

Lediglich 20 Prozent aller Frauen, die eine osteoporotische Fraktur erleiden, haben zu diesem Zeitpunkt eine entsprechende Therapie. Besonderes Augenmerk sollte daher auf Signalfrakturen wie etwa Unterarm- oder Handgelenksfrakturen gelegt werden, die als Frühzeichen einer Osteoporose imponieren. Für die Behandlung stehen mittlerweile zahlreiche Optionen zur Verfügung.

Heinrich Resch*

Management der Osteoporose – Update

Aktuelle Entwicklung

Etwa jede dritte Frau im Alter von 60 bis 70 Jahren leidet an Osteoporose. Von den über 80-Jährigen sind zwei Drittel aller Frauen betroffen. In Österreich gab es 1995 rund 520.000 Wirbelkörper-Frakturen; bis zum Jahr 2050 wird hier ein Anstieg auf rund 910.000 zu verzeichnen sein. Die Zahl der Oberschenkelhalsfrakturen betrug zuletzt etwa 15.000, im Jahr 2050 werden es 25.000 sein. Alarmierend ist, dass lediglich 20 Prozent aller Patienten zum Zeitpunkt der Fraktur eine entsprechende osteologische Diagnostik oder Pharmakotherapie haben. Osteoporose-assoziierte Frakturen entstehen manchmal schon unerkannt in frühem Lebensalter. Dabei handelt es sich um minimale Traumen nach Sport, aber oft auch einfach nur um Stolpern mit Unterarm- und Handgelenksfrakturen, Anschlagen der Beine und Mittelfußfrakturen oder Knochenmarksödem und Mikrofrakturen, Husten mit Rippenfrakturen. Alle zusammen bezeichnet man als Signalfrakturen; sie stellen Frühzeichen für eine Knochenschwäche dar, die im Schnitt zehn bis 15 Jahre später mit Osteoporose und tatsächlich schweren Frakturen einhergehen. Untersuchungen an mehr als einer halben Million Patienten aus Wiener Unfallspitälern waren Grund für diese Überlegungen. Als logische Konsequenz sollte schon bei diesen relativ jungen Patienten aus den Unfallabteilungen zumindest ein einfaches Risikoprofil eruiert werden.

Pathophysiologie auf zellulärer und genetischer Ebene

Zentrale Determinanten der Knochenfestigkeit sind durch anatomische Knochengröße, Knochendichte, Makro-, Mikro- und Nano-Architektur (Abb. 1a und 1b) des Knochens inklusive Qualität der Strukturproteine und des Kollagenfasergestütes sowie die mechanische Krafteinwirkung auf den Knochen definiert. Ein Großteil der Knochendichte und der Knochenqualität sind vermutlich genetisch bedingt. Neben den bekannten Aufgaben von Osteoblasten und Osteoklasten im Knochenremodellingprozess werden auch die Osteozyten (Abb. 2) als aktive Zellentität erkannt, die nicht nur bedeutende Rollen in der Genexpression regulierender Peptide haben, sondern auch die Transduktion mechanischer Energie über ein Gliosa-ähnliches Kapillarsystem bis letztlich zur Synthese neuer Osteoblasten induzieren. Verschiedene Polymorphismen werden als Ursa-

che für die genetische Variabilität diskutiert, darunter in Genen, die für Kollagen-Typ-I, Zytokine (RANKL, OPG), Komponenten des Wnt-Signalwegs (Wnts, Sklerostin) oder Steroidhormon-Rezeptoren (Östrogen- und Vitamin D-Rezeptor) kodieren. Lebenslang findet ein steter Knochenumbau statt, um den lebenslangen unterschiedlichen Anforderungen gerecht zu werden. Knochenmaterial und strukturelle Eigenschaften verschlechtern sich mit dem Alter, da die ausgleichenden Mechanismen des Aufbaus (Modelling) und Umbaus (Re-Modelling) am Skelett schließlich scheitern. Remodelling ist jener Prozess, der kleinste Mikroschäden am Knochen aufzufüllen vermag. Jedoch wird während des Alterns bei jedem Umbau weniger Knochen angelagert als zuvor abgebaut wurde. Bis etwa zum 30. Lebensjahr nimmt die Knochenmasse zu, spätestens ab dem 40. Lebensjahr überwiegt der Knochenabbau. Nach der Menopause mündet der Umbau in ein negatives Gleichgewicht, sodass zunehmend Knochen aus einem ständig abnehmenden und architektonisch gestörten Knochen abgebaut wird. Die Folgen sind trabekuläre Rarefizierung und Verlust der Trabekelkonnektivität auf der einen sowie kortikale Ausdünnung und zunehmende kortikale Porosität auf der anderen Seite.

Vom physiologischen Knochenabbau, der sogenannten primären Osteoporose, unterscheidet man die sekundäre Form der Osteoporose.

Krankheitsbilder/ Sekundär bedingte Osteoporose

Es gibt eine Vielzahl von Erkrankungen beziehungsweise Medikamenten, die mit einer verminderten Knochenqualität und damit einhergehend zu einem erhöhten Frakturrisiko führen (Tab. 1). Bei einigen dieser sekundären Osteoporoseformen besteht ein selektiv erhöhtes Frakturrisiko überwiegend für eine spezielle Lokalisation am Knochen. Beim Cushing-Syndrom entsteht eine Überproduktion von Kortisol aufgrund eines Hypophysen- oder Nebennierenadenoms. Diese Erkrankung hat viele Ähnlichkeiten zur iatrogenen, Cortison-induzierten Osteoporose, allerdings mit dem Unterschied, dass bei dieser der Knochenverlust zusätzlich durch zugrunde liegende inflammatorische Prozesse geprägt ist. »

Tab. 1: Wichtige Ursachen für eine sekundäre Osteoporose

Endokrine Erkrankungen	Laktose-Intoleranz
Gastrointestinale Erkrankungen und Ernährung	Malabsorption
Gastrektomie	Anorexia nervosa
Entzündliche Darmerkrankungen	Diabetes mellitus
Zöliakie	Chronische Lebererkrankungen
Hypogonadismus	Alkoholabusus
Cushing-Syndrom	Akromegalie
Hyperparathyreoidismus	Sekretion (PTHrP, RANKL)
Hyper- bzw. Hypothyreose	Hämatologische Erkrankungen
Rheumatische Erkrankungen	Malignome
Morbus Bechterew	Malignome mit paraneoplastischer Funktion
Rheumatoide Arthritis	Multipl. Myelom
Systemische Mastozytose	Lymphome, Leukämien

Tab. 2: Medikamente mit negativen Wechselwirkungen auf den Knochenstoffwechsel

- Glucocorticoide
- Protonenpumpenhemmer (PPI)
- Antiepileptika
- Medroxyprogesteronacetat (MPA)
- Aromataseinhibitoren
- GnRH-Agonisten/Androgendeprivationstherapie
- Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI)
- Glitazone
- Calcineurininhibitoren
- Antikoagulantien (Heparin/NOAKs)
- Schleifendiuretika

» Glukokortikoide führen gleichzeitig zur Hemmung der Knochenformation durch direkte Effekte auf Osteoblasten und ihre Vorstufen sowie zur Steigerung der resorptiven Prozesse durch direkten RANKL-induzierten Einfluss auf die Osteoklasten. Neueste Ergebnisse beweisen, dass nicht nur eine Hyperthyreose, sondern auch eine Hypothyreose das Frakturrisiko deutlich erhöhen kann. Beim primären Hyperparathyreoidismus führt eine Überfunktion der Nebenschilddrüsen zu vermehrter Bildung von Parathormon und dadurch erhöhter Knochenresorption sowie zu einer negativen Kalziumbilanz. Primärer

Hyperparathyreoidismus stellt allerdings eine eigenständige metabolische Knochenerkrankung dar und kann meist sehr einfach vor allem durch Bestimmung von Serum-Kalzium, Phosphat und Parathormon von einer Osteoporose unterschieden werden. Der Knochenverlust bei Essstörungen wie Anorexia nervosa resultiert aus der verminderten Nahrungszufuhr sowie einem Mangel an Sexualsteroiden und IGF-1 durch Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse.

Diabetes mellitus und diabetische Osteopathie

Diabetes mellitus trägt typischerweise durch eine verminderte Knochenformation, im Sinne eines low bone turnover, zur Entstehung einer Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko bei. Mit fortschreitender Dauer der Erkrankung steigt das Frakturrisiko um den Faktor 2,3 im Vergleich zu Frauen ohne Diabetes mellitus an. Während bei Typ I-Diabetikern die Knochenmineraldichte vermindert ist, können Typ II-Diabetiker normale Knochenmineraldichtewerte aufweisen. Niedrige BMD an der Hüfte von jungen Diabetikerinnen erklären das erhöhte Risiko für eine postmenopausale Schenkelhalsfraktur in späteren Jahren. Während bei Typ I-Diabetikern hauptsächlich der Insulinmangel und Mangel an IGF-1 die Osteoblastenfunktion mit allen klinischen Konsequenzen herabsetzt, dominieren bei Typ II-Diabetikern erhöhte Sclerostin-Spiegel und erhöhte Werte von AGEs (Advanced Glycation Endproducts). Diese Advanced Glycation Endproducts akkumulieren im Knochengewebe und beeinflussen die Osteoblastenfunktion und steigern vermutlich die Porosität der Knochenkortikalis, die gegenwärtig nur durch HRpQCT (high-resolution peripheral quantitative computed tomography) gemessen werden kann (Abb. 3). Nicht nur der Diabetes mellitus, sondern auch die bei der Therapie zum Einsatz kommenden Medikamente können zu einem erhöhten Frakturrisiko führen. Darüber hinaus führen mikro- und makroangiopathische Langzeitfolgen des Diabetes zu einer erhöhten Sturz- und Frakturneigung.

Chronisch-entzündliche Erkrankungen

Die häufigsten rheumatischen Erkrankungen des Bewegungsapparates, die rheumatoide Arthritis und ankylosierende Spondylarthritis (Morbus Bechterew), zeigen neben den autoimmunen Pathologien ein zusätzliches Osteoporoserisiko. Zusätzlich zur eingeschränkten Beweglichkeit steigern proinflammatorische Zytokine (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17, IL-22 und 23) die Knochenresorption. Die oft unvermeidbare längerdauernde Therapie mit Kortison bei vielen rheumatischen Erkrankungen verursacht eine zusätzliche kollaterale Pathologie im Knochenstoffwechsel. Bei Morbus Bechterew kann es aufgrund der lumbalen Ankylosierungen zu falsch hohen Messergebnissen in der DXA-Messung kommen, sodass TBS-Analytik und Messungen am proximalen Femur mehr Aufschluss über das Frakturrisiko geben. Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie »

- » Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa finden sich in der Literatur unterschiedliche Daten in Bezug auf das Frakturrisiko. Unter anderem ist dies auf die unterschiedlich stark ausgeprägte intestinale Malabsorption und Entzündungsaktivität sowie auf die individuellen Dosen an immunmodulatorischen Pharmaka und möglicherweise auch Biologika zurückzuführen.

Medikamenten-assoziierte Osteoporose

Eine Vielzahl an Medikamenten aus verschiedensten Krankheitsbereichen zeigt negative Wechselwirkungen zum Knochenstoffwechsel (Tab. 2). Während dies für Phenprocoumon bereits erwiesen ist, stehen Frakturdaten für die neusten NOAKs noch aus. Im Rahmen einer systemischen Kortisonbehandlung bei rheumatischen Erkrankungen, COPD, chronischen Darm- und Lungenerkrankungen wie auch bei Organtransplantationen kommt es zu einem schwerwiegenden Knochenverlust, der sich besonders in der Wirbelsäule manifestiert. Bei täglichen Dosen über 7,5 Milligramm ist das Frakturrisiko bei jungen Menschen bereits verfünffacht. Antidiabetika aus der Gruppe der Thiazolidine schwächen zusätzlich die Knochenfestigkeit. Glitazone kontrollieren nicht nur den Glukose- und Fettstoffwechsel, sondern greifen auch in den Knochenstoffwechsel ein. Die PPAR- γ -Antagonisten Rosiglitazon oder Pioglitazon stimulieren die gemeinsamen Vorläuferzellen von Fettzellen und Osteoblasten zum Nachteil der Osteoblastenbildung. Frauen, die mit Rosiglitazon behandelt wurden, weisen erhöhte Knochenresorptionsmarker auf. Metformin scheint hingegen einen positiven Einfluss auf den Knochen zu haben, indem es RANKL hemmt und die Expression von Osteoprotegerin durch die Osteoblastendifferenzierung stimuliert.

Wichtigste Symptome

Zu den häufigsten und damit auch als Erstsymptom auftretenden Erscheinungsbildern der Osteoporose zählen Frakturen des Unterarms, besonders des distalen Radius und des proximalen Humerus, Frakturen der Hüfte, des Beckens und der Tibia sowie Rippen- und Klavikulafrakturen. Wichtig ist es, die Fragilitätsfraktur von der pathologischen Fraktur im Rahmen von malignen Erkrankungen zu unterscheiden. Eine niedrige Knochendichte ohne Frakturen ist prinzipiell klinisch symptomlos. Gleichzeitig vorhandene degenerative Wirbelsäulenveränderungen verursachen dagegen vergleichsweise oft Rückenschmerzen. Im Gegensatz dazu können Sinterungsfrakturen von Wirbelkörperdeck- und Grundplatten sehr starke und über Monate anhaltende Schmerzen und Bewegungseinschränkungen hervorrufen, die fälschlicherweise sehr oft lediglich als unspezifische Dorsalgien kategorisiert und keiner weiteren Diagnostik unterzogen werden. Erschwerend wirkt auch, dass ein Teil der frischen Sinterungsfrakturen zunächst radiologisch nicht nachweisbar ist. In diesen Fällen kann bei hochgradigem Verdacht eine radiologische Verlaufskontrolle

oder eine MRT-Untersuchung sinnvoll sein. Durch Sinterungsfrakturen der Wirbelkörper kann es zu variablen Verformungen und Verkürzungen des Oberkörpers kommen. Besonders frische Sinterungsfrakturen sind häufig mit massiven Schmerzen und erheblichen funktionellen Einschränkungen verbunden. Auch ältere Wirbelkörperfrakturen können die Lebensqualität beeinträchtigen. Vor allem multiple und schwere Wirbelkörperfrakturen mit daraus resultierenden Deformitäten mindern mit zunehmendem Lebensalter die Mobilität und Lebensqualität.

Diagnostik und Klinik

Die empfohlene Basisdiagnostik besteht aus spezifischer Anamnese, klinischem Befund, Labordiagnostik, einer DXA-Knochendichtemessung und einer Röntgenuntersuchung der Brust- und Lendenwirbelsäule.

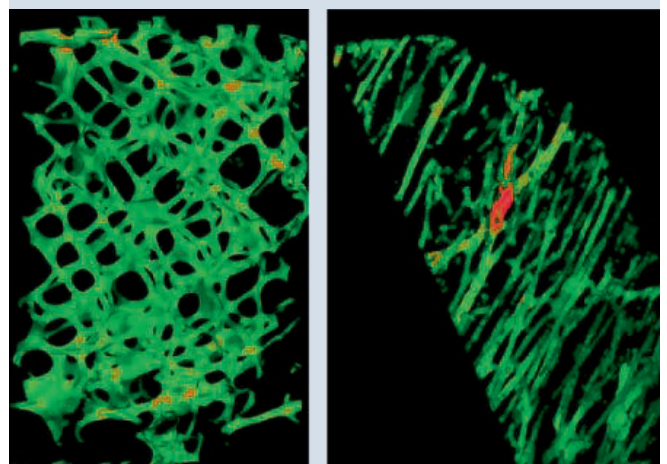
Körperliche Untersuchung

Eine Größenabnahme von mehr als drei Zentimeter sowie die Ausbildung einer Kyphose sind erste wichtige klinische Hinweise für eine Osteoporose.

FRAX-Risikofaktoren und Risiko-Erfassung

Die Evaluation des individuellen Frakturrisikos kann mit dem „WHO Fracture Risk Assessment Tool“ (FRAX) erfolgen. Länderspezifisch sind Risikoberechnungen basierend auf epidemiologischen Daten auch aus Österreich verfügbar und erlauben eine Voraussage des absoluten individuellen Zehn-Jahres-Risikos für Frakturen des proximalen Femurs oder aller wichtigen osteoporotischen Frakturen – „major osteoporotic fracture – MOF“ (Wirbel, Hüfte, Radius und Humerus). Der Algorithmus des FRAX berechnet das absolute Frakturrisiko mittels Risikofaktoren, die einerseits klinisch einfach und schnell erfasst werden können und andererseits unabhängig von der Knochen-

Abb.1a und 1b: Nano-CT-Darstellung des Knochens (trabeculär und cortical)



dichte zum Frakturrisiko beitragen (Tab. 3). Das Resultat einer Knochendichtemessung im Bereich des proximalen Femurs kann optional eingegeben werden, was die Frakturrisikoprädiktion verbessert. Nicht berücksichtigt werden dabei jedoch andere wichtige Risikofaktoren wie zum Beispiel Sturzneigung, die Knochendichte im Bereich der Wirbelsäule, ein erhöhter Knochenumbau oder die Glukokortikoid-Dosis. Nach Expertenmeinung kann ein Zehn-Jahres-Frakturrisiko von ≥ 20 Prozent für Major Osteoporotic Fracture und fünf Prozent für Femurfrakturen als sinnvolle Therapieschwelle betrachtet werden.

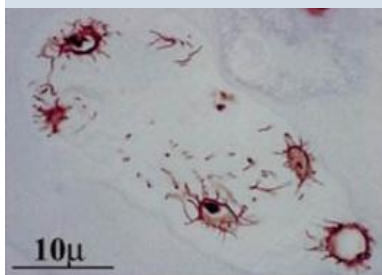
Röntgen

Die radiologische Frühdiagnose ist nicht unproblematisch, da erst bei einem Verlust von ungefähr 30 Prozent der Knochenmasse tatsächlich Veränderungen in der Transparenz der Knochenstrukturen gesehen werden können. Beweisend sind typische Wirbelkörperdeformierungen. Ein röntgenologisches Frühzeichen ist die Rahmenstruktur der Wirbelkörper, ein Spätsymptom die Kyphose mit Keil- und Fischwirbeln. In der Seitenaufnahme sind Eindellungen an den Grund- und Deckplatten der Wirbelkörper oder auch keilförmige Deformierungen im mittleren Thorakalbereich zu erkennen. Bei fortschreitender Erkrankung kommt es zur weiteren Sinterung der Wirbelkörper mit einer ausgeprägten thorakalen Kyphose und typischen Keil- und Fischwirbeln. Da eine verlässliche Messung der Knochendichte auf dem Röntgenbild bisher nicht möglich ist, sind verschiedene Verfahren zur Erfassung der Knochenmasse entwickelt worden.

Knochendichtemessung

Laut WHO-Definition liegt eine Osteoporose densitometrisch dann vor, wenn die Knochenmineraldichte in der DXA-Knochendichtemessung um 2,5 Standardabweichungen unter dem statistischen Mittelwert gesunder prämenopausaler Frauen liegt. Eine herabgesetzte Knochenmineraldichte ist jedoch nicht alleiniger Grund für ein erhöhtes Frakturrisiko. Bei jüngeren vor allem bei prämenopausalen Frauen oder jüngeren Männern ohne Frakturen und ohne sonstige klinische Risikofaktoren sollte hingegen auch bei T-Werten niedriger als $-2,5$ lediglich der Begriff einer „erniedrigten Knochendichte“ verwendet werden und nicht der einer Osteoporose. Eine relativ genaue Angabe über die Knochenmasse ist auch durch die quantitative Computertomografie zu erhalten, bei der die Dichte des Knochengewebes in den einzelnen Schichten mit Phantombildern verglichen wird. Bei der Interpretation der Resultate muss beachtet werden, dass das T-Wert Scoring nicht den $-2,5$ aus dem DXA-Verfahren entspricht. Bestehen radiologisch wenig Zweifel an einer manifesten Osteoporose mit Sinterungsfrakturen, kann vor dem Beginn einer medikamentösen Therapie auf eine Knochendichtemessung verzichtet werden, wenn dies logistisch schwierig ist.

Abb. 2: Osteozyten



Trabecular Bone Score

Als zusätzliches Feature einer Knochendichtemessung mittels DXA kann auch der Trabecular Bone Score implementiert werden. Dabei handelt es sich um einen quantitativen Textur-Index, der die räumliche Bildinhomogenität (Grauwertunterschiede) von DXA-Bildern der Lendenwirbelsäule analysiert und somit eine ergänzende Auswertungsmöglichkeit der DXA darstellt. Der Trabecular Bone Score steht in Beziehung zur Mikroarchitektur des Knochens und kann zusätzliche Informationen liefern, die mit der Standard-Knochendichtemessung nicht erfasst werden. Ein höherer Trabecular Bone Score korreliert mit einer besseren Mikrostruktur, ein tiefer Trabecular Bone Score ist mit einer schwächeren Knochenmikrostruktur assoziiert. In mehreren prospektiven Frakturstudien hat sich gezeigt, dass ein niedrigerer Trabecular Bone Score unabhängig von der Knochenmineraldichte zur Vorhersage des Frakturrisikos beiträgt und offensichtlich auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II gut angewendet werden kann. Auch im FRAX-Modell kann der Trabecular Bone Score herangezogen werden, um die Therapiegrenze anzupassen.

Laboruntersuchungen und Histomorphometrie

Die Laborwerte sind bei der Osteoporose in der Regel normal und dienen der Differentialdiagnose zu sekundären Ursachen oder dem Therapiemonitoring. Zur Bestimmung der Dynamik des Knochenumsatzes können auch die Kollagenbruchstücke, die während eines Resorptionsprozesses frei werden, im Blut gemessen werden. Knochenanabole Therapieverfahren steigern dabei Knochenformationsmarker wie Osteokalzin oder Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid (P1NP), während antiresorptive Medikamente die Resorptionsmarker (C- und N-terminale Telopeptide vom Typ-1-Kollagen, CTX beziehungsweise NTX) senken. Genetische Marker sind als unabhängiger Risikofaktor für Frakturen nicht ausreichend evaluiert. Neuere Untersuchungen ergaben Mutationen in Genen, die für Wnt1 und LRP-5 kodieren.

Eine vielversprechende Entwicklung in der Diagnostik und auch im Follow up der Osteoporose ist die Analyse der microRNAs (miRNAs). MiRNAs sind kleinste nicht codierende RNAs, die post-transkriptionale Regulatoren der Gen-Expression darstellen. Bislang konnten miRNAs extrahiert werden, die die Knochenformation, Knochenresorption, Knochenremodelling und die Differenzierung von Knochenzellen regulieren. Spezifische Signaturen von zirkulierenden miRNAs bei prämenopausalen sowie postmenopausalen Frauen und Männern mit Osteoporose, die Bagatellfrakturen aufweisen, wurden kürzlich auch von der Arbeitsgruppe des Autors beschrieben. Die Knochenbiopsie erlaubt in Ergänzung zu Klinik und Laboruntersuchungen die Dia- »

Tab.3.: Fracture-Risk-Assessment-Tool (FRAX)*

Alter	Alkohol /Tabakkonsum
Geschlecht	Glukokortikoidtherapie
Gewicht	Rheumatoide Arthritis
Körpergröße	Sekundäre Osteoporose
Vorausgegangene Fraktur	Knochenmineraldichte – optional
Schenkelhalsfraktur bei einem Elternteil	–
* Risikoscore für die Berechnung des Zehn-Jahres-Frakturrisikos	

» gnose von seltenen sekundären Osteoporoseformen (wie zum Beispiel Mastozytose, asekretorisches multiples Myelom) und eine genaue Beurteilung von Mineralisationsstörungen bei unentkalkten Biopsien. Bei unplausiblen Befunden oder schweren Verläufen ist auf alle Fälle zu überlegen, ob eine Knochenbiopsie durchgeführt werden sollte.

Differentialdiagnose

Die Laboranalytik ist die wichtigste Methode zur Differentialdiagnose von malignen Osteopathien wie der Osteomalazie, der renalen Osteopathie, des Hyperparathyreoidismus oder des Morbus Paget. Die wichtigsten Parameter stellen das Serumkalzium, Serumphosphat, die alkalische Phosphatase, Parathormon und 25 OH Vitamin D3 dar. Osteogenesis imperfecta ist durch das typische klinische Erscheinungsbild und Gen-analytisch nachzuweisen, wie auch das sehr seltene Krankheitsbild der Hypophosphatasie, das häufig von Fibromyalgie, extraossären Verkalkungen und Frakturheilungsstörungen maskiert werden kann. Auch sogenannte Schmorl'sche Körperchen als Ausdruck von Osteochondrosen können häufig Deckplattenimpressionen vortäuschen.

Therapie

Prävention und Begleittherapie mit Calcium und Vitamin D und Vitamin K

Kalzium ist als Mineralstoff elementarer Baustein des Knochens und kann durch bewusste Ernährung adäquat auf natürlichem Weg zugeführt werden. Insgesamt sollten 1.000 bis 1.500 mg Kalzium pro Tag über die Nahrung aufgenommen werden. Patientinnen mit Osteoporose sollen täglich 1.000 mg Kalzium aufnehmen, vorzugsweise über die Nahrung sowie 800 bis 1.000 IE Vitamin D. Internationale Empfehlungen deuten auf einen Vitamin D-Wert von >30ng/ml als optimalen Zielspiegel auf histologischer Ebene hin, allerdings existiert darüber keine ausreichende Evidenz. Nachdem die Arbeitsgruppe des Autors schon

in den Jahren nach 1990 nachweisen konnte, dass Patienten, die mit Vitamin K-Antagonisten antikoaguliert wurden, deutlich verminderte Knochendichtewerte hatten, haben wir damals auf die gestörte Endmetabolisierung von Osteokalzin, eines der wichtigsten Knochenmatrixproteine, hingewiesen und den Schluss gezogen, dass Vitamin K diesen Schritt aufheben könnte und somit Vitamin K einen wesentlichen Metabolisierungsschritt von Osteokalzin und des Matrixproteins Matrix-GLA-Protein (MGP) katalysiert. Vitamin K scheint ebenso wie Vitamin D ubiquitär zu wirken. Erste klinische Arbeiten zeigen, dass Vitamin D und Vitamin K synergistische Effekte besitzen. Inwieweit all diese Überlegungen relevant sind, werden größer angelegte klinische Studien beweisen müssen.

Menopausale Hormontherapie

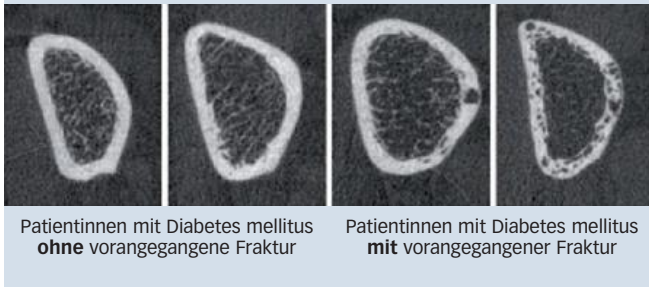
Der protektive Einfluss der Östrogene auf den Knochen ist schon seit der langen Entwicklungsgeschichte des Menschen bekannt. Bei nicht hysterektomierten Frauen ist eine Zusatzbehandlung mit einem Progestogen obligatorisch. Zur Hormonersatztherapie gehört auch Tibolon, ein synthetisches Steroid mit östrogenen, progestogenen und androgenen Wirkungen. Es kann bei jüngeren postmenopausalen Frauen zur Prävention von vertebrealen und nichtvertebrealen Frakturen in Betracht gezogen werden, besonders bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden.

Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs)

Man geht davon aus, dass SERMs als Partialagonisten am Östrogenrezeptor die günstigen Wirkungen von Östrogen ohne die potentiell nachteiligen Folgen bieten. Raloxifen (Evista®) ist indiziert zur Behandlung und Prävention von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. Raloxifen beugt bei der üblichen Dosis von 60 mg täglich oral das Fortschreiten des Knochenschwunds vor und senkt bei Frauen mit Osteoporose das Risiko von Wirbelfrakturen um 35 Prozent. Ebenso scheint es die Prävalenz von invasivem Brustkrebs zu reduzieren. Raloxifen kann bei jüngeren postmenopausalen Frauen ohne schwere Osteoporose am nützlichsten sein. Zu beachten ist allerdings die erhöhte Häufigkeit von tiefen Venenthrombosen, Schlaganfällen und Hitzewallungen.

Bisphosphonate

Bisphosphonate hemmen die Funktion von knochenabbauenden Osteoklasten und wirken auf diesem Weg dem Knochenabbau entgegen. Obwohl sich Bisphosphonate in sämtlichen galenischen Zubereitungsformen als First line-Therapie etabliert haben, klagen dennoch 20 bis 30 Prozent der Patienten bei oralen Präparaten sowohl bei einmal wöchentlicher als auch bei einmal monatlicher Gabe über Beschwerden im oberen Gastrointestinalbereich, die durch eine Reizung der Schleimhaut der Speiseröhre hervorgerufen werden. Neben einer sehr bescheidenen Studienlage scheint auch die einmal monatliche

Abb. 3: HRQCT-Darstellung des Radius

perorale Verabreichung diese Nebenwirkungsproblematik nicht aufzuheben. Alternativ können Bisphosphonate intravenös in dreimonatigen oder jährlichen Abständen verabreicht werden, sind jedoch bei mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <35 ml/min) oder bei Patienten mit Anzeichen einer akuten Nierenfunktionsstörung kontraindiziert. Bisphosphonate haben eine lange Verweildauer im Knochen. Das Auftreten von atypischen Femurfrakturen ist selten, aber nach Langzeitgabe immer wieder zu beobachten. Kiefernekrosen werden immer wieder berichtet und hängen vor allem von Komorbiditäten ab.

Denosumab

Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen den Rezeptoraktivator des nukleären Faktor-Kappa-B-Liganden (RANKL), der ein Schlüsselmediator der resorptiven Phase des Knochenumbaus ist. Es verringert die Knochenresorption durch Hemmung der Osteoklastenaktivität. Denosumab wurde bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose und Männern mit niedriger Knochenmineraldichte untersucht. Die zugelassene Dosis beträgt 60 mg subkutan alle sechs Monate.

Denosumab kann bei bestimmten Patienten mit Niereninsuffizienz in Betracht gezogen werden, da eine eingeschränkte Nierenfunktion den Metabolismus oder die Ausscheidung des Arzneimittels nicht signifikant beeinflusst. Die Behandlungsdauer ist unklar; bislang belegen Studiendaten über mehr als zehn Jahre die Wirkung und Sicherheit der Substanz. Allerdings scheint es nach Absetzen von Denosumab im Gegensatz zu den Bisphosphonaten zu einem raschen Anstieg des Knochenumbaus und in weiterer Folge zu einer Abnahme der Knochenmineraldichte mit konsekutiven Frakturen zu kommen. Kiefernekrosen sind wie bei Bisphosphonaten selten, aber doch zu beobachten und ebenso von bestehenden Komorbiditäten abhängig. Die gut definierte Wirkdauer ergibt eine gute Steuerbarkeit des Medikamentes, das bei zahnärztlichen Interventionen am Kiefer nach Veränderungen der Applikationsintervalle Interventionen zulässt. Auch unter einer Therapie mit Denosumab wurden atypische Femurfrakturen beobachtet. Dieses Jahr wurde De-

nosumab auch für die Behandlung der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose bei Männern und Frauen mit hohem Frakturrisiko zugelassen. Aufgrund der auf die Behandlungsdauer begrenzten Wirkung von Denosumab und dem Rebound-Effekt nach Therapieende (akzelerierter Knochenmassenverlust, Auftreten von Wirbelkörperfrakturen bei Hochrisikopatienten) ist eine sequentielle Therapie mit Bisphosphonaten für zwölf bis 24 Monate zu empfehlen.

Teriparatid

Teriparatid, ein rekombinantes Parathormon (rhPTH 1-34), verbessert durch die direkte Stimulation von Osteoblasten den Knochenaufbau und die Knochenqualität und ermöglicht dadurch sogar die Bildung von neuen Knochenstrukturen. Das Arzneimittel ermöglicht die raschere und festere Frakturkonsolidierung, weswegen eine künftige Zulassung zum Einsatz der forcierten Frakturheilung denkbar wäre. Teriparatid kann bei postmenopausaler Osteoporose der Frau, bei Osteoporose des Mannes sowie bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose, wenn trotz adäquat geführter, mehr als zwei Jahre währendender antiresorptiver Therapie Wirbelkörperfrakturen auftreten, verordnet werden. Die Therapie, die maximal über 24 Monate durchgeführt werden kann, erfordert jedoch eine tägliche subkutane Applikation, die fallweise ein Problem für Patienten mit einem Handicap darstellen könnte. Bei bestehenden Kiefernekrosen und komplizierteren kieferimplantologischen Behandlungen ist Teriparatid wegen des osteoinduktiven Effekts sogar zu empfehlen.

Verlaufskontrollen

Nach der Einleitung einer spezifischen medikamentösen Therapie soll nach drei bis sechs Monaten eine klinische und laborchemische Kontrolle ohne Knochendichtemessung erfolgen. Der Zeitabstand von DXA-Wiederholungsmessungen ohne Therapie hängt davon ab, welche Änderung des T-Scores therapierelevant ist. Routinemäßig genügen zwei bis drei-jährliche Kontrollen; individuell können diese durchaus jährlich durchgeführt werden. ☉

**) Univ. Prof. Dr. Heinrich Resch, II. Medizinische Abteilung, Barmherzige Schwestern Krankenhaus Wien; Tel.: 01/599 88-2199, E-Mail: heinrich.resch@bhs.at*

Lecture Board

Dr. Afrodite Zendeli, Osteoporoseambulanz/ Medizinische Abteilung, Herz-Jesu Krankenhaus Wien
Priv. Doz. Dr. Roland Kocijan, I. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus Wien

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

II. Medizinische Abteilung, Barmherzige Schwestern Krankenhaus Wien

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer ist es möglich, durch das Literaturstudium in der ÖÄZ Punkte für das DFP zu erwerben.

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.

Schicken Sie diese Seite bis 21. Jänner 2019 an:
Verlagshaus der Ärzte GmbH, z. Hd. Claudia Chromy
Nibelungengasse 13, 1010 Wien
Fax: 01/512 44 86-55
E-Mail: c.chromy@aerzteverlagshaus.at



www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium

Bitte deutlich ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!

Name:

ÖÄK-Arztnummer: | | | | | - | | | | |

Adresse:

E-Mail-Adresse:

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für

- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto.
Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- < 30 41–50 31–40 51–60 > 60

1) Bei welcher der genannten Situationen muss mit dem Auftreten einer pathologischen Fraktur gerechnet werden? (vier Antworten richtig)	
a)	langfristige Einnahme von Kortison
b)	Arthrose
c)	Morbus Cushing
d)	Hyperparathyroidismus
e)	Osteoporose
2) Welche Medikamente sind zur Behandlung der Osteoporose zugelassen? (drei Antworten richtig)	
a)	Bisphosphonate
b)	Calcitonin
c)	Denosumab
d)	Teriparatid
3) Welche Risikofaktoren werden über FRAX berücksichtigt? (eine Antwort richtig)	
a)	Sturzneigung
b)	Knochendichte im Bereich der Wirbelsäule
c)	Erhöhter Knochenumbau
d)	Glukokortikoide
4) Ab welchem Frakturrisiko wird in Österreich eine spezifische Osteoporosetherapie empfohlen? (eine Antwort richtig)	
a)	≥ 20 Prozent für MOF und fünf Prozent für Femurfrakturen
b)	≥ 20 Prozent für MOF und 3,5 Prozent für Femurfrakturen
c)	≥ Zehn Prozent für MOF und fünf Prozent für Femurfrakturen
d)	≥ 20 Prozent für MOF und zehn Prozent für Femurfrakturen
5) Osteoporose hat normalerweise keine körperlichen Symptome. Es gibt jedoch ein eindeutiges Zeichen dafür, einen Patienten auf Osteoporose zu untersuchen: (eine Antwort richtig)	
a)	Schmerzen an Beinen und Armen
b)	Fatigue und Sturzneigung
c)	Morgensteifigkeit der Gelenke
d)	Größenverlust von mehr als drei Zentimeter
6) Welche dieser Krankheiten ist mit einem größeren Risiko für Osteoporose verbunden? (eine Antwort richtig)	
a)	Rheumatoide Arthritis
b)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wie beispielsweise Morbus Crohn
c)	Diabetes mellitus
d)	Alle genannten

Zwei Drittel der Fragen richtig beantwortet: 0