



Bad Pyrmonter Osteoporose **Alphabet**

**Helmut W. Minne, Wolfgang Pollähne,
Michael Pfeifer**

**Klinik „DER FÜRSTENHOF“
und
Bad Pyrmonter Institut für klinische Osteologie
<<Gustav Pommer>> e.V.**

**Am Hylligen Born 7
31812 Bad Pyrmont**

☎ 052 81 15 14 02

📠 052 81 15 11 00

Email: minne@staatsbad-pyrmont.de

© by H.W. Minne, W. Pollähne, M. Pfeifer

Vorwort

Osteoporose ist eine Stoffwechselkrankheit der Knochen, charakterisiert durch Verlust an Knochensubstanz, Zerstörung der trabekulären Mikroarchitektur und Ausdünnung der Röhrenknochen. Dies verursacht eine Anhebung des Risikos von Knochenbrüchen, anfänglich im Zusammenhang mit Unfällen entstehend, später auch bei banalen körperlichen Belastungen drohend.

Bei gegebener Erniedrigung des Knochenmineralgehaltes nimmt das Risiko zukünftiger Frakturen mit zunehmendem Alter zu. Nachdem therapeutische Interventionen altersunabhängig wirksam sind, nimmt beim Nachweis einer Osteoporose die Dringlichkeit einer Behandlung mit zunehmendem Alter zu.

Folgende Behandlungsoptionen stehen zur Verfügung:

- Pharmakotherapie zur Förderung der Knochenneubildung mit dem Ziel, das ursprünglich angehobene Frakturrisiko wieder zu senken.
- Schmerztherapie, wenn durch Frakturen Skelettfunktionen beeinträchtigt wurden.
- Rehabilitationsbehandlung, um die eigene Leistungsfähigkeit zu steigern und hierdurch das Risiko einer Abhängigkeit von Fremdhilfe im Alltag zu senken.
- Muskeltraining zur Sturzprophylaxe und Verminderung der Limitationen im Alltag (LDL)
- Hilfsmittel
 - mechanischer Aufprallschutz zur Senkung des Risikos von Oberschenkelhalsbrüchen
 - Orthese, die im Falle des Einsatzes von Spinomed™ über Biofeedback-Mechanismen zur Verbesserung der Funktion des Bewegungsapparates führen kann. Das Tragen der Orthese führt zu einer Verbesserung der Haltung durch eine Zunahme der Körpergröße, eine Verminderung des Kyphosewinkels der BWS und zu einer Stärkung der Rumpfmuskulatur.
- Teilnahme an der Arbeit von Selbsthilfegruppen zur Stabilisierung des Erfolges rehabilitativer Maßnahmen.

Die Indikation zur Behandlung ist medizinisch begründet und berücksichtigt die Prinzipien einer Evidence based Medicine (Verfügbarkeit wirksamer Medikamente, erkennbarer Vorteil der Therapie für die Patienten, gesundheitsökonomische Plausibilität angesichts der außerordentlich hohen Kosten für die Versorgung von Patienten mit osteoporotischen Frakturen).

Unser Bad Pyrmonter Osteoporose-Alphabet informiert Sie über alle aktuellen Entwicklungen bei der Diagnostik, der Prävention und der Therapie der Osteoporose.

Dieses Buch steht Ihnen kostenlos zur Verfügung. Die Möglichkeit der Vervielfältigung für den privaten Gebrauch ist ausdrücklich erlaubt. Natürlich ist die kommerzielle Nutzung dieser Texte ohne Zustimmung der Autoren nicht möglich (© by H.W.Minne, W.Pollähne, M. Pfeifer).

Sie erhalten dieses Buch von unserer Internet-Präsenz <<http://www.minne.de>>.

Selbstverständlich stehen wir Ihnen gerne jederzeit zur Beantwortung evtl. weiterer Fragen zur Verfügung.

Professor Dr. med. habil. Helmut W. Minne
<minne@staatsbad-pyrmont.de>

Dr. med. habil. Wolfgang Pollähne
<pollaehne@staatsbad-pyrmont.de>

Dr. med. Michael Pfeifer
<iko_pyrmont@t-online.de>

Bisphosphonate

In Deutschland stehen für die Therapie von Patienten mit osteologischen Krankheiten folgende Bisphosphonate zur Verfügung, in Tablettenform das Aminobisphosphonat Alendronat (Handelsname Fosamax®) und das ebenfalls oral zu verabreichende Bisphosphonat Risedronat (Handelsname Actonel®). Zur parenteralen Applikation stehen Pamidronat® (Aredia®) und Ibandronat® (Bondronat®) zur Verfügung. Fosamax® und Actonel® sind für die Therapie der Osteoporose zugelassen, Aredia® und Bondronat® für die Behandlung von Patienten mit Morbus Paget und solchen mit malignen Osteolysen und/oder tumorassoziierter Hypercalcämie. Bei foudroyant verlaufenden Formen der Osteoporose setzen wir im Rahmen der Therapiefreiheit die parenteralen Bisphosphonate nach Aufklärung des Patienten ein.

Für Fosamax® und Actonel® wurde in umfangreichen placebokontrollierten Doppelblindstudien eine ausgezeichnete Verträglichkeit dokumentiert, wenn die Medikamente korrekt eingenommen werden.

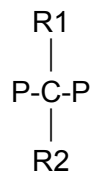
Behinderungen der Resorption durch Nahrungsmittel wird durch eine 30 Minuten vor der ersten Tagesmahlzeit empfohlene Zufuhr begegnet. Die Einnahme soll in aufrechter Körperhaltung mit einem großen Glas Leitungswasser erfolgen, um sicherzustellen, daß die Tabletten unverzüglich in den Magen gelangen, weil sie, wie ja eine Reihe anderer Präparate auch, Schleimhautschäden verursachen können, wenn sie im Oesophagus hängen bleiben.

Diese Arzneimittelgruppe leitet sich von den Pyrophosphaten ab, die durch folgende Struktur gekennzeichnet sind:



Zwei Phosphatreste sind mittels Sauerstoffbrücke miteinander verbunden. Pyrophosphate sind dem Abbau durch eine Reihe von Phosphatasen ausgeliefert, die Halbwertszeit von Pyrophosphaten ist extrem kurz.

Durch Ersatz des Sauerstoffatoms durch ein Kohlenstoffatom entsteht folgende Struktur:



Diese Modifikation hat zwei entscheidende Konsequenzen:

- Das Molekül ist gegenüber dem Abbau durch Phosphatasen resistent geworden.
- Substituenten können dem Molekül in Position R1 und R2 zugefügt werden.

Unterschiedliche Seitenketten sind in Position R1 angefügt worden und haben die Wirkung des Stoffes in wesentlichen Zügen beeinflusst. Insbesondere die Einfügung einer Aminogruppe in die Seitenkette hat die Spezifität des neu entstandenen Aminobisphosphonates eindrucksvoll gesteigert. Während die traditionellen Bisphosphonate der ersten Generation inhibierend gleichsinnig auf Osteoklasten und Osteoblasten wirken, ist diese Hemmung bei Aminobisphosphonaten im wesentlichen auf die Hemmung der Osteoklasten konzentriert.

Die Bisphosphonate Alendronat (Fosamax®) und Risedronat (Actonel®) stehen in Tablettenform für die Therapie der Osteoporose zur Verfügung.

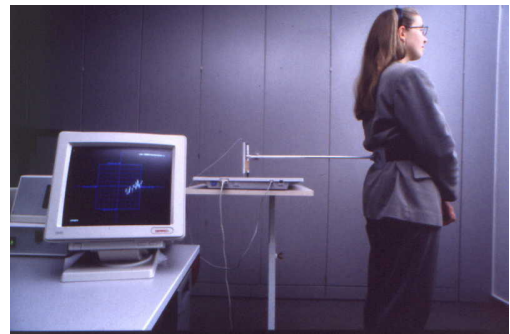
Bisphosphonate, lang-wirksame

Von der Behandlung der Patienten mit Morbus Paget mit intravenösen Bisphosphonaten ist schon seit langem bekannt, dass bei einmaliger Gabe ein depotähnlicher Effekt erwartet werden kann (auch wenn diese Wirkung, strenggenommen und im pharmakologischen Sinne, nicht als „echte“ Depotwirkung interpretiert werden kann).

Dieser Langzeiteffekt wird bei dem Bisphosphonat Fosamax® genutzt. Von einer neu zur Verfügung gestellten Präparation mit einer Einzeldosis von 70 mg pro Tablette muss, um die volle Wirksamkeit des Präparates zu erreichen nur noch einmal pro Woche eine einzige Tablette eingenommen werden. Dies steigert den Behandlungskomfort und verbessert nachweislich die Patientencompliance.

Body Sway

Eine erstmals durch Lord et al. 1991 beschriebene Methode zur Ermittlung des Standgleichgewichts. Dabei konnte das Standgleichgewicht (body sway) als von Knochendichte und Muskelkraft unabhängiger Prädiktor für das Sturzrisiko und damit für sturz-abhängige Frakturen in höherem Lebensalter beschrieben werden (Pfeifer M et al. J Bone Miner Res 2000; 15:1113-1118).



In einer prospektiven plazebo-kontrollierten Studie konnte durch eine Supplementation von 1200mg Calcium mit 800 I.E. Vitamin D eine signifikante Verminderung der Körperschwankung mit deutlicher Sturzreduktion erreicht werden.

Calcitonine

Neben den Sexualhormonen standen früher die Calcitonine als Inhibitoren der Osteoklasten für die Therapie der Osteoporose zur Verfügung. Neben diesem knochenspezifischen Effekt weisen Calcitonine schmerzlindernde Wirkung auf. Sie wurden und werden auch heute noch deshalb insbesondere bei der foudroyant verlaufenden und sehr schmerzhaften Osteoporose eingesetzt. Im Hinblick auf ihre osteoklastenhemmende Wirkung werden sie als Langzeittherapeutika zunehmend durch Bisphosphonate verdrängt.

Calcium

Der tägliche Calciumbedarf liegt beim Erwachsenen bei etwa 1000 mg, von denen etwa 30%, unabhängig von der Art der oralen Zufuhr, resorbiert werden. Während

Schwangerschaft und Laktation sowie der postmenopausalen Lebensphase steigt bei der Frau der Calciumbedarf auf 1500 mg pro Tag an.

Insbesondere in der älteren Bevölkerung ist die Calciumversorgung in Deutschland unzureichend. Durchschnittlich liegt die Calciumaufnahme unter 500 mg/Tag. Aus diesem Grunde gehört eine Supplementation von Calcium und Vitamin D zur Therapiebasis bei Patienten mit Osteoporose.

Differentialdiagnose

Bei der Mehrzahl der Osteoporosen handelt es sich entweder um die sogenannte postmenopausale Osteoporose der Frau oder um eine sogenannte „idiopathische Osteoporose“ des Mannes. Die senile Osteoporose bedroht Frauen und Männer in gleicher Weise.

Etwa 30 % aller Frauen sind durch den für die Wechseljahre charakteristischen Sexualhormonmangel bedroht, eine Osteoporose zu entwickeln. Wahrscheinlich haben unter anderem genetische Faktoren entscheidenden Einfluß darauf, bei welcher Frau der Sexualhormonmangel diese Konsequenz hat und bei welcher nicht.

Eine Reihe sehr unterschiedlicher Vorgänge scheint zur Ursache für die Entwicklung der für beide Geschlechter gleich bedrohlichen senilen Osteoporose zu werden. Neben nutritiven Faktoren (chronischer Calcium- und Vitamin-D-Mangel) wird eine relative Vitamin-D-Resistenz mit reaktivem sekundären Hyperparathyreoidismus angeschuldigt. Möglicherweise haben hier genetische Faktoren eine Bedeutung.

Neben diesen häufigen Osteoporoseursachen gibt es Krankheiten und Medikamente, die eine Osteoporose entstehen lassen.

Endokrinologische Krankheiten

Folgende endokrinologische Störungen können Osteoporose verursachen:

Primärer und sekundärer Hyperparathyreoidismus, Morbus Cushing (hypothalamohypophysärer Cushing) oder Cushing-Syndrom (Hypocortisolismus bei Nebennierenrindenadenom/-carcinom), lang andauernde, untherapierte Hyperthyreose, vorzeitiger primärer (gonadenbedingter) oder sekundärer (bei Hypophysenerkrankung) Hypogonadismus, fraglich: Prolactinom.

Iatrogene Formen

Etwa 3 % der Gesamtbevölkerung wird während des Lebens episodisch oder länger dauernd mit Glucocorticoiden therapiert. Wenn absehbar ist, daß eine Glucocorticoidtherapie länger als sechs Monate in mittlerer Dosis von 7,5 mg Prednisolon äquivalent durchgeführt werden muß, droht in den meisten Fällen die Entstehung einer Osteoporose. Lang dauernde Heparin-Behandlung kann eine Osteoporose erzeugen. Bei üblich dosierter Schilddrüsenhormongabe zur Kropfprophylaxe droht keine Osteoporose. Bei relativ hoch dosierter, TSH-supprimierender Schilddrüsenhormonbehandlung im Rahmen der Nachsorge nach differenziertem Schilddrüsenkarzinom muß an die Entstehung einer Osteoporose gedacht werden. Die Frage, ob Umarin-Derivate Osteoporose erzeugen können, ist noch nicht endgültig beantwortbar.

Gastroenterologische Krankheiten

Chronisch-entzündliche Darmkrankheiten (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) sind unabhängig von der in der Regel notwendigen Glucocorticoidtherapie mögliche Osteoporoseursachen durch eine gestörte Resorption und die chronische Entzündung. Die früher relativ häufigen Magenoperationen (Billroth-II/Billroth-I) sind Risikofaktoren. Osteoporose droht bei Patienten mit primärer biliärer Leberzirrhose.

Tumorleiden

Die Entstehung einer Osteoporose kann zum Erstsymptom hämatologischer Systemkrankheiten werden, z. B. bei Lymphom, Plasmozytom, Mastocytose. Im Bereich der Wirbelsäule kann röntgenologisch häufig nicht zwischen üblicher Osteoporose und sekundärer Osteoporose bei derartigen Grundkrankheiten unterschieden werden. Laborchemische Untersuchungen zur differentialdiagnostischen Abklärung können versagen.

Auch osteolytische Metastasen solider Tumore können Wirbelfrakturen verursachen, die klinisch denen bei Osteoporose gleichen. Verdächtig ist, wenn der Knochenmineralgehalt in nicht frakturierten Wirbeln relativ hoch ist. Bei dieser Konstellation ist an das Vorliegen eines lokalisiert-isoliert lytischen Prozesses zu denken.

Aus diesem Grunde raten wir bei allen unklaren Krankheitsverläufen zur Knochenbiopsie (transiliakale Biopsie nach Bordier zur histologischen Untersuchung unentkalkter Knochenschnitte).

Chronisch-entzündliche Krankheiten

Bei rheumatischen Gelenkrankheiten findet man gelenknahe Osteoporosen durch gesteigerte Osteoklastenaktivität, die zu Knocheneinbrüchen führen können und auf diese Weise zur Ursache der mutilierenden Verformungen werden.

In den übrigen Skelettarealen kann eine Osteoporose durch Osteoblasteninhibition entstehen (vgl. das tierexperimentelle Modell der Inflammation mediated Osteopenia) (Minne HW et al. Endocrinology 1984).

Ursprünglich waren Bisphosphonate auch entwickelt worden, um bei diesen Patienten eingesetzt zu werden.

Wahrscheinlich können auch andere chronisch-entzündliche (granulomatöse) Krankheiten zur Osteoporoseursache werden. Beim Morbus Boeck können derartige Störungen der Calciumhomöostase durch die Fähigkeit der Granulomzellen verursacht werden, Vitamin-D-Hormon zu bilden.

Varia

Streng genommen gehören die Knochenstoffwechselstörungen bei chronischer Urämie nicht zu den Osteoporosen, sie werden in der Regel auch anders behandelt als übliche Osteoporosen. Osteoporoseentstehung droht bei einer Reihe hereditärer Krankheiten (z. B. Leopard-Syndrom).

Idiopathische Osteoporose

Bei knapp der Hälfte aller Männer, jedoch auch bei einem Teil der Frauen, kann keine der hier dargestellten Ursachen gefunden werden. In diesem Fall liegt definitionsgemäß eine idiopathische Osteoporose vor. Dies hat keinen Einfluß auf die Therapieentscheidung, weil auch bei diesen Patienten die Pharmakotherapie erfolgreich ist (Pollähne W, Grieser T, Pfeifer M, Minne HW. Diagnostik und Differentialdiagnostik primärer und sekundärer Osteoporose. Thieme Verlag Stuttgart-New York 1996).

Differentialtherapie

Die Mehrzahl der spezifischen Osteoporosetherapeutika ist für die Therapie der postmenopausalen Osteoporose zugelassen worden. Dabei wird der Begriff „postmenopausal“ weit ausgelegt und nicht an den pathophysiologischen Prozeß der hormonmangelbedingten Osteoporose gekoppelt. Bei den zur Zulassung führenden Studien sind nämlich postmenopausale Frauen eingeschlossen worden, bei denen dieser Begriff ausschließlich zur Beschreibung der Lebenssituation herangezogen wurde. Postmenopausal ist danach jede Frau, bei der die letzte vom Ovar gesteuerte Monatsblutung stattgefunden hat. Folgerichtig sind z. B. bei den mit Fosamax® und Actonel® durchgeführten Studien auch Frauen hohen Alters eingeschlossen worden.

Daher können diese Medikamente altersunabhängig bei der Frau nach Eintritt in die Wechseljahre eingesetzt werden.

Trotz dieser offensichtlichen Einschränkung werden spezifische Osteoporosetherapeutika natürlich auch bei anderen Patienten genutzt (z. B. Männer mit Osteoporose, Frauen und Männer mit Sekundärosteoporosen). Ein Teil dieser Indikationen ist inzwischen durch prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien bestätigt worden (z. B. Steroidosteoporose und Fosamax® und Actonel®).

Wenn bei Patienten mit malignomassozierter, sekundärer Osteoporose ein Bisphosphonat in höherer als üblicher Dosis eingesetzt werden soll, um die z. T. foudroyant verlaufenden osteolytischen Prozesse zu stoppen, so kann im Rahmen der Therapiefreiheit nach Aufklärung des Patienten auf ein infundierbares Bisphosphonat (z. B. Pamidronat® oder Ibandronat®) ausgewichen werden.

Evidence-based Medicine

Nach Sackett et al. (Br. Med. J. 1996; 312:71-2) bedeutet das Konzept einer auf Evidenz basierenden Medizin den "gewissenhaften, ausführlichen und besonnenen Gebrauch der momentan verfügbaren Information zur Wirksamkeit als Grundlage der Behandlung des jeweiligen Patienten".

Dabei liegt einer Therapieentscheidung die Kombination aus der "individuellen klinischen Erfahrung" mit dem Besten des zur Zeit aus wissenschaftlichen Studien verfügbaren Wissens zur Anwendung beim jeweiligen Patienten zugrunde. Siehe in diesem Zusammenhang auch die Arbeit zur Therapie der Osteoporose aus dem Blickwinkel einer auf die Evidenz basierenden Medizin (Pfeifer M, Lehmann R, Minne HW. Medizinische Klinik 2001; 96:270-80).

Fluoride

Es waren Beobachtungen natürlicher Vorgänge und arbeitsmedizinischer Besonderheiten, die zur Entdeckung der Fluoride als Osteoblastenstimulatoren führten. Indianerstämme, die in Norddakota in Regionen mit fluoridreichem Trinkwasser leben, wiesen seltener Knochenbrüche auf, als Stammesgenossen, die in Nachbartälern lebten. Knochenanbau mit z. T. monströsen Skelettveränderungen wurden u. a. bei Industriearbeitern beobachtet, die hohen Fluoridmengen exponiert waren (z. B. Aluminiumverhüttung).

Zugrunde liegt all diesen Phänomenen die Fähigkeit der Fluoride, Osteoblasten zu stimulieren und hierdurch die Bildung neuer Knochensubstanz zu fördern.

Nach wie vor strittig ist in einer Reihe von Ländern die Frage, ob sie unter Routinebedingungen zur Therapie eingesetzt werden sollen. Nur teilweise geklärt ist nämlich, warum bei einzelnen Studien die Fluoride zwar den Knochenaufbau fördern, jedoch keine Senkung des Frakturrisikos bewirken, während andere, ebenfalls qualitativ hochwertige Studien, eine Senkung des Frakturrisikos unter Fluoridbehandlung erkennen ließen. Wir sind der Überzeugung, daß nach wie vor die Therapie mit Fluoriden zur Senkung des Risikos von Wirbelfrakturen empfohlen werden kann. Es muß allerdings darauf verwiesen werden, daß bisher eine Wirkung auf das Risiko extravertebraler Frakturen (z. B. Schenkelhalsbruch) unter Fluoridbehandlung nicht dokumentiert worden ist.

Knochenabbau

Immer wenn es zu Knochendestruktionen kommt (Mikrofrakturen oder Makrofrakturen) wird der durch Bruch zerstörte Knochenanteil von Osteoklasten abgebaut. Diese wiederum werden durch Hormone (z. B. Parathormon), Interleukine (z. B. Interleukin-6), lokale Faktoren (z. B. Knochenmatrix-gebundenes TGF β) gesteuert. Bemerkenswert ist, wie Osteoklasten mit dem bei Knochenabbau frei werdenden großen Calciummengen umzugehen vermögen, weil Zellen, die nicht über spezielle Mechanismen verfügen, bei den beim Abbau auftretenden Calciumkonzentrationen absterben würden. Osteoklasten sind mobile Zellen, die aus mononukleären Vorstufen aus dem kreisenden Blut bei Bedarf rekrutiert werden können. Osteoblasten haben bei Osteoklastenrekrutierung und -differenzierung große Bedeutung. Die Osteopetrose ist eine Osteoklastenkrankheit, die durch gestörte Zellfunktion entsteht, sie kann inzwischen durch Knochenmarktransplantation geheilt werden, weil aus dem transplantierten Knochenmark dem Körper die Vorstufen für gesunde Osteoklasten zur Verfügung gestellt werden können. Osteoklastenstimulation (z. B. in Phasen des Sexualhormonmangels) wird zum Risikofaktor für die Entstehung einer Osteoporose.

Knochenaufbau

Entscheidende Knochenaufbauleistungen vollbringt der Organismus beim Heranwachsen. Beim Erwachsenen werden durch knochenaufbauende Osteoblasten die bei Osteoklastenaktivierung entstehenden Knochenmatrix-Lücken wieder geschlossen. Dieser Prozeß der Knochenreparatur unterliegt bei Patienten Störungen, die zur Osteoporoseursache werden können.

Knochenumbau

Gustav Pommer, nach dem unser Bad Pyrmont Institut für Klinische Osteologie benannt wurde, war unter den ersten, die aufgrund histologischer Untersuchungen erkannten, daß Osteoporose entsteht, wenn durch begrenzte Osteoblastenaktivität die durch Osteoklasten entstehenden Knochenlücken nicht mehr vollständig geschlossen werden können. Unsere Knochen sind in stetem Knochenumbau begriffen. Dies dient zum einen dem Ersatz älter gewordener und zunehmend spröde werdender Knochenmatrix, zum anderen der Reparatur von dauernd auftretenden Mikrofrakturen. Osteoklasten und -blasten sind durch Mechanismen auf einander abgestimmt, die als Coupling bezeichnet werden. Jedesmal wenn es zur Entkopplung dieser Regelmechanismen kommt, droht entweder pathologischer Knochenaufbau (z. B. Osteopetrose) oder gesteigerter Knochenverlust (Osteoporose).

Die bei üblichem Knochenumsatz aus der Knochenmatrix freigesetzten Matrixbestandteile können inzwischen laborchemisch gemessen werden (Desoxypyridinolin, N-Telopeptide u. a. m.). Allerdings ist unter Routinebedingungen die Messung derartiger Umbauparameter nicht hilfreich, so daß in den allermeisten Fällen darauf verzichtet werden kann.

Kombinationsbehandlung

Eine Osteoporosetherapie ist immer eine Kombinationsbehandlung. Dabei werden nicht nur Pharmaka kombiniert (z. B. Bisphosphonate mit Calcium und/oder Vitamin D) sondern auch Pharmakotherapie mit nicht pharmakologischer Behandlung (z.B. Rehabilitationsbehandlung nach frischer Fraktur, Trainingstherapie zur Sturzprophylaxe).

Die schon in den frühen 80er Jahren gemachte Beobachtung, daß die Kombination von Osteoklasteninhibitoren (damals eine sexualhormonersetzende Therapie) mit Osteoblastenstimulatoren (Fluoride) eine besonders gute Wirkung bei der Behandlung erwarten läßt, ist auch jüngst wieder durch entsprechende Studien bestätigt worden. Aus diesem Grunde kann bei Patienten mit besonders foudroyantem Krankheitsverlauf z. B. eine Kombinationstherapie aus Bisphosphonaten (Actonel® oder Fosamax®) und Fluoriden (Mono-Tridin®, Fluoril®) geraten werden, auch wenn die Effekte derartiger Kombinationen in gezielt durchgeführten Studien noch nicht nachgewiesen werden.

Bei jeder Therapie sollte eine regelrechte Calcium- und Vitamin-D-Versorgung sichergestellt werden. Aus diesem Grunde empfehlen wir, die Behandlung mit spezifischen Osteologika (z. B. Actonel® oder Fosamax®) immer durch eine Calcium/Vitamin-D-Supplementation zu ergänzen (z. B. Ossofortin forte®, Sandocal D®). An Stelle des Vitamin D kann dann ein Vitamin-D-Metabolit eingesetzt werden (näheres siehe dort), wenn vom Vorliegen einer Vitamin-D-Resistenz oder Niereninsuffizienz (siehe dort) ausgegangen werden muß.

Kontrolluntersuchungen

Es hat sich eingebürgert, bei Patienten mit Osteoporose unter Therapie zumindest halbjährliche Kontrolluntersuchungen vorzusehen. Der Einsatz bildgebender Verfahren (Osteodensitometrie) wird in Jahresabständen geraten. Röntgenuntersuchungen dienen der Dokumentation möglicher neuer Frakturen.

Laborchemische Kontrollen erfassen mögliche unerwünschte Nebenwirkungen (z. B. Hypercalcämie bei Einsatz von Vitamin-D-Metaboliten oder bei falsch hoch dosierter Vitamin-D-Behandlung). Bei Therapie mit einem Bisphosphonat (Actonel® oder Fosamax®) kann grundsätzlich die Wirkung des Medikamentes anhand seines Effektes auf Knochenumbaumarker dokumentiert werden (Desoxypyridinolin im Urin). Da dieser Effekt jedoch bei der überwiegenden Mehrzahl der behandelten Patienten eintritt (gelegentlich kann

wegen der natürlichen Schwankungen dieser Effekt nicht demonstriert werden), ist eine generelle entsprechende Analytik nicht zu empfehlen. Auch die Messung von Sexualhormonspiegeln unter sexualhormoneretzender Therapie ist überflüssig. Sie kann sogar beim Einsatz von konjugierten Östrogenen in die Irre führen (die nur einen begrenzten Anteil des meßbaren Östradiol-17 β enthalten und aus Östronsulfat, Östriolen und Equilenen zusammengesetzt sind).

Lymphome

Immer wenn eine Osteoporose unerklärt foudroyant verläuft oder auch bei hinreichender Compliance therapeutisch nicht befriedigend behandelt werden kann, ist an die Möglichkeit einer Sekundärsteoporose durch Lymphom zu denken. Bemerkenswert ist, daß übliche Laboruntersuchungen und Röntgenbilder der Wirbelsäule bei der Differentialdiagnostik versagen können.

Mastozytosen

Wir haben inzwischen mehr als 20 Patienten beobachtet, bei denen eine systemische Mastozytose zur Osteoporoseursache wurde. Charakteristisch ist bei diesen Patienten in der Regel ein foudroyanter und sehr schmerzhafter Verlauf der Krankheit. Zu beachten ist, daß die im üblichen Schrifttum für die Mastozytose charakteristische Urticaria pigmentosa bei der Mehrzahl dieser Patienten fehlen kann. Erst auf Nachfrage schildern die Patienten die möglichen weiteren mastozytoseassoziierten Symptome wie Magen-Darm-Beschwerden, migräneartiger Kopfschmerz, Schwindelneigung u. a. m. Unklar ist, welches der Mastozytenprodukte (z. B. auch Heparin) zur Ursache für die krankheitsbegleitende Störung des Knochenstoffwechsels wird.

Auch bei Patienten mit Mastozytose versagt üblicherweise das eingesetzte differentialdiagnostische Labor. Die Diagnose wird bei der Mehrzahl der Patienten histologisch geklärt.

Befunde, die an eine systemische Mastozytose bei bestehender Osteoporose denken lassen:

- ausgeprägte Schmerzen, die als „Knochenschmerz“ angegeben werden
 - röntgenologisch hochgradige Strahlentransparenz der Wirbelkörper
 - rasch progrediente Frakturen der Wirbelkörper
 - sogenannte hohe atraumatische Frakturen bei Th₃ oder Th₄
 - fehlende Hinweise im Labor auf eine Sekundärsteoporose
 - tendenziell eher jüngeres Lebensalter und männliches Geschlecht
 - Urticaria pigmentosa (im eigenen Krankengut etwa 25% der Fälle)
- (Pollähne W, Pfeifer M, Minne HW. J Miner Stoffwechs 2000; 4:21-24)

NNT (Number needed to treat)

Dieser Begriff bedeutet wie viele Patienten über eine gegebene Zeit (beispielsweise 3 Jahre) mit einem Medikament behandelt werden müssen, um bei einem Patienten ein relevantes Ereignis (beispielsweise Wirbelkörperfraktur bei Osteoporose) zu verhindern.

Orthetische Versorgung

Orthesen erfreuten sich in der Vergangenheit keiner großen Beliebtheit bei Patienten und Ärzten. Ihre Nutzung war umständlich, nicht selten benötigten Patienten Fremdhilfe beim Anlegen der Orthese. Gefürchtet waren sie außerdem, weil das Tragen mühselig ist, weil sie die Bewegungsmöglichkeiten einschränken und, nicht zuletzt, weil sie „auftragen“, für jedermann sichtbar sind und den Träger als scheinbar hilfsbedürftig für jedermann erkennbar machen.

Darüber hinausgehend wurde befürchtet, dass die beim Einsatz von Orthesen denkbare Mobilitätsbegrenzung die pathophysiologischen Mechanismen einer Osteoporoseentstehung verstärken, also zur Krankheitsprogredienz beitragen können.

Bei Patienten mit pathologischen Frakturen und Bedrohung durch neurologische Komplikationen (Querschnittslähmung) gelten die in der Vergangenheit eingeübten Gesetze der Orthesenverordnung unverändert.

Für Patienten mit klassischen osteoporotischen Frakturen (die in der Regel die Wirbelkörperperrückwand und die Bogenwurzeln unbeschädigt lassen), ist dagegen eine neue Orthese entwickelt worden, die unter dem Namen Spinomed™ von der Firma Medi Bayreuth angeboten und vertrieben wird.

Bei der Entwicklung dieser Orthese haben wir folgende Grundsätze berücksichtigt:

Sie muss einfach anzulegen sein; sie darf den Bewegungsdrang der Patienten nicht unzulässig einschränken; sie muss diskret sein, also am besten beim Tragen unter der Kleidung nicht wahrgenommen werden.

Diese Ziele konnten wir aufgrund der Ergebnisse einer ersten Studie erreichen.

Darüber hinausgehend erwarteten wir bei der Entwicklung, dass sie auf neuen Wegen zur Funktionsverbesserung des Bewegungsapparates im Bereich des Rumpfes führen kann. Ziel der Nutzung ist es, auf dem Wege eines Biofeedback-Mechanismus ein unbewusstes Muskeltraining herbeizuführen.

Eine BWS und LWS überdeckende individuell anpassbare und kalt verformbare Rückenschiene wird im Bereich der Schultern durch ein Rucksackmodell fixiert, im Bereich des unteren Abdomens durch ein schmales Gurtsystem. Hierdurch wird erreicht, dass, wie bei Miederversorgung denkbar, die Atmungsfunktion nicht eingeschränkt wird.

Zum ersten Mal ist jetzt die Wirkung einer Orthese mittels einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten wissenschaftlichen Studie überprüft worden. N = 61 Patienten nahmen an dieser klassischen „Crossover-Studie“ teil. Während der ersten Hälfte der Studie trugen die Teilnehmer der Gruppe A die Orthese, die Teilnehmer der Gruppe B dienten als Kontrollpersonen. Während der zweiten Hälfte der Studie sollte die Gruppe B die Orthese erhalten, sollten die Teilnehmer der Gruppe A die Orthese wieder abgeben.

Exploratives Zielkriterium dieser Studie war nach Abschluss der ersten Hälfte der prozentuale Anteil der Studienteilnehmer der Gruppe A, die bereit waren, ihre Orthese wieder abzugeben. Dies Kriterium beschreibt also die Compliance der Patienten. Anders als bei üblichen Orthesen lehnten mehr als 90% der Studienteilnehmer die Abgabe der Orthese ab und betonten, sie weiter benutzen zu wollen.

In erwarteter Weise nahm unter Nutzung der Orthese die Kraft der Rumpfmuskulatur, sowohl der Extensoren als auch der Flexoren, messbar zu. Eine Verbesserung der messbaren Schwankneigung illustriert, dass auch die Muskelfunktion verbessert wurde. Zunahme der Muskelkraft und Verbesserung der Muskelfunktion hatten eine messbare Aufrichtung des Kyphosewinkels zur Folge. Dies resultierte in einer messbaren Größenzunahme (!). Bestimmt wurden auch Schmerzen und LDL (Limitationen im Alltag). Die Ergebnisse dieser Analyse belegen, dass auch Befindlichkeit und Leistungsfähigkeit durch Nutzung der Orthese verbessert werden können.



Zur Zeit gibt es für diese Orthese noch keine „Verordnungsnummer“ im Katalog der Hilfsmittel, deren Kosten von den gesetzlichen Krankenversicherungen übernommen werden müssen. Dies gilt grundsätzlich noch heute für alle Rumpforthesen. Zukünftig soll die Anerkennung der Ersatzpflicht für eine Orthese davon abhängig gemacht werden, ob ihre Überprüfung entsprechend den Prinzipien einer Evidence based Medicine erfolgte. Spinomed™ dürfte die erste Orthese in der Osteologie sein, die diese Voraussetzungen erfüllt.

Osteoporose des Mannes

Neu ist, dass inzwischen eines der modernen Osteoporose-Therapeutika auch durch die deutschen Behörden offiziell für die Therapie der Osteoporose des Mannes zugelassen wurde. Es handelt sich dabei um das Aminobisphosphonat Alendronat (Fosamax®), vorläufig noch in seiner Dosierung von 10 mg pro Tag. Angestrebt wird die Erweiterung der Zulassung auch auf die 70 mg-Tablette, von der 1 nur an einem Tag pro Woche eingenommen werden muss.

Grundlage dieser Zulassung, die in den USA schon Monate früher erfolgte, ist die Vorlage der Ergebnisse adäquater kontrollierter Therapiestudien beim Manne.

Postmenopausen-Osteoporose

Dieser Begriff kann auf zweifache Weise benutzt werden:

- Peri- und postmenopausal kommt es durch Sexualhormonmangel zu einer Anhebung des Knochenumsatzes, die mit negativer Knochenmassebilanz einhergeht. Dieser Vorgang ist zeitlich begrenzt. Der Begriff Postmenopausenosteoporose kann also zur Beschreibung dieser pathophysiologischen Entität genutzt werden.

- Es hat sich im klinischen Alltag jedoch eingebürgert (vgl. auch Differentialtherapie), den Begriff weiter zu benutzen, um damit das Lebensalter einer Frau zu beschreiben. Danach ist quasi jede Frau als postmenopausal aufzufassen, bei der die letzte vom Ovar gesteuerte Monatsblutung stattgefunden hat, also auch eine 84jährige Frau.

Rehabilitationsbehandlung

Es herrscht weltweit Einigkeit darüber, daß bei Patienten mit Osteoporose eine gezielte Rehabilitationstherapie integraler Bestandteil jeder Behandlung sein muß. Unter anderem findet dies seine Würdigung dadurch, daß die American Society for Bone and Mineral Research inzwischen der Gründung einer eigenen Arbeitsgruppe „Rehabilitation“ zugestimmt hat, die anlässlich der Jahrestagung der Gesellschaft im Dezember 1998 unter der Leitung von Mersheed Sinaki, Mayo-Medical-School, USA und Helmut W. Minne, Klinik DER FÜRSTENHOF, Bad Pyrmont, die Arbeit aufgenommen hat.

Von den Möglichkeiten einer stationären Rehabilitationstherapie wird bisher nur unzureichend Gebrauch gemacht, obwohl diese z. T. eindrucksvolle Ergebnisse aufzuweisen hat, wenn es darum geht, den Patienten mit osteoporosebedingten Schmerzen und Limitationen die Möglichkeit der Selbstversorgung zu sichern, neu zu schaffen.

Die im Rahmen der Rehabilitationstherapie eingesetzten Maßnahmen können wie folgt gegliedert werden:

- **Schmerztherapie:**
Neben den Analgetika sind übliche physikalisch-balneologische Maßnahmen (Moorpackungen, Elektrotherapie, Massagen) außerordentlich hilfreich. In besonders schweren Fällen sollten auch Opiate zum Einsatz kommen (vgl. Patientenratgeber "Schmerztherapie bei Osteoporose", herausgegeben vom Deutschen Grünen Kreuz. Pfeifer M, Kilian-Verlag Marburg 2001).
- **Remobilisierung:**
Durch gezielte Krankengymnastik und Bewegungstherapie gelingt es, auch Patienten, die bei frischen Frakturen bettlägerig sind, wieder zu mobilisieren. Dabei werden auch Gehhilfen eingesetzt. Wir haben in unserem Hause eine neue Orthese entwickelt, die insbesondere bei der Remobilisierung frisch frakturierter Patienten erfolgreich eingesetzt wird.
- **Sturzprophylaxe:**
Kreislaufinstabilität sowie Vorschädigungen im Bereich des Bewegungsapparates können zum krankheitsunabhängigen Sturzrisiko führen, das seinerseits krankheitsunabhängig das Frakturrisiko ansteigen läßt. Spezifische Trainingstherapie und Maßnahmen der Ergotherapie sind Möglichkeiten, diesem Risiko zu begegnen.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn Patienten mit Osteoporose am Heimatort eine Selbsthilfegruppe vorfinden, in der die anlässlich stationärer Rehabilitation eingeübten Trainings- und Gymnastikmaßnahmen fortgesetzt werden. In Deutschland sind inzwischen mehr als 400 Selbsthilfegruppen gegründet worden, unser Land weist damit europaweit die höchste Dichte von Selbsthilfegruppen per Kapita auf, auch wenn damit der Bedarf an Selbsthilfegruppen bei weitem nicht gedeckt ist.

Neu ist, dass das Sozialgesetzbuch in seiner neunten Fassung (SGB IX) den Zugang zu stationären und ambulanten Rehabilitationsverfahren mit großer Eindeutigkeit regelt. So ist zum Beispiel in dem § 1 und 2 festgelegt, dass ein gesetzlicher Rehabilitationsanspruch besteht, wenn es durch Krankheit zu Einschränkungen der Leistungsfähigkeit und Bedrohung durch Unselbständigkeit kommt und diese im Vergleich zu altersgleichen Gesunden wahrnehmbar ist.

Auch steht dem Patienten ein Einfluss auf die Auswahl der Rehabilitationseinrichtung zu. Bevorzugt werden sollen Einrichtungen, die in spezifischer Weise durch Einführung qualitätssichernder Maßnahmen für die Behandlung der Erkrankung qualifiziert sind. Unsere Klinik ist inzwischen entsprechend ISO DIN EN 9001 zertifiziert und diese Zertifizierung gilt als angemessener Beleg für eine derartige zu fordernde Qualifikation.

Hierdurch soll verhindert werden, dass die Auswahl von Kliniken von nichtmedizinischen Kriterien abhängig gemacht werden kann (z.B. Tagessatz oder die Vorhaltung Kostenträger eigener Kliniken).

Auf unserer Website finden Sie einen Auszug von SGB IX mit entsprechenden Kommentaren. Dies soll Ihnen und Ihrem Patienten die Durchsetzung eines berechtigten Rehabilitationsanspruches erleichtern.

Schmerztherapie

Wenn bei Patienten der Eintritt frischer Frakturen um Monate bis Jahre zurückliegt, können sich die krankheitsassoziierten Schmerzen rückläufig entwickeln. Dies ist einer der Gründe, warum bei wissenschaftlichen Untersuchungen der Osteoporosefolgen häufig nur sehr lockere Beziehungen zwischen krankheitsbedingtem Knochenschaden und dem erlebten Schmerz gefunden werden (Begerau B et al. Osteoporos Int. 1999; 10:26-33).

Dies hat dazu geführt, daß generell die Möglichkeiten der Schmerzentwicklung bei diesen Patienten unterschätzt wird. Dazu mag auch beigetragen haben, daß Frauen mehr als Männer dazu neigen, Schmerzen dissimulierend darzustellen. Allerdings muß hier auch darauf hingewiesen werden, daß nicht nur bei der Osteoporose die Angaben zu belastenden Krankheitsfolgen bei Frauen weniger ernst genommen werden als bei Männern (dies gilt auch bei kardiologischen Krankheiten!).

Bei diesen Diskussionen geht häufig unter, daß die frische Fraktur ein außerordentlich schmerzhaftes Ereignis sein kann. Männer, die neben osteoporosebedingten Frakturen auch einen Herzinfarkt erlebt haben, schildern, daß der frakturbedingte Schmerz im Hinblick auf Stärke und Dauer den Schmerz beim Herzinfarkt deutlich übersteigt.

Nach wie vor wird dies bei der Therapie von Patienten mit frischen Frakturen nur unzureichend berücksichtigt. Bei diesen Patienten gelten grundsätzlich die gleichen Regeln der Schmerztherapie wie bei allen Schmerzzuständen, auch den Schmerzen beim Malignom. Bewährt haben sich Therapieschemata, bei denen eine Basistherapie unabhängig vom aktuell geschilderten Schmerz durchgeführt wird und eine Zusatzbehandlung für trotzdem auftretenden Schmerz anlaßbezogen erfolgt. Zu beachten ist allerdings, daß die Behandlung eines bereits eingetretenen Schmerzes ungleich schwieriger sein kann als die Verhinderung drohender Schmerzen.

Noch immer wird vor dem Einsatz von Opiaten bei diesen Patienten zurückgeschreckt. Dabei ist transkutan applizierbares Opioid (Durogesic® 25 oder 50) ein besonders wirksames und nebenwirkungsarmes Behandlungsprinzip, das wir an dieser Stelle für Schmerzpatienten nach frischen Frakturen besonders propagieren möchten. Zu beachten sind Kontraindikationen (z. B. chronisch-obstruktive Lungenkrankheiten) und die obstipierende Wirkung dieses Präparates, der durch gleichzeitige Gabe von Laxantien in aller Regel erfolgreich begegnet werden kann (Pfeifer M, Dreher R, Minne HW. Nicht-medikamentöse Maßnahmen bei Osteoporose. Akt. Rheumatol 2001; 26:219-26).

Senile Osteoporose

Ähnlich wie bei der postmenopausalen Osteoporose wird auch der Begriff „senile Osteoporose“ verschieden genutzt. Zum einen beschreibt er eine pathophysiologische Entität, bei der genetische Faktoren, relative Vitamin-D-Resistenz und/oder mangelhafte Versorgung mit Calcium und Vitamin D sowie mangelnde Mobilität zum Osteoporose- und damit zum Frakturrisiko werden. Man hat auch angenommen, daß die Verteilungsformen der osteoporotischen Prozesse bei den verschiedenen Krankheitsformen unterschiedlich seien. So wird dem Sexualhormonmangel der Postmenopausenosteoporose ein überwiegender Verlust trabekulären Knochens zugeordnet, bei seniler Osteoporose vom zusätzlichen Verlust auch des kompakten Röhrenknochens ausgegangen.

In der Regel kann bei einem großen Anteil der Patientinnen bei entstandener Osteoporose zwischen Postmenopausenosteoporose und seniler Osteoporose nicht unterschieden werden, es kommt zu weiten Überlappungen.

Daher wird der Begriff „senile Osteoporose“ auch genutzt, um das Alter der Erkrankten zu charakterisieren. Bei jedem Patienten, der bei Krankheitsmanifestation älter als 70 bis 75 Jahre ist, wird von einer senilen Osteoporose gesprochen. Dies findet bei der Frau u. a. seine Rechtfertigung darin, daß in diesem Alter der Nachweis eines Zusammenhanges zwischen Sexualhormonmangel und Osteoporoseentstehung nicht mehr geführt werden kann.

SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators)

Östrogenderivate mit selektivem Wirkungsprofil können positiv auf den Knochen wirken während sie keine Wirkung auf Brustdrüse und Gebärmutter ausüben. Bei den SERM's handelt es sich um Östrogenderivate mit einem selektiven Wirkungsprofil. Das in der Vergangenheit bekannteste Medikament aus dieser Gruppe, Tamoxifen, wird wegen seiner antagonistischen Wirkung auf die Brustdrüse beim Mamma-Carcinom eingesetzt; seine Skelettwirkung hingegen ist relativ schwach. Diejenige von Raloxifen (Evista®) ist wesentlich stärker, wobei letzteres zudem auch keine uterotrophe Wirkung hat. Raloxifen führt bei postmenopausalen Frauen zu einem signifikanten Anstieg der Knochendichte und zu einer Frakturreduktion an der Wirbelsäule. Dies konnte in einer umfangreichen, plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit mehr als 7.000 postmenopausalen Frauen nachgewiesen werden. Die empfohlene Dosierung liegt bei 60 mg pro Tag.

Sexualhormone

Inzwischen ist unwidersprochen, daß der für die Wechseljahre charakteristische Sexualhormonmangel bei der Frau zum Risikofaktor für die Entstehung einer Osteoporose werden kann.

Noch weitgehend unberücksichtigt ist jedoch, daß auch beim Mann im höheren Alter ein relativer Testosteronmangel vorliegen kann. Eindrucksvollstes klinisches Zeichen ist dann der Verlust der Sekundärbehaarung und, allerdings häufig uneingestanden, ein Verlust der Potenz. Trotzdem ist bei diesen Patienten eine undifferenzierte Testosteronsubstitution zurückhaltend zu bewerten. Häufig haben sich alte Ehepaare auf ein nachgelassenes Bedürfnis praktizierter Sexualität positiv eingestellt. Dies verpflichtet dazu, vor einer Testosteronsubstitution mit dem Patienten und seiner Lebenspartnerin die mögliche Konsequenz einer derartigen Behandlung für Libido und Sexualität anzusprechen.

Neuere Befunde zeigen, daß auch beim Mann ein Östrogenmangel bestehen kann und dann zum Osteoporoserisiko wird. Therapeutische Konsequenzen, etwa im Sinne einer Östrogensubstitution, hat dies bisher nicht.

Solide Carcinome

Osteolytische Einzelmetastasen solider Carcinome können zu Wirbelkörpereinbrüchen führen, die radiologisch von den Einbrüchen bei üblicher Osteoporose nicht eindeutig abgegrenzt werden können. Besonders bedroht sind Patientinnen/Patienten mit Mammacarcinom, Nierenzellcarcinom, Schilddrüsenkarzinom und kleinzelligem Bronchialcarcinom. Bei Patienten mit Prostatacarcinom handelt es sich bei Knochenmetastasen in der Regel um gemischt osteoblastisch/osteolytische Metastasen, die gelegentlich differentialdiagnostische Schwierigkeiten bei der Abgrenzung von einem Morbus Paget bereiten können. Es kommt durchaus vor, daß ein bis dato occulter solider Tumor sich in Form einer Wirbelkörpermetastase erstmanifestiert. Dabei kann charakteristisch sein, daß im Bereich der nicht frakturierten Wirbelkörper relativ normale Meßwerte für die Knochendichte gefunden werden. Im Zweifel kann eine lokale Biopsie die Diagnose klären.

Spinomed® Rückenorthese

siehe Orthetische Versorgung

Therapiedauer

Bei Patienten mit Osteoporose sollte eine Calcium- und Vitamin-D-Supplementation lebenslang geplant werden. Auch wenn unter der Annahme einer relativen Vitamin-D-Resistenz eine Behandlung mit Vitamin-D-Metaboliten begonnen wurde, ist diese als Langzeittherapie vorzusehen.

Bei der Mehrzahl der heute eingesetzten Therapeutika haben sich Therapiedauern von zunächst drei Jahren eingebürgert. Dies hat u. a. rein formale Gründe: Die überwiegende Mehrzahl klinischer Therapiestudien wurde über einen Zeitraum von drei Jahren durchgeführt, so daß für diese Zeiträume eine Wirksamkeit belegt ist.

Bei dem Aminobisphosphonat Alendronat (Fosamax®) liegen inzwischen positive Erfahrungen über Zeiträume von fünf und mehr Jahren vor. Risedronat (Actonel®) ist seit

einem Jahr zugelassen und kann deshalb noch nicht auf diesen langen Anwendungszeitraum verweisen, nach den bisher vorliegenden klinischen Studien sind aber gleiche Erfahrungen zu erwarten.

Grundsätzlich kann immer eine Therapie so angelegt werden, daß sie bis zum Wiedererreichen normaler Knochendichteverhältnisse führt. Dies kann bei der Mehrzahl der Patienten auch länger als drei Jahre dauern.

Bei einzelnen Therapeutika hat es sich bewährt, immer die Behandlung auf zunächst drei Jahre festzulegen (z. B. Fluoride), um anschließend durch Knochendichtekontrollen den Verlauf zunächst zu beobachten. Nach Jahresfrist wird eine neue Therapie, auch unter Berücksichtigung anderer Behandlungsprinzipien geplant. Eine begleitende Vitamin-D/Calciumbehandlung wird natürlich nicht unterbrochen.

Eine sexualhormonersetzende Therapie ist so lange wirksam, wie sie eingesetzt wird. Nach Absetzen einer derartigen Behandlung entsteht bei gefährdeten Patientinnen erneut eine Stoffwechselsituation, die in eine Osteoporose einmünden kann. Einer lebenslangen Östrogensubstitution steht die Diskussion um ein in diesem Zusammenhang möglicherweise ansteigendes Mammacarcinomrisiko entgegen. Daher werden die Patientinnen in der Regel maximal 10 Jahre oder bis zum Erreichen des 60. Lebensjahres therapiert. Einer Weiterführung der Behandlung ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse voranzustellen. Als tumorgefährdet gelten besonders Frauen, bei deren unmittelbaren Verwandten (Mutter, Großmutter, Geschwister, blutsverwandte Tanten) Mammacarcinome aufgetreten sind.

Therapieversagen

Unter anderem wird die theoretische Möglichkeit eines Therapieversagens zur Ursache für osteologische Kontrolluntersuchungen unter Therapie.

Bei den Bisphosphonaten Alendronat und Risedronat sind der Anteil derer, bei denen es unter Therapie zum gewünschten Zugewinn an Knochenmasse kommt, besonders eindrucksvoll hoch, so daß auch diskutiert wurde, ein Ausbleiben dieses Effektes wäre immer auf mangelnde Compliance zurückzuführen. Trotzdem sollten bei allen Patienten, dies auch aus grundsätzlichen Erwägungen heraus, unter Therapie regelmäßige Kontrolluntersuchungen erfolgen.

Trainingstherapie

Die Empfehlung, körperliches Training bei Osteoporose durchzuführen, wird häufig gegeben, ohne daß spezifische Angaben zur Art der Trainingstherapie gemacht werden. Weit verbreitet ist die Empfehlung zum Fahrradfahren, obwohl hierbei teiltraumatische Wirbelkörperfrakturen drohen können, wenn Unfälle entstehen. Darüber hinausgehend ist Fahrradfahren hinsichtlich einer Förderung des Knochenaufbaues, wie finnische Untersuchungen gezeigt haben, wirkungslos.

Die Muskelkraft korreliert sehr gut mit Knochendichte und Frakturrisiko, dem Grad der Limitationen im Alltag, den Befindlichkeiten und der Schmerzwahrnehmung sowie dem Sturzrisiko und folglich den sturzbedingten Frakturen. Der Verlust an Knochenmasse ist immer gleichzeitig auch von einem Verlust an Muskelmasse begleitet. Entsprechend schlagen wir bei verschiedenen Schweregraden der Osteoporose folgende differenzierte Trainingstherapie vor:

Schweregrad 0 (Verminderte Knochendichte, Osteopenie)

Aufbau von Maximalkraft als Gegenmaßnahme zur sukzessiven Muskelatrophie z.B. nach der Trainingsmethode der intramuskulären Koordination; fokussiert wird dabei auf Rumpfstrecker und -beuger sowie der Oberschenkel- und Gesäßmuskulatur.

Schweregrad 1 (Verminderte Knochendichte, Osteoporose)

Verbesserung von Kraftausdauer zur Vermeidung von Schwächen und Sturzgefahren durch ein Training mit geringem Widerstand und hoher Wiederholungszahl; nach eingetretener Trainingsanpassung eventuell Übergang zur Methode der Maximalkraft.

Schweregrade 2 und 3 (Osteoporose mit Frakturen)

- Vermeidung von Stürzen durch Gleichgewichtstraining an Kinästhetikgeräten
- Gehschulung und Haltungstraining
- Individuelle Krankengymnastik

(Pfeifer M et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001; 109:87-92)

Turn over / Bone turn over

Neudeutsch für Knochenumsatz/Knochenumbau, siehe dort.

Vitamin D

Aus einer Vorstufe, dem 7-Dihydro-Cholesterin, wird unter dem Einfluß des UVB-Lichtes in der Haut Vitamin D (Cholecalciferol) gebildet, das dem mit der Nahrung zugeführten Vitamin D₃ gleicht.

Vitamin D ist die Vorstufe eines Hormones der Calciumhomöostase, des 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol (Vitamin-D-Hormon), das in der Niere, gesteuert u. a. durch die Calciumzufuhr und den Parathormonspiegel, bedarfsgerecht aus dem in der Leber gebildeten 25-Hydroxy-Cholecalciferol hydroxyliert wird.

Unter dem Einfluß des Vitamin-D-Hormons bilden die Mukosazellen des Darmes calciumbindende Proteine, die für die Resorption des oral aufgenommenen Calciums (sowohl medikamentös als auch diätetisch) essentiell sind.

Vitamin-D-Hormon fördert darüber hinausgehend die Osteoblastenfunktion und die Calcifikation der von den Osteoblasten zunächst unverkalkt gebildeten Knochenmatrix.

Erst jüngst sind Wirkungen des Vitamin D auch auf den Muskelstoffwechsel beim Menschen beschrieben worden. Präklinische Untersuchungen hatten derartige Wirkungen schon seit längerem annehmen lassen. Auch die Wirkung einer Vitamin-D-Supplementation auf die Entstehung extravertebraler Frakturen ließen vermuten, daß der Effekt auch durch einen Einfluß auf das Sturzrisiko der Patienten vermittelt wurde. Wir selbst haben in einer jüngst durchgeführten placebokontrollierten randomisierten prospektiven Doppelblindstudie zeigen können, daß die Gabe von Vitamin D die Schwankneigung, Ausdruck der Muskelfunktion, positiv beeinflussen kann, die ihrerseits ein belegter Risikofaktor für das Sturzrisiko und damit für das Frakturrisiko ist.

Bei dieser Studie konnten wir auch bestätigen, daß in Deutschland Vitamin-D-Mangel sehr weit verbreitet ist (Pfeifer M et al. Schenkelhalsfrakturen in Deutschland Dt. Ärztebl. 2001; 98:A1751-A1757).

Eine Ursache hierfür ist, daß während des Winterhalbjahres das für die Vitamin-D-Bildung in der Haut essentielle UVB-Licht aus dem Sonnenlicht herausgefiltert wird, weil bei schrägem Einstrahlen der Sonne der Passageweg durch die Erdatmosphäre dramatisch verlängert ist. Der Mensch ist dann auf eine geregelte Vitamin-D-Zufuhr mit der Nahrung angewiesen, die jedoch z. B. zweimal pro Woche den Verzehr fettreicher Seefische (oder den regelmäßigen Konsum von Lebertran) voraussetzt. Derartige Bedingungen mögen in Küstenregionen häufiger erfüllt sein, sind es jedoch praktisch nie im Binnenland. Bei unseren eigenen im April durchgeführten Untersuchungen fanden wir, daß 148 von 150 untersuchten über 70jährigen Frauen erniedrigte 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel (ein Maß für die Vitamin-D-Versorgung des Körpers) aufwiesen (Pfeifer M et al. J Bone Miner Res 2000; 15:1113-1118).

Vitamin-D-Metabolite

Neben dem schon dargestellten 25-Hydroxy-Vitamin-D₃ und 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol synthetisiert der Organismus eine Reihe weiterer Vitamin-D-Metabolite (z. B. 24,25-Dihydroxy-Cholecalciferol), deren Wirkung noch immer strittig ist. In z. T. umfangreichen Untersuchungen wurde z. B. beim Vitamin-D-Mangel-Hühnchen mögliche Wirksamkeit des 24,25-Dihydroxy-Cholecalciferol demonstriert. Auch die Beobachtung, daß beim urämischen Patienten durch Substitution mit 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol alleine der urämiebedingte Knochenschaden nicht vollständig korrigiert werden kann, weist auf biologische Aktivität weiterer Vitamin-D-Metaboliten hin.

Weitere Metaboliten wurden inzwischen auch chemisch synthetisiert, so z. B. das 1-Alpha-Vitamin-D₃, das als Vorstufe für das 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol gilt und deswegen in die osteologische Therapie Eingang gefunden hat. Größere, kontrollierte, prospektive und plazebo-kontrollierte Studien wurden hierzu allerdings noch nicht durchgeführt.

Osteologisches Alphabet

Grundlagen zur Diagnostik

von

Wolfgang Pollähne

CT (Computertomographie) bei Osteoporose

Diese Untersuchung ist bei der Diagnostik der üblichen Osteoporose nicht indiziert. Sie wird benötigt, wenn ossäre Strukturen, die auch auf der klassischen Tomographie nicht eindeutig zu beurteilen sind, abgeklärt werden sollen:

- Einbruch in den Spinalkanal
- Beurteilung der Stabilität des Wirbelbogens
- Sonderformen der Sekundärosteoporose (hämatologischer Formenkreis)
- Abgrenzung Knochen-/Bandscheibenschmerz

Diagnostisches Vorgehen

- Erhebung der Anamnese (Erfragen von Medikamenten, die zur Demineralisation führen, z.B. Steroid- oder Heparinmedikation)
- Erfassen von Risikofaktoren für die Osteoporose
- Klinische Untersuchung (Ausschluss oder Nachweis von Erkrankungen, die zur Osteoporose führen können - Sekundärosteoporosen)
- Knochendichtemessung
- Skelettradiologie
- Laboruntersuchung. Durch die Laboruntersuchung lässt sich die Diagnose Osteoporose weder bestätigen noch ausschließen. Der Serumcalciumspiegel wird durch die calciumregulierenden Hormone immer im Normbereich liegen. Laboruntersuchungen sind trotzdem indiziert, weil Krankheiten, die zu Sekundärosteoporosen führen, diagnostiziert bzw. ausgeschlossen werden müssen.
- Knochenbiopsie bei Osteoporose unklarer Genese.

Differentialdiagnostik der Verformungen der Wirbelkörper

Trotz erniedrigter Knochendichte und erkennbarer Verformungen (>20%) der Wirbelkörper muss nicht jede Deformierung zwangsläufig einer Fraktur bei Osteoporose entsprechen.

Zu differenzieren ist zwischen:

- makrotraumatischen Frakturen
- atraumatischen-osteoporosetyp. Frakturen
- Juveniler Osteochondrose
- Osteochondrose
- Metastasen
- Skoliosen

DD der Verformungen der Terminalplatten durch:

- Frakturen
- Schmorl'sche Knoten
- Persistieren der Chorda dorsalis

Klinische Untersuchung

Im Anfangsstadium ist eine Osteoporose weder auszuschließen noch zu beweisen.

Verlust von Körpergröße kann ein Hinweis auf eine Osteoporose mit Frakturen sein, Größenreduktion bis 5 cm sind unspezifisch. Wirbelfrakturen können Rumpfgößenreduktion bis zu 15/18 cm verursachen.

Sinn der klinischen Untersuchung ist es, auch Symptome zu erkennen, die auf Krankheiten hinweisen, die Ursache für Sekundärosteoporosen sein können, z.B.:

Lymphknotenvergrößerungen	Lymphom
Urticaria pigmentosa	Mastozytose
Cushing-Syndrom	Cortisolserhöhung, Folge Glukokortikoidosteoporose
Niereninsuffizienz	Vit. D-Mangel/sec. HPT
Schilddrüsenüberfunktion	Osteoporose

Differentialdiagnostisch sind der Rundrücken, die Schmerzen, die Frakturen gegen andere Erkrankungen abzuwägen (Rundrücken bei Osteochondrose, Skoliose; Schmerzen bei deg. Wirbelsäulenerkrankungen, traumat. Frakturen, ossären Metastasen).

Knochenszintigraphie

Die Szintigraphie gestattet nur eine Aussage zum Knochenstoffwechsel/-umsatz. Sie ist eine unspezifische Methode und erlaubt keine Differenzierung von Frakturen gegen Metastasen oder bereits etwas älteren Frakturen gegen degenerative Veränderungen. Auch bei degenerativen und entzündlichen Prozessen ist das Szintigramm positiv.

Sie ist indiziert:

- bei Verdacht auf ein metastatisches Geschehen, das zur Ursache von knöchernen Läsionen werden kann
- zum Nachweis der Aktivitätsanreicherung bei bekannten Frakturen, um Rückschlüsse auf das Alter der Fraktur zu erhalten (wichtig für das weitere therapeutische Vorgehen, für die Festlegung physio-/bewegungs-therapeutischer Belastungen, aber auch für gutachterliche Entscheidungen)
- wenn bei Osteoporosen des hämatologischen Formenkreises (z.B. Lymphom, Plasmozytom) weitere Herde nachgewiesen werden sollen, beim Plasmozytom können sich weitere Herde aber dem Nachweis entziehen
- bei ossärem Schmerz unklarer Genese (z.B. Ermüdungsfraktur). Bei der Ermüdungsfraktur kann der klinische Befund, die Stoffwechselsteigerung im Szintigramm dem Röntgenbefund um ca. 10-14 Tage vorausseilen.

Labor - Allgemeine Vorbemerkungen

Die Bestimmungen von Laborparametern führen nicht zur Diagnose: Osteoporose. Der Serumcalciumspiegel wird bei der "normalen postmenopausalen Hormonmangelosteoporose" oder Osteoporose anderer Ursache immer im Normbereich liegen (2,1-2,6 mmol/l), da die calciumregulierenden Hormone - das Parathormon, das knochenwirksame 1,25-Dihydroxy-Vit.-D₃ Hormon, das Calcitonin - den Serumcalciumspiegel kontrollieren, regulieren und im Normbereich halten.

Die Laboruntersuchung ist trotzdem notwendig, sie dient dem Erkennen von Krankheiten, die Osteoporose verursachen können (Sekundärosteoporosen - siehe dort).

Bei den Laboruntersuchungen wird unterschieden in

- Routinelabor
- Differentialdiagnostisches Hormonlabor
- Knochenstoffwechsellabor

Aus ökonomischen Gründen ist es ratsam, bei den Laboruntersuchungen in zwei Schritten vorzugehen:

Schritt 1: Routinelabor.

Schritt 2: Differentialdiagnostisches Hormonlabor, Knochenstoffwechsellabor.

Diese Parameter werden nur bei Vorliegen einer Osteoporose, wenn im Routinelabor pathologische Veränderungen nachweisbar sind, oder der klinische Verdacht auf Vorliegen einer endokrinen oder anderen Erkrankung besteht, die Ursache einer Sekundärosteoporose sein kann, durchgeführt.

Diese Parameter dienen dem Ausschluss bzw. Nachweis von Erkrankungen, die zur Osteoporose führen können.

(Pollähne W, Grieser T, Pfeifer M, Minne HW. Diagnostik und Differentialdiagnostik primärer und sekundärer Osteoporosen. Thieme Verlag Stuttgart-New York 1996)

Labor – Routinelabor

Kleines Blutbild, BSG, Gamma-GT, APx₁, Kreatininx₂, Kalium, Calcium, Urinstatus.

Immunelektrophorese (im Einzelfall auch Bence-Jones Proteine) bei Verdacht auf hämatolog. Erkrankungen als Ursache der Osteoporose zum Nachweis oder Ausschluss einer monoklonalen Gammopathie. X₃

Veränderungen im Blutbild, BSG - Beschleunigung, klinisches Bild (tastbare Lymphknoten, Pigmentosa urticaria) können u. a. ein Hinweis auf eine hämatologische Erkrankung (Lymphom, Mastozytose oder Plasmozytom) sein und verlangen eine weitere Abklärung.

Ist die Immunelektrophorese positiv, liegen atraumatische Frakturen und eine stark vermehrte Strahlentransparenz mit Verlust der Wirbelkörperstruktur vor, ist die Knochenbiopsie in Form einer Becken-Stanz-Biopsie unbedingt durchzuführen.

X₁

AP-Erhöhung bei normaler Gamma-GT und unauffälligem Leberesonogramm wird meist die Ursache in einer Knochen-AP-Isoenzym Erhöhung (Zeichen vermehrter Osteoblastenaktivität) haben.

Werte bis/um 200 U/l werden u.a. beobachtet:

- nach Frakturen
- bei Therapie mit Fluoriden
- bei Jugendlichen während der Wachstumsphasen
- bei Osteomalazie (hier kann der AP- Wert auch deutlich höher liegen, bei der Osteomalazie ist gleichzeitig der Vitamin-D-Spiegel erniedrigt, und es werden auch Schmerzen im peripheren Skelett und u.U. der Beckenregion bestehen)
- beim Morbus Paget und bei osteoblastischen Metastasen (hier kann allerdings die AP bis 1000 U/l und mehr erhöht sein).

X₂

Dass ein Kreatininwert von >1,5 mg/dl auf eine Niereninsuffizienz hinweist, ist uns immer gegenwärtig. Zu bedenken ist auch, dass bei Niereninsuffizienz die 1-alpha-Hydroxylierung des 25- Hydroxy-Vitamins in seiner Endstufe gestört ist und damit das knochenwirksame 1,25 Dihydroxy-Vit-D für die Calciumresorption aus dem Darm nicht zur Verfügung steht. Folge kann dann - um einer Hypocalcämie zu begegnen - ein sek. HPT sein. Gleichzeitig besteht die Gefahr der Entstehung einer Osteomalazie.

X₃

Die Immunelektrophorese gehört nicht zwangsläufig zum Routinelabor.

Labor - Differentialdiagnostisches Hormonlabor

Ausschluss hormoneller Erkrankungen, die Ursache der Osteoporose sein können (bei klinischem Verdacht):

Hormonbestimmung:

- Schilddrüsenhormone (TSH, T₃, T₄) X₄
- Östrogene (FSH; Östradiol 17-beta) X₅
- Testosteron
- Cortisol-Tagesprofil und Dexamethason-Suppressionstest (in seltenen Fällen bei begründetem Verdacht auf Morbus Cushing)
- Prolaktin (in seltenen Fällen bei Verdacht auf Prolaktinom)

X4

Schilddrüsenüberfunktion führt zur Demineralisation und zur Osteoporose.

Eine regelrecht vorgenommene Schilddrüsenhormonsubstitution, ohne dass das TSH supprimiert ist, stellt dagegen kein Risiko für die Osteoporose dar.

X5

Bei Frauen in der Menopause, bei denen keine Hormonsubstitution erfolgt, braucht auch keine Sexualhormonbestimmung vorgenommen zu werden, weil das Ergebnis uniform einen hypergonadotropen Hypogonadismus reflektieren würde.

Labor – Knochenstoffwechsellabor

Hierzu zählen (nur bei klinischem Verdacht indiziert):

- intaktes Parathormon X₆
- 25-Hydroxy-Vitamin-D X₇
- 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃
- Knochen-Iso-AP X₈
- Pyridinolinum - Crosslinks (Pyridinolin, Desoxypyridinolin) X₉

X6

Parathormon zum Nachweis oder Ausschluss eines primären oder sekundären Hyperparathyreoidismus

Indiziert bei unklarer Osteoporose, wenn der Serumcalciumspiegel erhöht (Hinweis auf primären Hyperparathyreoidismus, Tumoralcalcämie, M. Boeck) oder erniedrigt bzw. subnormal (meist Hinweis auf sekundären Hyperparathyreoidismus) ist. Sekundärer Hyperparathyreoidismus ist oft vergesellschaftet mit Osteomalazie, z.B. bei bestehender Niereninsuffizienz (als Ursache eines Vitamin-D-Hormonmangels) bei Vitamin-D Mangel.

X7

Zum Nachweis des Vitamin-D -Mangels als mögliche Ursache der Osteomalazie (niedriger Vitamin-D-Spiegel, erhöhte AP, niedriger Knochendichtewert bei der Osteodensitometrie sollte immer an eine Osteomalazie denken lassen). Erniedrigtes Vitamin-D ist Ursache der Calciumresorptionsstörungen.

X8

Knochen-Iso-AP-Anstieg ist Ausdruck der Aktivitätssteigerung der Osteoblasten.

Zu registrieren bei

- Frakturheilung
- Osteomalazie
- u.U. Fluoridtherapie
- allen Formen eines erhöhten Knochenstoffwechsels (hier aber falsch negative Ergebnisse häufig).

X9

Bei Steigerung der Osteoklastentätigkeit kommt es infolge der high turnover Situation zu einem vermehrten Abbau von Knochenstruktur. Knochenkollagen enthält vermehrt Quervernetzungen (Desoxypyridinolinum-Crosslinks), die die Kollagenfasern untereinander verbinden. Das Desoxypyridinolin wird bei ossärem, Pyridinolin dagegen beim extraossären Kollagenabbau vermehrt freigesetzt. Pyridinolin und Desoxypyridinolin werden im Morgenspoturin nachgewiesen.

MRT (Magnet-Resonanz Tomographie)-Untersuchung

Sie ist vor allen Dingen dann indiziert, wenn ossäre und Weichteilstrukturen gleichermaßen zu beurteilen sind:

- Differentialdiagnostische Abklärung der Osteoporose gegen primären Knochentumor oder Metastasen.
- Bei Osteoporosen des hämatologischen Formenkreises (Plasmozytom, Lymphom, Mastozytose) zum Nachweis der Knochendestruktion und der Weichteilausbreitung. Das Plasmozytom und das Lymphom sind hier klassische Indikationen.

Osteodensitometrie

Für eine rechtzeitige Diagnostik der Osteoporose - bevor erste Frakturen eingetreten sind - ist die Knochendensitometrie unverzichtbar.

Alle osteodensitometrischen Methoden

Flächenmessverfahren, Angabe in g Calciumhydroxylapatit/cm²

- DXA-Methode (Dual-X-ray-Absorptiometrie)
- DPA-Methode (Dual-Photonen-Absorptiometrie)

Folgende Skelettabschnitte können mit den beiden Verfahren analysiert werden: Ganzkörper, Lendenwirbelkörper, distaler Radius, Schenkelhalsregion.

Volumenmessverfahren, Angabe in mg Calciumhydroxylapatit/ml

QCT-Methode (Quantitative Computer Tomographie)

Mit dieser Methode können nur die Lendenwirbelkörper gemessen werden.

pQCT-Methode (periphere Quantitative Computer Tomographie)

Bei dieser Methode wird der Knochenmineralgehalt des ultradistalen Radius gemessen. Die pQCT-Geräte verwenden als Energiequelle ionisierende Strahlung. Diese tritt mit dem Messobjekt (am Unterarm mit dem Radius) in Wechselwirkung und wird entsprechend des noch vorhandenen Calciumhydroxylapatits im Knochen geschwächt. Die dann aus dem Körper austretende Röntgenenergie ist ein Maß für die noch vorhandene "Knochendichte".

Wird eine Knochendichtemessung am ultradistalen Radius vorgenommen (pQCT), kann eine Handgelenksaufnahme wünschenswert sein, wenn degenerative Veränderungen und/oder Frakturen im Carpo-Radialgelenk denkbar sind, die als mögliche Ursache von Messwertverfälschungen beachtet werden müssen.

Der Zustand nach Radiusfraktur re. schließt den ultradistalen Radius re. als Messort aus.

Bei Beherrschung der Methode sind beide Verfahren (DXA/DPA und QCT) zur Beurteilung des Knochenmineralgehalts in ihrer Aussage gleichwertig.

Die Schwächung wird als Absolutwert in g Calciumhydroxylapatit/cm² oder in mg Calciumhydroxylapatit/ml für das untersuchte Objekt angegeben.

Das so ermittelte Messergebnis wird zum wünschenswerten Ideal, welches um das 30. Lj. angenommen wird (peak bone mass), in Relation gesetzt (je nach Geräte Typ wird dann vom jugendlichen Kollektiv oder T-score gesprochen).

Für die Stadieneinteilung der Osteoporose wird dieser Bezug zum jugendlichen Optimum (peak bone mass) gewählt. Die WHO hat für die Frau festgelegt, dass ab einer Abweichung von -2,5 Standardeinheiten von der peak bone mass eine präklinische Osteoporose vorliegt. Sind bereits erste Frakturen vorhanden, handelt es sich um eine klinisch manifeste (fortgeschrittene) Osteoporose.

Wenn auch die Einteilung strenggenommen nur für Frauen und für die Beurteilung der Knochendichte der LWS gilt, hat sich aber diese Graduierung auch für die Wertung der Schenkelhalsregion und auch für die Messwerte bei Männern bewährt.

Nur eine osteodensitometrische Untersuchung auch mit einer Standardabweichung >- 2,5 SD/T-score gestattet noch nicht die Diagnose Osteoporose. Sie ist ein Hinweis auf eine Demineralisation, die Ursache muss aber durch klinische Untersuchung, Einsatz der Skelettradiologie, der Laboruntersuchungen, u.U. der Knochenhistologie geklärt werden, weil davon das weitere therapeutische Vorgehen abhängt.

Die Diagnose Osteoporose muss so früh als möglich gestellt werden, um bereits bei beginnendem Strukturverlust eine effiziente Therapie einleiten zu können.

Osteodensitometrie – Indikation

- Risikofaktoren, familiäre Belastung, atraumatische Frakturen
- vorzeitiger Sexualhormonmangel bei Frauen, bei Männern

- Verdacht auf das Vorliegen einer krankheitsbedingten Sekundärosteoporose
- Einnahme osteoporoseerzeugender Medikamente (z.B. Glucocorticoide, Heparin)
- Therapiekontrolle bei Osteoporose

Osteodensitometrie – Kontrollabstände

- bei ausgeprägter Osteoporose zur Therapiekontrolle höchstens 1x/Jahr.
- bei normaler Knochendichte Kontrollabstände von 2-3 Jahren.

Osteodensitometrie - Messwertverfälschung bei den planimetrischen Verfahren (DXA, DPA)

Bei den planimetrischen Verfahren wird das gesamte Gewebe, welches im Strahlengang erfasst wird, gemessen und trägt so zur Schwächung des ionisierenden Meßstrahles bei.

Positive Messwertverfälschungen können durch

- degenerative Knochenapposition
- degenerativ - entzündliche Veränderungen der Wirbelgelenke
- Frakturen der Wirbelkörper
- extraossäre Verkalkungen (Lymphknoten, Gefäße, Hämatome)
- Skoliosen $> 10^\circ$
- Implantate (Metall, Knochen)
- positive Kontrastmittel (Lipiodol, Barium)
- Fluoridablagerungen im Knochen entstehen.

Negative Messwertverfälschung wird bei

- Knochenteilresektion, z.B. Laminektomie
- Osteolysen, Knochencysten registriert.

Osteodensitometrie - Strahlenbelastung und Meßorte

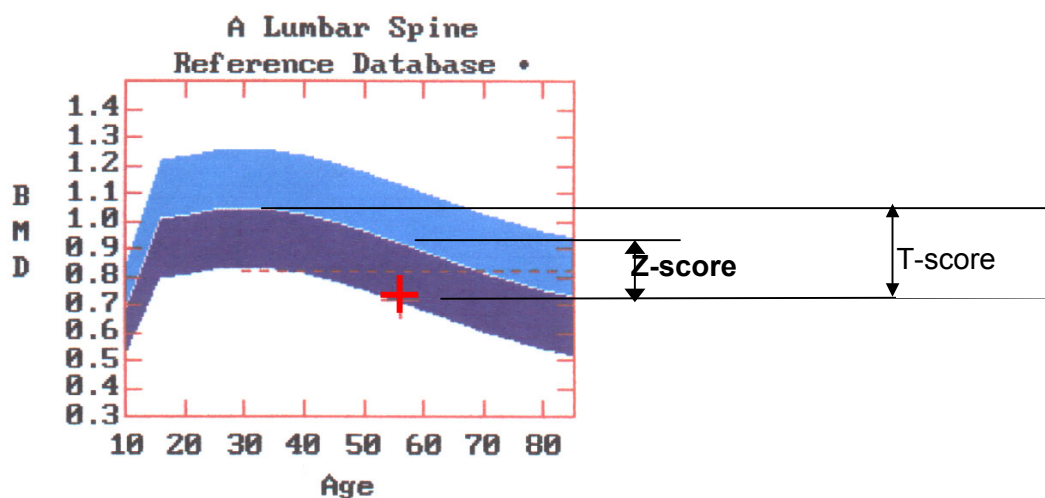
Meßverfahren	DXA (Hologic) DPA (Lunar)	QCT	pQCT	US
Strahlenbelastung	1 µSv	30 µSv	<1µSV	
Meßort	WS, Hüfte, Radius, Ganzkörper	WS	Radius	Ferse
Normwerte	Hologic: WS > 1,0g/cm ² SH > 0,9g/cm ² Lunar: WS > 1,2 g/cm ² SH > 1,05g/cm ²	>100mg/cm ³	w > 120mg/cm ² m>160mg/cm ²	SOS >1525m/s BUA >130db/MHz

Osteodensitometrie - T-Score /Z-Score

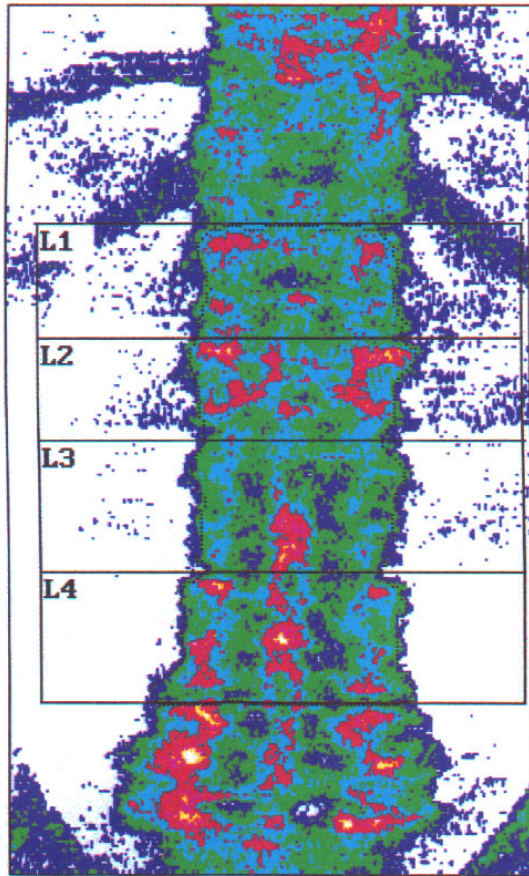
Bei der Auswertung und Bewertung der individuellen Messungen erfolgt ein Vergleich mit

- der peak bone mass eines gesunden Kollektivs (Knochengipfelmasse, die um das 25.-30. Lj. angenommen wird - dieser Bezugswert wird auch als Jungdliches Kollektiv oder als T-score bezeichnet) und
- dem altersbezogenen gesunden Kollektiv (Z-score oder Altersscore).

Die Differenz der individuellen Messung beim Vergleich mit dem Normkollektiv zu den beiden Bezugsgrößen (T-score, Z-score) wird in Standardabweichungen und/oder als Prozentwert des noch verbliebenen Knochenmineralanteiles angegeben.



K = 1.173 d0 = 117.4 (1.000H) 6.974



Name:sentia
 Geschlecht: F
 Größe: 161,00 cm
 Gewicht: 67,00 kg
 Alter: 56

TOTAL: BMD CV FOR L1 – L4 1.0%

Region	Est. Area (cm ²)	Est. BMC (grams)	BMD (grams/cm ²)
L ₁	12,14	7,48	0,616
L₂	11,55	8,73	0,756
L ₃	14,27	9,12	0,639
L ₄	16,99	13,98	0,822
Total	54,96	39,31	0,715

Region	BMD	T (30.0)		Z	
L ₁	0,616	-2,81	67%	-1,79	76%
L₂	0,756	-2,48	74%	-1,34	84%
L ₃	0,639	-4,05	59%	-2,85	67%
L ₄	0,822	-2,67	74%	-1,44	84%
Total	0,715	-3,02	68%	-1,85	78%

T = peak BMD matched
Z = age matched

Auf dem Topogramm stellt sich eine Reduktion der Wirbelhöhe bei L₂ dar. Die Höhenreduktion ist ein Hinweis auf eine Wirbelkörperfraktur und hat auch zu einer positiven Messwertverfälschung geführt. Eine Densitometrie bei Fraktur nur eines Wirbelkörpers (L₁ bis L₄) ist aber trotzdem möglich. Es würde in unserem Falle der Wirbelkörper L₂ aus der Berechnung herausgenommen werden.

Osteodensitometrie – Messwertevergleich

Für vergleichende Messungen sollte der Patient immer am gleichen Gerät untersucht werden, um eine Trendaussage vornehmen zu können, da die Geräte nicht untereinander kalibriert sind (bei der Erstmessung ist der individuelle Fehler, der bei der Messung auftreten kann, berücksichtigt worden und wird bei weiteren Analysen am gleichen Gerät beachtet).

Über die Standardabweichungen, die die einzelnen Geräte bezogen auf ein gesundes Normkollektiv berechnen, lassen sich die Messergebnisse dennoch grob vergleichen.

Es kann über den Vergleich der Standardabweichung für die einzelnen Körperregionen auch eine Unterscheidung getroffen werden, ob die Demineralisation im Achsen- oder im peripheren Skelett dominiert, ob u.U. nur eine "lokale Osteoporose" vorliegt. Röntgenaufnahmen sind dann zur Interpretation dringend notwendig.

Ein direkter Vergleich der Absolutwerte von verschiedenen Messgeräten ist nur begrenzt möglich.

Fischer/Kassel, hat ein Phantom mit verschiedenen Messgeräten untersucht. Er benutzte u.a. das Hologic QDR 1000 und das Lunar-Gerät.

Für L_1 wurden mit dem Hologic-Gerät $1,03 \text{ g Ca/cm}^2$ und für das Lunar-Gerät $1,22 \text{ g Ca/cm}^2$ gemessen, so dass sich ein Umrechnungsfaktor von grob 1,2 ergibt.

Risikofaktoren für die Osteoporose

Risikofaktoren für die Osteoporose sind bekannt. Es ist aber bis heute nicht gelungen aufgrund der Risikofaktoren ein geeigneten Risikoscore aufzustellen. Derzeit wird mit Unterstützung von MSD ein Fragebogen zur Risikoerkennung weiterentwickelt.

Erste Untersuchungen lassen die Hoffnung aufkommen, dass bei 45 - 70jährigen Frauen anhand eines Scores Risikopatienten identifiziert werden können, die dann unbedingt vor jeder Therapie einer weiteren Diagnostik zugeführt werden müssen. Der erste Schritt wäre hier die Osteodensitometrie, um den Verdacht zu bestätigen oder auszuschließen.

Es ist sinnvoll, die Risikofaktoren nach nicht beeinflussbaren und beeinflussbaren zu unterscheiden, da die beeinflussbaren Risikofaktoren in dem Therapiekonzept berücksichtigt werden müssen.

Nicht beeinflussbare Risikofaktoren

Familiäre Belastung, d.h. gehäuftes Vorkommen von Osteoporose in der Familie.

Sexualhormonmangel des Mannes

Kinderlosigkeit

Schlanke Gestalt, heller Hauttyp

Einnahme von Medikamenten, die zur Demineralisation führen können

- z.B. die Langzeiteinnahme von Glucocorticoiden (<6 Monate, <7,5 mg Prednisolonäquivalent)
- Therapie mit Immunmodulatoren (z.B. nach Herztransplantation)
- Chronischer Gebrauch von Laxanzien
- Antikoagulanzen

- Antiepileptika.

Die Antiöstrogene, die bei hormonaktiven gynäkologischen Tumoren gegeben werden, haben keine demineralisierende Wirkung, sondern im Gegenteil, sie fördern den Knochenaufbau.

Beeinflussbare Risikofaktoren

- Bewegungsmangel/Immobilität
Nach wie vor hat die Untersuchung Gültigkeit, in der nachgewiesen wurde, dass eine Immobilisation von 15 Wochen eine Reduktion der Knochendichte von 15% ergab. Frühzeitige Rehabilitation und Krankengymnastik als auch kontinuierliche Bewegungstherapie vermögen das Risiko positiv zu beeinflussen.
- Ungenügende Calciumaufnahme
 - durch die Nahrung
 - durch unterkalorische Ernährung und dadurch ungenügende Bereitstellung von Calcium mit der Nahrung (z.B. bei Anorexia nervosa)
- ungenügende Calciumresorption
 - nach Magenoperation
 - nach chron. Magen-Darmentzündungen
 - bei Vitamin-D-Mangel

Ist nicht garantiert, dass mit der Nahrung tgl. 1 Gramm Calcium aufgenommen wird, kann die peak bone mass nicht optimal aufgebaut werden.

- ungenügende Vitamin D-Aufnahme

Das Vitamin D-Hormon - 1,25 Dihydroxy Vit. D₃ - ist für die Calciumresorption und für die Mineralisation des Osteoids verantwortlich.

Beim Vitamin D-Mangel kommt es

- über den sek. Hyperparathyreoidismus zu einer Osteoklastenaktivierung und damit zu einem vermehrten Knochenmineral- und -strukturabbau
- zur Osteomalazie.
- Rein vegetarische Ernährung ohne Einbeziehung von Milch und Milchprodukten in die Ernährung (Gefahr der Calciumunterversorgung).
- Alkohol- und Drogenabhängigkeit.
z.B. Alkoholabusus; begrenzter Konsum (z.B. 1-2 Glas Rotwein) kein Risiko, es sei denn, es wird mit Gangunsicherheit reagiert, die dann durch Sturzneigung ein Frakturrisiko bedeutet.
- Mangel an hormonaktiven Jahren bei der Frau (späte Menarche, frühzeitige Menopause). Die hormonaktive Zeit beträgt im Mittel 35 Jahre, wird diese Zeit um 5 bis 10 oder mehr Jahre verkürzt und erfolgt dann keine Sexualhormonsubstitution, ist dies als Risikofaktor zu werten.
Die alleinige Hysterektomie mit dann nicht mehr nachweisbarer Menstruation darf nicht mit der Menopause gleichgesetzt werden.

Sekundärosteoporose - Hinweise bei radiologischer Untersuchung

Bei der radiologischen Diagnostik können die nachfolgenden Merkmale ein Hinweis auf das Vorliegen einer Sekundärosteoporose sein:

- Starke Strukturlosigkeit der Wirbelkörper
- Frakturprogredienz
- Frakturen ohne Plausibilität (z.B. atraumatische Frakturen)
- Frakturen bereits im 1./2./3. Jahr nach der Menopause
- untyp. Frakturmuster (z.B. Plattwirbelfraktur)
- Inhomogenität der WK-Struktur bei Fraktursinterung
- Schnelle Verringerung der Knochendichte

Skelettradiologie

In der Hauptsache sind bei der Osteoporosedagnostik Röntgenaufnahmen der B/LWS, u.U. des Beckens, im Rahmen differentialdiagnostischer Abklärung auch anderer Areale (z.B. Aufnahme des Schädels oder des peripheren Skeletts beim Plasmozytom) notwendig. Röntgenaufnahmen der B/LWS in 2 Ebenen dienen zur Klärung

- der Beschwerden: Frakturen, deg. Veränderungen, Metastasen u.ä.
- der Verformungen der Wirbelkörper (Verhältnis ventraler zu mittl. oder dorsaler Höhe, Index $<0,8$ = verdächtig auf Frakturen): bei der Osteoporose wird zwischen Keil-, Platt-, und Fischwirbeldeformierung unterschieden

Nicht jede Verformung - auch bei einer Knochendichte $>- 2,5$ SD/T-score entspricht einer osteoporosebedingten Fraktur.

DD der Verformungen:

- Fraktur durch Makrotrauma
- Fraktur durch Osteoporose
- Verformung bei Osteochondrose (hier meist gleichförmige ventrale Abflachung über mehrere Segmente, u.U. kombiniert mit Schmorl'schen Knoten, flache Unterminierung der Terminalplatten)
- Verformung durch Skoliose
- Verformung bei Metastasen (oft isolierte Verformung, inhomogene Struktur des gesinterten Wirbelkörpers)
- des Nachweises vermehrter Strahlentransparenz (hierfür muss aber mehr als 30% des Calciumhydroxylapatits aus dem Knochen abgebaut sein), um diese zu erkennen.

Starke Demineralisation/vermehrte Strahlentransparenz, vorwiegend extreme Keil-/Plattwirbelfrakturen, inhomogene Struktur der gesinterten Wirbelkörper, müssen an Sekundärosteoporosen oder an Metastasen denken lassen

Die Beckenübersichtsaufnahme ist indiziert bei Verdacht auf Frakturen/ Ermüdungsfrakturen, Malazie, Metastasen zur Klärung der Ursache der Beschwerden (z.B. degenerative Veränderungen).

Die Schädelübersichtsaufnahme ist erforderlich bei Verdacht oder zum Ausschluss von Sekundärosteoporen (z.B. Plasmozytom) und Metastasen.

Periphere Skelettregionen in Abhängigkeit der Beschwerden.

Spine Deformity Index (SDI)

Vorbemerkungen

Wirbelfrakturen werden auf Röntgenaufnahmen diagnostiziert, sie führen zu Verformungen der Wirbelkörper. Je nach Erscheinungsbild der Frakturen sprechen wir von

Keil-
Platt- und
Fischwirbeldeformierung.

Die Keilfrakturen finden sich vorwiegend i.B. der BWS,
Plattwirbelfrakturen im dorsolumbalen Übergang,
Fischwirbeldeformierungen vorzugsweise in der LWS.

Keil- und Plattwirbelfrakturen sind für die Reduktion der Rumpfgöße, die bis zu 10 bis 15 cm betragen kann, verantwortlich.

Je nach Charakter der Fraktur kann die Wirbelkörperhöhe im ventralen, mittleren oder dorsalen Anteil u.U. auch in allen drei Anteilen vermindert sein.

Spine Deformity Index – Methode

Zur Ermittlung des Spine Deformity Indexes wird die Höhe im ventralen, mittleren und dorsalen Anteil der einzelnen Wirbelkörper Th5 bis L5 auf seitlichen Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule quantitativ bestimmt, in Relation zum Wirbelkörper Th4 gesetzt und die Messwerte der Wirbelsäule des einzelnen Patienten werden mit einem Normkollektiv verglichen.

Th4 wird als Bezugswirbel gewählt, weil er auf seitlichen Röntgenaufnahmen noch gut dargestellt ist, und osteoporosetypische Frakturen in diesem Segment nicht so häufig sind, er also in der Regel nicht deformiert ist.

Die Wirbelkörper nehmen von cranial nach caudal an Höhe zu ($Th4 < Th5 < Th6 < L5$).

Frakturierte Wirbelkörper weichen infolge der Deformierung und der dadurch bedingten Wirbelkörperhöhenreduktion von dieser Regel ab.

Beträgt die Höhenreduktion eines Wirbelkörpers mehr als 2 Standardabweichungen vom Mittelwert gegenüber dem Normkollektiv, wird ein Vertebral Deformity Index (VDI) errechnet. Die Summe des VDI aller WK ist der Spine Deformity Index (SDI).

Bei der elektronischen Messung der einzelnen Wirbelkörperhöhen Th4 bis L5 wird die Höhenreduktion optisch sichtbar gemacht und gleichzeitig als Index angegeben.

Spine Deformity Index – Anwendung

Selbstverständlich werden Wirbelfrakturen auf Röntgenbildern diagnostiziert.

Die Wirbelkörperverformung bei Frakturen kann sehr unterschiedlich sein (ein diskreter Deckplatteneinbruch ist auch eine Fraktur, hat aber klinisch und funktionell für den betroffenen Patienten eine wesentlich geringere Bedeutung als eine erhebliche Keil- oder Plattwirbelfraktur). So ist für das klinische Bild nicht nur die Zahl der Frakturen, sondern vor allen Dingen der Grad der Verformung ausschlaggebend.

Die SDI-Messung wird zunächst - bis automatische Messungen möglich sind - aus wissenschaftlichem Interesse bei einzelnen Patienten durchgeführt, um bei

- Erstaufnahmen den Grad der Verformung bei vorhandenen Frakturen zu dokumentieren
- Verlaufskontrollen eine Zunahme der Anzahl der Frakturen und/oder der Verformung nachzuweisen oder auszuschließen.

Die Methode wird bei Therapiestudien eingesetzt, um zu erkennen, ob in den zu vergleichenden Patientengruppen der SDI ansteigt oder nicht.

SDI-Anstieg bedeutet immer Zunahme der Verformung, aber auch Beeinträchtigung der Lebensqualität, wie Untersuchungen von G. Leidig und Mitarbeitern ergeben haben.

Die Methode soll nicht die diagnostische Leistung des Arztes ersetzen. Sie kann keinen Beitrag zur differentialdiagnostischen Klärung der Verformung leisten.

Strahlenbelastung

Die Strahlenbelastung beträgt z.B. für:

- eine lat. Rö.-Aufnahme der LWS 700 μ Sv
- das DXA (DPA)-Verfahren 1-5 μ Sv (allg. ausgedrückt, 1/10 bis 1/20 der Strahlenbelastung einer Thoraxaufnahme)
- die QCT-Methode ca. 30 μ Sv
- die pQCT-Methode < 1 μ Sv.

Die natürliche Strahlenbelastung/Jahr: ca. 2 400 μ Sv

Tomographie – konventionelle

Sie ist dann indiziert, wenn unklare Befunde auf den Röntgenübersichtsaufnahmen zu erkennen sind, wenn die Hinterkanten der Wirbelkörper u.U. bei Einengungen des Spinalkanals zu beurteilen sind. Sie sollte vor allen Dingen dann eingesetzt werden, wenn aufgrund extremer Demineralisation und Strukturlosigkeit der Wirbelkörper eine Beurteilung derselben auf den Summationsaufnahmen nur noch sehr schwer oder überhaupt nicht möglich ist. Die konventionelle Tomographie reicht in den meisten Fällen zur Beurteilung der ossären Veränderungen bei den verschiedenen Osteoporoseformen aus.

Ausnahme: Osteoporosen des hämatologischen Formenkreises, z.B. Plasmozytom, Lymphom, Mastozytose.

Konventionelle Tomographieaufnahmen der B/LWS können die diagnostische Aussage erhöhen:

- die Wirbelkörper lassen sich besser differenzieren
- das Ausmaß der Wirbelkörperverformungen, sowie
- die Wirbelkörperhinterkanten und damit eine mögliche Einengung des Spinalkanals sind besser zu beurteilen.

Ultraschalluntersuchung des Knochens

Ultraschalluntersuchung des Calcaneus

Bei der Ultraschalluntersuchung werden zwei physikalische Messgrößen bestimmt:

- Die Schallgeschwindigkeit (Speed of Sound - SOS)
Die Schallgeschwindigkeit hängt von der Dichte des Knochens ab.
- Die Schalldämpfung (Broadband Ultrasound Attenuation - BUA)
Die Dämpfung gibt Aufschluss über die strukturellen Besonderheiten des Knochens.

Zu beobachten ist, dass die Dämpfung am Calcaneus mit der Knochendichtemessung am Schenkelhals besser korreliert als mit der Messung an der Wirbelsäule. Die Schallgeschwindigkeit zeigt dagegen eine geringe Korrelation.

Die Ultraschalluntersuchung am Calcaneus gestattet eine Abschätzung des Frakturrisikos. Vergleichende Studien geben Anlass zu dieser Aussage.

Die Ultraschalluntersuchung wird als Screeningmethode Bedeutung erlangen. Ausreichende Therapiestudien liegen noch nicht vor.

Ultraschalluntersuchung der Haut (Hautdickemessung)

Diese Methode ist zur Erkennung einer Osteoporose und des Frakturrisikos nicht geeignet, wie eigene Untersuchungen ergeben haben.

Ultraschallmessung an der Patella

Auch diese Methode ist für die Erkennung einer Osteoporose und des Frakturrisikos nicht geeignet.

Wirbelsäulenaufnahmen – Hinweise zur Anfertigung

Bei der Osteoporosediagnostik kommt es auf die morphologische Beurteilung an. Hierfür sind Röntgenaufnahmen der B/LWS in 2 Ebenen notwendig.

Die Röntgenaufnahmen sollten dafür am liegenden Pat. angefertigt werden. Auf diesen Aufnahmen ist die Struktur der Wirbelsegmente besser zu beurteilen, was für die Diagnose und Differentialdiagnose der Osteoporose unverzichtbar ist.

Zur Beurteilung der Funktion der Wirbelsäule würde Aufnahmen, die am stehenden Pat. angefertigt wurden, der Vorzug gegeben werden.

Auf Röntgenaufnahmen der HWS kann bei der Diagnostik der Osteoporose verzichtet werden.

Wirbelsäulenaufnahmen – Notwendigkeit

Wenn densitometrisch eine erniedrigte Knochendichte nachgewiesen wurde, gehört zur Diagnostik der Osteoporose unbedingt die Anfertigung von Röntgen-Aufnahmen der B/LWS.

Die Aufnahmen dienen dem Nachweis oder Ausschluss von u.U. atraumatischen Frakturen. Das Vorhandensein osteoporosetypischer Frakturen und deren Anzahl nimmt Einfluss auf die Stadieneinteilung der Osteoporose und entscheidet mit über das weitere therapeutische Vorgehen.

Zur Beurteilung der Krankheitsprogredienz und später der Therapiewirksamkeit sind Voraufnahmen der Wirbelsäule sehr wichtig.

Bei bereits vorhandenen osteoporosebedingten Frakturen an der Wirbelsäule ist das Risiko weitere Frakturen zu erleiden 8x größer, als bei Pat. mit Osteoporose, bei denen noch keine Frakturen nachgewiesen wurden. Eine Absenkung des Frakturrisikos bei einer Knochendichte deutlich $>2,5$ SD/T-score und bereits aufgetretener Wirbelfrakturen kann frühestens im zweiten Jahr nach Behandlungsbeginn erwartet werden.

Die nachgewiesene Frakturprogredienz kann Ausdruck einer unvollständigen Therapiewirkung sein.

Unter Therapie sind Kontrollaufnahmen der B/LWS, klinisch unauffälliger Verlauf vorausgesetzt, jedes zweite Jahr wünschenswert. Die Aufnahmen sind gerechtfertigt, um zwischenzeitlich aufgetretene Frakturen, die das allgemeine Schmerzbild nicht akut verschlechtern müssen, zu erfassen.