

Strontiumranelat

Neues Osteoporose-Therapeutikum mit dualem Wirkungsprinzip

Johann D. Ringe, Leverkusen

Osteoporose ist charakterisiert durch eine Abnahme der Knochenmasse mit gleichzeitigem Qualitätsverlust der Mikroarchitektur des Knochengewebes und damit einer erhöhten Frakturneigung. Ursächlich dafür sind ein gesteigerter Knochenabbau oder eine verminderte Knochenneubildung. Strontiumranelat ist eine neue orale Substanz zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose, die seit Oktober 2004 zur Prävention von Wirbel- und Oberschenkelhalsfrakturen unter dem Handelsnamen Protelos® in Deutschland erhältlich ist. In umfangreichen präklinischen und klinischen Studien konnte der neuartige duale Wirkungsmechanismus von Strontiumranelat belegt werden: Als erstes Osteoporose-Medikament stimuliert Strontiumranelat die Knochenneubildung und bremst gleichzeitig die Knochenresorption. Das heißt, Strontiumranelat verhindert weitere Knochensubstanzverluste, steigert die Knochenmasse und erhöht somit die Knochfestigkeit. Die Knochenmineralisation bleibt dabei im physiologischen Bereich. In SOTI (Spinal osteoporosis therapeutic intervention, n = 1 649) und TROPOS (Treatment of peripheral osteoporosis, n = 5 091), zwei großen prospektiven, Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudien, wurde die klinische Wirkung und gute Verträglichkeit von Strontiumranelat bei postmenopausaler Osteoporose nachgewiesen. Die Patientinnen erhielten über drei Jahre 2 g Strontiumranelat täglich

oder Plazebo und zusätzlich über den gesamten Studienzeitraum Calciumsalze und Vitamin D. Insgesamt war das neue Therapieprinzip in beiden Studien sehr gut verträglich. Strontiumranelat erhöhte signifikant die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule (LWS) und am Schenkelhals. Bereits im ersten Jahr betrug in SOTI die Reduktion des relativen Risikos für eine vertebrale Fraktur 49 %. Wurden neun Patientinnen über drei Jahre mit täglich 2 g behandelt, konnte eine Fraktur verhindert werden (NNT = 9), entsprechend einer Reduktion neuer Wirbelfrakturen um 41 %. TROPOS belegte unabhängig davon an 5 091 Patientinnen die Wirksamkeit von Strontiumranelat auf die Reduktion nicht-vertebraler Frakturen einschließlich proximaler Femurfrakturen.

Arzneimitteltherapie 2005;23:147–52.

Aufgrund der Altersentwicklung unserer Bevölkerung hat die Osteoporose unter allen chronischen Krankheiten derzeit den schnellsten Prävalenz-Anstieg zu verzeichnen und nimmt zunehmend epidemische Ausmaße an [1]. Osteoporose-bedingte Frakturen sind in der älteren Bevölkerung in hohem Maße für Morbidität und Mortalität verantwortlich und stellen bereits heute ein großes Gesundheitsproblem dar [2]. Die meisten Medikamente zur Prävention osteoporotischer Frakturen bewirken überwiegend eine Hemmung der Knochenresorption und, infolge einer Kopplung der beiden Prozesse, eine Reduktion der Knochenneubildung.

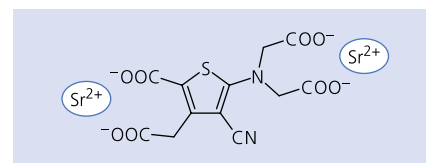


Abb. 1. Molekülstruktur Strontiumranelat: Ranelicsäure (organischer Anteil) + 2 Atome stabiles Strontium

Strontiumranelat ist eine Substanz mit dualem Wirkungsmechanismus. Therapeutisches Potenzial und antiosteoporotische Wirksamkeit wurden durch ein umfangreiches präklinisches und klinisches Studienprogramm gut belegt. Strontiumranelat besteht aus dem organischen Anteil Ranelicsäure und zwei stabilen (nicht-radioaktiven) Strontium-Atomen (Abb. 1). Strontium ist ein natürliches Spurenelement aus der Gruppe der Erdalkalimetalle, ähnlich Calcium. Aufgrund seines ubiquitären Vorkommens nimmt der Mensch Strontium auf natürlichem Wege in unterschiedlichen Mengen auf, was zu physiologischem Vorkommen geringer Mengen von Strontium in Weichteilgeweben, Blut und Knochen führt. Die ersten Untersuchungen des Einflusses von Strontium auf den Knochen wurden bereits 1910 durchgeführt [3], doch erst Untersuchungen aus den 80er Jahren ergaben Hinweise auf den therapeutischen Nutzen von Strontiumranelat bei Osteoporose [4]. Strontiumranelat wurde vom Institut de Recherches Internationales Servier (IRIS) entwickelt. Vor allem auf Grund

Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Medizinische Klinik 4, Allgemeine Innere Medizin (Schwerpunkt: Rheumatologie/Osteologie), Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln, Klinikum Leverkusen, Dhünnberg 60, 51307 Leverkusen, E-Mail: ringe@klinikum-lev.de

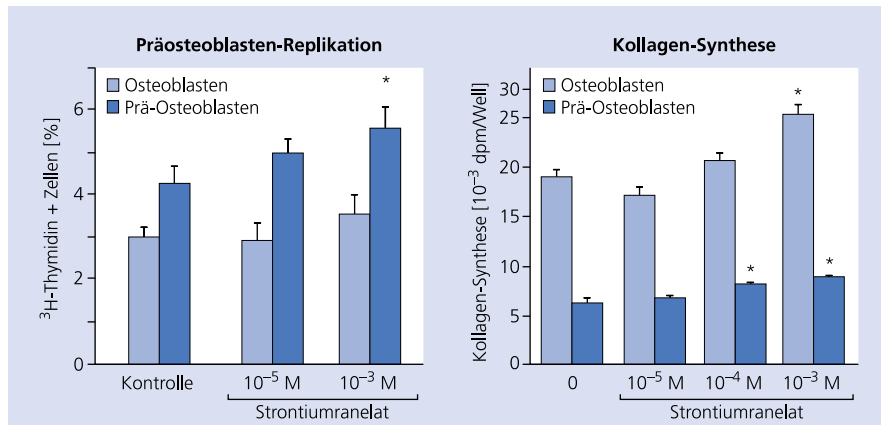


Abb. 2. Strontiumranelat steigert die Replikation von Präosteoblasten und die Kollagensynthese (Rattenkalvarien); * p < 0,05 vs. Kontrolle [6]

der hohen Strontium-Bioverfügbarkeit und seiner ausgezeichneten gastrointestinalen Verträglichkeit wurde das Ranelat unter 20 Salzen für die klinische Entwicklung ausgewählt.

Bereits die ersten In-vitro-Untersuchungen wiesen auf einen dualen Wirkungsmechanismus hin, der sich in vivo eindeutig bestätigen ließ. Das organische Strontiumsalz steigert die Knochenformation und bremst gleichzeitig die Knochenresorption. Dies führt zu einer positiven Bilanz des Knochenstoffwechsels und senkt nachweislich das Frakturrisiko. Damit tut sich in der Osteoporose-Therapie neben den bisherigen zwei Gruppen von Therapeutika – den antiresorptiv und anabol wirksamen Substanzen – eine dritte Gruppe auf, die der dual wirkenden Substanzen.

Präklinische Untersuchungen

In-vitro-Effekte von Strontiumranelat auf Osteoblasten und Osteoklasten

Verschiedene In-vitro-Studien belegen den dualen Wirkungsmechanismus von Strontiumranelat. Durch Modifikation von Funktion und Lebensspanne der Knochenzellen stimuliert Strontiumranelat die Knochenneubildung und bremst gleichzeitig den Knochenabbau [5].

Stimulation der Knochenneubildung

In verschiedenen Kultursystemen wurden Effekte von Strontiumranelat auf die Knochenneubildung untersucht. In mit Fibroblasten und Präosteoblasten

angereicherten Zellkulturen der Ratte verstärkte Strontiumranelat die DNS-Synthese um das 3- bis 4fache. Strontiumranelat steigerte ferner die Kollagensynthese in Osteoblasten-Kulturen. Auch in Rattenkalvarien-Zellkulturen werden stimulierende Effekte auf die Replikation von Präosteoblasten und die ossäre Kollagensynthese beobachtet, die offenbar spezifisch für Strontiumranelat sind (Abb. 2). Weder Calcium- noch Natriumsalze zeigten vergleichbare Wirkungen [6].

Hemmung des Knochenabbaus

Der Effekt von Strontiumranelat auf die Osteoklasten-Differenzierung wurde in Kulturen von Hühner-Knochenmark untersucht [7]. Die Substanz bewirkte eine signifikante dosisabhängige Reduktion der wichtigsten Marker der Osteoklasten-Aktivität (Carboanhydrase II und Vitronectin-Rezeptor). In einer

Röhrenknochenkultur der Maus zeigten Strontiumranelat, aber nicht Calcium- oder Natriumsalze eine ausgeprägte Hemmung der Osteoklasten-Aktivität [8, 9]. In Schädelkalotten-Kulturen der Maus hemmte Strontiumranelat dosisabhängig den Knochenabbau, was auf einer direkten Wirkung von Strontiumranelat auf die Osteoklasten zu beruhen scheint [10].

Insgesamt sprechen alle Studien dafür, dass Strontium-Ionen in vitro den Knochenabbau durch eine direkte Wirkung auf die Rekrutierung und die Aktivität von Osteoklasten hemmen, ohne dabei toxische Wirkungen auf diese Zellen zu entfalten (Abb. 3) [5–10].

Wirkung von Strontiumranelat auf den Calcium-Sensing-Rezeptor

In mit dem Calcium-Sensing-Rezeptor transfizierten Zellen zeigten extrazelluläre Strontium-Ionen eine dem extrazellulären Ca²⁺ ähnliche Rezeptoraffinität. Es erfolgt eine dosisabhängige Aktivierung, gemessen an den vier Parametern intrazellulärer Transduktionswege:

- Aktivierung des nichtselektiven Calciumkanals (NCC),
- Aktivierung der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK),
- Zunahme der intrazellulären Calciumionen-Konzentration und
- Akkumulation von Inositolphosphat (IP).

Demnach können Strontium-Ionen als Agonisten am Calcium-Sensing-Rezeptor eingestuft werden und dieser Mechanismus ist zumindest teilweise

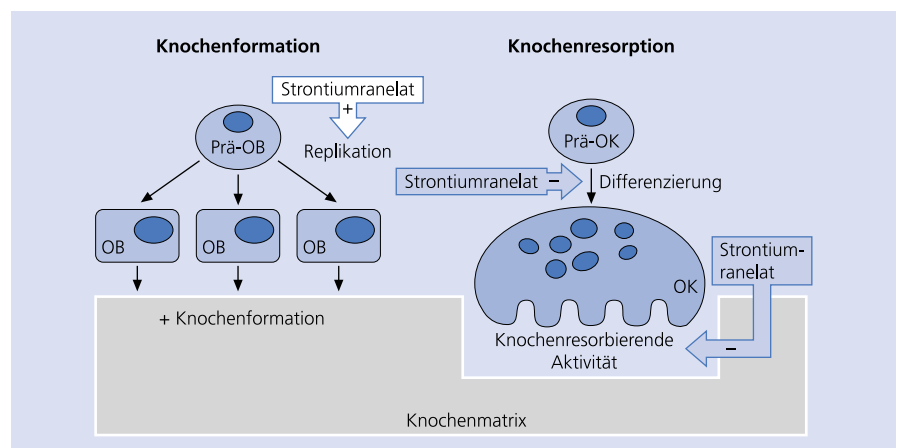


Abb. 3. Dualer Wirkungsmechanismus: Strontiumranelat steigert den Knochenaufbau und bremst die Knochenresorption (OB = Osteoblasten, OK = Osteoklasten)

für die In-vivo-Wirkungen verantwortlich [11].

In-vivo-Wirkungen von Strontiumranelat auf den gesunden Knochen

Bei gesunden Ratten erhöhte Strontiumranelat die trabekuläre Knochen-substanz, also die Trabekelanzahl und -dicke, was zu einer Erhöhung der Knochenfestigkeit führt (Abb. 4). Bei gesunden Rattenweibchen konnte eine Zunahme des Humerusschaft-Durchmessers als Hinweis auf eine Stimulation der auch periostalen Knochenneubildung beobachtet werden. Diese Befunde korrelieren mit einer dosisabhängigen Zunahme der maximalen Belastbarkeit und Elastizität des Knochens, bei uneinträchtiger Steifigkeit, als Hinweis auf eine normale Mineralisierung. Die Verbesserung der biomechanischen Eigenschaften wurde sowohl an der Humerusdiaphyse als auch am Lendenwirbelkörper beschrieben [12–14] und in Langzeitstudien an gesunden Rattenweibchen [15, 16] und an Mäusen bestätigt [17].

Insgesamt zeigen die tierexperimentellen In-vivo-Untersuchungen, dass die Gabe von Strontiumranelat zu einer Zunahme der Knochenmasse sowohl im Achsenskelett als auch am peripheren Knochen führt. Dabei fanden sich keinerlei ungünstige Effekte auf die Knochenmineralisation [5].

Untersuchungen an gesunden Affen bestätigen [18], dass Strontiumranelat auch bei einer Tierspezies mit überwiegend Knochen-Remodeling (vergleichbar der Knochenphysiologie des Menschen) Knochenneubildung stimuliert und Knochenabbau hemmt [5].

In-vivo-Wirkungen auf den osteoporotischen Knochen

Der duale Wirkungsmechanismus von Strontiumranelat mit gegensinnigen Effekten auf die Knochenneubildung und den Knochenabbau veranlasste verschiedene Arbeitsgruppen, die Wirkung von Strontiumranelat in Tiermodellen mit osteoporotischem Knochenmassenverlust zu untersuchen [19, 21–23].

Am Modell ovariectomierter Ratten konnte Strontiumranelat die durch den

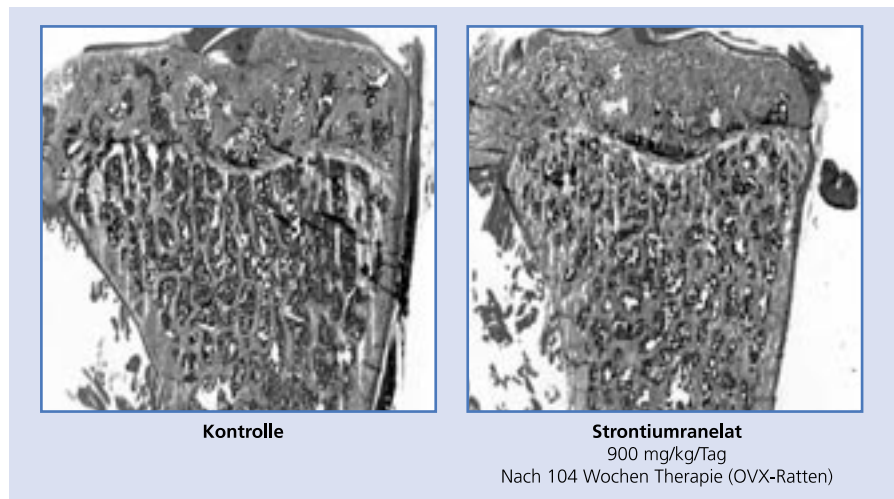


Abb. 4. Verbesserung der trabekulären Mikroarchitektur: Strontiumranelat erhöht das trabekuläre Volumen, die Trabekeldicke und die Anzahl der Trabekel [16]

Estrogen-Mangel induzierte Verminderung an trabekulärer Knochenmasse verhindern [19]. Unbehandelte ovariectomierte Tiere weisen hier bei gleichzeitig erhöhter Knochenresorption und Knochenneubildung einen signifikanten Knochenmassenverlust auf. Antiresorptive Substanzen wie Bisphosphonate, selektive Estrogen-Rezeptormodulatoren (SERM) und Estrogene verringern in dieser Situation nicht nur den Knochenabbau, sondern hemmen auch die Knochenneubildung [20]. Ganz anders zeigte sich bei mit Strontiumranelat behandelten Tieren zwar ebenfalls eine Hemmung des Knochenabbaus, die Knochenneubildung blieb jedoch auf einem hohen Niveau erhalten.

Klinische Untersuchungen zu Wirkungsmechanismus und Wirksamkeit von Strontiumranelat

Insgesamt zeigten die In-vitro-Studien und die beschriebenen Tierversuche am gesunden und osteopenischen Knochen den dualen Wirkungsmechanismus von Strontiumranelat. Die Ergebnisse klinischer Studien mit Bestimmung von Knochenumbau markern bestätigen diesen bislang erstmals nachgewiesenen dualen Effekt auf die Knochenumbauvorgänge (Abb. 5). Bei Patientinnen stiegen bei Gabe von 2 g Strontiumranelat täglich ab dem dritten Monat im Vergleich zu Placebo die bio-

chemischen Marker der Knochenformation, die Marker der Knochenresorption sanken. Dieser Effekt blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum von drei Jahren signifikant [24].

Verteilung von Strontium-Ionen im Knochen

Aufgrund der engen Verwandtschaft zu Calcium ist Strontium naturgemäß ein knochenaffines Element. Im Knochengewebe werden Strontium-Ionen größtenteils auf der Kristalloberfläche adsorbiert, sie verändern die Eigen-

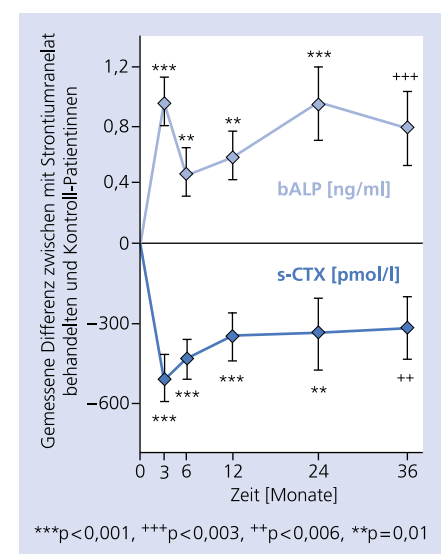


Abb. 5. Strontiumranelat steigert im Vergleich zu Placebo die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) und senkt die CTX (carboxyterminales Telopeptid des Kollagens) bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose

schaften des Hydroxylapatitkristalls nicht. Bei Affen blieb bei Therapie mit Strontiumranelat über 13 bzw. 52 Wochen dosisunabhängig die Knochenmineralisierung und die Kristallstruktur bewahrt [25–27]. Es zeigte sich eine dosisabhängige Zunahme des Strontium-Gehalts in kompakten und lamellären Knochen mit deutlich höheren Konzentrationen in neu gebildeter Knochensubstanz. Auch bei postmenopausalen Frauen, die über zwei Jahre Strontiumranelat eingenommen hatten, zeigte sich eine dosisabhängige Zunahme des Strontium-Gehalts im neuen Knochen ohne Beeinträchtigung der Mineralisierung [28, 30, 31].

Nach Absetzen der Substanz fiel der Strontium-Gehalt im Knochen rasch wieder und betrug beim Affen bereits sechs Wochen nach letztmaliger Gabe nur noch etwa 50 %. Die Strontium-Elimination aus dem Knochen erfolgt Berechnungen zufolge in einer ersten raschen Phase (Halbwertszeit 41 Tage) und einer deutlich langsameren zweiten Phase mit einer Halbwertszeit von drei Jahren [5].

Pharmakokinetik

Beim Menschen beträgt die *absolute Bioverfügbarkeit* nach oraler Einnahme von 2 g Strontiumranelat 25 %. Die Bioverfügbarkeit von Ranelicsäure beträgt 2,5 %, d. h., die Ranelicsäure wird zu 97,5 % unverändert fäkal ausgeschieden. Es wird empfohlen, Strontiumranelat einmal täglich *abends vor dem Zubettgehen* einzunehmen. In üblichen Dosierungen wird nach zwei Wochen ein Steady-State erreicht. Die renale Clearance beträgt 7,6 ml/min für Sr^{2+} (57 % seiner totalen Clearance) und 62 ml/min für Ranelicsäure (80 %). Die Halbwertszeit von Sr^{2+} (im Plasma) beträgt bei postmenopausalen Frauen $6,3 \pm 2,7$ Tage [33].

Klinische Wirksamkeit bei postmenopausaler Osteoporose

Bereits in Phase-II-Studien über zwei Jahre bewirkte Strontiumranelat 2 g

täglich bei 353 postmenopausalen Frauen mit Wirbelkörperfraktur eine signifikante Erhöhung der Knochendichte und eine signifikante 44%ige Reduktion von Wirbelkörperfrakturen bei ausgezeichneter Verträglichkeit [34, 35]. Zur Bestätigung dieser sehr viel versprechenden Ergebnisse wurde 1996 ein umfangreiches Phase-III-Programm begonnen [36].

Umfassende Frakturprävention durch Strontiumranelat

Die Frakturprävention durch Strontiumranelat bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wurde in zwei internationalen, prospektiven, randomisierten, doppelblinden und Plazebo-kontrollierten Studien untersucht: SOTI (Spinal osteoporosis therapeutic intervention) und TROPOS (Treatment of peripheral osteoporosis). Dabei war SOTI konzipiert, die Wirksamkeit von Strontiumranelat auf die Reduktion von Wirbelkörperfrakturen nachzuweisen. TROPOS hatte das Auftreten von peripheren osteoporotischen Frakturen zum primären Studienziel [36]. In beiden Studien wurde Strontiumranelat über drei Jahre in einer Dosis von 2 g pro Tag oral gegeben. Vor Einschluss in die Hauptstudien wurde im Rahmen der FIRST-Vorstudie (Fracture international run-in for strontium ranelate trials) eine Normalisierung des Calcium- und Vitamin-D-Spiegels der Patientinnen angestrebt und einheitliche Ausgangsbedingungen für beide Gruppen geschaffen. Die Ca^{2+} - und Vitamin-D-Gabe wurde über den gesamten Studienzeitraum von SOTI und TROPOS fortgesetzt [36].

Die Studienpopulation der SOTI-Studie bestand aus 1 649 postmenopausalen Frauen mit einem Durchschnittsalter von 69,7 Jahren und einer Knochendichte an der Lendenwirbelsäule von $0,73 \text{ g/cm}^2$, die bei Studieneinschluss zu 87,5 % eine Wirbelkörperfraktur in der Anamnese aufwiesen [24, 36].

Die Population der TROPOS-Studie, die nur Frauen über 74 Jahre oder Frauen über 70 Jahre mit einem zusätzlichen Risikofaktor einschloss, bestand aus 5 091 Patientinnen mit einem Durchschnittsalter von 77 Jahren und einem

T-Score des Schenkelhalses bei Studieneinschluss von $\leq 0,600 \text{ g/cm}^2$ [36].

Prävention von Wirbelfrakturen

In der SOTI-Studie reduzierte sich in der Intention-to-treat-Analyse (ITT) bereits im ersten Jahr das relative Risiko (RR) für eine vertebrale Fraktur um 49 % (RR $-0,51$; 95%-KI: $0,36-0,74$; $p < 0,001$) [24]. Wurden neun Patientinnen über drei Jahre mit täglich 2 g Strontiumranelat behandelt, konnte eine Fraktur verhindert werden (NNT = 9) entsprechend einer Reduktion neuer Wirbelfrakturen um 41 % (RR = $0,59$; 95%-KI: $0,48-0,73$; $p < 0,001$) [24] (**Abb. 6**). Auch das Risiko für klinische Wirbelfrakturen wurde durch Strontiumranelat bereits im ersten Behandlungsjahr signifikant um 52 % gesenkt ($p = 0,003$), was zu einer deutlichen Verringerung von Rückenschmerzen und einer geringeren Abnahme der Körpergröße bei den behandelten Patientinnen führte [24].

Die frühe und anhaltende Wirkung auf die Reduktion von Wirbelkörperfrakturen war von einem signifikanten Anstieg der Knochenmineraldichte unter Strontiumtherapie begleitet. Die gemessene Zunahme der Knochendichte betrug über drei Jahre im Vergleich zur Kontrollgruppe in SOTI +14,4 % im Bereich der Lendenwirbelsäule und +8,3 % am Schenkelhals ($p < 0,001$) [24].

Strontium besitzt im Vergleich zu Calcium einen größeren Atomradius und führt damit zu einer höheren Röntgenstrahlenabsorption und zu einer Erhöhung der durch duale Röntgenabsorptiometrie gemessenen Knochendichte (BMD) [32]. Nach Korrektur des Strontiumeffekts auf die BMD-Messung ergab sich in der SOTI-Studie eine Knochendichte von +8,1 % über drei Jahre an der Lendenwirbelsäule im Vergleich zur Kontrollgruppe [24], ähnlich der Zunahme der Knochendichte bei Gabe von *Bisphosphonaten*. Die europäische Zulassungsbehörde empfiehlt eine Korrektur der gemessenen Knochendichte unter Strontiumranelat-Therapie um 50 % [SPC].

Da bei Therapie mit Strontiumranelat die Knochenmineralisierung erhalten bleibt [27], kann hier angenommen wer-

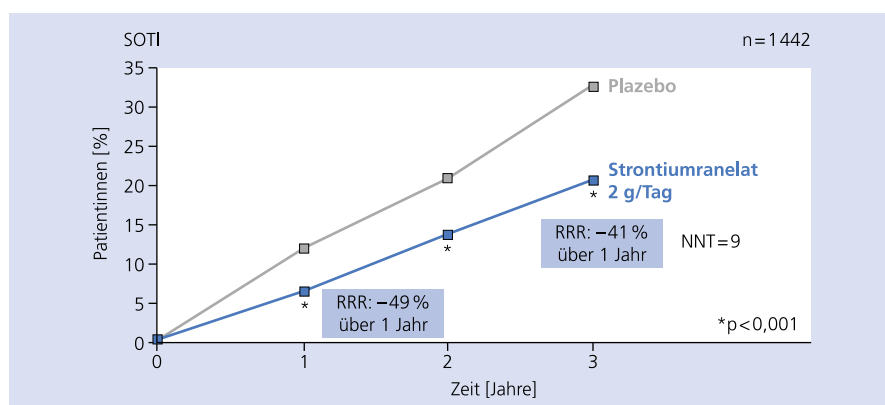


Abb. 6. Strontiumranelat reduziert das Risiko von Wirbelkörperfrakturen bei Patienten mit prävalenten Wirbelkörperfrakturen

den, dass die Steigerung der Knochendichte durch einen *echten Zuwachs* an Knochenmasse bedingt ist.

Prävention bereits der ersten Wirbel-fraktur

In einer vorab geplanten gepoolten Analyse von SOTI und TROPOS konnte eine signifikante Risikoreduktion für Wirbel-frakturen auch bei Patientinnen ohne vorbestehende Wirbel-fraktur nachgewiesen werden [37]. Sogar Frauen mit einer Knochendichte der Lendenwirbel-säule zwischen -1 und $-2,5$ Standard-abweichungen (Hologic) profitieren von diesem Schutz [38].

Prävention vertebraler und nicht vertebraler Frakturen im höheren Lebensalter

Da in den beiden genannten Studien Patientinnen ohne Altersbegrenzung eingeschlossen wurden, liegen erstmals auch Daten für die wichtige Gruppe von Patientinnen über 80 Jahre vor. Sowohl vertebrale als auch periphere Frakturen wurden bei den Patientinnen über 80 Jahre nach drei Jahren Therapie mit Strontiumranelat signifikant verringert [42].

Effekt auf Oberschenkelhalsfrakturen und weitere periphere Frakturen

Die TROPOS-Studie mit insgesamt 5 091 postmenopausalen Frauen hatte als primäres Ziel die Wirkung einer dreijährigen Therapie von Strontiumranelat auf die Reduktion peripherer

osteoporotischer Frakturen zu untersuchen [36].

Schenkelhalsfrakturen nehmen bei Frauen über 74 Jahre exponentiell zu [39] und sind somit von besonderem Interesse. In dieser Altersgruppe reduzierte Strontiumranelat signifikant das Risiko, eine Oberschenkelhalsfraktur zu erleiden [43]. Ebenso belegte die ITT-Analyse von TROPOS insgesamt eine signifikante Reduktion nicht vertebraler Frakturen durch Strontiumranelat [33]. Auch das Auftreten häufiger Osteoporose-typischer Frakturen an Humerus, Pelvis und Sacrum, Rippen, Schenkelhals, Clavicula und Handgelenk wurde durch Strontiumranelat signifikant verringert [40].

Therapeutische Sicherheit und Verträglichkeit

In den klinischen Studien erwies sich Strontiumranelat als eine sichere Substanz von ausgezeichneter Verträglichkeit [24, 33–35]. Insgesamt unterscheiden sich die Raten der meist leichten und vorübergehenden unerwünschten Ereignisse unter Strontiumranelat-Gabe nicht von Placebo. Es fand sich lediglich in der SOTI-Studie eine gegenüber Placebo leicht erhöhte Rate von Diarrhöen (6,1 % vs. 3,6 %), ein Effekt der jedoch bereits nach drei Monaten nicht mehr zu sehen war. Insgesamt ist die gute Verträglichkeit von Strontiumranelat auch im oberen Gastrointestinaltrakt zu betonen.

Es bleibt festzuhalten, dass die histomorphometrische Analyse von Kno-

chenbiopsien der mit Strontiumranelat behandelten Frauen keine Hinweise auf eine Osteomalazie oder Mineralisationsstörung ergab [24, 30].

Bei Patientinnen mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance 30–70 ml/min) ist ebenso wie bei älteren Patientinnen keine Dosisanpassung nötig.

Auf der Basis der Sicherheit und Wirksamkeit von Strontiumranelat sowie der Qualität der Studiendaten hat die europäische Zulassungsbehörde im September 2004 die Zulassung von Protelos® zur „Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zur Reduktion des Risikos von Wirbelsäulen- und Oberschenkelhals-Frakturen“ erteilt.

Klinische Vorteile

Die gute Verträglichkeit und die eindeutig dokumentierte und den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin entsprechende Wirksamkeit zur Reduktion von Wirbelkörper- und Oberschenkelhalsfrakturen empfehlen Strontiumranelat als neues First-Line-Medikament in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose. Die Studienergebnisse zeigten die effektive Frakturprävention bei Patientinnen mit und ohne prävalente Fraktur ebenso wie bei älteren Patientinnen über 80 Jahre. Neben Sicherheit und Wirksamkeit ist naturgemäß auch der Einfluss auf die Lebensqualität ein wichtiger Aspekt bei der Auswahl eines Medikaments. Erste viel versprechende Ergebnisse zur positiven Entwicklung der Lebensqualität unter der Therapie mit Strontiumranelat im Vergleich zu Placebo wurden auf dem Welt-Osteoporose-Kongress in Rio de Janeiro 2004 vorgestellt [41].

Die günstigen Effekte auf die Lebensqualität, die gute Verträglichkeit und die einfache abendliche Einnahme einmal täglich dürften einer guten Akzeptanz von Strontiumranelat als neue Therapieoption bei postmenopausaler Osteoporose sehr entgegenkommen. Die Tagestherapiekosten betragen etwa 1,50 bis 2,20 € abhängig von der Packungsgröße.

Literatur

1. Melton LJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Secular trends in the incidence of hip fractures. *Calcif Tissue Int* 1987;41:5.
2. Melton LJ, O'Fallon WM. Who has osteoporosis? A conflict between clinical and public health perspectives. *J Bone Miner Res* 2000;15:2309–14.
3. Lehnerdt F. Zur Frage der Substitution des Calciums im Knochensystem durch Strontium, p. Beiträge zur Pathologischen Anatomie und Allgemeinen Pathologie, Ziegler, 1910;47:215–47.
4. Marie PJ, Garba MT, Hott M, Miravet L. Effect of low doses of stable strontium on bone metabolism in rats. *Miner Electrolyte Metab* 1985;II:5–13.
5. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001;69:121–9.
6. Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, et al. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone* 1996;18:517–23.
7. Izumisawa T, Morohashi T, Amano H, Yamada S. The effect of stable strontium on calcium metabolism: II: Effect of 1 α -hydroxyvitamin D3 in strontium-fed rats and inhibitory effect of strontium on bone resorption in vitro. *J Bone Miner Metab* 1994;12:43–9.
8. Su Y, Bonnet J, Deloffre P, Tsouderos Y, et al. The strontium salt S12911 inhibits bone resorption in mouse calvaria and isolated rat osteoclasts cultures. *Bone Miner* 1992;17:188.
9. Baron R, Tsouderos Y. In vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol* 2002;450:11–7.
10. Takahashi N, Sasaki T, Tsouderos Y, Suda Y. S12911-2 inhibits osteoclastic bone resorption in vitro. *J Bone Miner Res* 2003;18:1082–7.
11. Quinn SJ, Kifor O, Ye C, et al. Strontium is a full agonist of the extracellular calcium-sensing receptor (CaR) transfected in human embryonic kidney cells. *Osteoporos Int* 2004;15(Suppl 1):P329.
12. Arlot ME, Roux JP, Boivin G, Perrat B, et al. Effects of a strontium salt (S12911) on both tibial metaphysis and epiphysis in normal growing rats. *J Bone Miner Res* 1995;10(Suppl 1):356.
13. Ammann P, Rizzoli R, Deloffre P, Tsouderos Y, et al. Long-term administration of a high dose of the strontium salt S12911 has no toxic effect on bone biomechanics in female rats and may improve bone strength of the midshaft humerus. *J Bone Miner Res* 1995;10(Suppl):358.
14. Ammann P, Rizzoli R, Deloffre P, Tsouderos Y, et al. The increase in vertebral bone mass induced in intact rats by long-term administration of the strontium salt S12911 is directly correlated with vertebral bone strength. *Osteoporos Int* 1996;6(Suppl):259.
15. Ammann P, Robin B, Bonjour JP, et al. Long-term exposure to strontium ranelate dose dependently increases bone strength in intact female rats. *Bone* 2001;28(Suppl):P537S.
16. Shen V, Robin B, Bazot D, Tupinon-Mathieu I, et al. Histomorphometric evaluation of the proximal tibia metaphysis after a long-term oral administration of S12911 in female rats. *J Bone Miner Res* 2002;17:S376.
17. Delannoy P, Bazot D, Marie PJ. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice. *Metabolism* 2002;51:906–11.
18. Buehler J, Chappuis P, Saffar JL, Tsouderos Y, et al. Strontium ranelate inhibits bone resorption while maintaining bone formation in alveolar bone in monkeys (*Macaca fascicularis*). *Bone* 2001;29:176–9.
19. Marie PJ, Hott M, Modrowski D, et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res* 1993;18:607–15.
20. Wronski TJ, Yen CF, Qi H, Dann LM. Parathyroid hormone is more effective than oestrogen and bisphosphonates for restoration of lost bone mass in ovariectomised rats. *Endocrinology* 1993;132:828–31.
21. Arlot ME, Braillon P, Roux JP, Deloffre P, et al. A new agent containing strontium (S12911) has a protective effect on bone loss in ovariectomized Rats. *Bone* 1992;13(Suppl):4.
22. Morohashi T, Sano T, Harai K, Yamada S. Effects of strontium on calcium metabolism in rats II. Strontium prevents the increased rate of bone turnover in ovariectomized rats. *Jpn J Pharmacol* 1995;68:53–159.
23. Marie PJ, Hott M, Modrowski D, et al. S12911, a new agent containing strontium, inhibits bone loss due to immobilization in rats. *J Bone Miner Res* 1995;10(Suppl 1).
24. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459–68.
25. Boivin G, Deloffre P, Perrat B, et al. Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S12911) administration. *J Bone Miner Res* 1996;9:1302–11.
26. Boivin GY, Farlay D, Panczer G, et al. Long-term strontium ranelate administration in monkeys: effects on mineral crystals and on the degree of mineralization of bone. *J Bone Miners Res* 2001;16(Suppl 1):SA401.
27. Boivin GY, Meunier PJ. The mineralisation of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl 3):19–24.
28. Boivin G, Schenker E, Tupinon-Mathieu I, Meunier PJ. Uptake and distribution of strontium in human bone, evolution of the degree of mineralization after strontium ranelate administration. *J Bone Miner Res* 1999;14(Suppl 1):S284.
29. Ammann P, Robin B, Bonjour JP, et al. Long-term exposure to strontium ranelate dose dependently increases bone strength in intact female rats. *Bone* 2001;28(Suppl):P537S.
30. Boivin G, Foes E, Tupinon-Mathieu I, Meunier PJ. Strontium deposition is dose dependent and does not alter the degree of mineralization of bone in osteoporotic patients treated with strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2000;15(Suppl 1):S305.
31. Dahl SC, Allain P, Marie PJ, Mauras Y, et al. Incorporation and distribution of strontium in bone. *Bone* 2001;28:446–53.
32. Nielsen SP, Slosman D, Sorensen OH, Basse-Cathalinat B, et al. Influence of strontium on bone mineral density and bone mineral content measurements by dual X-ray absorptiometry. *J Clin Densitometry* 1999;2:371–9.
33. Reginster JY, Deroisy R, Juspin I. Strontium ranelate: A new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs of Today* 2003;39:89–101.
34. Meunier PJ, Slosman D, Delmas P, Schert JL, et al. Strontium ranelate: Dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis: A 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2002;87:2060–6.
35. Reginster JY, Deroisy R, Dougados M, Jupsin I, et al. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: The randomized, two-year, double blind, dose-ranging, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2002;13:925–31.
36. Meunier PJ, Reginster JY. Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl 3):66–76.
37. Reginster JY, Rizzoli R, Balogh A, Badurski J, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in osteoporotic postmenopausal women without prevalent vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2004;15(Suppl 1):P409.
38. Sawicki A, Reginster JY, Roux C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in postmenopausal women with osteopenia. *Osteoporos Int* 2004;15(Suppl 1):P430SA.
39. Donaldson LJ, Cook A, Thomson RG. Incidence of fractures in a geographically defined population. *J Epidemiol Community Health* 1990;44:241–5.
40. Rizzoli R, Reginster JY, Diaz-Curiel M, et al. Patients at high risk of hip fracture benefit from treatment with strontium ranelate. *Osteoporos Int* 2004;15(Suppl 1):OC39.
41. Marquis P, et al. Strontium ranelate treatment prevents health-related quality of life impairment in postmenopausal woman with severe osteoporosis: results from SOTI study. *Osteoporos Int* 2002;13(Suppl 3):05.
42. Seeman E, Devalogear JP, Lorenc RS, Spector TD, et al. Strontium ranelate: The first anti-osteoporotic agent to reduce the risk of vertebral fracture in patients with lumbar osteopenia. *Osteoporos Int* 2004;15(Suppl 1):OC45.
43. Adami S, Meunier PJ, Devalogear JP, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and non-vertebral fractures in caucasian women with post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2004;15(Suppl 1):P349SA.