

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

13. Österreichisches

Osteoporoseforum - 21.-23. April

2005, St. Wolfgang. Abstracts von

Vorträgen und Poster

Journal für Mineralstoffwechsel &

Muskuloskelettale Erkrankungen

2005; 12 (Sonderheft 1), 3-11

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



OR1

EINE THERAPIE MIT IBANDRONAT UND CALCITRIOL IST EINE ERFOLGREICHE THERAPIEOPTION BEI PATIENTEN NACH LEBERTRANSPLANTATION: EINE 3-JÄHRIGE PROSPEKTIVE STUDIE

A. Fahrleitner-Pammer, B. Obermayer-Pietsch, C. Piswanger-Sölkner, H. P. Dimai, G. Leeb, H. Dobnig

Klin. Abt. für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universität Graz, Austria

Einleitung: Störungen im Knochenstoffwechsel und eine konsekutive Osteoporose sind häufige Komplikationen nach Lebertransplantation (LTX). Die immunsuppressive Therapie (1. Linie Cortison) ist pathophysiologisch der Hauptgrund für den ausgeprägten Knochenverlust in der frühen Post-Transplantationsphase, während später andere Komplikationen (z. B. Hyperparathyreoidismus [HPT], Hypogonadismus) in den Vordergrund treten.

Methoden: 18 Patienten nach LTX mit Osteoporose (WHO-Definition) erhielten eine Therapie mit Ibandronat 2 mg i. v. alle drei Monate in Kombination mit Calcitriol 0,25–1,5 µg täglich. Ziel der Studie war es, nach einem Beobachtungszeitraum von 3 Jahren die Auswirkung dieser Therapie auf den Knochenstoffwechsel, die Knochendichte und die Frakturinzidenz im Vergleich zu einer prophylaktischen Kalzium- (1200) und Vitamin D- (880 IU) Substitution bei 8 LTX-Patienten mit normaler Knochendichte zu untersuchen.

Resultate: Unter der Kombinationstherapie kam es zu einer Normalisierung der Knochenumbau-marker (Crosslaps –43 %; Osteokalzin –49 %; TRAP5b –51 %; bALP –47 %) und zu einer Zunahme der Knochendichte am Schenkelhals: Neck +16,7 % ($p < 0,0001$), Trochanter +14,3 % ($p < 0,0001$). Die Patienten unter alleiniger Kalzium- & Vitamin D-Therapie zeigten keine signifikante Änderung (–4,8 bzw. –2,9 %) der Knochendichte. Die Frakturinzidenz in der Therapiegruppe betrug insgesamt 26,7 % (4/15), wobei von den Patienten ohne prävalente Wirbelfraktur 14 % (1/7) eine neue Fraktur aufwiesen. Bemerkenswert war eine Frakturinzidenz von 50 % (4/8) bei den Kontrollpatienten – trotz normaler Knochendichte.

Schlußfolgerung: Diese Daten zeigen die Bedeutung einer osteoprotektiven Therapie – auch nach dem ersten Posttransplantationsjahr. Neben Antiresorptiva erscheint die Therapie des HPT bedeutsam. Ibandronat und Calcitriol zeigen einen klaren Benefit für den Knochenstoffwechsel und die Knochendichte und scheinen darüber hinaus die Frakturinzidenz günstig zu beeinflussen.

OR2

KALZIUM, NICHT VITAMIN D, FÜHRT BEI ÄLTEREN MENSCHEN MIT NIEDRIGEN VITAMIN D-SPIEGELN ZU EINER DEUTLICHEN BLUTDRUCKSENKUNG: EINE RANDOMISIERTE, DOPPELBLINDE MULTICENTER-STUDIE

K. Suppan, M. Pfeifer*, B. Begerow*, H. Dobnig

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universitätsklinik Graz; *Institut für Klinische Osteologie Gustav Pommer, Klinik Der Fürstenhof, Bad Pyrmont, Deutschland

Hintergrund: Eine zuletzt publizierte Metaanalyse [Am J Hypertension 1999; 12: 84–92] kam zu dem Ergebnis, daß eine Kalziumsupplementation zu einer leichten Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks in der Größenordnung von 1–2 mm Hg führt. Obwohl 42 Studien in diese Analyse eingeschlossen wurden, war diese Schlußfolgerung letztlich schwer zu argumentieren, da nahezu alle Studien entweder ein zu kleines Probandenkollektiv untersuchten, nur wenige Wochen dauerten, die Studienpatienten unterschiedliches Durchschnittsalter aufwiesen und hinsichtlich ihres Kalzium/Vitamin D-Stoffwechsels schlecht oder gar nicht charakterisiert waren. Hinzu kommt, daß neueste Studien eine kalziumunabhängige Hemmung der Reninproduktion durch Vitamin D zeigen.

Studiendesign: Wir führten eine doppelblinde, randomisierte, GCP-konforme Studie an 2 Studienzentren durch. Es wurden 232 prinzipiell gesunde Männer und Frauen über 70 Jahre in die Studie rekrutiert, um den Effekt von täglich 1000 mg Kalzium (Kalziumkautablette) und 1000 mg Kalzium plus 800 IU Vitamin D (Maxi-Kalz® Vit D3 Kautablette) auf den Blutdruck zu verglei-

chen. Das mittlere Alter der Studienpatienten war 77 Jahre. Der Vitamin D-Spiegel mußte bei Studieneinschluß niedrig sein (< 78 nmol/l oder < 31 ng/ml). Der Behandlungszeitraum umfaßte 12 Monate. Danach schloß eine 8 Monate dauernde Nachbeobachtungsphase an. Es nahmen Studienpatienten ohne und mit antihypertensiver Therapie teil. Der Blutdruck wurde 2mal vor Behandlungsbeginn und zu den Monaten 4, 8, 12, 16 und 20 in sitzender Position gemessen.

Ergebnisse: Der systolische Ausgangsblutdruck lag bei 137 ± 17 (Ca) und 133 ± 16 mmHg (Ca+Vit D) und unterschied sich damit nicht signifikant. Im Monat 12 betrug die Blutdruckreduktion im Mittel systolisch u. diastolisch 8 und 3 (Ca), bzw. 5 und 3 mm Hg (Ca+Vit D) (p jeweils $< 0,0001$ vs. Baseline). Zwischen den beiden Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede. Die mittlere Pulsdruckabsenkung lag bei 4,9 (Ca) und 3,6 mm Hg (Ca+Vit D) (p jeweils $< 0,0001$) in den jeweiligen Gruppen. Über die einjährige Behandlungsphase zeigte sich eine kontinuierliche Senkung des mittleren Blutdruckwertes in beiden Gruppen und nach Absetzen der Studienmedikation kam es zu einem raschen und hochsignifikanten Anstieg systolischer und diastolischer Blutdruckwerte. Die Werte waren dann wieder vergleichbar mit den Blutdruckwerten zu Studienbeginn. Subgruppenanalysen zeigten, daß Studienpatienten mit dem höchsten systolischen und diastolischen Ausgangsblutdruck einen durchschnittlichen Abfall um 20,8 bzw. 7,9 mm Hg (Ca) aufwiesen mit vergleichbarem Effekt in der Ca+Vit D-Gruppe. Patienten mit antihypertensiver Medikation zeigten, unabhängig vom Ausgangs-Blutdruck eine mittlere Blutdruckabsenkung von 10 bzw. 3,5 mm Hg systolisch bzw. diastolisch ($p < 0,0001$).

Schlußfolgerung: Wir kamen zu dem Schluß, daß bei älteren Menschen mit niedrigem Vitamin D-Spiegel eine Kalziumsupplementation über ein Jahr zu einer steten und nennenswerten Blutdrucksenkung führt. Die Zugabe von Vitamin D hat diesen Effekt nicht verstärkt. Das Ausmaß der Blutdrucksenkung bei hypertensiven Patienten war mit der Wirkung anderer Antihypertensiva, wie etwa Kalzium-Antagonisten oder ACE-Hemmern, zu vergleichen.

OR3

ENZYME IMMUNOASSAY FOR N-TERMINAL C-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE (NT-PROCNP)

S. Maitzen¹, G. Hawa¹, L. Ständker³,
M. Meyer³, W. Woloszczuk^{1,2}

¹Biomedica, Vienna, Austria, ²Ludwig Boltzmann Institut für experimentelle Endokrinologie, Vienna, Austria, ³IPF PharmaCeuticals, Hannover, Germany

ANP, BNP and CNP constitute the known members of a family of natriuretic peptides. ANP and BNP are synthesised by the atrium and ventricle; CNP is commonly considered an endothelial hormone with predominantly auto/paracrine function. The C-terminal parts of all three hormones are very similar and amino acids critical for the 3-D structure identical. The N-terminal portions of the prohormones of these peptides are differently conserved, with proCNP the least evolved. CNP is synthesized in vascular endothelium, the brain and bone. It acts as a vasorelaxant, but also as a neurotransmitter and stimulator of long bone growth. KO mice lacking CNP are dwarfish and die shortly after birth [1]. Thus CNP must be relevant for bone and/or cartilage physiology [2] and in fetal skeleton development [3].

In analogy to our analytical approach for the ANP and BNP system, we developed specific antisera against immunogenic epitopes of N-terminal proCNP. In competitive enzyme immunoassays we could show the presence in serum of immunoreactive peptides species. In hemofiltrates we identified at least 3 distinct peptides, containing the AA sequence 1–19, 30–50 and – in lower concentration – 51–79. We therefore developed a non-competitive sandwich type assay that measured all peptides containing the sequence 1–50 of proCNP. Human recombinant Nt-proCNP was used as calibrator. Sensitivity was < 1 pmol/l suitable for direct measurements in serum and plasma. Linearity of dilution for high samples was excellent.

Normal persons had median levels of 13 pmol/l. Somewhat higher levels were found in patients with cardiac disease, while in osteoporotic patients the median level were 32 % lower than in the reference group.

References:

1. Chusho H et al. Dwarfism and early death in mice lacking C-type natriuretic peptide. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 4016–21.

2. Yasoda A et al. C-type natriuretic peptide(CNP)-a novel stimulator of bone growth formed through endochondral ossification. Nippon Rinsho 2004; 62 (Suppl 2): 77–81.

3. Walther T, Stepan H. C -type natriuretic peptide in reproduction, pregnancy and fetal development. J Endocrinol 2004; 180: 17–22.

OR4

FGF23-SERUMKONZENTRATIONEN BEI HYPHOSPHATÄMIEN

K. Nawrot-Wawrzyniak, E. Zwettler,
F. Varga, K. Klaushofer

Ludwig Boltzmann-Institut für Osteologie im Hanusch-Krankenhaus der WGKK und im UKH Meidling der AUVA, 4. Med. Abt., Hanusch-Krankenhaus, Wien

Eine exakte Regulation der Kalzium- und Phosphatspiegel im Serum ist eine wesentliche Voraussetzung für eine einwandfreie Mineralisierung des Skeletts. Während die Regulation des Kalziums durch PTH lange bekannt und gut untersucht ist, ist die Regulation des Phosphatspiegels (Pi) noch weitgehend ungeklärt. Zwei Gene wurden mit gestörtem Pi-Metabolismus in Verbindung gebracht: bei der X-linked Hypophosphatämie (XLH) wurden Mutationen im PHEX-Gen festgestellt; bei der autosomal-dominanten hypophosphatämischen Rachitis (ADHR) wurden Mutationen im Gen des Fibroblast Growth Factor-23 (FGF23) nachgewiesen. Ein FGF23-produzierender Tumor ist auch die Ursache für die Tumor-assoziierte Osteomalazie (TIO). Beide Gene dürften für eine verringerte Rückresorption des Pi durch die Niere verantwortlich sein. Unklar ist, ob und wie die beiden Gene zusammenwirken. ADHR und XLH unterscheiden sich im wesentlichen durch den Erbgang und die Symptome treten bereits im jugendlichen Alter auf. Die TIO wird üblicherweise erst beim Erwachsenen diagnostiziert, meistens noch bevor ein Tumor lokalisiert werden kann [1].

Bei Patienten mit niederem Serumphosphat wurden die üblichen Laborparameter gemessen, zusätzlich ionisiertes Ca, PTH, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 und FGF23 mittels ELISA.

Die Patienten konnten aufgrund ihrer FGF23-Spiegel in drei Gruppen eingeteilt werden: in solche mit geringen, mit mittleren und hohen FGF23-Konzentrationen. Bei der Gruppe mit hohen FGF23-Spiegeln waren

TIO-Patienten und mit Verdachtsdiagnose ADHR. Bei den Patienten mit mittleren und niederen FGF23-Konzentrationen wird aufgrund der Familienanamnese eine XLH vermutet.

In der Folge soll mittels Sequenzanalysen ein Zusammenhang zwischen den FGF23-Konzentrationen und möglichen Mutationen untersucht werden.

Literatur:

1. Bielez B, Klaushofer K, Oberbauer R. Bone 2004; 35: 1229–39.

OR5

DER EFFEKT EINER 2-JÄHRIGEN WACHSTUMSHORMONTHERAPIE AUF KNOCHENDICHTE UND KÖRPERZUSAMMENSETZUNG BEI KINDERN MIT IDIOPATHISCHEM KLEINWUCHS UND WACHSTUMSHORMONMANGEL

W. Högl*, J. Briody, B. Moore, P. Wen Lu,
C. Cowell

*Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck; Institute of Endocrinology and Diabetes, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australien

Einleitung: Kinder mit idiopathischem Kleinwuchs (ISS) sind eine heterogene Gruppe, bei der keine hormonelle Ursache für das langsame Wachstum gefunden werden kann. Wenig ist bekannt über die Knochengesundheit dieser Kinder und den Effekt, den eine Therapie mit Wachstumshormon (GH) auf Knochen und Körperzusammensetzung hat. Eine direkte Rolle des kindlichen GH-Mangels (GHD) auf die Knochendichte wird kontroversiell diskutiert.

Methoden: Diese Studie untersucht die größenkorrigierte Ganzkörper-Knochenmasse (TB BMC), die Körperzusammensetzung und die volumetrische Knochendichte (vBMD, g/cm³) an Lendenwirbelsäule (LS) und Femurhals (FN) bei 77 Kindern (3–17 Jahre) mit ISS (n = 57) und GHD (n = 20). Über 2 Jahre wurden 55 mit GH behandelte Kinder (GHD = 13) gemessen, samt Knochenumsatz- und Wachstumsparametern.

Resultate: Bei Diagnose waren bei präpubertären ISS- und GHD-Kindern die z-scores

der größenkorrigierten TB BMC und der LSvBMD erhöht ($p \leq 0,002$) bzw. erniedrigt ($p < 0,03$); der FNvBMD z-score war nur bei GHD-Kindern vermindert. Das Knochen-Muskel-Verhältnis war nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen. Während der GH-Therapie nahmen Körpergröße (+1,58 [0,9] SDS) und Muskelmasse (+0,87 [0,63] SDS) bei präpubertären GHD-Kindern schneller zu als bei präpubertären ISS-Kindern (0,75 [0,27] SDS bzw. 0,17 [0,63] SDS). Die Fettmasse nahm bei GHD-Kindern ab (-5,94 [4,29] %), nicht aber bei ISS-Kindern. Die GH-induzierte Zunahme im Knochenumsatz war begleitet von einer Abnahme der TB BMC z-scores in allen Gruppen. Pubertäre Kinder nahmen in absoluten, aber nicht relativen Zahlen am meisten Gewicht, Muskelmasse, BMI, BMC und LSvBMD zu.

Schlussfolgerung: Kinder mit ISS und GHD sprechen unterschiedlich auf eine GH-Therapie in Bezug auf Wachstum, Körperzusammensetzung und Knochenparameter an. Trotz niedriger präpubertärer vBMD-Werte bei Diagnosestellung waren die größenkorrigierten LS/FN- und TB-Daten generell innerhalb der Norm und nahmen unter GH-Therapie weder bei ISS noch bei GHD zu. GH hatte einen starken Effekt auf Wachstumsfugen, Knochenneubildung, -masse und -umsatz und die Körperzusammensetzung, aber keinen Effekt auf die „wahre“ Knochendichte (vBMD).

OR6

VERMINDERUNG DER CATHEPSIN-K-SPIEGEL IM SERUM BEI ÄLTEREN FRAUEN UND MÄNNERN

P. Pietschmann^{1,2}, G. Hawa³, S. Kudlacek⁴, W. Woloszczuk^{3,5}, K. Kersch-Schindl⁶

¹Institut für Pathophysiologie, Zentrum für Physiologie und Pathophysiologie, Medizinische Universität Wien; ²Ludwig Boltzmann-Institut für Altersforschung, Wien; ³Bio-medica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Wien; ⁴Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien; ⁵Ludwig Boltzmann-Institut für Experimentelle Endokrinologie, Wien; ⁶Universitätsklinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Medizinische Universität Wien

Hintergrund: Cathepsin K ist eine Protease, die beim Abbau der organischen Knochenmatrix eine wichtige Rolle spielt. Da aus vielen Studien bekannt ist, daß die Knochen-

resorption mit dem Alter ansteigt, war es das Ziel unserer Studie, den Einfluß des Alters auf die Serumspiegel des Cathepsins K zu untersuchen.

Methodik: An unserer Studie nahmen 25 junge, prämenopausale Frauen, 25 junge Männer, 26 ältere Frauen (mittleres Alter: 85 ± 7 Jahre) und 25 ältere Männer (mittleres Alter: 83 ± 7 Jahre) teil. Die Cathepsin K-Spiegel im Serum wurden mittels eines Sandwich-Enzym-Immunoassays bestimmt.

Ergebnisse: Ältere Frauen und Männer wiesen gegenüber den jungen Probanden signifikant niedrigere Cathepsin K-Konzentrationen im Serum auf (Frauen: $3,7 \pm 0,4$ pg/ml vs. $10,8 \pm 2,3$ pg/ml, $p < 0,001$; Männer: $5,1 \pm 0,8$ pg/ml vs. $12,3 \pm 2,7$ pg/ml, $p < 0,01$). Bei beiden Geschlechtern fand sich eine statistisch signifikant negative Korrelation zwischen den Cathepsin K-Spiegeln und dem Alter. Bei den Männern bestand eine negative Korrelation zwischen den Cathepsin K-Spiegeln einerseits und den Osteoprotegerin- und den CTx-Spiegeln andererseits. Zwischen den Cathepsin-K-Konzentrationen und den Serumspiegeln der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase, des Osteocalcins und dem 25 Hydroxy-Vitamin D fanden wir keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

Schlussfolgerung: Obwohl die Knochenresorption mit zunehmendem Alter ansteigt, zeigen unsere Ergebnisse bei älteren verglichen zu jungen Frauen und Männern geringere Cathepsin K-Spiegel im Serum. Dies könnte darauf hindeuten, daß im fortgeschrittenen Alter die Funktion von Cathepsin K zumindest teilweise von einem anderen Enzym übernommen wird.

OR7

A NOVEL EXT1 SPLICE SITE MUTATION IN A KINDRED WITH HEREDITARY MULTIPLE EXOSTOSIS AND OSTEOPOROSIS

P. Kotanko¹, M. Lemos², P. Christie², B. Harding², T. Javor¹, C. Smith³, R. Eastell³, R. V. Thakker², F. Skrabal¹

¹KH Barmh. Brüder, Graz; ²Univ. Oxford, UK; ³Univ. Sheffield, UK

Background: Hereditary multiple exostosis (HME) is an autosomal dominant disorder characterized by the development of benign cartilage-capped tumors at the juxta-epiphyseal regions of long bones. HME is usually caused by mutations of EXT1 or EXT2.

Methods: We identified a three-generation Styrian kindred with HME and investigated family members (14 affected and 11 unaffected) for EXT1 and EXT2 mutations and for abnormalities of bone mineral density (BMD).

Results: HME-affected members were found to have a significantly lower femoral neck BMD when compared to non-affected members (Z-scores -2.98 vs. -1.30 ; $p = 0.011$) and in those under 30 years age, the lumbar spine BMD was also significantly lower (Z-scores -2.68 vs. -1.42 ; $p = 0.005$). DNA sequence analysis of EXT1 revealed a g→c transversion that altered the invariant ag dinucleotide of the intron 8 acceptor splice site. Use of RT-PCR analysis utilizing lymphoblastoid RNA showed that the mutation resulted in skipping of exon 9 with a premature termination at codon 599.

Conclusion: We have identified a novel acceptor splice site mutation of EXT1 that results in HME. Furthermore, the association of osteoporosis with HME indicates that EXT1 may have an additional role in bone biology, or that there may be another nearby gene that regulates BMD. Genome-wide linkage scans have provided evidence of linkage of BMD with 8q24, which is the location of EXT1. Genes located in 8q24 and representing candidates for having an etiological role in osteoporosis include Hyaluronic acid synthase 2, Syndecan 2, and Tumor necrosis factor receptor superfamily, member 11B (TNFRSF11B), the latter is known to be involved in the regulation of bone density in man.

OR8

GENETISCHE ASPEKTE DER OSTEOPOROSE

B. Obermayer-Pietsch

Medizinische Universitätsklinik, Klin. Abteilung Endokrinologie/Nuklearmedizin, Medizinische Universität Graz

Osteoporose ist charakterisiert durch eine Abnahme der Knochenmasse, -funktion und -architektur, die zu einer erhöhten Knochenfrakturgefährdung führt. Obwohl die Erkrankung multifaktoriell bedingt ist, wird offenbar u. a. die Knochendichte, als ein Meßparameter für das Osteoporoserisiko, aufgrund von Daten aus Familien- und Zwillingsstudien zu 60–80 % genetisch determiniert.

Nach ersten interessanten, teils kontroversen Ergebnissen aus Studien zu Kandidatengenen des Knochenstoffwechsels, wie dem Collagen-Typl-alpha1-Locus, dem Vitamin D-Rezeptor- und Östrogenrezeptor-Gen sind nun Untersuchungen mit großen Probandenzahlen im Gange, wie die GENOMOS-Studie mit über 20.000 Proben aus mehreren EU-Staaten, u. a. aus Graz als einzigem deutschsprachigem Teilnehmer, die die komplexen Zusammenhänge der genetischen Determinanten in statistisch gesichertem Maßstab klären können.

Wichtige Determinanten sind in diesem Zusammenhang Gen-Gen-Interaktionen und Gen-Umwelt-Interaktionen. Als Modell kann hier die genetische Disposition zur primären Laktoseintoleranz dienen, die als autosomal rezessive Stoffwechselveränderung über die vorhandene bzw. abgeschaltete Laktase-Aktivität im Dünndarm sowohl die oral eingenommene Kalzium-Menge (über Neigung zu/Abneigung von Milchprodukten) als auch möglicherweise die intestinale Kalzium-Resorption und damit Knochendichte und Osteoporoserisiko regeln kann. Die Disposition zu Laktoseintoleranz kann mit einer molekulargenetischen Screening-Methode rasch und effizient bestimmt werden.

Neuere Linkage-Analysen und Techniken wie Mikrosatelliten-Mapping können eine weitere Information der genetischen Epidemiologie und Pathophysiologie von metabolischen Knochenerkrankungen liefern, wie u. a. das Beispiel des Lipoprotein-Rezeptor-5/wnt-Pathways gezeigt hat. Mit dem vertieften Wissen um genetische Determinanten des Knochenstoffwechsels sind populationsspezifische genetische Risikoprofile für Osteoporose denkbar, die auch Umweltfaktoren und ihre Interaktion mit den genetischen Gegebenheiten einschließen. Mit den neuen Möglichkeiten genetischer Daten sollten daher sowohl die Diagnostik als auch neue, besser angepasste Präventions- und Therapiestrategien bei Osteoporose möglich sein.

OR9

OSTEOPOROSE BEI RHEUMATISCHEN ERKRANKUNGEN

L. Erlacher

Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie, Osteologie und Akutgeriatrie, EKH Klagenfurt

Die primäre Osteoporose ist eine der wichtigsten Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl entzündlicher (chronische Polyarthrit, Psoriasisarthritis, Spondylarthropathie) als auch nichtentzündlicher rheumatischer Erkrankungen (Fibromyalgie) und Autoimmunerkrankungen (Systemischer Lupus erythematoses), die mit dem gehäufteten Auftreten von Osteoporose vergesellschaftet sind.

Mögliche Ursachen sind lokal und systemisch wirksame Entzündungsmediatoren, Einschränkung der Beweglichkeit, der Effekt von entzündungshemmenden Therapien, hier vor allem von Kortikosteroiden, und eine gehäufte Sturzneigung. Bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen und erhöhtem Osteoporoserisiko sollte unabhängig vom Alter eine Knochendichtemessung mittels DEXA durchgeführt werden.

Die Maßnahmen der primären bzw. sekundären Prävention beinhalten je nach Knochendichtewert die Gabe von Kalzium und Vitamin D mit und ohne Bisphosphonattherapie. Rezente Untersuchungen mit sogenannten Biologicals deuten darauf hin, daß neben einem raschen Rückgang der entzündlich-rheumatischen Veränderungen auch ein Behandlungseffekt betreffend der Osteoporose erzielt werden kann. Für die Zukunft ist vom Einsatz innovativer Therapieoptionen auszugehen, die derzeit sowohl in der Behandlung von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen als auch von Osteoporose klinisch untersucht werden und somit den Zusammenhang rheumatischer Erkrankungen und Osteoporose auch in der Therapie belegen.

OR10

STURZMECHANISMEN UND STURZPRÄVENTION BEIM ÄLTEREN PATIENTEN

A. Palasser, W. Schindlegger, G. Pinter, H. Wielschnig

Haus der Geriatrie, LKH Klagenfurt, Österreich

Stürze sind bei älteren Menschen ernst zu nehmen. Dabei ist nicht der Sturz als Symptom, sondern die daraus resultierende Verletzung (Fraktur) und der Funktionsverlust prognostisch bedeutend. Die 6-Monats-Mortalität nach Hüftfraktur bei > 65-jährigen beträgt etwa 11 %. In einer prospektiven Untersuchung konnten vor der Fraktur noch 75 % der Patienten unabhängig und

ohne Hilfsmittel gehen, 6 Monate danach waren nur mehr 15 % dazu in der Lage. Das Risiko eines Sturzes nimmt mit der Zahl der Risikofaktoren dramatisch zu. Anhand dieser Faktoren werden der Häufigkeit nach die dazugehörigen Mechanismen kurz besprochen. Diese sind zu einem Drittel funktioneller Natur (vor allem Muskelschwäche, Gang-Balancestörungen, kognitive und visuelle Defizite) und unterliegen teilweise altersspezifischen Veränderungen. Dazu kommen noch organische Erkrankungen, wie zum Beispiel das Parkinsonsyndrom, eine pathologische Orthostasereaktion, die Aortenstenose, multiple Arthrosen, Schmerzsyndrome, Myopathien, Neuropathien und Medikamentennebenwirkungen. Diese werden als endogene Ursachen zusammengefaßt. Einen weiteren wesentlichen Risikofaktor für Stürze stellt auch das exogene Umfeld dar. Eine Unterscheidung „zu Hause gestürzt“ – „im Krankenhaus oder im Pflegeheim gestürzt“ zeigt unterschiedliche exogene Risikokategorien, mit der Möglichkeit einer differenzierten Beurteilung und Qualitätsverbesserung des Umfeldes.

Der klinische Nutzen dieser Klassifizierungsschemata ist allerdings gering, da etwa 90 % der Stürze multifaktorielle Ursachen haben. Durch ein Assessment-Verfahren können Schwerpunkte in der Therapie und Sekundärprävention herausgearbeitet werden. Die Frage der primären Prävention und warum manche ältere Menschen nicht stürzen und welche Faktoren ausschlaggebend sind, um die Gesundheit im Alter zu schützen, ist für uns heute zu klären.

Ein salutogenetisches Konzept nach Antonovsky wäre hier ein Weg. Der geriatrisch tätige Arzt ist also auch gefordert, salutogenetische, nicht in seinem Metier liegende Aktivitäten zu setzen, um den jetzt 40-jährigen Menschen die Erkenntnisse „des Alters“ in die Hand zu geben, um ihr Sturzschicksal im Alter zu beeinflussen.

P1

KRITISCHE BETRACHTUNGEN ZUR ANWENDUNG VON PLÄTTCHENREICHEM PLASMA IN DER ORALEN CHIRURGIE

R. Gruber, G. Fürst, B. Kandler, S. Tangl, G. Watzek

Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde GmbH, Klinische Abteilung für Orale Chirurgie

Um die Konsolidierung von Knochentransplantaten im Kieferbereich zu beschleunigen, wird die Zugabe von plättchenreichem Plasma (PRP) propagiert. Durch eine Konzentrierung der Thrombozyten im Defektareal auf das Fünffache soll die lokale Freisetzung von Wachstumsfaktoren erhöht und somit die Knochenregeneration beschleunigt werden. In vitro-Untersuchungen konnten zeigen, daß aktivierte Thrombozyten die Migration und Proliferation von osteogenen Zellen stimulieren und die Entstehung von osteoklastären Zellen induzieren. Weiters konnte das angiogenetische Potential von Thrombozyten durch in vitro-Modelle dargestellt werden. Tierexperimentelle und klinische Studien führten hingegen zu keinem einheitlichen Bild bezüglich der Wirkung von PRP auf die Knochenregeneration. Im Minischwein konnte zwar die Einheilung von dentalen Implantaten in Extraktionsalveolen durch die Zugabe von PRP gesteigert werden, die Knochenneubildung in der augmentierten Kieferhöhle blieb jedoch im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe unverändert. In klinischen Studien an der augmentierten Kieferhöhle und nach Tumorresektion im Kieferbereich konnte eine Steigerung der Knochenneubildung durch Beimengung von PRP zum Transplantat nachgewiesen werden.

Eine Rechtfertigung der breiten Anwendung von PRP ist derzeit aufgrund des Mangels an gesicherten Daten aus kontrollierten Studien nicht gegeben. Es ist zu differenzieren, bei welcher Gruppe von Patienten und bei welchen chirurgischen Indikationen ein therapeutischer Rahmen für die klinische Anwendung von PRP besteht.

P2

PRIMÄRE ADULTE LAKTOSEINTOLERANZ UND DEPRESSIONSCORE

S. Reitter, M. Gugatschka, W. Plank, A. Fahrleitner-Pammer, H. Dobnig, G. Leb, D. Walter, B. Obermayer-Pietsch

Klin. Abt. Endokrinologie/Nuklearmedizin, Medizinische Universitätsklinik, Medizinische Universität Graz

Einleitung: Laktoseintoleranz ist eine Stoffwechseleränderung, bei der durch einen Mangel am wandständigen Enzym Laktase im Darm keine Spaltung des Disaccharids Laktose erfolgen kann. Bei der daraus resultierenden Kohlenhydratmalabsorption treten häufig intestinale Symptome von Meteorismus bis zu Durchfall auf. Zusätzlich kann es aber nach einigen Literaturangaben [Ledochowski et al., 1998] auch zu einer Resorption von Gär gasen, u. a. biogenen Aminen und anderen aktiven Metaboliten kommen. Eine Beeinflussung u. a. der zentralen Serotonin-Regulation und eine Depressions-Förderung ist damit möglich. Durch die Genotypisierung der primär adulten Laktoseintoleranz durch einen -13910 T/C, LCT-Polymorphismus kann die genetische Anlage für einen solchen Laktasemangel nachgewiesen werden. Wir untersuchten, ob Personen mit und ohne Laktoseintoleranz unterschiedliche stark depressionsgefährdet sind.

Material und Methoden: In einer funktionellen Analyse aus einem bereits LCT-genotypisierten Kollektiv (Genotypen TT, und CC, letzterer für laktoseintolerant) wurden postmenopausale Frauen im Alter von 65 ± 9 Jahren ausgewählt und hinsichtlich ihrer medizinischen Anamnese, Ernährungsgewohnheiten, Risikofaktoren, Knochenfrakturen, Knochendichte an Wirbelsäule und Schenkelhals (Hologic 4500 plus) und biochemischer Marker des Knochenstoffwechsels untersucht. Der Beck'sche Depressions-Score (BDI) wurde zur Beurteilung der Stimmungslage herangezogen. Ein konventioneller H2-Atemtest sowie ein oraler Laktosetoleranztest sollten die genaueren Zusammenhänge zwischen dem LCT-Polymorphismus und einer klinischen Depression klären.

Ergebnisse: Ausgewertet wurden 73 Frauen, wobei die Score-Werte weder bei laktoseintoleranten, noch bei laktoseintoleranten

Probandinnen auf klinisch relevante depressive Symptome hinwiesen. Limitationen der Studie waren die Schwierigkeiten, die die Probandinnen mit der Umsetzung emotionaler Probleme in die konkrete Testsituation und den Fragebogen hatten. Trotzdem wurden 6 Patientinnen mit einem Depressions-Score von über 17 erhoben, was auf eine durchaus gegebene Problematik hindeutet. Sowohl H2-Atemtest als auch der Laktosetoleranztest korrelierten hochsignifikant mit den Ergebnissen des LCT-Polymorphismus.

Schlußfolgerung: Postmenopausale Probandinnen mit und ohne primäre adulte Laktoseintoleranz hatten bei einer Erhebung mit dem Beck'schen Depressionsscore keine Unterschiede in der Neigung zu Depressivität. Die häufig zu beobachtende Symptomatik eines Colon irritabile könnte jedoch durch eine gleichzeitige Laktose- und Fruktosetoleranz verstärkt werden. Unklare Abdominalbeschwerden sollten auch bei einer psychiatrischen Evaluation auf eine Kohlenhydratmalabsorption hin untersucht werden. Als Screeningtest ist dazu u. a. der LCT-(T/C-13910) Polymorphismus zum Nachweis einer primär adulten Laktoseintoleranz ideal geeignet.

P3

GENTEST BEI PRIMÄRER LAKTOSEINTOLERANZ (LI) – EINE ALTERNATIVE ZU FUNKTIONELLEN TESTS IN DER OSTEOPOROSEDIAGNOSTIK?

W. Plank, S. Reitter, M. Gugatschka, A. Fahrleitner-Pammer, G. Leb, H. Dobnig, B. M. Obermayer-Pietsch

Klin. Abt. Endokrinologie/Nuklearmedizin, Med. Universität Graz

Einleitung: Die Abklärung der primär adulten LI erfolgte in der klinischen Routine bisher ausschließlich mittels H2-Atemtest und Laktosetoleranztest. Der von der Arbeitsgruppe Obermayer-Pietsch entwickelte und 2004 vorgestellte Gentest stellt eine einfache, schnell durchzuführende Alternative dar [Obermayer-Pietsch et al., 2004]. In der genannten Studie wurde anhand eines Kollektivs von 258 postmenopausalen Frauen ein kausaler Zusammenhang zwischen dem LCT-Polymorphismus und Parametern des Skelettstatus, sowie der Kalziumaufnahme gezeigt. LCT-CC-Individuen (Laktoseintolerante) wiesen signifikant er-

niedrige Knochendichten und eine verminderte alimentäre Kalziumaufnahme auf. Dies unterstreicht die Bedeutung einer frühzeitigen und zuverlässigen Diagnose einer LI. Ziel der vorliegenden Studie war es, die mögliche Rolle des Gentests bei der Abklärung einer primären Laktoseintoleranz in der Praxis zu zeigen. Darüber hinaus wurde auf mögliche diagnostische Verwertbarkeit der subjektiven Milchverträglichkeit Augenmerk gelegt.

Material und Methoden: Von 258 Probandinnen der oben zitierten Studie wurden 73 anhand ihres LCT-Polymorphismus stratifiziert (LCT-CC: 32, LCT-TT: 41) und zu einer Kontrolluntersuchung eingeladen. Die klinische Untersuchung umfasste Messungen von Körpergewicht und -größe sowie die Durchführung eines H₂-Atemtests und eines Laktosetoleranztests (Blutglukosebestimmung) nach Belastung mit 50 g Laktose. Weiters wurden von den Probandinnen Fragebögen zu Ernährungsgewohnheiten hinsichtlich der alimentären Kalziumaufnahme und in bezug auf die subjektive Milchverträglichkeit ausgefüllt.

Ergebnisse: 30 von 32 Probandinnen mit dem LCT-Genotyp CC zeigten bei den klinischen Tests Symptome einer LI. Umgekehrt fiel die Untersuchung auf LI bei 40 von 41 Trägerinnen des LCT-Polymorphismus TT erwartungsgemäß negativ aus. Das bedeutet, daß in 94 % der Fälle von genetisch bestimmter Milchezuckerunverträglichkeit die funktionellen Tests positiv ausfielen. Der Zusammenhang zwischen angegebener subjektiver und tatsächlicher Milchverträglichkeit zeigte eine statistische Korrelation von < 0,5 und ist somit für diagnostische Zwecke zu wenig aussagekräftig.

Diskussion: Unsere Ergebnisse zeigen, daß Gentest und klinische Untersuchung in einem ausreichend hohen Teil der Fälle (94 %) kongruente Ergebnisse liefern. Der Gentest verbindet den Vorteil einer schnellen und praktisch nicht fehleranfälligen Erstdiagnose bei Verdacht auf primäre LI mit einem wesentlich geringeren Aufwand für Patient und Arzt, besonders wertvoll daher auch in der Osteoporosediagnostik. Nichtsdestoweniger bleibt der Stellenwert der funktionellen Tests aufrecht, da sie ergänzend zum Gentest eine Aussage über eine individuelle Intoleranzsymptomatik zulassen.

P4

ANTHROPOMETRISCHE UNTERSCHIEDE, SUBJEKTIVE UND GENETISCH DETERMINIERTE LAKTOSEINTOLERANZ BEI ERWACHSENEN MÄNNERN

M. Gugatschka¹, A. Fahrleitner-Pammer¹, H. Dobnig¹, S. Kudlacek², P. Pietschmann³, G. Lebl¹, W. Gössler⁴, B. Obermayer-Pietsch¹

¹Klin. Abt. Endokrinologie/Nuklearmedizin Graz und ²Med. Abt., KH d. Barmherzigen Brüder, Wien, für die Austrian Study Group on Normative Values of Bone Metabolism;

³Inst. f. Pathophysiologie, Universität Wien; ⁴Institut für Analytische Chemie, KFU Graz

Einleitung: Laktose ist der wichtigste Zucker der Milch und ein weitverbreiteter Zusatz zu Lebensmitteln und Medikamenten. Eine polymorphe DNA-Veränderung nahe dem Laktase-Phlorizin-Hydrolase-Gen (-13910 T/C, LCT- Polymorphismus) führt bei postmenopausalen Frauen zu Laktosemalabsorption und signifikanten Veränderungen von Knochendichte und -frakturen, wie wir kürzlich nachweisen konnten [Obermayer-Pietsch et al. J Bone Miner Res 2004; 19]. Inwieweit diese genetische Disposition zu Laktoseintoleranz bei Männern manifest wird und Auswirkungen auf klinische Symptome und Knochendichte hat, war Ziel der vorliegenden Studie.

Material und Methoden: In einer populationsbasierten prospektiven Studie wurden 228 Männer im Alter von 56 ± 12 Jahren hinsichtlich ihrer medizinischen Anamnese, Ernährungsgewohnheiten, Risikofaktoren, Knochenfrakturen, Knochendichte an Wirbelsäule und Schenkelhals (Hologic 4500 plus) und biochemischer Marker des Knochenstoffwechsels untersucht. Eine LCT-Genotypisierung (Genotypen TT, TC und CC (letzterer für laktoseintolerant)) wurde mittels allelspezifischer PCR durchgeführt. Zur Abschätzung der laktosefreien enteralen Kalziumabsorption wurde ein Strontiumabsorptionstest an nach LCT-Polymorphismus stratifizierten Personen durchgeführt. Ein konventioneller H₂-Atemtest sowie ein oraler Laktosetoleranztest sollten die genaueren Zusammenhänge zwischen dem LCT-Polymorphismus und einer klinischen Laktoseintoleranz klären.

Ergebnisse: Die Frequenz der LCT-Genotypen war TT 26 %, TC 50 % und CC 24 % unauffällig. Zahlreiche Probanden zeigten eine subjektive Abneigung gegen Milch und Milchprodukte auch in Unkenntnis

einer zugrundeliegenden Laktoseintoleranz. Die Genotypgruppen wurden mittels ANOVA und Chi²-Test hinsichtlich ihrer Knochendichtewerte, Frakturen und Osteoporose-Risikofaktoren verglichen. Die Gesamtkalziumzufuhr von Individuen, die angaben, Milch nicht zu vertragen, war um 18 % pro Woche erniedrigt, zusätzlich waren diese um 3,6 cm kleiner, bzw. 4,2 kg leichter, als Individuen der Kontrollgruppe. Hinsichtlich enteraler Strontiumaufnahme bestand kein Unterschied zwischen den LCT-Gruppen. Sowohl H₂-Atemtest, als auch der Laktosetoleranztest korrelierten hochsignifikant mit den Ergebnissen des LCT-Polymorphismus.

Schlußfolgerung: Der LCT(T/C-13910) Polymorphismus des Laktose-Phlorizin-Hydrolase-Gens ist mit einer individuellen Abneigung gegen Milch, reduzierter Kalziumzufuhr über Milch und Milchprodukte und verminderter Knochendichte assoziiert und stellt einen wichtigen genetischen Risikofaktor der Osteoporose dar. Im Kontext mit genetischen und umweltbedingten Faktoren ist die LCT-Genotypisierung für die Einschätzung eines Osteoporose-Risikos und mit hoher Spezifität und Sensitivität für die Diagnose einer primären adulten Laktoseintoleranz einzusetzen. Des weiteren besteht ein erhöhter Aufklärungsbedarf in der Bevölkerung bezüglich der Verträglichkeit von Milchprodukten, um das unnötige Defizit der Gesamtkalziumkonzentration aufzufüllen.

P5

DIE KNOCHENDICHTEVERTEILUNG IM KIEFERKÖPFCHEN – EINE CT-UNTERSUCHUNG ZUR BEURTEILUNG DER OSTEOPOROSE

G. Mühlberger¹, M. Svejda², C. Lottersberger³, R. Putz⁴, M. Rasse¹, V. Kuhn⁵

¹Klin. Abt. f. Mund-, Kiefer- u. Gesichtschirurgie, Univ.-klinik f. Zahn-, Mund- u. Kieferheilkunde, Med. Universität Innsbruck,

²Abt. f. Kieferorthopädie, Klinik f. Zahn-, Mund- u. Kieferheilkunde, Med. Universität Wien, ³Klin. Abt. f. Radiodiagnostik I, Univ.-Klinik f. Radiodiagnostik, Med. Universität Innsbruck, ⁴Anatomische Anstalt, Ludwig-Maximilians-Universität München, ⁵Klinik f. Unfallchirurgie und Sporttraumatologie, Med. Universität Innsbruck

Einleitung: Die abnehmende Bezahnung im Alter führt zu einer veränderten Belastung

der Kiefergelenke. Aus einer dauerhaften Minderbelastung kann sich im allgemeinen eine Osteoporose entwickeln. In vorliegender Studie soll daher das Ausmaß der Adaptation der Knochendichte und ihre Verteilung im Kieferköpfchen untersucht werden.

Methoden: Es wurden 21 paarige Kieferköpfchen von 11 bezahnten und 10 unbezahnten Individuen aus dem anatomischen Präparierkurs in einem Multislice-CT mit maximaler Auflösung geschichtet und in den drei Hauptebenen rekonstruiert. Die Knochendichte und ihre Verteilung wurde mit Hilfe einer speziellen Software (Geanie 2.1, Bonalyse, SF) bestimmt.

Resultate: Im zentralen Bereich des Condylus findet sich eine höhere trabekuläre Knochendichte als im medialen und lateralen Bereich. Interindividuell ergeben sich beim Vergleich des rechten und linken Kieferköpfchens signifikante Unterschiede zwischen bezahnten ($r = 0,54$) und unbezahnten ($r = 0,92$) Individuen. Darüberhinaus fanden sich schwere arthrotische Veränderungen an sechs der 42 Präparate. Diese gingen mit deutlich veränderter Dichteverteilung im Vergleich zum übrigen Präparategut einher.

Schlußfolgerung: Die Verteilung der Knochendichte im Condylus spiegelt die Belastung seiner Teilbereiche wider. Es findet sich eine unterschiedlich hohe Dichteverteilung innerhalb des Condylus, die auf eine höhere Belastung im zentralen Bereich als in den peripheren Zonen hinweist. Die interindividuellen Unterschiede der rechten und linken Seite bei bezahnten Individuen zeigt eine Adaptation der Knochendichte entsprechend der bevorzugten Kauseite. Somit kann also durch eine dauerhafte Belastung über die natürliche Bezahnung einem Abbau der Knochenstruktur vorgebeugt werden.

P6

POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS ARE COMPLIANT AND SATISFIED WITH DAILY RALOXIFENE TREATMENT: RESULTS FROM A SIX-MONTH AUSTRIAN OBSERVATIONAL STUDY

A. Fahrleitner-Pammer, E. Maier*, T. Eichhorn*, A. Graebe*

Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, Graz, Austria, *Eli Lilly Austria GmbH, Vienna

Aims: In this study our objective was to assess the treatment compliance and satisfaction of postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene 60 mg/d for six months.

Methods: 2846 postmenopausal women diagnosed with osteoporosis (t-score < 2.5 SD below the young adult mean or at least 1 vertebral fracture), were treated with raloxifene and monitored for a period of 6 months. Overall patient health and reasons for switching from another osteoporosis treatment were evaluated at baseline. Patient compliance and satisfaction with treatment (assessed by physicians) and adverse events were evaluated at 6 to 8 weeks and 6 months. Following 6 months of treatment, each study participant completed an overall treatment satisfaction questionnaire.

Results: The mean age of the women enrolled in the study was 68 years ($SD \pm 9.04$), and 70 % of the women were 55 to 75 years of age. Fifty percent of the patients ($n = 1423$) had not received treatment for osteoporosis prior to the start of the study, and the second

half of the study population was switched from another osteoporosis therapy to raloxifene due to intolerability (73 %) or dissatisfaction with efficacy (26 %). After 6 months of raloxifene treatment, physicians rated raloxifene tolerability to be "very good" or "good" in 92% of patients. During the 6 month observation period, 25 adverse events and 3 serious adverse events were reported. Only 4 adverse events were related to raloxifene treatment and none were serious. 75 % of the patients were compliant with daily raloxifene treatment, 17 % took raloxifene almost every day and 2 % forgot to take raloxifene more frequently. Compliance information could not be obtained for 3 % of the patients. Drug discontinuation was seen in 3 % of the patients due to various reasons. After 6 months, 90 % of the physicians evaluated patient satisfaction with raloxifene treatment as "very satisfied" or "satisfied". Patient self-assessment revealed a treatment satisfaction of 73 %.

Conclusions: This Austrian observational study confirms that raloxifene treatment is well tolerated, resulting in high treatment compliance and overall patient satisfaction.

P7

EFFECTS OF THE ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA ANTIBODY INFliximab ON MARKERS OF BONE TURNOVER IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Th. Mueller, J. Hermann, A. Fahrleitner, B. Yazdani-Biuki, H. P. Dimai

Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria

Objective: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease leading progressively to osteoporosis and bone destruction. The neutralizing anti-tumor

necrosis factor-alpha antibody infliximab has been shown to completely abrogate the progression of bone erosions in RA patients. We sought to investigate the hypothesis that infliximab might also be sufficient to inhibit bone turnover, thus preventing development of osteoporosis.

Methods: 12 Patients (7 females and 5 males; mean age 55 ± 11 yrs; disease duration 11 ± 6 yrs) with RA according to the revised ACR-criteria, not responding to treatment with methotrexate, were included in the study after given informed consent. Blood was drawn two and one days before, and one and fourteen days after a single infusion of 10 mg/kg of infliximab. Sera were frozen at -70°C until assay. To evaluate the effect of infliximab on bone turnover we determined markers of bone formation (osteocalcin-OC) and resorption (crosslaps). In addition, we determined serum levels of intact parathyroid hormone (iPTH), interleukin-6 (IL-6) and electrolytes. RA-disease activity was evaluated using the disease activity score (DAS) when serum samples were taken.

Results: In our study the DAS significantly decreased 24 hours after a single infusion of infliximab and continued to fall further fourteen days after treatment. This clinical improvement correlated significantly with a reduction of serum IL-6 levels ($p \leq 0.001$). In addition and more interesting, infliximab dramatically diminished serum crosslap-levels already 24 hours after infusion and remained significantly lowered throughout the following fourteen days. Other markers of bone turnover investigated such as OC, iPTH and total serum-calcium (tot Ca^{2+}) remained unchanged throughout the study period (Table 1).

Conclusion: In our study Infliximab treatment of RA patients ameliorated disease activity as already demonstrated in prior studies. It also significantly reduced a biochemical marker of bone resorption in our patients. Therefore, Infliximab is not only able to control disease activity and radiological progression of RA, but it may also

be sufficient to prevent RA-induced osteoporosis.

P8

ANOTHER HORMONAL UPSTREAM FACTOR IN THE OPG/RANK-L SYSTEM? EFFECTS OF THE HUMAN THYROID STIMULATING HORMONE (TSH) ON BONE METABOLISM

C. J. Piswanger-Soelkner, A. Fahrleitner, S. Ramschak-Schwarzer, H. Wenisch, M. Gugatschka, B. Obermayer-Pietsch, G. Leeb, H. P. Dimai

University Hospital Graz, Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Nuclear Medicine

Introduction: In vitro evidence indicates that the human thyroid stimulating hormone (TSH, thyrotropin) may be involved in regulation of bone metabolism. However, the clinical significance of this observation has not yet been investigated. Recently, a highly purified recombinant human TSH alpha (THYROGEN) has been registered for diagnostic purpose in patients with well-differentiated thyroid cancer. These patients usually are thyroidectomized, and in addition, they are on TSH suppressive thyroid hormone therapy, in order to avoid endogenous TSH production. The administration of THYROGEN allows to look at the effects of TSH during follow up for recurrent cancer, without changes in the serum levels of free thyroid hormones (triiodothyronin, thyroxin). We therefore sought to investigate the effects of THYROGEN on markers of bone metabolism and the osteoprotegerin (OPG)/receptor activator of NF- κ B ligand (RANK-L) system.

Methods: We investigated 25 patients who underwent total thyroidectomy because of well-differentiated thyroid cancer. All patients received suppressive thyroid hormone therapy. Thyrogen was administered at a dosage of 0.9 mg IM daily on two consecutive days. Blood samples were drawn right before the first injection, 120 minutes thereafter, and 24hrs (i.e. right before the second injection), 48 hrs, and 72 hrs after the 1st injection. All patients continued receiving their usual dosage of thyroid hormone.

Results: TSH (microU/mL): 0.14 ± 0.07 ; 100.8 ± 10.8 ($p < 0.0001$); 141.9 ± 6.7 ($p < 0.0001$); 141.8 ± 7.4 ($p < 0.0001$); 58.6

Table 1: Mueller Th et al.

	visit -2	visit -1	visit +1	visit +2
DAS	6.5 ± 0.3	6.5 ± 0.3	$5.7 \pm 0.4^*$	$4.9 \pm 0.4^*$
IL-6 (pg/ml)	27.2 ± 8.6	75.4 ± 29.1	17.6 ± 13.0	$11.5 \pm 5.6^{**}$
Crosslaps (pg/ml)	305 ± 43	299 ± 40	$164 \pm 19^+$	$138 \pm 42^+$
OC (ng/ml)	16.9 ± 2.7	19.1 ± 2.7	18.4 ± 2.6	19.6 ± 3.4
iPTH (pg/ml)	48.5 ± 5.7	38.4 ± 7.2	36.0 ± 5.7	52.6 ± 10.8
tot Ca^{2+} (mmol/l)	2.3 ± 0.03	2.3 ± 0.02	2.3 ± 0.03	2.3 ± 0.02

Values: Mean $\pm$ SEM; * $p \leq 0.05$ vs. visit -2 and visit -1; ** $p \leq 0.05$ vs. visit -1; + $p \leq 0.01$ vs. visit -2 and visit -1

± 7.9 ($p < 0.0001$); Interleukin-6 (pg/mL): 1.95 ± 0.36 ; 2.54 ± 0.47 ($p < 0.01$); 2.28 ± 0.42 ; 2.05 ± 0.39 ; 1.98 ± 0.43 ; Osteocalcin (ng/mL): 21.8 ± 2.6 ; 21.1 ± 2.6 ; 22.9 ± 2.6 ($p < 0.05$); 23.1 ± 2.4 ($p < 0.01$); 21.3 ± 1.7 ; CrossLaps (pmol/L): 3593 ± 676 ; 3609 ± 710 ; 4514 ± 673 ($p < 0.05$); 4465 ± 716 ($p < 0.001$); 3709 ± 541 ; RANKL(pmol/L):

1.65 ± 0.61 ; 1.78 ± 0.70 ; 1.64 ± 0.61 ; 1.76 ± 0.66 ; 1.54 ± 0.71 . OPG(ng/ml): 4.33 ± 0.33 ; 4.06 ± 0.32 ($p < 0.05$); 3.86 ± 0.33 ($p < 0.005$); 3.7 ± 0.32 ($p < 0.0001$); 3.72 ± 0.32 ($p < 0.0001$).

Conclusion: These data indicate that the (recombinant human) thyroid stimulating

hormone is affecting bone metabolism in terms of increasing bone turnover. This effect may involve the OPG/RANK-L system which has been shown to determine the pool size of active osteoclasts. Our findings also may explain accelerated bone loss in hyperthyroidism associated with elevated serum TSH-receptor antibodies (e. g. Graves' disease).

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)