



Osteoporose und Knochenstoffwechsel in der Menopause

*Liebe Kolleginnen,
liebe Kollegen!*

In der Mai-Ausgabe des Apothekenmagazins hatte ich Ihnen über die Änderungen des Stellenwertes der postmenopausalen Hormonersatztherapie berichtet. Danach kann eine langfristige Hormonersatztherapie bei nicht hysterektomierten postmenopausalen Frauen mit dem Ziel der Prävention von Osteoporose und Herz-Kreislauferkrankungen nicht mehr empfohlen werden, weil die sich daraus ergebenden Risiken wie invasives Mammakarzinom, Lungenembolien, koronare Herzkrankheit und Schlaganfall den zu erwartenden Nutzen auf die Häufigkeit von osteoporosebedingten Frakturen und die Inzidenz von kolorektalen Karzinomen deutlich überschreiten (siehe auch www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/apothekenmagazin/Editorials/2003-05.pdf). Es wird sicher einige Zeit in Anspruch nehmen, bevor diese Erkenntnisse therapeutische Praxis geworden sind, nicht zuletzt deshalb, weil viele Patientinnen einer langfristigen Hormonersatztherapie wegen der symptomatischen Wirkung recht positiv gegenüber stehen. Auch wenn weitere unabhängig finanzierte klinische Studien zur Absicherung der Nutzen-Risiko-Relation der Hormonersatztherapie wünschenswert sind,

grenzt es jedoch an Irreführung von Patientinnen, wenn Hersteller auf jedermann zugänglichen Internetseiten immer noch feststellen: „Jede Frau kann eine Hormonersatztherapie 5 Jahre lang ohne erhöhtes Risiko einnehmen. Bei einer Einnahmedauer von 10 Jahren oder mehr sollten die Vorteile individuell gegenüber möglichen Risiken abgewogen werden.“ (www.novonordisk.at/view.asp?ID=1319, vom 1.8.2003). Heute möchte ich Ihnen über eine prospektive Studie berichten, nach welcher es in der Menopause zu bislang nicht bekannten Änderungen der Knochengeometrie kommt, die möglicherweise neue Ansatzpunkte für zukünftige Behandlungsstrategien sein könnten (Ahlborg et al., NEJM 2003;349:327-334).

Knochenstoffwechsel im Erwachsenenalter

Knochen sind ein biomechanisches Wunderwerk, welches gegensätzliche Eigenschaften wie Starrheit und Flexibilität sowie Stärke und Leichtigkeit in sich vereint. Immerhin erreicht ein Knochen im Hinblick auf Druck und Spannung eine größere Stabilität als Beton oder Granit und kann sich an wechselnde Belastungen anpassen, ähnlich wie ein Baum, dessen Stammstruktur an die Belastungen durch den Wind angepasst ist. Dies ist nur möglich, weil Knochen ein lebendiges, reichlich innerviertes, vaskularisiertes und mineralisiertes Gewebe darstellen, welches von Kanälchen durchzogen ist. Knochen sind deshalb auch kein einmal gebildetes und danach fixiertes Gewebe, sondern ihre Struktur befindet sich ständig im Umbau. Man nennt diesen Vorgang **Knochengewerberemodellierung**. Von besonderer Bedeutung sind hierbei drei verschiedene Zelltypen: **Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten** (Abb. 1). Osteoblasten sind Knochenbildner, die u.a. eine Interzellulärsubstanz (Osteoid) sowie Tropokollagen bilden, in welche sie während der Kalzifizierung allmählich eingeschlossen werden. Sie sterben jedoch nicht, sondern differenzieren sich weiter zu untereinander verzweigten Osteozyten und bilden dabei ein Netzwerk, welches empfindlich auf Belastungen des Knochens reagiert. Sie können sich solche Osteozyten wie Spinnen vorstellen, die auf jede feine Berührung ihres gesponnenen Netzes reagieren. Dabei setzen sie dann Wachstumsfaktoren, Prostaglandine und Stickstoffmonoxid frei, die benachbarte Osteoblasten, Osteozyten und auch Osteoklasten aktivieren.

Geschlechtsspezifische Unterschiede im Knochenstoffwechsel

Während des Knochenwachstums und bei der Knochengewerberemodellierung gibt es einige geschlechtsspezifische Unterschiede, die letztlich zu einem anderen Verhältnis von äußerer kompakter (Substantia compacta)



EIN BERICHT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

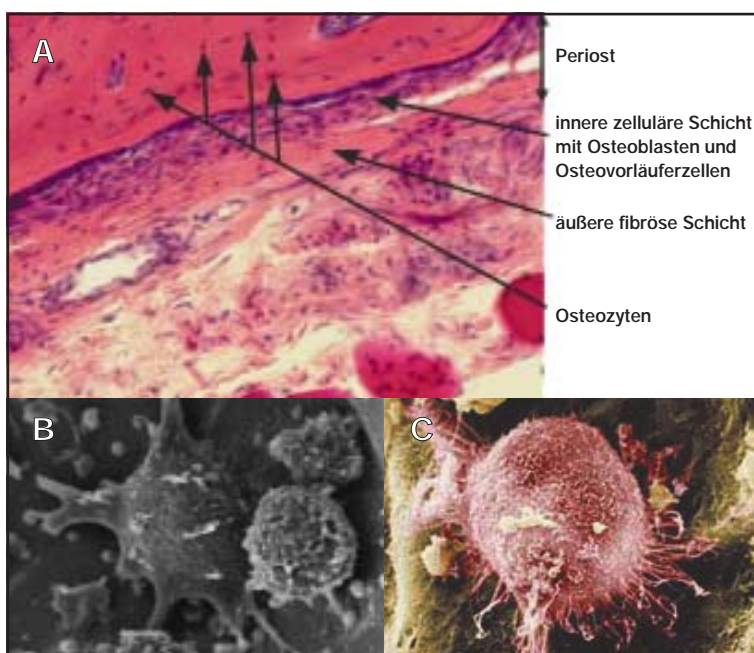


Abbildung 1: Periost und wichtige Knochenzellen

Dargestellt sind (A) ein Querschnitt durch das Periost, (B) ein Osteoblast und (C) ein Osteoklast. Osteoklasten sind Riesenzellen und bis zu 100-fach größer als Osteoblasten (Bilder nach: www.umanitoba.ca, www.sparre.com, www.med.ic.ac.uk)



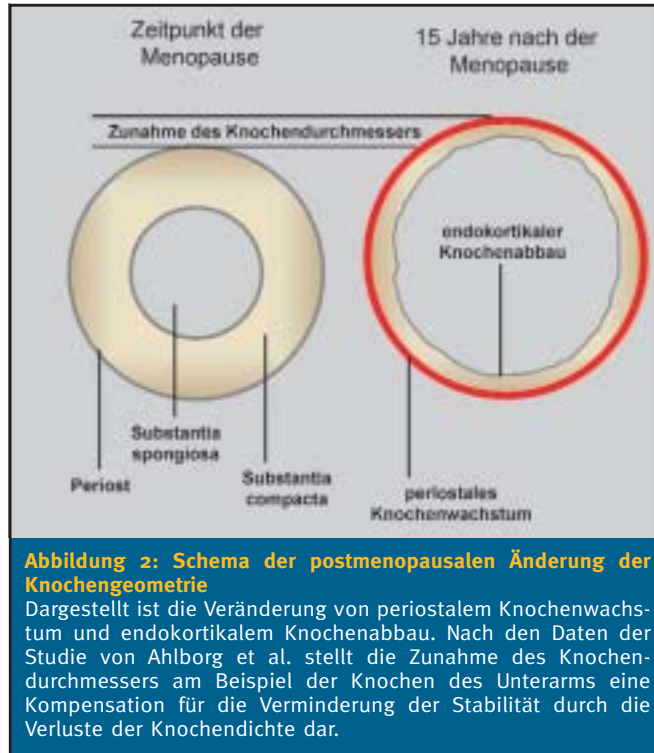
und innerer poröser (Substantia spongiosa) Knochen- substanz bei Männern und Frauen führt. Bei Mädchen hemmt Östrogen die Knochenbildung in der Knochen- haut (Periost, Abb. 1), während die Knochenbildung an der Innenseite der S. compacta (endocortikal) gefördert wird. Daraus resultiert ein geringerer Knochendurch- messer bei gleichzeitiger Verdickung der S.compacta (Abb. 2). Im Verlauf des Erwachsenenalters nimmt die endokortikale Knochenresorption zu, während das peri- ostale (auch appositionelle) Knochenwachstum nach- lässt. Frauen weisen im Verlauf der Alterung größere Knochenverluste auf als Männer, weil ihre periostale Knochenbildung bei etwa vergleichbarer endokortikaler Knochenresorption geringer ist.

Veränderung des Knochenstoffwechsels nach der Menopause

Erstaunlicherweise ist über die Veränderungen des Kno- chenstoffwechsels und der Knochenstruktur, die sich nach der Menopause ergeben, nur wenig bekannt. Sol- che Untersuchungen sind aber gerade deshalb von Interesse, weil sich daraus möglicherweise therapeuti- sche Alternativen zur Hormonersatztherapie ergeben könnten. Bisherige Untersuchungen konzentrierten sich im Wesentlichen auf Veränderungen der Knochenminerali- sation und deren Behandlung. Neben der Hormoner- satztherapie werden vor allem Hemmstoffe der Osteo- klastentätigkeit und damit des Knochenabbaus sowie Östrogenrezeptormodulatoren verwendet. **Bisphospho- nate** wie Etidronsäure (z.B. Diphos[®]) lagern sich auf der Oberfläche der Knochen an und werden dort von Osteo- klasten aufgenommen. Sie hemmen deren Mevalonat- weg, erhöhen dadurch deren Zelltod durch Apoptose und vermindern somit die Knochenresorption und die Gefahr von Knochenbrüchen. Auch eine dreijährige postmenopausale Therapie der Osteoporose mit **Estro- genmodulatoren** wie Raloxifen (Evista[®]) vermindert dies- es Risiko. An dieser Stelle ist erwähnenswert, dass eine längerfristige Therapie mit Bisphosphonaten, ähn- lich wie genetische Defekte mit verminderter Osteoklas- tentätigkeit, zur **Osteopetrose** führen kann, welche durch eine hohe Dichte, ungenügende Form und große Brüchigkeit der Knochen gekennzeichnet ist. Diese schwer wiegende Nebenwirkung wurde nach einer 27- monatigen Behandlung eines dann 12-jährigen Jungen mit einem Bisphosphonat (Pamidronat) festgestellt (NEJM 2003;349:457).

Neues zu alters- und geschlechtsbedingten Änderungen des Knochenstoffwechsels

Die Studie von Ahlborg et al. hat aufgezeigt, dass nicht nur die Knochenmineralisation, sondern auch Verände- rungen der Knochengeometrie einen wichtigen Prädik- tor für Knochenbrüche in der Menopause darstellen. Die neue Erkenntnis ist, dass der erhöhte postmenopausale Knochenverlust mit einer Steigerung des periostalen Knochenwachstums verbunden ist. Dabei kommt es pro Jahr zu einer 0,1 – 2,2%-igen Vergrößerung der inneren S. spongiosa sowie des Knochendurchmessers (periost- aler Durchmesser), während Gehalt und Dichte der Knochenmineralien erwartungsgemäß abnehmen. Inter- essanterweise bleibt die Dicke der S. compacta unver- ändert, was angesichts der im Vergleich mit der endo- kortikalen viel geringeren periostalen Knochenbildung überraschend ist. Die Expansion des Knochendurchmes- sers kann also als Stabilisierung des Knochens aufge- fasst werden, welche den Stabilitätsverlust durch Ver-



minderung der Knochenmineralisation teilweise kom- pensiert. Ein weiteres hochinteressantes Ergebnis der Studie ist, dass die postmenopausale Estrogendefizienz offensichtlich diese Kompensation unterdrückt und damit einen signifikanten Effekt auf die Knochengeo- metrie hat. So war der Serumestradiolspiegel umge- kehrt mit dem periostalen Knochenwachstum korreliert. Demnach hätte also eine Estrogendefizienz in der Menopause ähnliche Auswirkungen auf das periostale Knochenwachstum wie Estradiol selbst in der Pubertät (siehe oben). Darüber hinaus wäre möglich, dass es durch den gesteigerten endokortikalen Knochenabbau zu vermehrter mechanischer Belastung kommt, welche dann die Erhöhung des periostalen Knochenwachstums auslöst. In jedem Falle werden die am periostalen Kno- chenwachstum beteiligten Zellen und Mechanismen zu einem interessanten Ziel zukünftiger Pharmakothera- pien der Osteoporose.

Fazit

Veränderungen der Knochengeometrie stellen einen wichtigen Prädiktor für Knochenbrüche in der Menopau- se dar. So weisen Frauen nach der Menopause nicht nur einen Verlust der Knochendichte auf, sondern es kommt auch zu einer kompensatorischen Verdickung der Knochen und damit zu einer Vergrößerung des Ske- letts. Dies ist Folge eines gesteigerten periostalen Knochenwachstums. Diese kompensatorische Struktur- veränderung der Knochen ist umso schwächer, je stär- ker die Estrogendefizienz ausgeprägt ist. Somit verän- dert die Menopause nicht nur die Knochendichte und -mineralisation, sondern auch die Knochengeometrie. Möglicherweise stellt eine pharmakotherapeutische Modulation des periostalen Knochenwachstums eine zukünftige Behandlungsoption der postmenopausalen Osteoporose dar.

Herzlichst
Ihr



Diesen und weitere Artikel finden Sie auch im Internet unter www.kojda.de