Wolf, Jena*

Den sekundären Osteoporosen liegen eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen, jedoch auch Nebenwirkungen oder Folgen einer medikamentösen oder operativen Therapie zugrunde. Eine Besonderheit der sekundären gegenüber der postmenopausalen Osteoporose liegt darin, dass sich deren Entwicklung und Ausmaß häufig über die Behandlung der Grunderkrankung oder Modifizierung einer Osteoporose-begünstigenden Pharmakotherapie günstig beeinflussen lassen. Die spezifische medikamentöse Therapie sekundärer Osteoporosen orientiert sich – wie auch die der postmenopausalen Osteoporose – an den Leitlinien des Dachverbandes osteologischer Gesellschaften (DVO) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. Viele Ursachen einer sekundären Osteoporose spielen eine entscheidende Rolle als Therapieschwellen-modifizierende Faktoren bei der Indikationsstellung für eine spezifische Pharmakotherapie, die sich an Frakturrisiko, Zulassungsstatus und Kontraindikationen orientiert. Auf Aspekte der medikamentösen Prophylaxe und Therapie ausgewählter wichtiger Formen der sekundären Osteoporose soll in der folgenden Übersicht eingegangen werden, insbesondere auf die Osteoporose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, die Glucocorticoid-begünstigte Osteoporose, die Schwangerschafts-assoziierte Osteoporose und die Osteoporose im Zusammenhang mit adjuvanter endokriner Therapie des Mammakarzinoms mit Aromataseinhibitoren. Pathogenetische und diagnostische Aspekte werden soweit berücksichtigt, wie es für das Verständnis der Problematik notwendig ist.

*Arzneimitteltherapie 2016;34:59–71.*

Während es sich bei der postmenopausalen Osteoporose um eine potenzielle Begleiterscheinung eines physiologischen Prozesses handelt, liegt bei den sekundären Osteoporosen eine in der Regel behandelbare Grunderkrankung vor. Männer leiden häufiger an einer sekundären Osteoporose als Frauen.

Eine Besonderheit der sekundären Osteoporose besteht somit darin, dass sich mit der Behandlung der Osteoporose-begünstigenden Grunderkrankung und durch Modifizierung oder Beendigung einer den Knochenstoffwechsel ungünstig beeinflussenden Therapie der Krankheitsprozess der Osteoporose oder deren Ausprägung beeinflussen lassen können. Beispiele für solche Osteoporose-begünstigenden oder -auslösenden Grunderkrankungen, die einer Behandlung zugänglich sind, sind rheumatoide Arthritis (RA), ankylosierende Spondylitis (AS), chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), primärer Hyperparathyreoidismus und weitere endokrinologische Erkrankungen wie Cushing-Syndrom, Schilddrüsenerkrankungen und Wachstumshormonmangel.

Eine gewisse Sonderstellung hat der Diabetes mellitus: Hier kommt es offenbar sowohl zu einer Stoffwechsel-abhängigen als auch -unabhängigen Beeinträchtigung der Knochenqualität mit erhöhtem Frakturrisiko.

Die Medikamentengruppen, die zur Therapie sekundärer Osteoporosen in Betracht kommen, sind in erster Linie bei

postmenopausalen Frauen besonders intensiv hinsichtlich ihrer Effizienz evaluiert. Ferner ist zu bedenken, dass es sich bei der Osteoporose in vielen Fällen um einen multifaktoriellen Prozess handelt, bei dem sowohl physiologische Faktoren (z.B. die Menopause), den Knochenmetabolismus beeinflussende Faktoren der Grunderkrankung als auch ungünstige oder protektive Effekte der Therapie auf den Knochen von Bedeutung sind. Ein Beispiel für eine multifaktoriell bedingte Osteoporose ist die Osteoporose einer postmenopausalen Patientin mit rheumatoider Arthritis unter Glucocorticoid-Therapie.

## Bedeutung der DVO-Leitlinie für die diagnostische und therapeutische Strategie

### Diagnostik

Die Indikationsstellung für die Basisdiagnostik der Osteoporose sowie für eine spezifische medikamentöse Therapie orientiert sich nicht nur bei der postmenopausalen Osteoporose und der Osteoporose des Mannes, sondern auch bei der Gruppe der sekundären Osteoporosen an der „DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie

*Prof. Dr. med. Peter Oelzner, Priv.-Doz. Dr. Gabriele Lehmann, Funktionsbereich Rheumatologie und Osteologie, Prof. Dr. med. Gunter Wolf, Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena, Erlanger Allee 101, 07740 Jena,  
E-Mail: peter.oelzner@med.uni-jena.de*

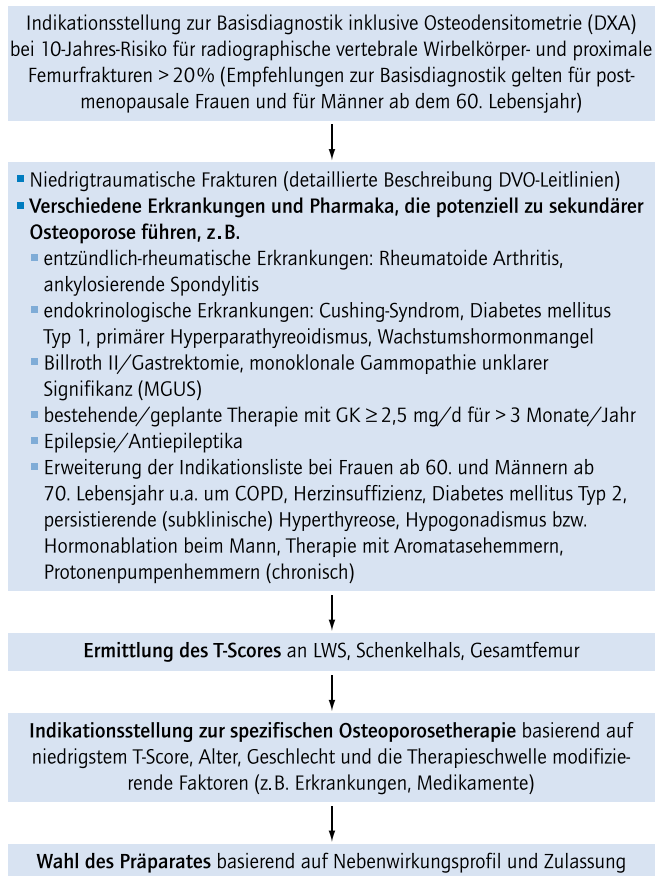


Abb. 1. Diagnostischer und therapeutischer Algorithmus bei Osteoporose (basierend auf DVO-Leitlinie 2014); COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GK: Glucocorticoide; LWS: Lendenwirbelsäulenbereich

der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr“ ([www.dv-osteologie.org/dvo\\_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014](http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014)). Eine Indikation zur Basisdiagnostik besteht dann, wenn das kalkulierte 10-Jahres-Frakturrisiko für vertebrale Frakturen und proximale Femurfrakturen bei > 20% liegt. Wesentliche Krankheitsbilder und Medikamente, die potenziell eine sekundäre Osteoporose bedingen, finden sich im Rahmen der Leitlinie in einer Indikationsliste für die Basisdiagnostik wieder (Abb. 1).

Zur Basisdiagnostik gehören neben der Osteodensitometrie mittels dualer x-ray-Absorptiometrie (DXA) an Lendenwirbelsäule, Gesamtfemur und Schenkelhals die ausführliche Anamnese bezüglich Frakturen und Osteoporose-Risikofaktoren beziehungsweise Hinweisen auf sekundäre Osteoporose-Formen sowie die Beurteilung von Muskelkraft und Koordination beziehungsweise die Einschätzung des Sturzrisikos. Besondere Bedeutung haben auch Laboruntersuchungen, die zur Differenzialdiagnose und zur Diagnose sekundärer Osteoporosen beitragen können. Zu diesen Laboruntersuchungen zählen: Calcium und Phosphat im Serum, Creatinin-Clearance, Gamma-GT, alkalische Phosphatase, Blutbild, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), C-reaktives Protein (CRP), Proteinelektrophorese sowie Thyreotropin(TSH)-Spiegel. Sie dienen unter anderem der differenzialdiagnostischen Abgrenzung einer Osteoporose von renaler Osteopathie, Osteomalazie beispielsweise

Tab. 1. Knochenmineraldichte (T-Score), Alter und Geschlecht als Indikatoren für spezifische medikamentöse Therapie (basierend auf DVO-Leitlinie 2014)

Alter [Jahre]		T-Score (Duale X-ray-Absorptiometrie)				
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	-	-	-	-	+
60 - 65	70 - 75	-	-	-	+	+
65 - 70	75 - 80	-	-	+	+	+
70 - 75	80 - 85	-	+	+	+	+
> 75	> 85	+	+	+	+	+

- : noch keine Indikation zur spezifischen Therapie

+ : Indikation zur spezifischen Therapie gegeben

- Modifikation der Therapieschwelle durch weitere Faktoren (häufig Risikofaktoren bzw. Ursachen für sekundäre Osteoporose)
- Anhebung jeweils pro einzelnen Risikofaktor (additiv)
- In der Regel nicht mehr als zwei Risikofaktoren additiv benutzen
- Anhebung der Therapiegrenze nur bis zu einem maximalen T-Score von -2,0

bei Malabsorptionssyndrom, Phosphatdiabetes oder Plasmozytom beziehungsweise zur Erkennung von entzündlichen Erkrankungen und einer Hyperthyreose als Ursache einer Osteoporose.

### Therapie und Prophylaxe

Bei Therapie und Prophylaxe der sekundären Osteoporose sind allgemeine Maßnahmen von der spezifischen medikamentösen Therapie zu unterscheiden. Zu den generellen Empfehlungen zählen Maßnahmen zur Förderung von Muskelkraft und Koordination sowie zur Beseitigung vermeidbarer Ursachen für Stürze. Dazu gehören das Einstellen einer Sturz-begünstigenden Medikation und gegebenenfalls Veränderungen im häuslichen Umfeld wie Beseitigen von „Stolperfallen“, Anbringen von Haltegriffen etc., die Vermeidung eines Körpermassenindex (BMI) < 20 kg/m<sup>2</sup>, das Beenden von Nicotinkonsum sowie eine ausreichende Calciumzufuhr über die Nahrung (ca. 1000 mg/Tag). Bezüglich der allgemeinen medikamentösen Therapie ist vor allem die Vitamin-D-Substitution in einer täglichen Dosis von 800 bis 1000 E Vitamin D<sub>3</sub> zu nennen. Der Vitamin-D-Bedarf differiert und ist vom Ausmaß eines bestehenden Vitamin-D-Defizits abhängig. Der angestrebte Vitamin-D-Spiegel im Blut sollte zwischen 50 und 125 nmol/l, besser bei mindestens 75 nmol/l liegen [7]. Alternativ zur täglichen Vitamin-D-Gabe kommt auch eine intermittierende Applikation, beispielsweise 20 000 E Vitamin D<sub>3</sub> alle 14 Tage in Betracht.

Die Indikationsstellung für eine spezifische Osteoporose-Therapie, die über die genannten Maßnahmen hinausgeht, basiert neben dem mittels DXA gemessenen Knochenmineralgehalt auf Alter und Geschlecht des Patienten sowie auf dem Vorliegen osteoporotischer Frakturen. Der wesentliche im Rahmen der DXA-Messung für die Indikationsstellung herangezogene Messwert ist der T-Score. Dieser gibt die Abweichung der aktuell gemessenen Knochenmineraldichte vom Normalen (d. h. die Abweichung von der maximal im Leben erreichten Knochenmineraldichte, der „peak bone mass“) als Vielfaches einer Standardabweichung an. Eine Indikation für eine spezifische Therapie besteht

- bei niedrigtraumatischen Wirbelkörper- oder proximalen Femurfrakturen (detaillierte Beschreibung siehe

Tab. 2. Therapieindikation bei um 1,0 höherem T-Score (basierend auf DVO-Leitlinie 2014)

- GK  $\geq 2,5$  mg bis  $< 7,5$  mg Prednisolonäquivalent (außer bei RA, hier +0,5)
- Diabetes mellitus Typ 1
- $\geq 3$  niedrigtraumatische Frakturen in den letzten 10 Jahren im Einzelfall (nicht Finger, Zehen, Schädel, Knöchel)

GK: Glucocorticoide; RA: rheumatoide Arthritis

DVO-Leitlinie) und Vorliegen eines T-Scores von  $< -2,0$  (individuell auch bei einem T-Score von  $> -2,0$ )

■ einer bestehenden oder geplanten Glucocorticoid-Therapie mit Dosen von  $\geq 7,5$  mg Prednisolonäquivalent über mindestens drei Monate (siehe Abschnitt Steroidosteoporose) bei einem T-Score  $\leq -1,5$  beziehungsweise wenn das kalkulierte 10-Jahres-Frakturrisiko für vertebrale Frakturen und proximale Femurfrakturen bei  $> 30\%$  liegt.

Generell ist das Frakturrisiko bei Frauen etwas höher als bei Männern und nimmt mit steigendem Alter der Patienten kontinuierlich zu – insbesondere auch bedingt durch das höhere Risiko für Stürze. Die Therapieschwelle für eine spezifische Therapie liegt daher bei älteren Patienten deutlich niedriger beziehungsweise bei höheren T-Scores als bei jüngeren Patienten (Tab. 1). Wichtige Krankheitsbilder und Medikamente, die potenziell eine sekundäre Osteoporose bedingen, modifizieren die Therapieschwelle in dem Sinne, dass bereits bei höheren T-Scores eine spezifische Osteoporose-Therapie empfohlen wird. Das heißt, die Therapieschwelle wird gesenkt. Eine Übersicht über die Therapieschwelle modifizierende Faktoren geben Tabelle 2 und Tabelle 3.

Bei der Auswahl des Präparats für eine spezifische Osteoporose-Therapie spielt neben dem möglichen Vorliegen von Kontraindikationen der Zulassungsstatus eine wesentliche Rolle. Für die postmenopausale Osteoporose sind vier Bisphosphonate (Alendronsäure, Ibandronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure), zwei selektive Estrogenrezeptor-modulatoren (Bazedoxifen, Raloxifen), der RANKL(Rezeptor-Aktivator-von-NFkappaB-Ligand)-Antikörper Denosumab, Strontiumranelat, Teriparatid und Estrogene zugelassen. Dagegen beschränkt der Zulassungsstatus das Spektrum zumindest der primär einzusetzenden Medikamente bei der Osteoporose des Mannes und den sekundären Osteoporosen, beispielsweise der Steroidosteoporose. Für die Osteoporose des Mannes sind zugelassen: Bisphosphonate (Alendronsäure 10 mg/Tag, Risedronsäure 35 mg/1-mal/Woche, Zoledronsäure), Denosumab, Strontiumranelat und Teriparatid. Auf den Zulassungsstatus bei Steroidosteoporose wird im entsprechenden Abschnitt eingegangen.

## Osteoporose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (RA und AS)

### Risikofaktoren und Pathogenese der Entzündungs-assoziierten Osteoporose am Beispiel der rheumatoiden Arthritis

Knochenveränderungen als Folge der chronischen Entzündung treten bei der rheumatoiden Arthritis sowohl periartikulär in Form einer bereits sehr früh zu beobachtenden periartikulären Demineralisation und im weiteren Verlauf

Tab. 3. Therapieindikation bei um 0,5 höherem T-Score (basierend auf DVO-Leitlinie 2014)

- **Bestimmte klinische Situationen/Frakturen/anamnestische Angaben**  
Singularäre vertebrale Frakturen 1. Grades; nichtvertebrale Frakturen nach 50. Lebensjahr, proximale Femurfraktur Eltern; Untergewicht<sup>1</sup>; Rauchen und/oder COPD<sup>1</sup>, multiple intrinsische Stürze oder erhöhte Sturzneigung<sup>1</sup>; Immobilität<sup>1</sup>
- **Verschiedene Erkrankungen**  
Rheumatoide Arthritis; ankylosierende Spondylitis  
Herzinsuffizienz<sup>1</sup>  
Subklinischer Hyperkortisolismus<sup>1</sup>  
Wachstumshormonmangel<sup>1</sup>  
Zöliakie  
Primärer Hyperparathyreoidismus<sup>1</sup>  
Hyperthyreose (auch subklinisch) sofern persistent<sup>1</sup>
- **Verschiedene Pharmaka<sup>1</sup>**  
Epilepsie/Antiepileptika; Depression/Antidepressiva  
Aromatasehemmer  
Hormonablation oder Hypogonadismus beim Mann  
Glitazone; Protonenpumpenhemmer – chronisch  
Hochdosierte inhalative Glucocorticoide
- **Weiteres**  
hsCRP-Erhöhung  
Knochenumbaumarker im 4. Quartil (Einzelfall)

<sup>1</sup> Risiko aktuell oder vor weniger als 12 bis 24 Monaten beendet; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein

als periartikuläre Knochendestruktion als auch gelenkfern in Form einer systemischen generalisierten Osteoporose auf. In einer Studie an 551 Patienten mit rheumatoider Arthritis fand sich bei mehr als 50% der postmenopausalen Frauen und der Männer eine Osteoporose, etwa 14% der postmenopausalen Frauen mit RA hatten vertebrale Frakturen [74]. Wichtige Risikofaktoren für eine Osteoporose bei RA sind hohes Alter, niedriger BMI [45, 46, 65, 66, 71, 74, 101] und eine Therapie mit Glucocorticoiden [45, 66, 74, 101], insbesondere auch hohe kumulative Glucocorticoid-Dosen [74]. Aber auch hohe entzündliche Aktivität [37, 45, 71] und ausgeprägtes Funktionsdefizit [45, 71, 100, 101], welches potenziell Sarkopenie, Immobilisation und vermehrte Sturzneigung impliziert, wurden als Risikofaktoren für eine systemische Osteoporose herausgearbeitet. Als Risikofaktoren für Frakturen bei RA gelten hohes Lebensalter [4, 78, 79], die Gabe von Steroiden [4, 79, 80] und eine niedrige Knochenmineraldichte [78, 79].

In der Pathogenese von Osteoporose und Frakturen bei RA spielen eine Steigerung der Knochenresorption sowie eine Hemmung der Knochenformation beziehungsweise reparativer Prozesse eine entscheidende Rolle. Bei diesen pathologischen Veränderungen des Knochenbaus kommen der Induktion des für die Osteoklastogenese entscheidenden Zytokins RANKL und einer Suppression der Knochenformation eine wesentliche Bedeutung zu [18, 39, 97], unter anderem infolge vermehrter Expression von Wnt-Antagonisten durch proinflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$ . Ferner konnte gezeigt werden, dass die für RA spezifischen Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide (CCP-Antikörper) Osteoklasten aktivieren können [44]. Die bei RA

Abkürzungsverzeichnis

25OHD <sub>3</sub>	25-Hydroxycholecalciferol
AI	Aromataseinhibitor
AGE	„Advanced glycation end product“, Reaktionsprodukt der Glykation
AS	Ankylosierende Spondylitis
BMD	„Bone mineral density“, Knochendichte/Knochenmineralgehalt
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CCP	Zyklisches citrulliniertes Peptid
CRP	C-reaktives Protein
DVO	Dachverband Osteologie e. V.
DXA	Duale X-ray-Absorptiometrie
GK	Glucocorticoide
GnRH	Gonadotropin releasing hormone, Gonadoliberin
IL	Interleukin
LWS	Lendenwirbelsäule
MSC	Mesenchymale Stammzellen
OPG	Osteoprotegerin
PPAR $\gamma$	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor gamma
PTH	Parathormon, auch Parathyrin
PTHrP	„Parathyroid hormone-related protein“, ein dem Parathormon verwandtes Peptid
RANKL	Rezeptor-Aktivator des NFkappaB-Liganden
RA	Rheumatoide Arthritis
sFRP	„Secreted frizzled-related protein 1“
TNF	Tumornekrosefaktor
TSH	Thyreotropin
T-Score	Abweichung der Knochendichte vom alters- und geschlechtsspezifischen Normalen in Vielfachen einer Standardabweichung

unter anderem im Knochen gesteigerte Akkumulation von „advanced glycation end products“ (AGEs) hemmt osteogene Funktionen von Osteoblasten, induziert in diesen Zellen osteoklastogene und proinflammatorische Mediatoren wie RANKL und TNF- $\alpha$  [31, 32] und führt durch veränderte biomechanische Eigenschaften mit reduzierter Bruchfestigkeit unabhängig vom Knochenmineralgehalt zu einem erhöhtem Frakturrisiko [55, 73]. Sehr häufig (32–52%) wird bei RA ein Vitamin D-Mangel beobachtet [6, 75, 91]. Zudem geht die hohe entzündliche Aktivität bei RA einher mit einer hoch signifikanten Verminderung der Serumspiegel von aktivem Vitamin-D-Hormon [75]. Verschiedene potenziell antagonistische Effekte von AGEs und Vitamin-D-Hormon auf den Knochenstoffwechsel weisen darauf hin, dass sich ungünstige Effekte von AGEs und Vitamin-D-Mangel auf den Knochen bei Erkrankungen mit AGE-Akkumulation und Vitamin-D-Mangel potenzieren können [77]. Das komplexe Ursachengefüge der Osteoporose bei RA wird durch Erkrankungs- und Therapie-unabhängige Faktoren wie Menopause und hohes Alter sowie die Effekte einer Glucocorticoid-Therapie komplettiert.

**Osteoporose bei ankylosierender Spondylitis**

Die Prävalenz der Osteoporose ist bei ankylosierender Spondylitis geringer als bei RA. Zu erklären ist dies durch das im Mittel jüngere Alter und den höheren Anteil von Männern unter AS-Patienten im Vergleich zu RA-Patienten. Dennoch sind nicht wenige AS-Patienten von einer Osteoporose be-

troffen. Im Vergleich zu Alters- und Geschlechts-gematchten gesunden Kontrollen fand sich bei 504 AS-Patienten häufiger eine Osteoporose (9,7 vs. 0%) oder eine Osteopenie (57,5 vs. 34,9%) [110]. Bei AS besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen hoher entzündlicher Aktivität und Knochenmasseverlust. Patienten mit Erhöhung von BSG oder CRP hatten signifikant häufiger eine Osteoporose sowie einen signifikant geringeren Knochenmineralgehalt. Beginn der Erkrankung im Jugendalter, lange Morgensteifigkeit von Wirbelsäule und Gelenken sowie erhöhte BSG konnten als Risikofaktoren für Knochenmasseverlust im Bereich der Lendenwirbelsäule (LWS) identifiziert werden; männliches Geschlecht, höheres Alter sowie Beteiligung des Hüftgelenkes im Erkrankungsprozess als Risikofaktoren für Knochenmasseverlust am Femur [110]. Die Gabe von Low-Dose-Steroiden war dagegen nicht mit einem erhöhten Osteoporose-Risiko assoziiert. Im Vergleich zu gesunden Probanden hatten Patienten mit AS ein 5-fach erhöhtes Risiko für Wirbelkörperfrakturen und ein um 35% erhöhtes Risiko für nicht-vertebrale Frakturen [85].

**Diagnostische und therapeutische Aspekte der Osteoporose bei RA und AS**

Eine Basisdiagnostik wird bei RA bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr empfohlen, bei AS bei Frauen ab dem 60. und bei Männern ab dem 70. Lebensjahr. Bei jüngeren Patienten mit AS ist es eine Einzelfallentscheidung. Nach der DVO-Leitlinie gelten die beiden häufigsten entzündlich-rheumatischen Erkrankungen RA und AS als Faktoren, welche die von Knochenmineraldichte, Alter und Geschlecht des Patienten abhängige Schwelle für eine spezifische medikamentöse Osteoporose-Therapie senken. Patienten mit RA oder AS sollen nach DVO-Leitlinie bereits bei einem um 0,5 höheren T-Score behandelt werden als Patienten gleichen Alters und gleichen Geschlechts ohne diese Erkrankungen. Da es keine spezifische Therapie der Osteoporose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen an sich gibt, wird sich die Medikamenten-Auswahl nach der individuellen Situation des Patienten richten. Folgendes Vorgehen kann empfohlen werden:

- Auf Basis der oben genannten Indikationstabelle (Tab. 1) wird unter Berücksichtigung Therapieschwellen-modifizierender Faktoren (Tab. 2, 3) ermittelt, ob beim individuellen Patienten eine spezifische Osteoporose-Therapie indiziert ist.
- Ist dies der Fall, erfolgt die Auswahl der Substanzgruppe und des spezifischen Präparats.

Ausgehend von Studienlage und Pathophysiologie kommen sowohl antiresorptive als auch osteoanabole Therapieprinzipien in Betracht. Die Auswahl von Substanzgruppe und Präparat wird bestimmt vom Zulassungsstatus, der wesentlich durch Menopausestatus, Geschlecht und eine geplante oder bereits etablierte Therapie mit Glucocorticoiden determiniert wird, sowie durch eventuell vorliegende Kontraindikationen. Handelt es sich beispielsweise um eine postmenopausale Frau mit RA und bereits länger bestehender Glucocorticoid-Therapie, kann in der Regel nicht entschieden werden, ob eine postmenopausale Osteoporose oder eine Glucocorticoid-induzierte Osteoporose vorliegt beziehungsweise inwieweit der Knochenmasseverlust we-



**Arzneimittel bei sekundärer Osteoporose: Wirkungsmechanismen**

**Bisphosphonate** sind stabile synthetische Pyrophosphatanaloga mit hoher Affinität zum Knochenmineral. Sie hemmen Osteoklastenformation und -aktivierung, inhibieren die Aktivität von ausdifferenzierten Osteoklasten und induzieren deren Apoptose [76].

- **Nicht-Aminobisphosphonate (Etidronsäure, Tiludronsäure, Clodronsäure)** metabolisieren nach Aufnahme in die Zelle zu einem zytotoxischen Adenosintriphosphat-Bisphosphat-Analogen, welches ATP-abhängige Enzyme hemmt und die Apoptose von Osteoklasten induziert.
- **Aminobisphosphonate (Alendronsäure, Risedronsäure, Ibandronsäure, Pamidronsäure, Zoledronsäure, Incadronsäure, Minodronsäure)** interferieren dagegen mit dem Mevalonat-Stoffwechselweg über die Inhibierung von Farnesyl-Pyrophosphat.

**Selektive Estrogenrezeptormodulatoren (SERMS)** entfalten gewebs- und zellspezifische agonistische und antagonistische Estrogenwirkungen. Sie wirken am Knochengewebe agonistisch und hemmen die osteoklastäre Knochenresorption, während sie am Brustdrüsengewebe und am Endometrium antagonistisch wirken. In vitro hemmen SERMS die Osteoklastogenese und stimulieren die Differenzierung von Osteoblasten. Ferner werden modulierende Effekte auf die Expression von RANKL und OPG und eine Hemmung der TNF-Expression in Lymphozyten beschrieben.

**Denosumab** ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an RANKL bindet. Somit werden die stimulierende Wirkung von RANKL auf die Differenzierung von Osteoklasten-Vorläuferzellen in reife Osteoklasten und die Osteoklasten-Aktivierung sowie die Hemmung der Osteoklastenapoptose durch RANKL aufgehoben. Es resultiert eine Hemmung der osteoklastären Knochenresorption.

**Strontium-Ranelat** hemmt nicht nur die osteoklastäre Knochenresorption, sondern stimuliert auch die Knochenformation. Ein Teil der Effekte wird über die Bindung an den Calcium-Sensing-Rezeptor auf Osteoblasten und Osteoklasten vermittelt. Strontium-Ranelat hemmt die Differenzierung und Aktivität von Osteoklasten und induziert die Osteoklasten-Apoptose. Daneben entfaltet Strontium-Ranelat durch Aktivierung des wnt-Signalwegs stimulierende Effekte auf die Proliferation, Differenzierung und das Überleben von Osteoblasten und fördert die Formation der Knochenmatrix. Folge der Osteoblasten-Differenzierung ist eine Abnahme des RANKL/OPG-Verhältnisses. Dies hemmt indirekt die Osteoklastenentwicklung.

**Teriparatid** ist ein rekombinantes humanes Parathormonfragment. Durch Bindung an den PTH/PTHrP-Typ-1-Rezeptor auf Osteoblasten werden verschiedene Signalwege in Osteoblasten, u. a. der wnt-Signalweg stimuliert, was einen starken osteoanabolen Effekt nach sich zieht.

**Estrogene** hemmen die osteoklastäre Knochenresorption durch Hemmung der Synthese von RANKL und proinflammatorischen, die Knochenresorption stimulierenden Zytokinen wie IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$  sowie durch die Induktion von OPG. Darüber hinaus wurde eine Hemmung der Osteoblasten- und Osteozyten-Apoptose durch Estrogene beobachtet.

sentlich durch die chronische Entzündung selbst verursacht ist. Prinzipiell steht zur spezifischen Osteoporose-Therapie in diesem Fall das gesamte Repertoire der für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassenen Medikamente zur Verfügung (s. o.). Zu beachten ist allerdings, dass Teriparatid als das wesentliche, aktuell zur Verfügung stehende osteoanabole Arzneimittel in der Regel nur bei Patienten mit manifester Osteoporose (d. h. mit osteoporotischer Fraktur) zum Einsatz kommen sollte. Ferner wird eine Osteoporose-Therapie in der Regel mit einer antiresorptiv wirksamen Substanz eingeleitet. Daher wird im vorliegenden Fall häufig ein Bisphosphonat zum Einsatz kommen. Eine Rationale für den Einsatz von Bisphosphonaten bei Osteoporose im Zusammenhang mit RA oder AS besteht auch darin, dass potenziell auf Basis der Knochenresorptions- und -formations-hemmenden Effekte der Bisphosphonate auch eine Suppression der periartikulären Knochendestruktion bei RA sowie eine Hemmung der überschießenden Knochenformation bei AS zu erwarten ist. Bis auf die nachgewiesene destruktionshemmende Wirkung von Zoledronsäure bei RA gibt es allerdings für diese Annahme außer im Tiermodell keine ausreichende Evidenz [76]. Für den RANKL-Antikörper Denosumab gibt es dagegen überzeugende Daten, welche eine knochendestruktionshemmende Wirkung am Gelenk bei RA belegen [11]. Aufgrund der Daten der *ADAMO-Studie* [61] wurde Denosumab auch für die Behandlung von Männern mit verminderter Knochenmineraldichte und erhöhtem Frakturrisiko zugelassen. Damit steht bei RA- und AS-Patienten mit Osteoporose eine sehr interessante pathophysiologisch basierte neuartige, aber teure Therapieoption zur Verfügung, die sowohl die Entwicklung der systemischen

Osteoporose als auch die periartikuläre Knochendestruktion hemmen kann. Für die RA selbst ist Denosumab allerdings nicht zugelassen.

Anders stellt sich die Situation dar, wenn bei Patienten mit RA eine längerfristige Glucocorticoid-Therapie eingeleitet werden soll. In diesem Fall kommen unter prophylaktischer Hinsicht in erster Linie die drei Bisphosphonate Alendronsäure, Risedronsäure und Zoledronsäure in Betracht, da hier eine Zulassung für die Steroidosteoporose besteht (s. Abschnitt Steroidosteoporose).

In Anbetracht des deutlichen Überwiegens der Männer und dem zurückhaltenden Einsatz von Glucocorticoiden bei AS-Patienten, kommen bei AS in erster Linie Pharmaka zum Einsatz, bei denen eine Zulassung für die Osteoporose des Mannes besteht (s. o.).

Ein hoher Stellenwert in der Prophylaxe von Osteoporose und Frakturen bei RA kommt der effektiven Suppression der entzündlichen Aktivität der Grunderkrankung zu. Bei früher RA konnte gezeigt werden, dass die entzündliche Aktivität der entscheidende Prädiktor des Knochenmassverlusts im Bereich der LWS ist [37]. Insbesondere für TNF-Blocker konnte bei RA und AS auch ein systemischer knochenprotektiver Effekt nachgewiesen werden, der teilweise mit Anstieg der Knochenmineraldichte verbunden war [10, 62, 68, 99, 105, 108, 109]. Tierexperimentelle und In-vitro-Befunde beziehungsweise Untersuchungen zu löslichen Markern von Knochenresorption und -formation weisen auch auf osteoprotektive Effekte einer Blockade des kostimulatorischen Signals zwischen Antigen-präsentierender Zelle und T-Zelle [5] sowie des Interleukin(IL)-6-Rezeptors [33] hin.

## Zwischenfazit

Der Osteoporose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen liegt ein komplexes Ursachengefüge zugrunde. Entzündliche Aktivität, medikamentöse Therapie, vor allem die Therapie mit Glucocorticoiden, sind ebenso bedeutsam für Störungen des Knochenmetabolismus wie von Erkrankung und Therapie unabhängige Faktoren. Einer effektiven Suppression der entzündlichen Aktivität bei gleichzeitigem Erhalt von Struktur und Funktion kommt daher in der Prävention der Osteoporose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen eine zentrale Bedeutung zu. Bei der Auswahl der für Prävention und Therapie einer Osteoporose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen eingesetzten Medikamente müssen die individuelle Situation des Patienten sowie der Zulassungsstatus in der konkreten Situation berücksichtigt werden.

## Steroidosteoporose

### Pathogenese der Steroidosteoporose

Die Effekte der Glucocorticoide (GK) auf den Knochen sind sehr komplex. Die physiologische Funktion von Glucocorticoiden im Knochenmetabolismus besteht in einer Induktion der Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen zu Osteoblasten, vermittelt über eine Aktivierung des Wnt-Signalwegs [48]. Parallel wird die Differenzierung in Adipozyten und Chondrozyten gehemmt. Die Aktivierung des Wnt-Signalwegs durch Glucocorticoide trägt außerdem zu einer vermehrten Knorpeldegradation durch Chondrozyten in der Phase der intramembranösen Ossifikation bei und erlaubt so die Formation von geordnet strukturiertem neuen Knochen.

Im Hinblick auf die Pathophysiologie der durch Glucocorticoid-Therapie induzierten oder begünstigten Osteoporose sind extraskelatale Mechanismen bereits seit Längerem bekannt. Zu diesen Mechanismen zählen die Induktion einer negativen Calciumbalance, vermittelt durch Hemmung der intestinalen Calciumabsorption und Steigerung der renalen Calciumsekretion, sowie die Suppression der Sekretion von Sexualhormonen (Estrogene und Testosteron) und Wachstumshormon und eine Veränderung der Pulsatilität der Sekretion von Parathormon. Ferner trägt die Glucocorticoid-induzierte Sarkopenie durch reduzierte mechanische Beanspruchung des Knochens mit resultierender Abnahme der Knochenmasse und vermehrtem Sturzrisiko zum erhöhten Frakturrisiko bei. Neuere Befunde über die komplexen Interaktionen zwischen Knochen, Energiemetabolismus und Fettgewebe legen außerdem nahe, dass eine Hemmung der Osteocalcinsekretion in Osteoblasten und eine Beeinflussung der Leptinsekretion durch Glucocorticoide ungünstige Effekte von Glucocorticoiden auf Knochenformation und Muskulatur amplifizieren [20, 27, 29, 48].

Auf zellulärer Ebene sind in der Pathogenese der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose Effekte von Glucocorticoiden auf alle wesentlich am Knochenumbau beteiligten Zellen (Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten) von Bedeutung. Glucocorticoide induzieren die Apoptose von Osteoblasten und Osteozyten, während eine Suppression

der Osteoklasten-Apoptose zu einem verlängerten Leben der Osteoklasten beiträgt. Weitere Effekte von Glucocorticoiden auf Osteoblasten sind Hemmung von Proliferation und Funktion, eine Hemmung des Zellzyklus sowie eine vermehrte Synthese des Wnt-Inhibitors sFRP und des die Osteoklastogenese stimulierenden RANKL. Die vermehrte sFRP-Sekretion hemmt über einen parakrinen Mechanismus den Wnt-Signalweg in mesenchymalen Stammzellen (MSC). Dies führt zu einer Downregulation des für die Osteoblastendifferenzierung wesentlichen Transkriptionsfaktors Runx2 und zu einer Induktion des für die Adipozyten-Differenzierung wichtigen Faktors PPAR $\gamma$ . Somit wird die MSC-Differenzierung zu Osteoblasten gehemmt und jene zu Adipozyten gesteigert. Die vermehrte Produktion von RANKL hat eine gesteigerte Knochenresorption zur Folge. Sie ist vor allem zu Beginn der Glucocorticoid-Therapie von Bedeutung. Des Weiteren hemmen Glucocorticoide die Proliferation von Osteoklasten-Präkursorzellen und reduzieren die resorptive Kapazität durch Interaktion mit der Zytoskelett-Reorganisation [48].

### Therapie der Steroidosteoporose

Die Effektivität von Bisphosphonaten in Prävention und Behandlung der Glucocorticoid-begünstigten Osteoporose wurde in mehreren randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen.

#### Alendronsäure

Alendronsäure in einer Dosierung von 5 oder 10 mg täglich wurde bei insgesamt 477 Patienten (> 50% Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wie RA, Polymyalgia rheumatica, systemischem Lupus erythematoses) mit einer Glucocorticoid-Therapie von mindestens 7,5 mg Prednisolonäquivalent täglich über einen Zeitraum von 48 Wochen im Hinblick auf die Entwicklung der Knochendichte (bone mineral density, BMD) an LWS und Hüfte, biochemische Marker des Knochenumbaus sowie das Auftreten neuer vertebraler Frakturen untersucht [92].

Unter 5 beziehungsweise 10 mg Alendronsäure täglich kam es zu einem Anstieg der BMD an LWS und Schenkelhals, dagegen nahm die BMD in der Placebo-Gruppe an beiden Messorten ab (Tab. 4). Bei den Alendronsäure-behandelten Patienten kam es in 2,3% zu neuen vertebralen Frakturen, in der Placebo-Gruppe in 3,7% (relatives Risiko 0,6).

In einer 12-monatigen Extensionsstudie traten bei den mit Alendronsäure behandelten Patienten signifikant weniger neue vertebrale Frakturen auf als in der Placebo-Gruppe (0,7% vs. 6,8%;  $p=0,028$ ) [1].

Tab. 4. Bisphosphonate zur Prävention und Behandlung der Glucocorticoid-begünstigten Osteoporose: Veränderung der Knochendichte (BMD) unter Alendronsäure [92]

	Veränderung der Knochendichte [%]		
	5 mg Alendronsäure	10 mg Alendronsäure	Placebo
Lendenwirbelsäule	+2,1 $\pm$ 0,3 <sup>1,2</sup>	+2,9 $\pm$ 0,3 <sup>1,2</sup>	-0,4 $\pm$ 0,3
Schenkelhals	+1,2 $\pm$ 0,4 <sup>1,3</sup>	+1,0 $\pm$ 0,4 <sup>1,3</sup>	-1,2 $\pm$ 0,4 <sup>3</sup>

<sup>1</sup>  $p \leq 0,001$  für Vergleich mit Placebo; <sup>2</sup>  $p \leq 0,001$  für Vergleich mit Baseline-Wert; <sup>3</sup>  $p \leq 0,01$  für Vergleich mit Baseline-Wert

Die Effektivität von 10 mg Alendronsäure/Tag auf die BMD von Glucocorticoid-behandelten Patienten wurde ferner an einer Gruppe von 50 Patienten mit RA nachgewiesen [111]. Auch für 70 mg Alendronsäure 1-mal wöchentlich wurde ein Effekt auf die Glucocorticoid-induzierte Osteoporose belegt. An LWS, Trochanter und Hüfte war in der Alendronsäure-Gruppe ein signifikanter BMD-Anstieg nach 12 Wochen zu verzeichnen [103]. Zwischen 114 Patienten mit Alendronsäure und 59 Patienten mit Placebo, welche Glucocorticoide erhielten, ergab sich nach 12 Monaten Therapie eine hochsignifikante Differenz der BMD-Änderung im Vergleich zur Baseline-Untersuchung an LWS ( $p \leq 0,001$ ), Trochanter ( $p = 0,007$ ) und Hüfte ( $p = 0,008$ ).

Im Vergleich zu Alfacalcidol (1 µg/Tag) zeigte sich bei 201 Patienten (je etwa 1/3 mit RA, 1/3 Polymyalgia rheumatica, 1/3 anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen) mit mindestens 7,5 mg Prednisolonäquivalent nach 18 Monaten unter 10 mg Alendronsäure/Tag ein BMD-Anstieg von 2,1% an der LWS, unter Alfacalcidol eine Abnahme um 1,9% [17]. Die mittlere Differenz der BMD-Änderungen nach 18 Monaten lag zwischen beiden Gruppen bei 4,0% und war hochsignifikant ( $p < 0,001$ ). Drei Patienten unter Alendronsäure und acht unter Alfacalcidol erlitten neue vertebrale Frakturen.

#### Risedronsäure

Der präventive Effekt von Risedronsäure (2,5 bzw. 5 mg täglich) auf den Glucocorticoid-induzierten Knochenmassverlust über 12 Monate wurde bei 224 Patienten mit neu initiiertem Glucocorticoid-Therapie untersucht [12]. Bei den Risedronsäure-behandelten Patienten blieb die BMD unverändert, während sie unter Placebo signifikant abnahm ( $p < 0,05$ ). Zwischen Patienten unter 5 mg Risedronsäure und Placebo ergaben sich am Studienende hochsignifikante Differenzen der BMD an LWS, Schenkelhals und Trochanter ( $p < 0,001$ ), und es zeigte sich unter 5 mg Risedronsäure ein Trend zu weniger Frakturen ( $p = 0,072$ ). Ein Erhalt der BMD unter 2,5 mg Risedronsäure täglich sowie ein signifikanter Abfall der BMD unter Placebo konnten auch bei 120 postmenopausalen Frauen mit RA mit Glucocorticoid-Langzeittherapie mit  $> 2,5$  mg Prednisolon/Tag während einer Beobachtungsperiode von 97 Wochen nachgewiesen werden [22].

Sowohl der präventive als auch der therapeutische Effekt von Risedronsäure wurde bei 184 Männern mit 7,5 mg Prednisolon über 12 Monate untersucht [86]. Unter 5 mg Risedronsäure war an LWS (4,8%), Schenkelhals (2,1%) und Trochanter (2,6%) im Vergleich zum Ausgangswert ein signifikanter Anstieg der BMD ( $p < 0,01$ ) zu verzeichnen, während sich unter Placebo eine signifikante Abnahme (3,4% an LWS und Trochanter; 3,3% am Schenkelhals;  $p < 0,01$ ) fand. Die BMD-Differenzen zwischen 5 mg Risedronsäure und Placebo waren sowohl in der präventiven ( $p < 0,01$ ) als auch in der therapeutischen Studie ( $p < 0,001$ ) signifikant. Wurden Patienten mit 5 und 2,5 mg Risedronsäure zusammengefasst, zeigte sich bei den Risedronsäure behandelten Männern eine signifikante Reduktion vertebraler Frakturen ( $p = 0,008$ ) um 82,4%.

Eine identische Randomisierung (5 oder 2,5 mg Risedronsäure bzw. Placebo) erfolgte bei 290 Frauen und Männer mit Prednisolon-Dosen von  $\geq 7,5$  mg Prednisolonäquivalent

[87]. Unter 5 mg Risedronsäure kam es nach 12 Monaten zu einem Anstieg der BMD an LWS (2,9%), Schenkelhals (1,8%) und Trochanter (2,4%) mit signifikanten Unterschieden zur Placebo-Gruppe. Bei kombinierter Betrachtung beider Risedronsäure-Dosierungen konnte eine signifikante Reduktion der Rate vertebraler Frakturen um 70% ( $p = 0,042$ ) belegt werden.

#### Zoledronsäure

Zoledronsäure in einer Dosierung von einmal 5 mg intravenös wurde im Vergleich zu Risedronsäure 5 mg/Tag oral bei 833 Patienten mit mindestens 7,5 mg Prednisolonäquivalent täglich unter präventiven beziehungsweise therapeutischen Gesichtspunkten untersucht [88]. Nach Gabe von Zoledronsäure fand sich im Vergleich zu Risedronsäure sowohl in der Therapie-Subgruppe (4,06% vs. 2,71%) als auch im präventiven Ansatz (2,6% vs. 0,64%) ein hochsignifikant ausgeprägter Anstieg der BMD der Lendenwirbelsäule ( $p < 0,0001$ ).

Eine ähnliche Studie (einmalig Zoledronsäure 5 mg i.v. vs. Risedronsäure 5 mg/Tag) wurde bei 265 Männern mit 7,5 mg Prednisolon als präventiver ( $n = 88$ ) und therapeutischer ( $n = 177$ ) Ansatz durchgeführt [96]. In der Therapiestudie fand sich an LWS (4,7% unter Zoledronsäure und 3,3% unter Risedronsäure) sowie an der Hüfte (1,8% bzw. 0,2%) unter beiden Bisphosphonaten ein Anstieg der BMD, im präventiven Arm war ein Erhalt der BMD unter beiden Bisphosphonaten zu verzeichnen. Der Anstieg der BMD war unter Zoledronsäure sowohl in der Präventionsstudie ( $p = 0,0024$ ) als auch in der Therapiestudie ( $p = 0,0232$ ) signifikant höher als unter Risedronsäure.

#### Teriparatid

Teriparatid als osteoanaboles Prinzip wurde bei Glucocorticoid-behandelten Patienten in mehreren Studien mit oral applizierten Bisphosphonaten verglichen.

Bei 428 Patienten (davon etwa 75% mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen), die über  $\geq 3$  Monate mindestens 5 mg Prednisolonäquivalent täglich vor der Screening-Visite erhielten, war unter Teriparatid (20 µg täglich) nach 18 Monaten mit  $7,2 \pm 0,7\%$  ein signifikant größerer Anstieg der BMD im Bereich der Lendenwirbelsäule als unter 10 mg Alendronsäure täglich ( $3,4 \pm 0,7\%$ ;  $p < 0,001$ ) zu verzeichnen. Die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen lag unter Teriparatid mit 0,6% signifikant niedriger als unter Alendronsäure (6,1%;  $p = 0,004$ ) [93].

Die Überlegenheit von Teriparatid gegenüber Alendronsäure im Hinblick auf den Anstieg der BMD sowie bezüglich des Auftretens vertebraler Frakturen zeigte sich auch in der Long-Term-Extension der oben genannten Studie nach 38 Monaten [94]. Unter Teriparatid traten mit 1,7% signifikant weniger vertebrale Frakturen auf als unter Alendronsäure (7,7%,  $p = 0,007$ ).

Subgruppenanalysen einer weiteren Studie zum Vergleich analoger Dosierungen von Alendronsäure und Teriparatid über 18 Monate bei 427 Patienten mit vorwiegend entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (u.a. RA, Polymyalgia rheumatica, systemischer Lupus erythematodes) und Therapie mit mindestens 5 mg Prednisolonäquivalent beginnend mindestens drei Monate vor Studienbeginn zeigten einen

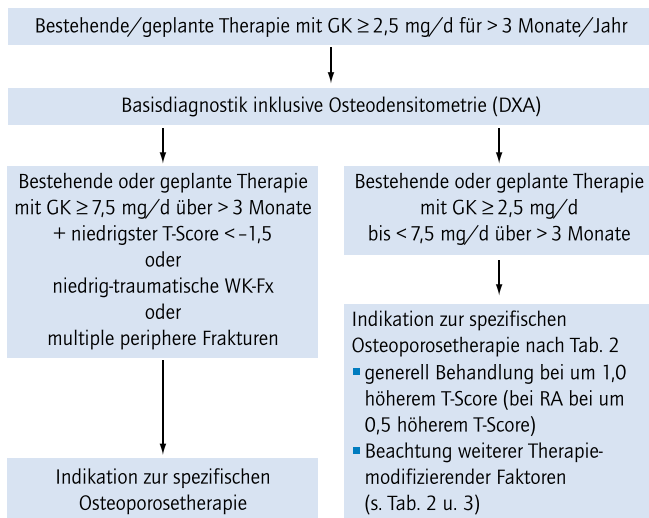


Abb. 2. Diagnostischer und therapeutischer Algorithmus für Prophylaxe und Therapie der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose (basierend auf DVO-Leitlinie 2014); GK: Glucocorticoide (Dosisangaben in mg Prednisolonäquivalent); WK-Fx: Wirbelkörper-Frakur

signifikant höheren Anstieg der BMD unter Teriparatid sowohl bei postmenopausalen Frauen (7,8 vs. 3,7%,  $p < 0,001$ ) und prämenopausalen Frauen (7,0 vs. 0,7%,  $p < 0,01$ ) als auch bei Männern (7,3 vs. 3,7%,  $p = 0,03$ ) [60].

Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie, in der über 18 Monate Teriparatid (20 µg/Tag) mit Risedronsäure (35 mg 1-mal/Woche) bei 92 Männern mit Glucocorticoid-Therapie und T-Score  $\leq -1,5$  verglichen wurde [34]. Der BMD-Anstieg nach 18 Monaten war mit 16,3% unter Teriparatid signifikant höher als unter Risedronsäure (3,8%;  $p = 0,004$ ). Unter Risedronsäure traten bei 10,6% neue Frakturen auf, dagegen keine unter Teriparatid. Unter Verwendung von hochauflösender quantitativer Computertomographie (HR-QCT) ergaben sich Hinweise für einen ausgeprägteren Anstieg der vertebraalen Festigkeit unter Teriparatid.

Die Nachhaltigkeit einer Teriparatid-Therapie wurde bei 294 postmenopausalen Frauen mit Glucocorticoiden belegt. Eine solche Therapie über 18 Monate, gefolgt von einer anderen Osteoporose-Therapie, hatte während des dritten Jahres nach Therapiebeginn verglichen mit den ersten sechs Monaten der Therapie eine signifikante Senkung der Frakturrate ( $p < 0,05$ ) zur Folge [57].

#### Teriparatid: Unerwünschte Wirkungen

Unter beziehungsweise vor Therapie mit Teriparatid ist eine Kontrolle der Serumcalciumwerte erforderlich, da prinzipiell eine Hyperkalzämie möglich ist, insbesondere in der frühen Phase der Therapie. Eine bei zwei Patienten beschriebene Pankreatitis ist am ehesten in diesem Zusammenhang zu interpretieren. Der Anstieg der Serumcalciumkonzentration beginnt zwei Stunden nach der Injektion und erreicht nach vier bis sechs Stunden ein Maximum. Nach 16 bis 24 Stunden ist die Serumcalciumkonzentration wieder auf das Ausgangsniveau gesunken. In der zur Zulassung führenden Studie von Neer et al. [70] konnte eine Dosisabhängigkeit der Hyperkalzämie-Inzidenz nachgewiesen werden: 16 bis 24 Stunden post injectionem zeigten 28% der Patientinnen nach 40 µg Teriparatid und 11% der Patientinnen nach 20 µg

Teriparatid einen Anstieg des Serumcalciumspiegels auf über 10,6 mg/dl. Eine persistierende Hyperkalzämie wurde auch in anderen Studien nicht beobachtet. Die Inzidenz von Hyperkalzurie und Urolithiasis war unter Teriparatid-Therapie im Vergleich zu Placebo nicht signifikant verschieden. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung (beobachtet bei mehr als einem von zehn Patienten) war Gliederschmerzen. Weiterhin wurden Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen und Herzpalpitationen beschrieben. Insgesamt berichteten in klinischen Studien 82,8% der Patienten unter Teriparatid und 84,5% der Patienten unter Placebo mindestens ein unerwünschtes Ereignis. In präklinischen Studien zur Toxizität wurde bei Ratten eine erhöhte Inzidenz von Osteosarkomen beobachtet. Dieser kanzerogene Effekt manifestierte sich bei Jungtieren, denen Teriparatid in hohen Dosen und über längere Zeit verabreicht worden war [9, 25]. Eine Relevanz für den klinischen Einsatz von Teriparatid ist daraus nicht abzuleiten. Es gibt bisher keine Hinweise für eine erhöhte Osteosarkom-Inzidenz bei Teriparatid-behandelten Patienten im Vergleich zur übrigen Bevölkerung [9, 25].

## Zwischenfazit

Zusammenfassend belegen die oben genannten Studien eine gute prophylaktische und therapeutische Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei mit Glucocorticoiden behandelten Patienten, die sich insbesondere auch in der Reduktion vertebraaler Frakturen niederschlägt. Die BMD-Zunahme bei mit Glucocorticoiden behandelten Patienten ist unter der osteoanabolen Therapie mit Teriparatid ausgeprägter als unter den beiden oral applizierten Bisphosphonaten Alendronsäure und Risedronsäure. Ferner zeigt sich unter Teriparatid eine noch deutlichere Reduktion vertebraaler Frakturen. Daraus lässt sich ableiten, dass Bisphosphonate Mittel der ersten Wahl bei der Prophylaxe der Steroidosteoporose sind und sich Teriparatid insbesondere bei Patienten mit schwerer Osteoporose sowie bei Patienten mit Frakturen trotz Bisphosphonat-Therapie empfiehlt.

#### Dosierungen bei Steroidosteoporose

Entsprechend den Studienergebnissen sind zur Behandlung der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose folgende Substanzen in folgenden Dosierungen zugelassen:

- Zoledronsäure 5 mg 1-mal jährlich für postmenopausale Frauen und für Männer
  - Teriparatid 20 µg/Tag für postmenopausale Frauen und für Männer
  - Alendronsäure 10 mg/Tag für postmenopausale Frauen und für Männer
  - Risedronsäure 5 mg/Tag für postmenopausale Frauen
- Entsprechend den DVO-Leitlinien wird eine spezifische Osteoporose-Therapie beziehungsweise -Prophylaxe bei folgenden Konstellationen empfohlen (Abb. 2):

- Therapie mit Glucocorticoid-Dosen von  $\geq 7,5$  mg Prednisolonäquivalent täglich für  $\geq 3$  Monate, wenn in der Osteodensitometrie (duale X-ray-Absorptiometrie) gleichzeitig ein T-Score von  $< -1,5$  vorliegt oder wenn niedrig-traumatische Wirbelkörperfrakturen beziehungsweise multiple periphere Frakturen aufgetreten sind



■ Bei Anwendung von Glucocorticoid-Dosen zwischen 2,5 mg und <7,5 mg Prednisolonäquivalent täglich für ≥3 Monate werden zur Indikationsstellung für eine spezifische Therapie die auf der DVO-Leitlinie basierenden **Tabelle 2** und **Tabelle 3** benutzt. Eine Therapieindikation ergibt sich bei Prednisolon-Dosen von 2,5 bis <7,5 mg/Tag bereits bei einem um 1,0 höheren T-Score, bei Vorliegen einer RA bei einem um 0,5 höheren T-Score (wobei die Diagnose einer RA eine additive Verschiebung der Therapieschwelle um weitere 0,5 T-Scores bedingt, s. o.).

### Schwangerschafts-assoziierte Osteoporose

Die Schwangerschafts-assoziierte Osteoporose ist eine seltene Komplikation einer Schwangerschaft. Sie tritt vorwiegend im 3. Trimenon und während der Stillzeit auf [51, 72]. Die Erkrankung ist eine Form der idiopathischen Osteoporose. Ihre Ursache und auch ihre Inzidenz sind nicht bekannt, sie wird auf 0,4 Fälle pro 100 000 Frauen geschätzt [21]. In der Literatur finden sich nur Einzelfallberichte. Diese weisen unter anderem auf ein häufiges Vorkommen bei Primiparae hin und beschreiben spätere erneute Schwangerschaften mit deutlich weniger skelettalen Komplikationen verlaufend beziehungsweise als schmerz- und frakturfrei [58, 102]. Pathogenetisch werden die veränderte hormonelle Situation in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie der erhöhte Calciumbedarf diskutiert [43, 53]. Dieser wird gewährleistet durch eine Steigerung der intestinalen Calciumresorption [59] infolge vermehrter Synthese von 1,25-Dihydroxycholecalciferol [98].

Eine frühzeitige Diagnostik der Erkrankung ist dadurch erschwert, dass die den Verdacht stützende Bestimmung der Knochenmineraldichte wegen der Strahlenbelastung erst post partum möglich ist. Mehrere Untersuchungen belegen einen Knochenmineraldichteverlust von 3 bis 6% an der LWS und am proximalen Femur vor allem in den ersten sechs Stillmonaten, der jedoch nach Abstillen und Einsetzen der Menstruation reversibel ist [54, 56, 82, 90]. Auszuschließen sind Komorbiditäten, die eine sekundäre Osteoporose verursachen können, und eine Medikation mit knochenstoffwechselrelevanten Substanzen. Im Um-

feld einer Schwangerschaft von Bedeutung sind vor allem unfraktionierte Heparine, die zur Thromboseprophylaxe bei Bettruhe wegen vorzeitiger Wehentätigkeit eingesetzt werden und einen Knochenmineraldichteverlust bedingen [28] oder sogar zu Wirbelkörperfrakturen führen können [16], sowie Glucocorticoide.

Die typischen Beschwerden wie Schmerzen im lumbosakralen Bereich sowie in den Hüft- und Sprunggelenken werden häufig fehlgedeutet und der Schwangerschaft an sich zugeschrieben, da auch die in der Schwangerschaft physiologische Hyperlordose Rückenschmerzen generieren kann.

Aufgrund fehlender systematischer Untersuchungen gibt es keine Empfehlungen zur Therapie der Erkrankung.

Da Stillen die sekundäre Amenorrhö unterhält und damit den Knochenmineraldichteverlust mit verursachen kann, wird Betroffenen empfohlen, abzustillen [89]. Für eine zusätzliche Calcium- und Vitamin-D-Supplementierung gibt es bisher keine Evidenz [84]. Nach Fraktur werden jedoch eine tägliche Calciumzufuhr von 2 g und eine Vitamin-D-Supplementierung mit 800 E/Tag empfohlen.

Alle Substanzen, die bei der postmenopausalen Osteoporose zu einer Reduktion des Frakturrisikos führen, sind bei diesen jungen Patientinnen nicht zugelassen. Es gibt Einzelfallberichte zum erfolgreichen und „sicheren“ Off-Label-Einsatz von Bisphosphonaten [47, 52, 81]. Daten zu Langzeiteffekten der Bisphosphonate liegen jedoch nicht vor.

Auch der Einsatz von Teriparatid in Kombination mit Calcium und Vitamin D kann Fallbeschreibungen zufolge effektiv sein und bei guter Verträglichkeit Folgefrakturen verhüten [104].

### Mammakarzinom: Osteoporose nach adjuvanter endokriner Therapie mit Aromataseinhibitoren (AI)

Mit 32% aller Krebserkrankungen ist das Mammakarzinom der häufigste maligne Tumor der Frau. Von der Erkrankung sind prä- und postmenopausale Frauen betroffen. Die therapeutischen Optionen umfassen die Operation, die Bestrahlung und die medikamentöse Therapie. Zudem besteht bei

Tab. 5. Studien mit Bisphosphonaten zur Beeinflussung des AI-induzierten Knochenmassenverlusts bei postmenopausalen Frauen mit Mammakarzinom

Wirkstoff	Studie	n	Dosis	Therapie-dauer [Jahre]	Follow-up [Monate]	Mittlere Änderung der BMD zum Ausgangsbefund [%]	
						LWS	Hüfte
Zoledronsäure	ZO FAST; Eidtmann 2010 [23]	1065	4 mg i. v./6 Monate	5	36	+4,39	+1,9
Zoledronsäure	Z-FAST; Brufsky 2009 [8]	602	4 mg i. v./6 Monate	5	61	+6,19	+2,57
Zoledronsäure	E-ZO FAST; Llombart 2012 [64]	527	4 mg i. v./6 Monate	5	36	+5,98	
Zoledronsäure	N03CC; Hines 2009 [50]	395	4 mg i. v./6 Monate	5	24	+4,94	+1,22
Risedronsäure	SABRE; van Poznak 2010 [107]	111	35 mg/Woche p. o.	2	24	+2,2	+1,8
Risedronsäure	Greenspan 2008 [38]	87	35 mg/Woche p. o.	2	24	+0,4	+0,9
Risedronsäure	Confavreux 2007 [14]	11	35 mg/Woche p. o.	1	12	+4,1	+1,8
Risedronsäure	ARBI; Markopoulos 2010 [67]	70	35 mg/Woche p. o.	2	24	+5,7	+1,6
Risedronsäure	IBIS II; Sestak 2014 [100]	77	35 mg/Woche p. o.	3	36	+1,1	-0,7
Clodronsäure	Saarto 2001 [95]	61	1600 mg/Tag p. o.	3	60	-1,0	-0,1
Ibandronsäure	ARIBON; Lester 2008 [63]	50	150 mg/Monat p. o.	2	24	+2,98	+0,6

AI: Aromataseinhibitor; BMD: Knochendichte (bone mineral density); i. v.: intravenös; LWS: Lendenwirbelsäule; p. o.: peroral

einem Großteil der invasiv duktales Karzinome (etwa 80%), die Estrogen- und Progesteronrezeptoren exprimieren, die Indikation zu einer adjuvanten endokrinen Therapie [2]. Hierbei unterscheidet sich das Vorgehen bei prä- und postmenopausalen Frauen.

■ Bei prämenopausalen Frauen ist Tamoxifen das Mittel der Wahl. Die Ausschaltung der Ovarialfunktion kann über die Behandlung mit GnRH-Analoga, Ovariectomie oder Radiomenolyse erfolgen [15]. AI sind bei prämenopausalen Frauen nicht indiziert. Es können jedoch die Frauen von einer AI-Therapie profitieren, die unter der 5-jährigen Behandlung mit Tamoxifen postmenopausal werden.

■ Bei postmenopausalen Frauen kommen sowohl Tamoxifen als auch AI zum Einsatz. Letztere vermögen das Risiko eines Tumorrezidivs, das durch Tamoxifen um etwa 50% reduziert wird, um weitere 3% zu senken [19].

Sowohl die nichtsteroidalen (Anastrozol, Letrozol) als auch die steroidalen AI (Exemestan) supprimieren die endogene Estrogenproduktion und senken die Estrogenspiegel im Serum auf <5 pg/ml. Dies führt zusätzlich zur Tumorthherapie [13, 40] zu einem gesteigerten Knochenabbau. Er kann über einen signifikanten Anstieg der Knochenstoffwechselabbaumarke und eine deutliche Abnahme der Knochenmineraldichte sichtbar gemacht werden [13, 30, 35, 49, 69]. Aufgrund der Dynamik dieser Prozesse entwickelt sich bereits innerhalb des ersten Jahres unter AI-Einfluss ein gesteigertes Frakturrisiko [26]. Die Frakturinzidenz unter AI-Therapie übersteigt das Doppelte einer altersgleichen Vergleichsgruppe ohne Mammakarzinom und AI-Therapie [36, 41]. Direkte Vergleichsstudien zum Ausmaß des Knochenmassenverlusts unter verschiedenen AI liegen nicht vor.

Zudem ist bei der Interpretation von Studienergebnissen zu bedenken, dass die Effekte der AI auf den Knochenstoffwechsel mit dem von Tamoxifen verglichen beziehungsweise erst nach einer Tamoxifen-Behandlung untersucht werden [30].

Die obligaten negativen Auswirkungen der AI auf Knochenstoffwechsel und Frakturrisiko erfordern vor allem auch wegen der mehrjährigen Therapiedauer eine zeitnahe osteologische Diagnostik und den Einsatz einer osteoprotektiven Medikation.

Zur Identifizierung der Patientinnen mit gesteigertem Frakturrisiko ist die Suche nach weiteren, unabhängig von der AI-Therapie bestehenden Risikofaktoren erforderlich. In populationsbasierten Studien an gesunden postmenopausalen Frauen konnte eine Steigerung des Frakturrisikos belegt werden für einen T-Score <-1,5, Lebensalter >65 Jahre, BMI <20 kg/m<sup>2</sup>, Schenkelhalsfraktur in der Familie, Fraktur nach dem 50. Lebensjahr, orale Steroidtherapie über mehr als sechs Monate und Rauchen [3, 42]. Ein alleiniger Bezug auf das Ergebnis der Knochenmineraldichtemessung wird der Risikoabschätzung nicht gerecht. Zudem sind Laboruntersuchungen zum Ausschluss weiterer Osteoporose-Ursachen und zur Gewährleistung der Sicherheit einer osteologischen Medikation unerlässlich. Dies gilt insbesondere für die Kenntnis des Vitamin-D-Spiegels (25OHD<sub>3</sub>) und des Ausmaßes einer möglichen Nierenfunktionseinschränkung.

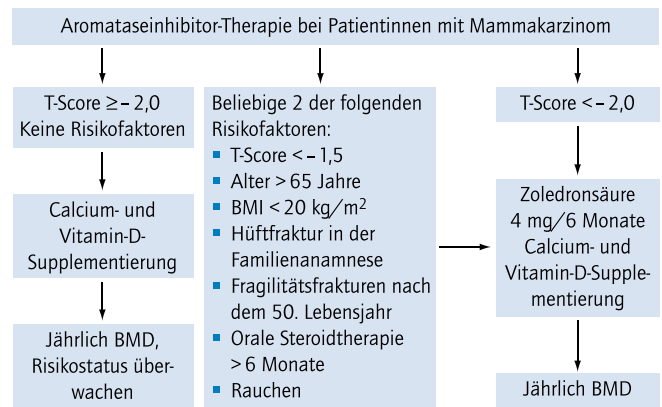


Abb. 3. Empfehlung zur Prävention des AI-induzierten Knochenmassenverlusts [42]; BMD: Knochendichte; BMI: Körpermassenindex

### Bisphosphonate zur Verhinderung des AI-induzierten Knochenmassenverlusts

In mehreren Studien mit oralen und parenteralen Bisphosphonaten konnte an mehr als 4000 Patientinnen eine Beeinflussung des AI-induzierten Knochenmassenverlusts anhand der Entwicklung der Knochenmineraldichte belegt werden (Tab. 5). Limitierend ist anzumerken, dass in keiner der Studien eine Fraktur als Endpunkt definiert war und Therapiedauer sowie Follow-up-Zeitraum sehr unterschiedlich waren. Die Daten von vier randomisierten Studien zum Einsatz von Zoledronsäure bei Letrozol-Therapie [8, 23, 50, 64] zeigen, dass ein an den Beginn der AI-Therapie gekoppelter Einsatz von Zoledronsäure besser als ein zeitlich versetzter Therapiebeginn in der Lage ist, den AI-induzierten Knochenmassenverlust aufzuhalten und eine Zunahme der Knochenmineraldichte zu bewirken.

Entsprechend den konsistenten Ergebnissen dieser randomisierten, kontrollierten Studien zur Verhinderung des Knochenmassenverlusts unter einer adjuvanten, endokrinen Therapie mit Aromatasehemmern wurde bereits 2008 ein Algorithmus zur Charakterisierung der Risikopatientinnen und Hilfe bei der Indikationsstellung zur Einleitung einer Bisphosphonat-Therapie erarbeitet (Abb. 3).

### Denosumab zur Verhinderung des AI-induzierten Knochenmassenverlusts

Die pathophysiologische Rationale zum Einsatz von Denosumab basiert auf der Tatsache, dass der AI-induzierte Estrogenentzug die Produktion von RANKL in den Osteoblasten steigert und die Osteoprotegerin(OPG)-Expression vermindert. Der erhöhte RANKL/OPG-Quotient steigert wie bei der postmenopausalen Osteoporose die osteoklastäre Aktivität. In der HALT-BC-Studie (Hormone ablation bone loss trial in breast cancer) [24] wurden 252 Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom, die unter der Therapie mit einem Aromataseinhibitor einen T-Score zwischen -1,0 und -2,5 aufwiesen, über 24 Monate mit Denosumab (60 mg s. c. alle sechs Monate) oder Placebo behandelt. Unter Denosumab wurden eine rasch einsetzende und anhaltende Abnahme der Knochenabbaumarke und eine Zunahme der Knochenmineraldichte an allen relevanten Skelettabschnitten gezeigt. Damit stellt Denosumab eine gute Alternative oder Ergänzung zur Eingrenzung des Knochenmassenverlusts unter einer AI-Therapie dar. Allerdings

liegt momentan explizit für diese Indikation momentan noch keine Zulassung für Denosumab vor.

Weitere Empfehlungen zur Therapie und Prävention des AI-induzierten Knochenmassenverlusts orientieren sich an der DVO-Leitlinie:

- Supplementierung von Calcium ( $\geq 500$ – $1200$  mg/Tag), Vitamin D<sub>3</sub> (800–2000 E/Tag) und Reduktion vermeidbarer Risikofaktoren wie beispielsweise des Nicotinkonsums.

## Zusammenfassung

Die sekundäre Osteoporose hat eine erhebliche sozialmedizinische Bedeutung. Insbesondere trifft dies für die Steroidosteoporose, für die Osteoporose im Zusammenhang mit der Einnahme von Aromatasehemmern bei Mammakarzinom sowie für die multifaktorielle Osteoporose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wie RA und AS zu. Es wird davon ausgegangen, dass mehr als 3% der > 50 Jahre alten Menschen und mehr als 5% der 80-jährigen Glucocorticoide einnehmen oder eingenommen haben und etwa 0,5% der erwachsenen Bevölkerung längerfristig mit Glucocorticoiden behandelt werden [48, 106]. Es wird ferner angenommen, dass etwa 30% der Patienten, welche Glucocorticoide über drei Jahre einnehmen, osteoporotische Frakturen erleiden. Die Rate vertebraler Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit RA liegt bei etwa 11% [80]. Andererseits geben die „DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr“ sowie Leitlinien anderer Fachgesellschaften detaillierte Empfehlungen für Diagnostik, Prävention und Therapie der genannten sekundären Osteoporosen. Zudem steht eine Reihe antiresorptiver und osteoanaboler pharmakologischer Prinzipien zur Verfügung, für welche die Effektivität hinsichtlich Erhöhung oder Stabilisierung des Knochenmineralgehalts sowie eine Frakturdeklaration in kontrollierten Studien nachgewiesen wurde. Entscheidend im Sinne der betroffenen oder gefährdeten Patienten ist der konsequente und flächendeckende Einsatz der zur Verfügung stehenden diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten, der nur durch ein hohes Maß an Interdisziplinarität erreicht werden kann.

## Interessenkonflikterklärung

PO gibt an, von MSD Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel und Kongresssponsoring, sowie von Amgen, Bayer, Lilly, MSD und Roche Veranstaltungsunterstützung erhalten zu haben.

GL gibt an, von Lilly, AbbVie, Amgen und Actelion Pharmaceuticals Honorare für Beratung/Expertenbeiratsteilnahme erhalten zu haben.

GW gibt an, dass im Zusammenhang mit diesem Artikel keine Interessenkonflikte bestehen.

## Pharmacotherapy of selected forms of secondary osteoporosis

Secondary osteoporosis is caused by a variety of different diseases but also by side effects of pharmaco- and surgical therapy. A feature of secondary osteoporosis in contrast to postmenopausal osteoporosis is that their development and severity can be at least partially influenced by the treatment of the underlying disease or by modification of an osteoporosis favouring pharmacotherapy. The adequate specific pharmacotherapy of the secondary osteoporosis is based on the guidelines of the organization of German scientific osteology-related societies for prevention, diagnostics and therapy of osteoporosis in postmenopausal women and men starting the sixtieth year of life. Many causes of secondary osteoporosis play an important role as factors contributing to modification of threshold for specific pharmacotherapy of osteoporosis that is in general determined by fracture risk, state of

approval and contraindications of a special drug. The following review will focus on prophylaxis and pharmacotherapy of selected important forms of secondary osteoporosis, especially on osteoporosis in inflammatory rheumatic diseases, glucocorticoid-induced osteoporosis, pregnancy-associated osteoporosis and osteoporosis associated with adjuvant endocrine therapy with aromatase inhibitors after breast cancer. Pathogenetic and diagnostic aspects are also considered if essential for understanding of the problem.

**Key words:** secondary osteoporosis, glucocorticoid-induced osteoporosis, pharmacological therapy

## Literatur

1. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids. A randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:202–11.
2. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 6):12–24.
3. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, et al. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone* 2003;32:78–85.
4. Arai K, Hanyu T, Sugitani H, Murai T, et al. Risk factors for vertebral fracture in menopausal or postmenopausal Japanese women with rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal study. *J Bone Miner Metab* 2006;24:118–24.
5. Axmann R, Herrmann S, Zaiss M, Franz S, et al. CTLA-4 directly inhibits osteoclast formation. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1603–9.
6. Baker JF, Baker DG, Toedter G, Shults J, et al. Associations between vitamin D, disease activity, and clinical response to therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:658–64.
7. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40–9.
8. Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, Haley BB, et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results. *Clin Breast Cancer* 2009;9:77–85.
9. Cipriani C, Irani D, Bilezikian J. Safety of osteoanabolic therapy, a decade of experience. *J Bone Miner Res* 2012;27:2419–28.
10. Chopin F, Garnerio P, le Henanff A, Debais F, et al. Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover makers in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:353–7.
11. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, Peterfy CG, et al.; Denosumab rheumatoid arthritis study group. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:1299–309.
12. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, et al. Riseditrone therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309–18.
13. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilbom LS. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2007;8:119–27.
14. Confavreux CB, Fontana A, Guastalla JP, Munoz F, et al. Estrogen-dependent increase in bone turnover and bone loss in postmenopausal women with breast cancer treated with anastrozole. Prevention with bisphosphonates. *Bone* 2007;41:346–52.
15. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007;369:1711–23.
16. Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1265–70.
17. De Nijs RNJ, Jacobs JWG, Lems WF, Laan RF, et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006;355:675–84.
18. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007;13:156–63.
19. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010;28:509–18.



20. Ducey P, Amling MN, Takeda S, Priemel M, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000;100:197–207.
21. Dunne F, Walters B, Marshall T, Heath DA. Pregnancy associated osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1993;39:487–90.
22. Eastell R, Devogelaer JP, Peel NF, Chines AA, et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int* 2000;11:331–7.
23. Eidtmann H, de Boer R, Bundred N, Llombart-Cussac A, et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST study. *Ann Oncol* 2010;21:2188–94.
24. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4875–82.
25. Elrajah T, Gionfriddo MR, Murad MH. Acting on black box warnings requires a GRADE evidence table and an implementation guide: the case of teriparatide. *J Clin Epidemiol* 2015;68:698–702.
26. Ettinger B, Pressman A, Sklarin P, Bauer DC, et al. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2239–43.
27. Fain JN. Impact of glucocorticoid hormones on adipokine secretion and human adipose tissue metabolism. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2013;14:25–32.
28. Farquharson RG. Heparin, osteoporosis and pregnancy. *Br J Hosp Med* 1997;58:205–7.
29. Ferron M, Lacombe J. Regulation of energy metabolism by the skeleton: Osteocalcin and beyond. *Arch Biochem Biophys* 2014;561:137–46.
30. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:45–53.
31. Franke S, Siggelkow H, Wolf G, Hein G. Advanced glycation endproducts influence the mRNA expression of RAGE, RANKL and various osteoblastic genes in human osteoblasts. *Arch Physiol Biochem* 2007;113:154–61.
32. Franke S, Ruster C, Pester J, Hofmann G, et al. Advanced glycation end products affect growth and function of osteoblasts. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:650–60.
33. Garnero P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2010;62:33–43.
34. Glüer CC, Marin F, Ringe JD, Hawkins F, et al. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPS trial. *J Bone Miner Res* 2013;38:1355–68.
35. Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Grampp S, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:820–8.
36. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793–802.
37. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, et al. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:23–7.
38. Greenspan SL, Brufsky A, Lembersky BC, Bhattacharya R, et al. Risedronate prevents bone loss in breast cancer survivors: a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2008;26:2644–52.
39. Guerrini MM, Takayanagi H. The immune system, bone and RANKL. *Arch Biochem Biophys* 2014;561:118–23.
40. Guise TA. Bone loss and fracture risk associated with cancer therapy. *Oncologist* 2006;11:1121–31.
41. Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69:73–82.
42. Hadji P, Body JJ, Aapro MS, Brufsky A, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 2008;19:1407–16.
43. Haram K, Thordarson H, Hervig T. Calcium homeostasis in pregnancy and lactation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:509–13.
44. Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest* 2012;122:1791–802.
45. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, et al. Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. *Ann Rheum Dis* 2002;61:1085–9.
46. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, et al. Comparison of ultrasound and X-ray absorptiometry bone measurements in a case control study of female rheumatoid arthritis patients and randomly selected subjects in the population. *Osteoporos Int* 2003;14:312–9.
47. Hellmeyer L, Kühnert M, Ziller V, Schmidt S, et al. The use of i.v. bisphosphonate in pregnancy-associated osteoporosis – case study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:139–42.
48. Henneicke H, Gasparini SJ, Brennan-Speranza TC, Zhou H, et al. Glucocorticoids and bone. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25:197–211.
49. Heshmati HM, Khosla S, Robins SP, O'Fallon WM, et al. Role of low levels of endogenous estrogen in regulation of bone resorption in late postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002;17:172–8.
50. Hines SL, Mincey B, Dentchev T, Sloan JA, et al. Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:603–9.
51. Jung D, Reinhardt W, Jagla J. Bilateral spontaneous femoral neck fracture in severe pregnancy osteoporosis. *Der Chirurg* 1978;49:523–4.
52. Kabi F, Mkinsi O, Zrigui J. Pregnancy-associated osteoporosis. A new case. *Rev Med Interne* 2006;27:558–60.
53. Kalkwarf HJ, Specker BL. Bone mineral changes during pregnancy and lactation. *Endocrine* 2002;17:49–53.
54. Kalkwarf HJ, Specker BL. Bone mineral loss during lactation and recovery after weaning. *Obstet Gynecol* 1995;86:26–32.
55. Karim L, Vashishth D. Heterogeneous glycation of cancellous bone and its association with bone quality and fragility. *PloS One* 2012;7:e35047.
56. Karlsson C, Obrant KJ, Karlsson M. Pregnancy and lactation confer reversible bone loss in humans. *Osteoporos Int* 2001;12:828–34.
57. Karras D, Stoykov I, Lems WF, Langdahl BL, et al. Effectiveness of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and glucocorticoid use: 3-year results from the EFOS. *J Rheumatol* 2012;39:600–9.
58. Khovidhunkit W, Epstein S. Osteoporosis in pregnancy. *Osteoporos Int* 1996;6:345–54.
59. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2344–8.
60. Langdahl BL, Marin F, Shane E, Dobnig H, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis. An analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int* 2009;20:2095–104.
61. Langdahl BL, Teglbjaerg CS, Ho PR, Chapurlat R, et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1335–42.
62. Lange U, Teichmann J, Müller-Ladner U, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatology* 2005;44:1546–8.
63. Lester JE, Dodwell D, Purohit OP, Gutcher SA, et al. Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:6336–42.
64. Llombart A, Frassoldati A, Paija O, Sleeboom HP, et al. Immediate administration of zoledronic acid reduces aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. *Clin Breast Cancer* 2012;12:40–8.
65. Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, Molenaar ET, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1576–80.
66. Lodder MC, Haugeberg G, Lems WF, Uhlig T, et al. Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) Collaborative Study. Radiographic damage associated with low bone mineral density and vertebral deformities in rheumatoid arthritis: the Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) collaborative study. *Arthritis Rheum* 2003;49:209–15.
67. Markopoulos C, Tzoracoleftherakis E, Polychronis A, Venizelos B, et al. Management of anastrozole-induced bone loss in breast cancer patients with oral risedronate: results from the ARBI prospective clinical trial. *Breast Cancer Res* 2010;12:R24.
68. Marotte B, Pallo-Prades B, Grange L, Gaudin P, et al. A 1-year case-control study in patients with rheumatoid arthritis indicates prevention of loss of bone mineral density in both responders and nonresponders to infliximab. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R61.
69. Mincey BA, Duh MS, Thomas SK, Moynuer E, et al. Risk of cancer treatment-associated bone loss and fractures among women with breast cancer receiving aromatase inhibitors. *Clin Breast Cancer* 2006;7:127–32.
70. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–41.



71. Nolla JM, Fiter J, Gomez-Vaquero C, Alegre JJ, et al. Value of clinical factors in selecting postmenopausal women with rheumatoid arthritis for bone densitometry. *Ann Rheum Dis* 2001;60:799–801.
72. Nordin BE, Roper A. Post-pregnancy osteoporosis; a syndrome? *Lancet* 1955;268:431–4.
73. Nyman JS, Makowski AJ. The contribution of the extracellular matrix to the fracture resistance of bone. *Curr Osteoporos Rep* 2012;10:169–77.
74. Oelzner P, Schwabe A, Lehmann G, Eidner T, et al. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2008;28:1143–50.
75. Oelzner P, Müller A, Deschner F, Hüller M, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1998;62:193–8.
76. Oelzner P, Wolf G. Evidenz von Bisphosphonaten bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. *Akt Rheumatol* 2012;37:228–37.
77. Oelzner P, Franke S, Wolf G. Advanced glycation end products (AGEs) und Vitamin D – antagonistische Prinzipien im Knochenstoffwechsel? *Akt Rheumatol* 2014;39:384–92.
78. Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, Mowinckel P, et al. Incidence of vertebral deformities in 255 female rheumatoid arthritis patients measured by morphometric X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 2005;16:35–42.
79. Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Vertebral deformities in 229 female patients with rheumatoid arthritis: associations with clinical variables and bone mineral density. *Arthritis Rheum* 2003;49:355–60.
80. Orstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, Hoioseith A, et al. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Arch Intern Med* 2004;164:420–5.
81. O'Sullivan SM, Grey AB, Singh R, Reid IR. Bisphosphonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17:1008–12.
82. Pearson D, Kaur M, San P, Lawson N, et al. Recovery of pregnancy mediated bone loss during lactation. *Bone* 2004;34:570–8.
83. Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol* 2000;18:1570–93.
84. Prentice A, Jarjou LM, Cole TJ, Stirling DM, et al. Calcium requirements of lactating Gambian mothers: effects of a calcium supplement on breast-milk calcium concentration, maternal bone mineral content, and urinary calcium excretion. *Am J Clin Nutr* 1995;62:58–67.
85. Prieto-Alhambra D, Munoz-Ortega J, De Vries F, Vosse D, et al. Ankylosing spondylitis confers substantially increased risk of clinical spine fractures: a nation-wide case-control study. *Osteoporos Int* 2015;26:85–91.
86. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001;69:242–7.
87. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European Corticosteroid-induced Osteoporosis Treatment Study*. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006–13.
88. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, et al. HORIZON investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253–63.
89. Reid IR. The skeleton in pregnancy and lactation. *Intern Med J* 2002;32:433–4.
90. Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP, Turnlund JR, et al. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. *Am J Clin Nutr* 1998;67:693–701.
91. Rossini M, Bonghi SM, La Montagna G, Minisola G, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther* 2010 doi:10.1186/ar3195.
92. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292–9.
93. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028–39.
94. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:3346–55.
95. Saarto T, Vehmamen L, Elomaa I, Välimäki M, et al. The effect of clodronate and antioestrogens on bone loss associated with oestrogen withdrawal in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer* 2001;84:1047–51.
96. Sambrook PN, Roux C, Devogelaer JP, Saag K, et al. Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Bone* 2012;50:289–95.
97. Schett G. Osteoimmunology in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11:210.
98. Seki K, Makimura N, Mitsui C, Hirata J, et al. Calcium-regulating hormones and osteocalcin levels during pregnancy: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1248–52.
99. Serio B, Paolino S, Sulli A, Cutolo M. Are there any positive effects of TNF-alpha blockers on bone metabolism? *Reumatismo* 2006;58:199–205.
100. Sestak I, Singh S, Cuzick J, Blake GM, et al. Changes in bone mineral density at 3 years in postmenopausal women receiving anastrozole and risedronate in the IBIS-II bone substudy: an international, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1460–8.
101. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Bianchi G, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2582–9.
102. Smith R, Stevenson JC, Winearls CG, Woods CG, et al. Osteoporosis of pregnancy. *Lancet* 1985;1:1178–80.
103. Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, Sebba AI, et al. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Rheumatol* 2009;36:1705–14.
104. Stumpf UC, Kurth AA, Windolf J, Fassbender WJ. Pregnancy-associated osteoporosis: an underestimated and underdiagnosed severe disease. A review of two cases in short- and long-term follow-up. *Adv Med Sci* 2007;52:94–7.
105. Torikai E, Kageyama Y, Takahashi M, Suzuki M, et al. The effect of infliximab on bone metabolism markers in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:761–4.
106. Van Brussel MS, Bultink IEM, Lems WF. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:997–1005.
107. Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, Campone M, et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial. *J Clin Oncol* 2010;28:967–75.
108. Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, Uhlig T, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1495–9.
109. Visvanathen S, van der Heijde D, Deodhar A, Wagner C, et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:175–82.
110. Wang DM, Zeng QY, Chen SB, Gong Y, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis: a 5-year follow-up study in 504 cases. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:465–70.
111. Yilmaz L, Ozoran K, Gündüz OH, Ucan H, et al. Alendronate in rheumatoid arthritis patients with methotrexate and glucocorticoids. *Rheumatol Int* 2001;20:65–9.