

Maryam Parviz
Dr. med.

Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels als Verlaufsparemeter bei prämenopausalen Frauen unter Therapie mit GnRH-Analoga

Geboren am 03.01.1968 in Teheran (Iran)
Reifeprüfung am 19.05.1987 in Karlsruhe
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1989/90 bis SS 1996
Physikum am 02.09.1991 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg und Fribourg (Schweiz)
Staatsexamen am 06.05.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr. med. M. J. Seibel

In der vorliegenden Studie untersuchten wir den Knochenstoffwechsel prämenopausaler Frauen, bei denen aus gynäkologischer Indikation (Endometriose) ein zeitlich definierter Östrogenmangel durch GnRH-Analoga herbeigeführt wurde. Unter dieser Therapie besteht eine völlige ovarielle Suppression, die der beidseitigen Ovariectomie oder dem natürlichen Klimakterium entspricht. Unter der Therapie mit GnRH-Agonisten muß mit einer etwa fünfprozentigen Abnahme der Knochenmasse während einer sechsmonatlichen Behandlung gerechnet werden.

Im Rahmen einer prospektiven Untersuchung sollte daher die Wertigkeit und Sensitivität knochenspezifischer, biochemischer Indizes hinsichtlich metabolischer Veränderungen des Knochens während einer Therapie mit GnRH-Analoga evaluiert werden. Die Fragestellung konzentrierte sich unter anderem darauf, ob biochemische Parameter des Knochenstoffwechsels in Kombination mit der Osteodensitometrie eine Aussage zur Pathophysiologie des durch GnRH-Agonisten induzierten Knochenmasseverlust erlauben. Eine weitere Fragestellung galt der Wertigkeit einer kontinuierlichen bzw. verzögerten Medrogeston-Substitution unter Therapie mit GnRH-Analoga.

Hierzu untersuchten wir Patientinnen, die in der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg aufgrund einer Endometriose vorstellig wurden. Nach einer exakten gynäkologischen Untersuchung und internistischen Anamneseerhebung zur Verifizierung der Einschlusskriterien erfolgte die Einteilung der Patientinnen in die Studie. Allen Patientinnen gemeinsam war eine Therapie mit dem GnRH-Analogen Goserelinacetat über sechs Monate. Im Rahmen einer prospektiven Doppelblind-Studie mit dem GnRH-Analogen Goserelinacetat (3,6mg als i. m. Depotpräparat) wurden die Patientinnen (n=34) randomisiert in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe A (n=12) erhielt eine reine GnRH-Analoga-Therapie, Gruppe B (n=11) wurde zusätzlich mit 10 mg/die Medrogeston substituiert und Gruppe C (n=11) erhielt nur im 4. bis 6. Therapiemonat mit Goserelinacetat eine zusätzliche Medrogeston-Substitution.

Der Beobachtungszeitraum der Studie erstreckte sich über mindestens zwölf Monate. Zu den laut Studienprotokoll definierten Zeitpunkten (Monat 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 und 12) erfolgten die Entnahme und Konservierung von venösem Blut und Urin zur Bestimmung biochemischer Knochenstoffwechselfparameter. Die Knochendichtemessung an LWS und Femur erfolgte zu drei Zeitpunkten:

1. direkt vor Therapiebeginn

2. nach sechs Monaten Therapie
3. bei Studienende, d. h. sechs Monate nach Beendigung der GnRH-Analoga-Therapie.

Mittels Enzymimmunoassay wurden die Konzentrationen des knochenspezifischen Isoenzym der alkalischen Phosphatase (BAP) und des Osteocalcins (OC, „bone glutamat-protein“, BGP) im Serum, wie auch die Konzentrationen des freien, immunreaktiven Pyridinols (fPYD) und Desoxypyridinols (fDPD) im Urin bestimmt. Die Bestimmung der Gesamt-Crosslinks erfolgte mit dem HPLC-Verfahren.

Die Vollständigkeit der Suppression unter Therapie mit dem GnRH-Agonisten wurde anhand der Serum-Östrogenwerte überprüft. Diese lagen während der Therapie durchweg auf dem Niveau postmenopausaler Frauen.

Die Analyse der Gesamt-Crosslinks im Urin per HPLC reflektierte die Umbauvorgänge am Knochen am besten. Hier konnten wir bei Patientinnen mit reiner GnRH-Analoga-Therapie einen signifikanten Anstieg der Gesamt-Pyridinoline (PYD) und - Desoxypyridinoline (DPD) als Knochenabbauparameter erkennen. Eine Gestagen-Substitution schien die Aktivität der Knochenresorption zu mindern. Bei genauer statistischer Analyse war jedoch zu erkennen, daß die Medrogeston-Substitution während der Therapie mit GnRH-Analoga zu einer signifikanten Suppression der Knochenformationsmarker BAP und OC führte. Erst nach Therapieende zeigten sich signifikant erhöhte Werte für BAP und OC im Sinne eines Reparaturmechanismus.

Die oben beschriebenen Befunde deuten auf einen erhöhten Knochenumsatz, welcher sich auch in bestimmten Veränderungen der Knochendichte niederschlägt, vor allem im Bereich der Lendenwirbelsäule. Konsekutiv müßte man von einem Knochenmasseverlust ausgehen. Jedoch sprechen die erhöhten Knochenformationsparameter (BAP und OC) für einen vermehrten Knochenanbau, welcher andererseits zu einem Knochenmassezugewinn führt. Damit bleibt die Bilanz des Knochenumsatzes in einem Zeitraum von ungefähr zwölf Monaten nahezu ausgeglichen.

Erstaunlicherweise fanden wir bei allen Therapieformen, unabhängig von einer Gestagen-Substitution, eine signifikante Verminderung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule L2-L4 (LBMD). Dies zeigt, daß Progesteronderivate keine knochenprotektive Potenz bei absolutem Östrogenmangel besitzen.

Bei der Auswertung der biochemischen Parameter des Knochenstoffwechsels fielen die inkonsistenten Ergebnisse des per Enzymimmunoassay gemessenen freien, immunreaktiven Pyridinols (fPYD) und Desoxypyridinols (fDPD) im Urin auf. Damit erscheint dieser Marker als Knochenabbauparameter in der vorbeschriebenen Situation als nicht geeignet.

Die Analyse der Beziehung zwischen biochemischen Knochenstoffwechselfparametern und Knochendichtemessungen ergab zwar schwache, aber sehr konsistente negative Korrelationen. Dies spricht für eine moderate Vorhersagbarkeit des Knochenmasseverlustes mittels biochemischer Untersuchungsverfahren.

Die vorliegenden Daten verdeutlichen, daß eine inverse Assoziation zwischen dynamischen und statischen Meßmethoden der skelettalen Homöostase besteht. Während die Knochendichte den absoluten Verlust an skelettaler Masse quantifiziert, ist eine Einschätzung des aktuellen Knochenstoffwechselgeschehens und damit der pathophysiologischen Grundlagen der beobachteten Veränderungen in der Knochendichte anhand biochemischer Indizes möglich.

Derzeit scheinen die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) und Osteocalcin (OC) im Serum als Knochenanbau-, sowie die Hydroxypyridinium-Crosslinks im Urin als Knochenabbauparameter die Umbauvorgänge am Knochen am besten widerzuspiegeln. Zusammenfassend erscheint eine Verbesserung der diagnostischen Wertigkeit durch die Kombination einzelner Marker mit Knochendichteparametern zur Eruiierung der

tatsächlichen Vorgänge des Knochenstoffwechsels vielversprechend.