

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

**Vitamin D-Status und chronische Erkrankungen:
Fakten und Fiktionen**

M. Peterlik

**Möglichkeiten zur Verbesserung des Vitamin D-
Status der Bevölkerung**

J. Brown, M. Amling, F. Barvencik

**Das Knochenmaterial:
Ein Nano-Komposit aus Mineral und Kollagen**

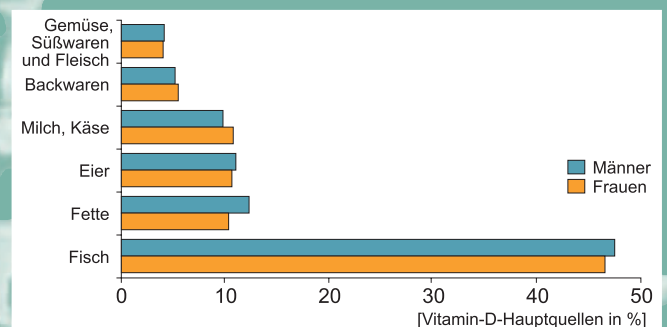
N. Fratzl-Zelman, B. M. Misof, P. Roschger

**Biomechanik und Verzahnung bei Wirbelkörper-
frakturen: Wo stehen wir heute?
Ein aktueller Literaturvergleich**

P. Drees

RUBRIKEN

Mitteilungen der Gesellschaften
News-Screen
Kongressberichte
Pharma-News



Hauptquellen für Vitamin D für Männer und Frauen in Deutschland

Indexed in EMBASE/Scopus/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, Preis: EUR 10,-



Kommt einfach gut an!

... am Knochen.
... bei Ihrer Patientin.
... in Ihrer Praxis.

*1x im Quartal!
Hochwirksam!*



Bei postmenopausaler Osteoporose

Fachkurzinformation:

Bonviva® 3 mg Injektionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Fertigspritze mit 3 ml Lösung enthält 3 mg Ibandronsäure (entsprechend 3,375 mg Mononatriumibandronat 1 H₂O). Die Konzentration an Ibandronsäure in der Injektionslösung beträgt 1 mg pro ml. Anwendungsgebiete: Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 "Pharmakodynamische Eigenschaften"). Eine Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen wurde gezeigt, eine Wirksamkeit hinsichtlich Oberschenkelhalsfrakturen ist nicht ermittelt worden. Gegenanzeigen: - Hypokalzämie (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung"). - Überempfindlichkeit gegen Ibandronsäure oder einen der sonstigen Bestandteile. Liste der sonstigen Bestandteile: Natriumchlorid, Eisessig, Natriumacetat 3 H₂O, Wasser für Injektionszwecke. Inhaber der Zulassung: Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Vereinigtes Königreich. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate, ATC-Code: M05B A06. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Inhalt

Editorial H. Resch	97
Vitamin D-Status und chronische Erkrankungen: Fakten und Fiktionen M. Peterlik	98
Möglichkeiten zur Verbesserung des Vitamin D-Status der Bevölkerung J. Brown, M. Amling, F. Barvencik	104
Das Knochenmaterial: Ein Nano-Komposit aus Mineral und Kollagen N. Fratzl-Zelman, B. M. Misof, P. Roschger	110
Biomechanik und Verzahnung bei Wirbelkörperfrakturen: Wo stehen wir heute? Ein aktueller Literaturvergleich P. Drees	118
RUBRIKEN	
Mitteilungen der Gesellschaften	122
News-Screen	
Orthopädie – E. Pieler-Bruha	125
Osteologie – P. Mikosch	127
Rheumatologie – C. Dejaco, C. Duftner	129
Kongressberichte	132, 134
Pharma-News	136
Impressum	138

Titelbild: Hauptquellen für Vitamin D für Männer und Frauen in Deutschland [18] (Eigene Darstellung von Daten aus der Nationalen Verzehrsstudie II). Daten addieren sich nicht auf 100 % auf, da in der Studie lediglich die Hauptquellen angegeben sind, Abb. 1 aus Brown J., Amling M., Barvencik F.: Möglichkeiten zur Verbesserung des Vitamin D-Status der Bevölkerung, S. 105

Herausgeber: H. Resch, Wien

Schriftleitung (Subject Editors):

Orthopädie

M. Friedrich, Wien
K. Knahr, Wien

Osteologie

P. Bernecker, Wien
H. P. Dimai, Graz
H. Dobnig, Graz
P. Pietschmann, Wien
E. Preisinger, Wien

Rheumatologie

M. Herold, Innsbruck

Wissenschaftlicher Beirat:

M. Aringer, Dresden
H.-P. Brezinsek, Graz
J. Bröll, Wien
Th. Cermak, Wien
M. A. Dambacher, Zollikoberg
U. Dorn, Salzburg
A. Falkenbach, Bad Ischl
F. H. Fischl, Wien

R. W. Gasser, Innsbruck
S. Grampp, Wien
J. Hochreiter, Linz
O. Hoffmann, Wien
J. Kirchheimer, Villach
K. Klaushofer, Wien
G. Leeb, Graz
B. Leeb, Stockerau

W. Marktl, Wien
E. Mur, Innsbruck
M. Ogon, Wien
M. Peterlik, Wien
J. D. Ringe, Leverkusen
Th. Rustler, Wien
St. Scharla, Bad Reichenhall

M. Schirmer, Klagenfurt
M. Shechter, Tel Hashomer
R. Smetana, Wien
J. J. Stepan, Prag
J. Wendlova, Bratislava
J. Zazgornik, Baden
B. Zirm, Bad Radkersburg



Fortecortin

Das Dexamethason

Solu-Dacortin

Das Prednisolon

Aprednison

Das orale Prednisolon

Die 3 Säulen einer Cortison-Therapie

www.medizinpartner.at

AL-08/11-CMC-3-D

Editorial

Die ÖGKM veranstaltet am 25. November 2011 im Rahmen ihrer Herbsttagung erstmals eine „International CEE Summit Conference on Calcium and Vitamin D“. Dabei werden eingeladene Referenten aus dem zentral-, vormals osteuropäischen, und asiatischen Raum in State-of-the-art-Vorträgen sowie Status-Reports über die aktuelle Lage in ihren Ländern berichten und einen Überblick über die klinische Relevanz der Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung geben. Uns geht es hier um das Setzen neuer Impulse, die Berichterstattung aus Ländern mit Vitamin-D-Defizit und die Erarbeitung praxisrelevanter Empfehlungen in Zusammenarbeit von Opinionleadern und Vertretern betroffener Länder.

Als Einstimmung darauf finden Sie in diesem Heft 2 Beiträge zum Thema „Vitamin D“: Der Beitrag von **Prof. Meinrad Peterlik**, der gemeinsam mit mir den Vorsitz der Summit Conference inne hat, beschäftigt sich mit der Frage des Vitamin-D-Status bei chronischen Erkrankungen und beantwortet unter dem Untertitel „Fakten und Fiktionen“ einige Unklarheiten zum Thema Vitamin D in der Öffentlichkeit; so unter anderem die Definition der Vitamin-D-Insuffizienz oder die Frage, wieviel Vitamin D der Mensch wirklich benötigt.

Ein Beitrag aus dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf beschäftigt sich mit den Möglichkeiten zur Verbesserung des Vitamin-D-Status in der Bevölkerung. Dabei wird der Status quo beleuchtet und es werden Strategien zur Verbesserung des Vitamin-D-Status, wie z. B. staatlich geförderte Aufklärungskampagnen oder die Nahrungsmittelanreicherung, erläutert und bewertet.

Ein osteologischer Beitrag aus dem Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie gibt einen Überblick über das „Knochenmaterial – ein Nano-Komposit aus Mineral und Kollagen“. Generell werden die mechanischen Eigenschaften des organischen Materials mit steigendem Alter schlechter, was zur Knochenbrüchigkeit bei Osteoporose beiträgt. In sehr anschaulichen Abbildungen erläutern die Autoren nicht nur den makroskopischen Aufbau des Knochens, sondern auch die Kollagenstruktur und -vernetzung, und ermöglichen so ein besseres Verständnis der Veränderungen im Knochenmaterial durch Erkrankungen bzw. deren Therapie.

Im Rahmen des ASBMR 2011, der im September in San Diego stattfinden wird, organisiert die ÖGKM den „Austrian Denosumab Round Table“, wo ein Gedankenaustausch der Österreichischen und Schweizer Kongressteilnehmer stattfinden soll.

Ich möchte Sie nochmals auf die **Wissenschaftliche Herbsttagung** der ÖGKM, die am 25. und 26. November 2011 in Wien im Museumsquartier stattfinden wird, hinweisen. Weitere aktuelle Informationen finden Sie wie immer auf: www.oegkm.at

H. Resch
Herausgeber



Vitamin D-Status und chronische Erkrankungen: Fakten und Fiktionen

M. Peterlik

Kurzfassung: Durch eine große Zahl von unkontrollierten Beobachtungsstudien ist der Eindruck in der Öffentlichkeit entstanden, dass fast alle Gesundheitsbeschwerden verhindert und Krankheiten geheilt werden können, wenn man nur dem Organismus Vitamin D – und das in möglichst hohen Dosen – zuführt. Hierbei wird übersehen, dass ein niedriger Vitamin D-Status nur einer von vielen Risikofaktoren ist, dessen tatsächliche Relevanz für die Pathogenese nur in ganz wenigen Fällen erhoben werden konnte. Dazu zählen die Osteoporose, das kolorektale und das Mammakarzinom sowie kardiovaskuläre Erkrankungen. Bei diesen Krankheiten kann eine effektive Risikoreduktion erreicht werden, wenn der Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D auf 50 nmol/l (20 ng/ml) angehoben und gleichzeitig eine ausreichende Kalziumversorgung garantiert wird. Das ist nach den neuesten, für die USA

gültigen Empfehlungen durch die Zufuhr von durchschnittlich 600 I.E. Vitamin D₃ und 1000–1300 mg Kalzium pro Tag möglich.

Schlüsselwörter: Vitamin D-Insuffizienz, Kalziumzufuhr, Prävention, Osteoporose, maligne Erkrankungen, kardiovaskuläre Mortalität

Abstract: Vitamin D Status and Chronic Diseases: Facts and Fictions. A growing number of badly controlled observational studies has misled the common public to believe that almost every illness can be prevented, ameliorated or even cured by vitamin D, if only taken in high doses. Unfortunately, also some scientists share this opinion, thereby ignoring the fact that a compromised vitamin D status is usually only one of many risk factors for a given chronic

disease, and that therefore the actual impact of vitamin D insufficiency on disease incidence is difficult to assess, except for osteoporosis, colorectal and breast cancer as well for cardiovascular disease and mortality. In these cases, effective risk reduction can be achieved by raising and maintaining serum levels of 25-hydroxyvitamin D to approximately 50 nmol/l (20 ng/ml), provided that at the same time adequate calcium intake is guaranteed. Accordingly, the Institute of Medicine of the National Academies in the USA has raised the "dietary reference intake" for adults to 600 IU vitamin D₃ and 1000–1300 mg calcium. **J Miner Stoffwechs 2011; 18 (3): 98–102.**

Key words: vitamin D insufficiency, calcium intake, prevention, osteoporosis, cancer, cardiovascular mortality

■ Einleitung

Ungenügende Versorgung des Organismus mit Vitamin D₃ – als Folge einer geringen Synthese in der Epidermis oder unzureichender Zufuhr mit der Nahrung – ist die Ursache der so genannten Vitamin D-Insuffizienz, die durch Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D (25-[OH]D) im Bereich zwischen 15 und 50 nmol/l angezeigt wird. Es kann heute kein Zweifel mehr daran bestehen, dass eine Vitamin D-Insuffizienz einen Risikofaktor für zahlreiche chronische Erkrankungen darstellt: Außer der Osteoporose und den damit in Zusammenhang stehenden neuro-muskulären Funktionsstörungen, die das Frakturrisiko begünstigen, zählen dazu eine große Zahl maligner Erkrankungen, insbesondere aber das Dickdarm- und Mammakarzinom sowie kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen. Weiters wurde eine Vitamin D-Insuffizienz mit einer erhöhten Inzidenz von Infektionen sowie mit chronisch-entzündlichen und Autoimmunerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus Typ I) in Zusammenhang gebracht. Auch wird seit Langem ein möglicher Einfluss einer Vitamin D-Insuffizienz auf die Pathogenese der für das metabolische Syndrom charakteristischen Symptomenkomplexe (Adipositas, Hypertonie, Lipid- und Glukosestoffwechselstörungen bzw. Insulinresistenz) diskutiert, ohne dass es jemals gelungen wäre, auf molekularer oder zellulärer Ebene einen spezifischen Wirkungsmechanismus zu identifizieren, durch den der aktive Vitamin D-Metabolit, 1,25-Dihydroxyvitamin D, das Entstehen dieser Stoffwechselstörungen verhindern könnte [1].

■ Vitamin D ist kein Allheilmittel

Diese Feststellung gilt in ganz besonderer Weise für die große Zahl von Krankheitsbildern, Symptomenkomplexen, unspezifischen Funktions- und selbstdiagnostizierten Befindlichkeitsstörungen, für deren Entstehung in unzähligen Beobachtungsstudien, die in den vergangenen Jahren publiziert wurden, eine Vitamin D-Insuffizienz verantwortlich gemacht wurde: unspezifische Atemwegsinfekte, Reizdarm, bakterielle Vaginitis, prämenstruelles Syndrom, Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Autismus, kognitive Dysfunktion, Demenz (wobei zwischen vaskulärer Demenz und M. Alzheimer kein Unterschied gemacht wird), Multiple Sklerose – das alles und noch mehr soll durch eine Vitamin D-Insuffizienz mitverursacht und – geht es nach den Autoren dieser Studien – natürlich durch Vitamin D verhindert bzw. gebessert oder sogar geheilt werden. Dadurch ist weltweit in der Öffentlichkeit der Eindruck entstanden, dass Vitamin D, wenn man nur genügend davon zu sich nimmt, einen wirksamen Schutz vor zahlreichen Gesundheitsrisiken darstellt.

Erst in jüngster Zeit und sehr vereinzelt werden Stimmen laut, die dem Eindruck widersprechen, dass Vitamin D ein „fountain of youth“ oder ein „hormone for all seasons“ sei, und darauf hinweisen, dass viele der so trefflich vermarkteten Beobachtungsstudien schwere methodische Mängel aufweisen – meistens wurden nur kleine Gruppen von Patienten untersucht, Alter und Geschlecht blieben unberücksichtigt, und die Ergebnisse wurden nicht auf bekannte externe Störfaktoren („confounding factors“) kontrolliert [2–5]. In vielen Studien waren die beobachteten Assoziationen zwischen Krankheitsinzidenz und niedrigen Serumkonzentrationen von 25-(OH)D nur sehr schwach, oder es wurde überhaupt nicht berücksichtigt, dass die beobachtete Vitamin D-Insuffizienz nicht Ursache, sondern vielmehr Folge des Krankheitsgeschehens sein könnte. Aus all dem ergibt sich,

Eingelangt und angenommen am 1. März 2011

Aus dem Institut für Pathophysiologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Em. Univ.-Prof. DDr. Meinrad Peterlik, Institut für Pathophysiologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: meinrad.peterlik@meduniwien.ac.at

dass nicht aus jeder Beobachtung eines niedrigen Vitamin D-Status auf ein erhöhtes Krankheitsrisiko im speziellen Fall geschlossen werden kann. Im Folgenden soll an einigen Beispielen dargestellt werden, dass einige durch die Jahre unkritisch tradierte Ansichten über einen Zusammenhang von Vitamin D-Insuffizienz und Krankheitsrisiko revidiert werden müssen.

■ Vitamin D-Insuffizienz und chronische Erkrankungen – welches Risiko besteht wirklich?

In den vergangenen Jahren sind immer mehr Studien publiziert worden, die einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin D-Status und dem Nachlassen von kognitiven Fähigkeiten nahelegten. Vor kurzem haben aber Slinin et al. [6] darauf hingewiesen, dass die Beweiskraft der meisten dieser Studien begrenzt ist, da sie nur an kleinen Gruppen durchgeführt oder nicht hinsichtlich externer Störfaktoren kontrolliert wurden. In einer eigenen, prospektiven, großen Multicenter-Studie an älteren Männern in den USA konnten Slinin et al. [6] zeigen, dass bei entsprechend rigoroser Kontrolle kein Grund für die Annahme gegeben war, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen 25-(OH)D-Konzentration im Serum und kognitiven Fähigkeiten besteht, und dass auch Personen mit Vitamin D-Insuffizienz kein erhöhtes Risiko für die Entstehung kognitiver Dysfunktionen mit zunehmendem Alter haben. Auch neuere in Europa durchgeführte Studien konnten keinen Hinweis auf eine Korrelation zwischen Vitamin D-Status und kognitiven Funktionen erbringen, weder bei jüngeren noch bei älteren Erwachsenen [7, 8].

Die zahlreichen Berichte, dass Übergewicht mit niedrigen 25-(OH)D-Konzentrationen verbunden ist [9–11], legten die Vermutung nahe, dass Vitamin D-Insuffizienz auch bei der Entstehung der Stoffwechselstörungen im Rahmen des metabolischen Syndroms und somit letztlich auch bei der Pathogenese des Diabetes mellitus vom Typ II eine Rolle spielen könnte. Tatsache ist, dass ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) nicht notwendigerweise mit niedrigen 25-(OH)D-Werten korreliert sein muss, da die entsprechenden Assoziationen nicht länger statistisch signifikant sind, wenn sie für körperliche Aktivität bzw. für Interleukin-6 bereinigt werden. Andererseits hat sich herausgestellt, dass die Korrelationen zwischen niedrigen 25-(OH)D-Konzentrationen im Serum und verschiedenen Parametern der Insulinresistenz (gestörte Glukosetoleranz, Dyslipidämie, geringe Insulinsensitivität) nicht signifikant sind, wenn der Einfluss des BMI berücksichtigt wird [12–14]. Dasselbe gilt auch für andere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie z. B. erhöhter Blutdruck, erhöhtes LDL-Cholesterin, Diabetes mellitus Typ II etc. [15]. Daraus folgt, dass das mit Übergewicht, metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus Typ II verbundene kardiovaskuläre Risiko nicht Folge einer Vitamin D-Insuffizienz ist, sondern dass Adipositas und Vitamin D-Insuffizienz als unabhängige Risikofaktoren angesehen werden müssen.

Sehr viel diskutiert wurde auch ein möglicher Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin D-Status und Bluthochdruck, wobei als Beweis gebetsmühlenartig die Publikation von Li et al. [16] angeführt wurde, die zeigen konnte, dass in Ratten, bei denen die Wirkung von 1,25-(OH)₂D₃ genetisch blockiert wurde, die Expression von Renin ansteigt. Hierzu ist zu sagen,

dass die Situation in diesem Tiermodell nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen werden kann, weil 1.) die Produktion von 1,25-(OH)₂D₃ in der Niere über lange Zeit intakt ist und erst im höheren Lebensalter abnimmt und 2.) ein Hyperreninismus nur bei < 1/3 der Patienten mit essenzieller Hypertonie eine Rolle spielt. Ob niedriges 25-(OH)D im Serum wirklich einen Anstieg des arteriellen Blutdrucks verursacht, wird sehr kontrovers diskutiert. Viele Studien, die das zu belegen scheinen, wurden nicht streng genug in Hinsicht auf „confounding factors“ kontrolliert [17]. Eine Ausnahme bildet die Analyse von Scragg et al. [18], die zeigt, dass in einer großen Kohorte die negative Korrelation zwischen systolischem Blutdruck und 25-(OH)D-Konzentration nach Korrektur für Alter, Geschlecht, körperliche Aktivität und BMI gerade noch grenzwertig signifikant ist (p = 0,045). Nebenbei bemerkt wurden bisher in keiner einzigen Studie die Daten in Hinsicht auf die Kalziumzufuhr korrigiert, die bekanntlich einen großen antihypertensiven Effekt in Patienten mit beginnender und moderater Hypertonie hat [19].

Bei der von Jahr zu Jahr steigenden Zahl von Publikationen, die über eine mögliche Rolle einer Vitamin D-Insuffizienz in der Pathogenese chronischer Erkrankungen berichten, ist es schwer einen Überblick zu bewahren. Trotzdem sei der Versuch einer kritisch-wertenden Analyse der derzeitigen Datenlage unternommen, welche diese Annahme unterstützen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Meiner Ansicht nach kann kein Zweifel darüber bestehen, dass Vitamin D-Insuffizienz ein wesentlicher Risikofaktor für die Osteoporose, das kolorektale und das Mammakarzinom sowie für den Komplex der kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen ist [1]. Dass ein niedriger Vitamin D-Status die Entstehung vieler Malignome begünstigt [20], ist unbestritten, doch ist eine genaue Risikoabschätzung

Tabelle 1: Kritische Beurteilung der Evidenz, dass Vitamin D- und Kalziuminsuffizienz das Risiko chronischer Erkrankungen erhöhen

Vitamin D-Insuffizienz	Kalzium-Insuffizienz
<i>A. Überzeugender Beweis durch zahlreiche epidemiologische, experimentelle und klinische Studien</i>	
Osteoporose	Osteoporose
Karzinome (Dickdarm, Mamma)	Karzinome (Dickdarm, Mamma)
Kardiovaskuläre Erkrankungen	Kardiovaskuläre Erkrankungen (?)
<i>B. Beweis durch mehrere Beobachtungs- und Interventionsstudien</i>	
Karzinome (Niere, Prostata, Endometrium, Ovar, Ösophagus, Magen, Pankreas, Harnblase)	Karzinome (Niere, Prostata)
Tuberkulose	
<i>C. Zunehmende Wahrscheinlichkeit aufgrund von Beobachtungsstudien</i>	
Blutdruckanstieg im Alter	Blutdruckanstieg im Alter
Periodontitis und Zahnverlust	Periodontitis und Zahnverlust
<i>D. Hinweise durch Studien an Tiermodellen</i>	
Diabetes mellitus Typ I	
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
Multiple Sklerose	Multiple Sklerose
<i>E. Ungenügende Beweislage</i>	
Primäre Hypertonie	
Adipositas	
Metabolisches Syndrom	
Diabetes mellitus Typ II	
Kognitive Dysfunktion	

bisher noch nicht möglich gewesen. Was die chronisch-entzündlichen und Autoimmunerkrankungen betrifft, gibt es vor allem indirekte Hinweise aus ökologischen Untersuchungen, dass ein herabgesetzter Vitamin D-Status bei der Pathogenese eine Rolle spielt – eine Annahme, die durch Versuche mit entsprechenden Tiermodellen unterstützt wird. Die einzige klinische Studie, die einen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Unterversorgung und dem Entstehen einer Autoimmunerkrankung nachweist, wurde vor einiger Zeit von Hyppönen et al. [21] publiziert. Die Autoren fanden heraus, dass eine korrekt durchgeführte Rachitisprophylaxe in hohem Ausmaß vor dem Auftreten eines Diabetes mellitus Typ I in den Folgejahren schützt.

■ Vitamin D-Insuffizienz – Verwirrung um Definition, Unter- und Obergrenzen

Im Jahr 2003 publizierten Heaney et al. [22] die Ergebnisse einer kurzen Untersuchung an wenigen Probanden, aus denen sie glaubten, den Schluss ziehen zu können, dass die intestinale Kalziumabsorption erst im Bereich von 25-(OH)D-Konzentrationen im Serum oberhalb von 80 nmol/l gesättigt sei. Es hat einige Zeit gedauert, bis Hansen et al. [23] bzw. Need et al. [24, 25] aufgrund genauer Messungen nachweisen konnten, dass die intestinale Kalziumabsorption von 25-(OH)D nur bis zu einer Konzentration von ~15 nmol/l abhängig ist – ein Wert, der inzwischen auch von anderen Gruppen bestätigt wurde [26, 27]. Zudem zeigten Aloia et al. [26], dass Heaney bei der Erstellung der Beziehung zwischen Kalziumabsorption und 25-(OH)D [28] auch Resultate von Studien einbezogen hatte, die seine Schlussfolgerungen keinesfalls rechtfertigten.

Die kritiklose Übernahme der Heaney'schen Fiktion hat auch dazu beigetragen, dass – besonders in der angloamerikanischen Literatur – bereits beim Absinken der 25-(OH)D-Konzentration im Serum auf < 80 nmol/l statt von Vitamin D-Insuffizienz vollkommen unsinnig von Vitamin D-Defizienz gesprochen wird. Whiting und Calvo [29] wiesen schon vor Jahren darauf hin, dass zwischen Vitamin D-Defizienz als Ursache einer monokausalen Erkrankung, nämlich der Rachitis, und Vitamin D-Insuffizienz als klinisch asymptomatischem Zustand mit erhöhtem Risiko für multifaktorielle chronische Erkrankungen ein fundamentaler Unterschied besteht: Bei einem Absinken der 25-(OH)D-Serumkonzentration unter ~15 nmol/l steht nicht mehr genügend Substrat für die Umwandlung in 1,25-(OH)₂D₃ in der Niere zur Verfügung, sodass zu wenig Kalzium und Phosphat aus dem Darm absorbiert wird, um die Bildung eines ausreichend mineralisierten Knochens zu gewährleisten, was innerhalb relativ kurzer Zeit zum Auftreten von Rachitis und Osteomalazie führen muss [23–25]. Bei Serumspiegeln von 25-(OH)D oberhalb ~15 nmol/l produziert die Niere genügend 1,25-(OH)₂D₃ für die systemische Regulation des Mineralstoffwechsels [26, 27], und es kann daher nicht mehr von Vitamin D-Defizienz gesprochen werden. Allerdings muss man auch bei höheren 25-(OH)D-Werten mit einer Vitamin D-Insuffizienz insofern rechnen, als immer noch zu wenig Substrat für die Bildung von 1,25-(OH)₂D₃ in extrarenalen Geweben und Zellsystemen zur Verfügung stehen könnte. Das kann zur Folge haben, dass die lokale Regulation zahlreicher Zellfunktionen durch autokrine/parakrine Effekte von 1,25-(OH)₂D₃ nicht mehr gewährleistet ist – ein Zustand, der das Entstehen von chroni-

schen Erkrankungen mit unterschiedlicher Ätiologie begünstigen muss [1, 30].

Es sollte nun klar sein, dass eine Serumkonzentration von ~15 nmol/l 25-(OH)D den unteren Grenzwert für die Vitamin D-Insuffizienz darstellt. Dagegen hat sich noch immer nicht die Einsicht durchgesetzt, dass eine genaue Definition eines oberen Grenzwertes, d. h. des Schwellenwertes, zu einem „optimalen“ Vitamin D-Status theoretisch gar nicht möglich ist. Der Grund dafür ist, dass das Ausmaß, in dem Vitamin D-Insuffizienz ein Risiko darstellt, für jede Krankheit unter Berücksichtigung des Einflusses vieler anderer Risikofaktoren gesondert bestimmt werden müsste. Es sind demnach nur grobe Schätzungen hinsichtlich des Bereichs der 25-(OH)D-Konzentrationen möglich, der eine in vieler Hinsicht zufriedenstellende Versorgung des Organismus mit Vitamin D anzeigt. Es ist daher nicht verwunderlich, dass die Meinung der Experten in diesem Zusammenhang sehr divergiert: Während man in Europa mit Werten um 50 nmol/l 25-(OH)D im Serum das Auslangen zu finden scheint [31], werden hauptsächlich in den USA doppelt so hohe Werte diskutiert, d. h. die 25-(OH)D-Spiegel im Serum sollten zwischen 75–110 nmol/l [4, 32–34] sein.

■ „Optimal health benefit“: eine Illusion

Dazu muss deutlich gesagt werden, dass schon bei einer Obergrenze der Vitamin D-Insuffizienz – oder Vitamin D-„Deficiency“ nach amerikanischer Lesart – von ~75 nmol/l die Bevölkerung in Österreich und in vielen anderen europäischen Ländern zu 90 % einen Vitamin D-„Mangel“ aufweisen müsste [35]. Das ist eine vollkommen unrealistische Annahme, für die es keinerlei objektive Beweise gibt. Bei näherem Zusehen findet man auch, dass die Studien, die den größten Nutzen für die Gesundheit („optimal health benefit“) in Zusammenhang mit einem noch höheren 25-(OH)D-Spiegel, d. h. mit 110 nmol/l, zu sehen glauben, von der, wie vorhin erklärt, falschen Voraussetzung ausgehen, diesen Wert aus nicht-adjustierten Risikoabschätzungen („crude odds ratio“) und noch dazu für eine große Gruppe pathogenetisch heterogener Krankheiten berechnen zu können [32–34]. Dazu kommt noch, dass in manchen der Analysen auch Krankheiten berücksichtigt wurden, wie z. B. die Hypertonie, auf deren Pathogenese eine Vitamin D-Insuffizienz keinen signifikanten Einfluss hat. Dadurch ergibt sich rein rechnerisch ein höherer Wert für den als optimal angesehenen 25-(OH)D-Spiegel. Ein weiteres Beispiel dafür, dass dieser mit 110 nmol/l viel zu hoch angesetzt ist, beweist die von Bischof-Ferrari et al. [36] publizierte Metaanalyse von Studien über die Sturzprävention durch Vitamin D. Darin präsentieren die Autoren ein Diagramm, das eine lineare negative Korrelation zwischen Sturzrate und der Serumkonzentration von 25-(OH)D nahelegen soll. Die Extrapolation ergibt einen Wert von ca. 110 nmol/l 25-(OH)D für einen maximalen Effekt auf die Sturzinzidenz. Bei genauer Analyse dieses Diagramms kommt man darauf, dass der für die x-Achse verwendete Maßstab von Datenpunkt zu Datenpunkt variiert, und die an und für sich exponentielle Funktion sozusagen „zwangslinearisiert“ wurde. Bei einer korrekten Darstellung der Werte ergibt sich klar, dass die maximal mögliche Risikoreduktion bei ca. 60 nmol/l 25-(OH)D liegt und eine weitere Anhebung des 25-(OH)D-Spiegels keinen Nutzen erbringt.

Wieviel Vitamin D braucht der Mensch wirklich?

In einer sorgfältigen Metaanalyse haben Lips et al. [31] versucht, auf eine realistische Abschätzung der Korrelation zwischen 25-(OH)D-Konzentration im Serum und Parametern von Knochenstoffwechsel und muskuloskelettalen Funktionen als auch Sturzprävention zu kommen und sehen 50 nmol/l als durchschnittlichen oberen Grenzwert für die Vitamin D-Insuffizienz in Bezug auf diese Parameter, die das Frakturrisiko bestimmen, an. Was die Frakturhäufigkeit betrifft, scheint der Schwellenwert zwischen Vitamin D-Insuffizienz und zufriedenstellendem Vitamin D-Status ebenfalls im Bereich zwischen 50–60 nmol/l 25-(OH)D zu liegen, wenn man die Daten in der Publikation von Cauley et al. [37] korrekt interpretiert (Abb. 1).

Die wohl umfassendste Studie über einen Zusammenhang zwischen 25-(OH)D im Serum und dem Risiko, an kolorektalem Karzinom zu erkranken, wurde vor Kurzem von Jenab et al. [38] publiziert. Wie aus Abbildung 2 entnommen werden kann, ist eine Verbesserung des Vitamin D-Status, die zu 25-(OH)D-Werten im Serum von 50–75 nmol/l führt, mit einer maximalen Risikoreduktion verbunden.

Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kommt die Analyse von Dobnig et al. [39] über den Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status und kardiovaskulärer Mortalität, die international viel Aufsehen erregt hat. Aus Abbildung 3 geht klar hervor, dass die Anhebung des Serumspiegels von 25-(OH)D auf 50–60 nmol/l

die größte Wirkung im Hinblick auf eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität zeigt. Dieser Befund wird durch die Studie von Ginde et al. [40] eindeutig bestätigt.

Bei der Abschätzung der notwendigen täglichen Vitamin D-Zufuhr ist zu beachten, dass bei der Entstehung von Osteoporose und Dickdarm- bzw. Mammakarzinom sowie wahrscheinlich auch von kardiovaskulären Erkrankungen eine unzureichende Kalziumversorgung eine große Rolle spielt (Tab. 1). Für die Prävention dieser Erkrankungen ist die gleichzeitige Substitution bzw. Supplementation von Vitamin D und Kalzium unbedingt angezeigt [31, 41], zumal sich herausgestellt hat, dass die risikomindernde Wirkung von Vitamin D deutlich von der Höhe der Kalziumzufuhr abhängt und umgekehrt. Abbildung 4 zeigt, dass diese Art der Wechselwirkung zwischen Vitamin D und Kalzium z. B. für die Prävention des Mammakarzinoms von großer Bedeutung ist, weil durch Normalisierung der Kalziumzufuhr der antiproliferative Effekt auch von geringen Dosen Vitamin D₃ deutlich verstärkt werden kann [42]. Das haben auch Jenab et al. [38] in Bezug auf das kolorektale Karzinom gezeigt. In ihrer prospektiven Untersuchung über den Zusammenhang zwischen 25-(OH)D im Serum mit der Häufigkeit der Erkrankung in 10 europäischen Ländern fanden sie, dass eine Zufuhr von 1000 mg Kalzium pro Tag das Karzinomrisiko in der Gruppe mit 25-(OH)D-Werten < 50 nmol/l um 50 % reduzieren kann.

Zusammenfassend kann festgestellt werden: Die von einigen Wissenschaftlern in Petitionen an die Verantwortlichen für das

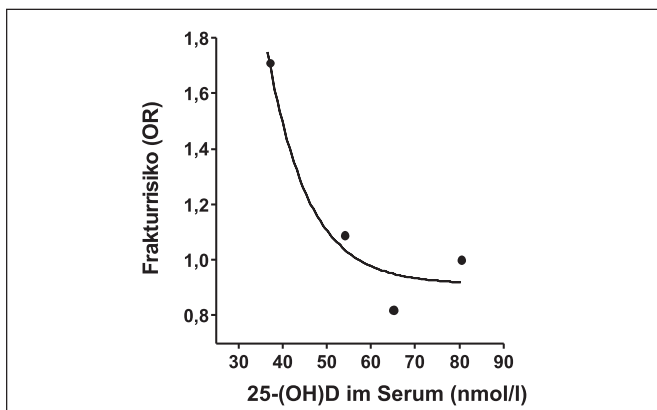


Abbildung 1: Hüftfrakturrisiko von post-menopausalen Frauen in Abhängigkeit von 25-(OH)D im Serum (Mod. nach [37]).

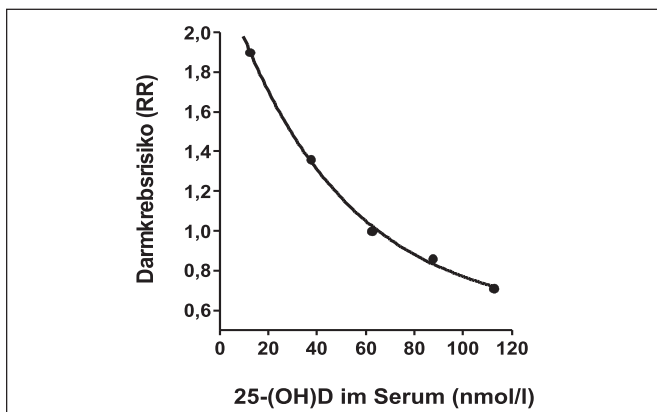


Abbildung 2: 25-(OH)-Konzentration im Serum und Risiko für das Kolonkarzinom (Mod. nach [38]).

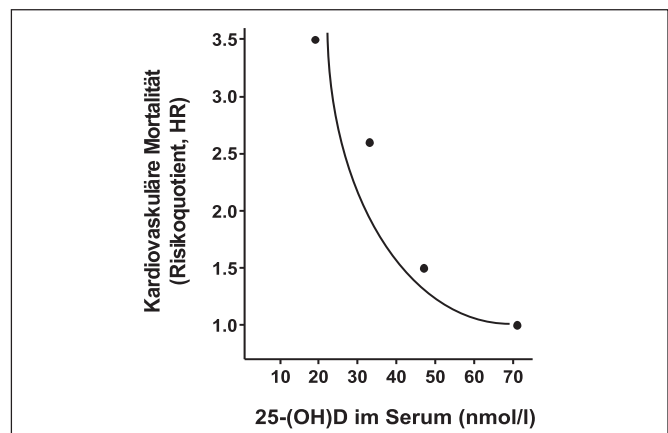


Abbildung 3: Vitamin D-Status und kardiovaskuläre Mortalität (Mod. nach [39]).

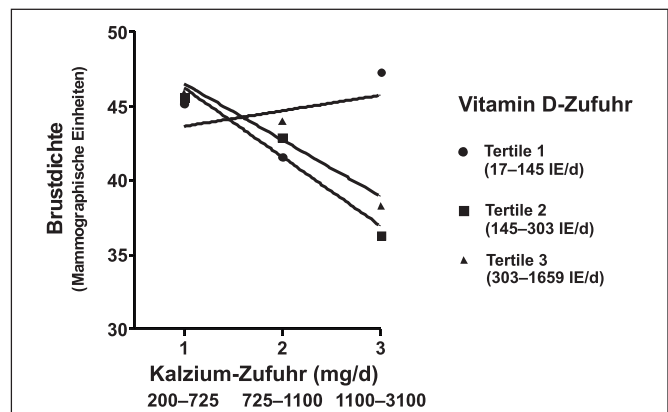


Abbildung 4: Kalzium verstärkt die hemmende Wirkung von Vitamin D auf die mamмоgraphische Brustdichte, einem Risikomarker für das Mammakarzinom (Mod. nach [42]).

öffentliche Gesundheitswesen erhobene Forderung, alles zu unternehmen, um in der Bevölkerung einen Vitamin D-Status zu erreichen, der einer 25-(OH)D-Konzentration im Serum von 110 nmol/l entspricht, entbehrt jeder realen Grundlage. Abgesehen davon wäre zur Erreichung dieses Zieles die tägliche Zufuhr von 4000 I.E. Vitamin D₃ notwendig [34] – was das 40-Fache (!) der durchschnittlichen Vitamin D-Zufuhr mit der Nahrung bei Erwachsenen in Österreich darstellt [43]. Dem gegenüber erscheint die Annahme gut belegt, dass für eine effektive Wirkung von Vitamin D₃ zur Prävention der Osteoporose, des kolorektalen und des Mammakarzinoms sowie der kardiovaskulären Mortalität eine Serumkonzentration von 25-(OH)D im Bereich von 50 nmol/l weitgehend ausreicht, besonders wenn gleichzeitig eine ausreichende Kalziumzufuhr mit der Nahrung garantiert wird. Dies wird auch durch die Überlegungen bestätigt, die zu den neuesten Empfehlungen des Institute of Medicine of the National Academies der USA geführt haben, die eine Zufuhr von durchschnittlich 600 I.E. Vitamin D₃ und 1000–1300 mg Kalzium pro Tag im Erwachsenenalter vorsehen [44].

■ Relevanz für die Praxis

- Eine große Zahl von sehr unkritischen Publikationen hat in vergangener Zeit zu der irigen Ansicht geführt, mit hohen Dosen von Vitamin D vielen Krankheiten und Befindlichkeitsstörungen vorbeugen zu können.
- Tatsächlich kann es durch eine chronisch ungenügende Zufuhr von Vitamin D₃ mit der Nahrung zu einer Vitamin D-Insuffizienz kommen, einem klinisch asymptomatischen Zustand, der jedoch mit einem signifikant erhöhten Risiko für Osteoporose, Dickdarm- und Mammakarzinom sowie für Herz-Kreislaufkrankungen verbunden ist.
- Für eine effektive spezifische Prävention dieser Krankheiten sollte die tägliche Zufuhr von Vitamin D₃ 600 I.E. bzw. bei älteren Menschen 800 I.E. betragen, wenn gleichzeitig die Versorgung des Organismus mit 1000–1300 mg Kalzium pro Tag gewährleistet ist.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 1377–86.
- Binkley N. Is vitamin D the fountain of youth? *Endocr Pract* 2009; 15: 590–6.
- Lucas RM. Critically evaluating the evidence; risk versus benefit for sun exposure. *Expert Rev Dermatol* 2007; 2: 515–8.
- Aloia JF, Patel M, Dimaano R, et al. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration 2008; 87: 1952–8.
- Muldowney S, Kiely M. Vitamin D and cardiometabolic health: a review of the evidence. *Nutr Res Rev* 2011; 1–20.
- Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive performance in elderly men. *Neurology* 2010; 74: 33–41.
- Seamans KM, Hill TR, Scully L, et al. Vitamin D status and measures of cognitive function in healthy older European adults. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 1172–8.
- Tolppanen AM, Williams DM, Lawlor DA. The association of serum ionized calcium and vitamin D with adult cognitive performance. *Epidemiology* 2011; 22: 113–7.
- Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, et al. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism* 2008; 57: 183–91.
- Arunabh S, Pollack S, Yeh J, et al. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 157–61.
- Hyppönen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and life style predictors. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 860–8.
- Liu E, Meigs JB, Pittas AG, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr* 2009; 139: 329–34.
- Delvin EE, Lambert M, Levy E, et al. Vitamin D status is modestly associated with glycemia and indicators of lipid metabolism in French-Canadian children and adolescents. *J Nutr* 140: 987–91.
- Del Gobbo LC, Song Y, Dannenbaum DA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D is not associated with insulin resistance or beta cell function in Canadian Cree. *J Nutr* 2011; 141: 290–5.
- Wu PW, Rhee EY, Dyer AR, et al. 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular risk factors in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1387–95.
- Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229–38.
- Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, et al. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 621–30.
- Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007; 20: 713–9.
- McCarron DA, Morris CD. Blood pressure response to oral calcium in persons with mild to moderate hypertension. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Ann Intern Med* 1985; 103: 825–31.
- Grant WB, Garland CF. The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates. *Anticancer Res* 2006; 26: 2687–99.
- Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500–3.
- Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 142–6.
- Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, et al. Vitamin D insufficiency: disease or no disease? *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1052–60.
- Need AG, Nordin BE. Misconceptions – vitamin D insufficiency causes malabsorption of calcium. *Bone* 2008; 42: 1021–4.
- Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, et al. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1859–63.
- Aloia JF, Chen DG, Yeh JK, et al. Serum vitamin D metabolites and intestinal calcium absorption efficiency in women. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 835–40.
- Park CY, Hill KM, Elble AE, et al. Daily Supplementation with 25 µg cholecalciferol does not increase calcium absorption or skeletal retention in adolescent girls with low serum 25-hydroxyvitamin D. *J Nutr* 2010; 140: 2139–44.
- Heaney RP. The vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 13–9.
- Whiting SJ, Calvo MS. Dietary recommendations for vitamin D: a critical need for functional end points to establish an estimated average requirement. *J Nutr* 2005; 135: 304–9.
- Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 290–304.
- Lips P, Bouillon R, van Schoor NM, et al. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 277–85.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18–28.
- Grant WB. Benefits of vitamin D in reducing risk of cancer: time to include vitamin D in cancer treatment. *J Soc Integr Oncol* 2010; 8: 81–8.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1121–32.
- Peterlik M, Boonen S, Cross S, et al. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: an emerging world-wide public health problem. *Int J Environ Res Public Health* 2009; 6: 2585–607.
- Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692.
- Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 2008; 149: 242–50.
- Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340: b5500.
- Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1340–9.
- Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, et al. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1595–603.
- Peterlik M, Grant WB, Cross HS. Calcium, vitamin D and cancer. *Anticancer Res* 2009; 29: 3687–98.
- Bérubé S, Diorio C, Masse B, et al. Vitamin D and calcium intakes from food or supplements and mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1653–9.
- Kudlacek S, Schneider B, Peterlik M, et al. Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 323–31.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53–8.

OsteoCalVitFort®

VITAL MIT STARKEN KNOCHEN!

Diätetisches Lebensmittel

500 mg Kalzium

10,25 µg (400 I.E.) Vitamin D3

Neu

Vorteile von OsteoCalVitFort®

- praktische und kostengünstige Packung für 2 Monate
- Schlucktablette – einfach mit etwas Flüssigkeit einnehmen
- enthält keine künstlichen Aromen und Süßstoffe
- für Diabetiker geeignet
- gluten- und laktosefrei
- ohne Zitronensäure – besonders magenschonend

More Powerful
than Ever



SINAPHARM
THE HEALTH EXPERTS

www.sinapharm.com
www.osteocalvit.com

Kalzium + Vitamin D3
Schlucktableten

Möglichkeiten zur Verbesserung des Vitamin D-Status der Bevölkerung

J. Brown, M. Amling, F. Barvencik

Kurzfassung: Vitamin D hat ein breites Einflusspektrum im menschlichen Körper und ein Vitamin-D-Mangel wird mit einer Vielzahl skelettaler und extraskelettaler chronischer Krankheiten in Verbindung gebracht. Aufgrund der ungünstigen geographischen Lage und der vorherrschenden Ernährungsgewohnheiten sind in Deutschland und vielen anderen europäischen Staaten die natürlichen Vitamin-D-Quellen Sonne und Nahrung zur Deckung des Vitamin-D-Bedarfs nicht ausreichend. Die 3 wesentlich zu unterscheidenden Strategien zur Linderung des Vitamin-D-Mangels sind: (1) staatlich geförderte Aufklärungskampagnen, (2) Vitamin-D-Supplementation und (3) Nahrungsmittelanreicherung. Da die genannten Strategien Vor- und Nachteile haben, könnte eine Kombination dieser Möglichkeiten zielführend sein. Die Basis sollte die Aufklärung der Bevölkerung bilden, indem die Mangelsituation und deren Gründe sowie Wege zur Lösung transparent gemacht werden. Die Grundversorgung der breiten Bevölkerungsmasse könnte durch mit Vitamin D angereicherte Lebensmittel sichergestellt und der Vitamin-D-Serumspiegel von Risikogruppen durch zusätzliche Supplementierung

angehoben werden. Die Nahrungsmittelanreicherung geeigneter Lebensmittel wie beispielsweise Brot ist eine vielversprechende Maßnahme, um sicher und suffizient die Vitamin-D-Versorgung der deutschen Bevölkerung zu optimieren. Die Strategie der Vitamin-D-Nahrungsmittelanreicherung hat in der Vergangenheit eine Vielzahl von Ländern, wie etwa Finnland, Kanada oder die Vereinigten Staaten von Amerika, erfolgreich angewendet.

Schlüsselwörter: Vitamin-D-Mangel, Vitamin-D-Nahrungsmittelanreicherung, Vitamin-D-Nahrungsergänzung

Abstract: Strategies to Improve the Vitamin D Status of the Population. Vitamin D plays a major role in the human body and a vitamin D deficiency is associated with various chronic skeletal and extraskeletal diseases. Due to the unfavorable geographical location and the prevailing nutritional habits in Germany and other European countries, the 2 natural sources of vitamin D, sun and food, are not sufficient to

meet the body's vitamin D demand. Three main strategies can be distinguished to fight vitamin D deficiency. These are (1) government-funded education and information campaigns, (2) vitamin D supplementation, and (3) food fortification. A combination of these strategies is recommendable, as all of them are inherently associated with advantages and disadvantages. Starting point should be the education of the population, highlighting the prevalence of vitamin D deficiency, its reasons as well as options for its resolution. Base vitamin D supply of the population should be guaranteed through vitamin D-fortified foods. Additionally, 25(OH)D serum levels of risk groups should be monitored and increased by vitamin D supplements. Food fortification of widely consumed foods such as bread in Germany may ensure a safe and sufficient vitamin D supply. In the past, many countries such as Finland, Canada or the United States of America have established vitamin D food fortification successfully. **J Miner Stoffwechs 2011; 18 (3): 104–9.**

Key words: Vitamin D deficiency, vitamin D food fortification, vitamin D supplementation

■ Einleitung

Hintergrund

Vitamin D ist bekannt für seine Auswirkungen auf den Kalzium- und Knochenstoffwechsel. Ein Vitamin-D-Mangel kann zu Rachitis bei Säuglingen und Kleinkindern sowie zu einer Verschlechterung der Knochenqualität bei Erwachsenen führen. Es zeigt sich jedoch, dass Vitamin D ein viel breiteres Einflusspektrum im menschlichen Körper zu haben scheint, als man früher glaubte. Etwa 3 % des menschlichen Genoms [1] sind entweder direkt oder indirekt durch das Vitamin-D-Hormonsystem gesteuert, weshalb Vitamin-D-Mangel mögliche Auswirkungen auf das allgemeine Sterberisiko, Krebs, Diabetes, Muskel- und Skeletterkrankungen, körperliche und geistige Leistungsfähigkeit, Bluthochdruck, kardiovaskuläre Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen haben kann [2–5].

In Deutschland und vielen anderen europäischen Staaten reichen die beiden Vitamin-D-Quellen Nahrung und Sonnenlicht nicht aus, um den menschlichen Körper mit genügend Vitamin D zu versorgen [6]. Webb et al. haben bereits vor über 20 Jahren herausgefunden, dass das Sonnenlicht weder in Boston (42°

N-Breite) noch in Edmonton (53° N-Breite) für eine ganzjährige Vitamin-D-Synthese in der Haut ausreicht [7]. Beachtet man, dass sich beispielsweise Deutschland vom 47.–55. nördlichen Breitengrad und demnach noch nördlicher erstreckt, so ist offensichtlich, dass die Bevölkerung in unseren Breitengraden durch die Sonne nicht optimal mit Vitamin D versorgt werden kann. Darüber hinaus hat das Robert-Koch-Institut gezeigt, dass die mediane Vitamin-D-Versorgung von Kindern und Jugendlichen durch Nahrung viel niedriger als der von der DGE empfohlene Referenzwert von 200 I.E. am Tag ist [8–10]. Die zweite nationale Verzehrsstudie hat diese Werte auch für die Gesamtbevölkerung Deutschlands bestätigt und zeigt, dass 82 % der Männer und 91 % der Frauen unter dem empfohlenen Wert bleiben [11]. Dabei ist zu beachten, dass täglich eine Aufnahme von 1000 I.E. Vitamin D erforderlich ist, um einen 25(OH)D-Serumspiegel von 30 ng/ml zu erreichen [12]. Daher ist es nicht verwunderlich, dass Deutschland ein Vitamin-D-„Mangelgebiet“ ist und bei einem als notwendig betrachteten Grenzwert von 30 ng/ml [13] ca. 90 % der norddeutschen Bevölkerung eine Vitamin-D-Insuffizienz aufweisen [13]. Hintzpeter et al. kommen bei deutschlandweiten Studien des Robert-Koch-Instituts zu vergleichbaren Ergebnissen [14, 15].

Zweck

Diese Übersichtsarbeit soll Transparenz in den Themenkomplex der Vitamin-D-Versorgung und die Möglichkeiten zur Verbesserung des Vitamin-D-Status bringen. Hierzu werden folgende Themen erörtert:

1. Vitamin-D-Nahrungsquellen am Beispiel Deutschland
2. Strategien zur Verbesserung des Vitamin-D-Status

Eingelangt und angenommen am 1. März 2011

Aus dem Institut für Osteologie und Biomechanik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Florian Barvencik, Institut für Osteologie und Biomechanik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, D-20246 Hamburg, Martiniestraße 52; E-Mail: fbarvencik@uke.uni-hamburg.de

■ Patienten und Methoden

Materialien

Für diese Übersicht wurden „PubMed“ und „Google Scholar“ auf die Stichworte „Vitamin D“, gefolgt von „deficiency“, „fortification“, „supplementation“ sowie „efficacy“ untersucht. Die Stichworte wurden durch die Boole'schen Operatoren „AND“ oder „OR“ verknüpft. Darüber hinaus wurden diverse Bundesämter Deutschlands kontaktiert, um beispielsweise Übersichten über die in Deutschland zugelassenen mit Vitamin D angereicherten Lebensmittel zu erhalten. Da die für die Berechnung der am Tage für eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung zu konsumierenden Vitamin-D-Gehalte bei Fischen stark variieren, wurde auf Statistiken der Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung [17] zur Durchschnittswertberechnung zurückgegriffen.

Ergebnisse

Vitamin-D-Nahrungsquellen am Beispiel Deutschland

Die mittlere Vitamin-D-Zufuhr liegt sowohl bei Männern als auch bei Frauen deutlich unter den D-A-CH-Referenzwerten. Diese Referenzwerte wurden von der Deutschen und Österreichischen Gesellschaft für Ernährung (DGE und ÖGE), der Schweizerischen Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE) und der Schweizerischen Vereinigung für Ernährung (SVE) im Jahr 2000 erarbeitet. D-A-CH steht dabei für die Kürzel der 3 beteiligten Länder Deutschland, Österreich und Schweiz. Referenzwerte liegen für Säuglinge bis 1 Jahr und Erwachsene ab 65 Jahren bei 400 I.E. und für alle anderen Personen bei 200 I.E. am Tag [10]. Bei Männern liegt die mittlere Vitamin-D-Zufuhr bei 116 I.E. und bei Frauen bei 88 I.E. am Tag [18]. Mit zunehmendem Alter (51–64 Jahre) steigt die mediane Vitamin-D-Zufuhr an und bleibt darüber hinaus konstant. Die Hauptquellen für Vitamin D in Deutschland sind Fisch und Fischgerichte (Abb. 1) [18]. Weitere wichtige Quellen sind Fette, Eier sowie Milch und Käse. Die relativen Unterschiede hinsichtlich Nahrungsquellen sind zwischen Männern und Frauen vergleichsweise gering [18].

Über die natürlichen Nahrungsquellen hinaus kann man seinen Vitamin-D-Bedarf lediglich durch Nahrungsergänzungsmittel, diätetische Lebensmittel sowie durch angereicherte Lebensmittel decken. Nahrungsergänzungsmittel werden institutionalisiert nur Kindern und Schwangeren gegeben, nicht aber präventiv einer breiten Masse der deutschen Bevölkerung zur Verfügung gestellt. Diätetische Lebensmittel werden meist nur von bestimmten Konsumentengruppen gekauft und das generelle Anreichern von Lebensmitteln wird bspw. in Deutschland sehr restriktiv gehandhabt und nur durch Ausnahmeregelungen erlaubt. Laut Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit wurden bisher 11 Ausnahmegenehmigungen erteilt (Stand Januar 2011). Diese Ausnahmegenehmigungen sind produktspezifisch und beziehen sich auf je 2 Frischkäseprodukte, 2 Streichfette, 2 Speiseöle, ein Joghurt, eine Frucht-Frischkäsezubereitung, eine Margarine, eine Pflanzencreme sowie eine flüssige Pflanzenfettzubereitung. Darüber hinaus gibt es noch eine gewisse Anzahl an Allgemeinverfügungen, die auf der Homepage des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit angegeben sind [19]. Diese Allgemeinverfügungen gelten für Produkte, die sich rechtmäßig in einem Mitgliedsstaat der Europäischen Gemeinschaft im Ver-

kehr befinden. Nach dem Grundsatz des freien Warenverkehrs dürfen diese Produkte auch in Deutschland eingeführt und in den Verkehr gebracht werden. In § 54 LFGB wird eine Einschränkung zu dieser Warenverkehrsfreiheit vorgenommen [19]. Daher sind für Produkte, die nicht der nationalen Gesetzgebung entsprechen, diese Allgemeinverfügungen notwendig. In Summe gibt es 11 Allgemeinverfügungen. Darunter sind kakaohaltiges Getränkpulver und Schokoriegel, Frühstückscerealien und Müsli, Milch-, Malz-, und Sojagetränke, Streich-, Back- und Bratfette, Speisefettaufstriche, flüssige Pflanzenfettzubereitungen und Lebertrankapseln (Abb. 1) [18, 19].

Strategien zur Verbesserung des Vitamin-D-Status

Die Vitamin-D-Unterversorgung der Bevölkerung ist nicht nur ein Problem Deutschlands oder Nordeuropas, sondern eine weltweite Herausforderung [20]. Nach Einschätzung des 13. Vitamin-D-Workshops in Victoria (Kanada) leiden 50 % der älteren Menschen in Nordamerika und Westeuropa und nach Angaben der Workshopteilnehmer > 60 % der restlichen Weltbevölkerung an einem Vitamin-D-Mangel [21]. Um die mangelnde Vitamin-D-Versorgung durch die natürlichen Quellen Sonne und Nahrung auszugleichen, sind zwar mehrere Strategien möglich, aber nicht gleichermaßen sinnvoll. Es lassen sich 3 wesentliche Strategien unterscheiden:

Staatlich geförderte Aufklärungskampagnen

Hierbei soll die Bevölkerung über den Mangelzustand und mögliche natürliche Quellen aufgeklärt werden. In Deutschland existiert jedoch momentan keine staatlich geförderte Initiative zur Bekämpfung des Vitamin-D-Mangels. Dass derartige Initiativen erfolgreich ins Leben gerufen werden können, zeigt eine von der Europäischen Union zur Verbesserung der Kalziumversorgung von Kindern unterstützte Initiative mehrerer landwirtschaftlicher Landesverbände [22]. Obwohl keine Einigkeit über den optimalen Vitamin-D-Serumspiegel herrscht, existiert Konsens darüber, dass Vitamin-D-Mangel bereits unter einem 25(OH)D-Serum-Level von 20 ng/ml beginnt [3]. Viele Experten sind jedoch der Meinung, dass eine Serumkonzentration von mindestens 30 ng/ml nötig ist, um zumindest Knochengesundheit zu ermöglichen [13]. Doch selbst bei staatlich geförderten Kampagnen wird durch eine einfache Rechnung offensichtlich, dass natürliche Quellen zur Deckung des Referenzwertes von 200 I.E. nicht ausreichen können. Betrachtet man die 4 Vitamin-D-Hauptnahrungsquellen in Deutschland, so müsste ein Mensch jeden Tag entweder > 100 g Fisch, 3 Eier, 400 g Butter, 6 Liter Milch oder 1 kg Käse essen. Dabei ist je-

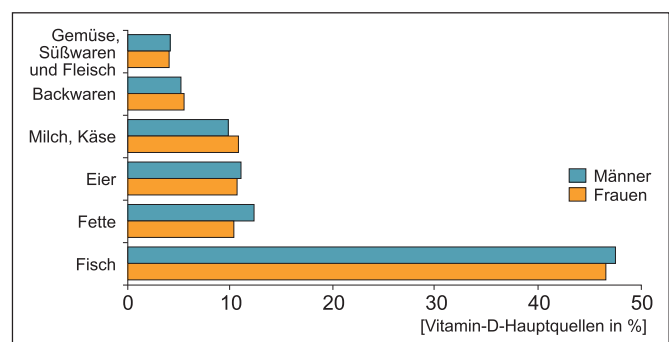


Abbildung 1: Hauptquellen für Vitamin D für Männer und Frauen in Deutschland [18] (Eigene Darstellung von Daten aus der Nationalen Verzehrsstudie II). Daten addieren sich nicht auf 100 % auf, da in der Studie lediglich die Hauptquellen angegeben sind.

doch zu beachten, dass bei Fisch nicht nur zwischen den einzelnen Fischarten erhebliche Unterschiede im Vitamin-D-Gehalt bestehen, sondern auch massive Unterschiede zwischen wild gefangenem und gezüchtetem Fisch feststellbar sind [23]. So ist der Vitamin-D-Gehalt in gezüchtetem Lachs in etwa nur $\frac{1}{4}$ so hoch wie der des wild gefangenen Lachses [23]. Der laut Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung mit 31 % am häufigsten in Deutschland verzehrte Fisch ist der Pollack (häufig Alaska-Seelachs genannt). Im Bundeslebensmittelschlüssel wird 100 g Pollack im Durchschnitt mit einem Vitamin-D-Gehalt von 40 I.E. angegeben. Der mit 16 % am zweithäufigsten verzehrte Fisch, der Hering, hat dagegen pro 100 g im Durchschnitt 580 I.E. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die 10 im Jahr 2006 am häufigsten verzehrten Fische. Das Jahr 2006 wurde gewählt, da dies das Jahr der „2. Nationalen Verzehrsstudie“ in Deutschland war. Um den täglichen Vitamin-D-Bedarf durch Nahrungsmittel zu decken, sollte daher eher auf fettreiche Fische wie Forelle und Hering mit ca. 600 I.E., Thunfisch mit ca. 140 I.E. oder Lachs mit ca. 130 I.E. je 100 g Fisch zurückgegriffen werden. Entgegen der Einschätzung vieler Bürger enthält Obst zwar viele Vitamine, ist jedoch kein Vitamin-D-Lieferant.

Vitamin-D-Supplementation

Laut der Übereinstimmung des „14. Vitamin-D-Workshops“ in Brügge (Belgien) [24] ist Vitamin-D-Supplementation das Mittel der Wahl, um einen Vitamin-D-Mangel zu beheben. Nach der Empfehlung der DVO-Leitlinie sollten im Rahmen basis-therapeutischer Maßnahmen täglich 1000 mg Kalzium über die Nahrung aufgenommen und bei einem Vitamin-D-Mangel täglich 800–2000 I.E. Vitamin D supplementiert werden [25]. Studien haben darüber hinaus gezeigt, dass eine Supplementation von 800–1100 I.E. Vitamin D in Kombination mit 1200–1400 mg Kalzium maßgeblich für die Osteoporoseprävention ist [26, 27] und zudem das Risiko diverser Krebsarten reduzieren kann [28, 29]. Dabei ist jedoch zu beachten, dass sich die gewünschten Ergebnisse nur einstellen, wenn die überprüften Kohorten eine Medikamententreue von mindestens 80 % zeigten [27]. Mangelnde Medikamententreue bei einer Langzeitbehandlung wird eine nachhaltige Vitamin-D-Supplementation in ihrer Effektivität jedoch stark begrenzen und somit die Praxis-tauglichkeit infrage stellen. Da eine Supplementation der breiten Bevölkerungsmasse logistisch schwer durchführbar ist, sollten Risiko-

gruppen zumindest selektiv mit zusätzlichem Vitamin D versorgt werden. In Deutschland gehören laut der Deutschen Gesellschaft für Ernährung diesen Gruppen Säuglinge bis zum ersten Lebensjahr, Schwangere und Stillende sowie die Bevölkerung ab 65 Jahre an [10]. Nach den „Leitlinien der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin“ sollen Säuglinge bis zum vollendeten ersten Lebensjahr prophylaktisch 500 I.E. Vitamin D am Tag erhalten. Bezüglich Schwangeren und Stillenden gibt es bedeutsame Studien [30, 31], die nachweisen, dass ein niedriger Vitamin-D-Spiegel negative Auswirkungen sowohl auf die Mütter als auch auf den Fötus und das Neugeborene haben kann. Es kann z. B. gehäuft zu einer geringeren Geburtsgröße, Wachstumsstörungen, Rachitis und Skeletterkrankungen kommen, aber auch zu Diabetes Typ 1, Asthma, atopischen Erkrankungen und Schizophrenie [31]. Bei Frauen kann es zu Unfruchtbarkeit, einer geringeren Erfolgsrate bei der In-vitro-Fertilisation, Präeklampsie, Schwangerschaftsdiabetes sowie zu einer erhöhten Kaiserschnitt-rate kommen [31]. Darüber hinaus ist die ältere Bevölkerung für einen Vitamin-D-Mangel besonders anfällig, da sie sich in der Regel weniger der Sonne aussetzt und vor allem eine geringere Vitamin-D-Synthesefähigkeit der Haut aufweist [32]. Daher empfiehlt die DGE bei Personen ab 65 Jahren eine tägliche Vitamin-D-Aufnahme von 400 I.E. [10]. Vitamin D als Nahrungsmittelergänzung kann daher keine Basisversorgung für die deutsche Bevölkerung darstellen, sondern lediglich die zusätzliche Vitamin-D-Versorgung von Risikogruppen unterstützen.

Nahrungsmittelanreicherung

O'Donnell hat in einem systematischen Review [33] gezeigt, dass mit Vitamin D angereicherte Lebensmittel eine wichtige Quelle zur Deckung des Vitamin-D-Bedarfs sein können. Häufig mit Vitamin D angereicherte Lebensmittel sind Milch und Milchprodukte [18], Joghurt, Käse, Fette, Mehl, Cerealien, Reis und Nudeln, Getreideprodukte wie Brot sowie Säfte [33–38]. In Finnland wurden sogar erfolgreich Versuche durchgeführt, Mineralwasser mit Vitamin D anzureichern [39]. Bei der Auswahl der anzureichernden Lebensmittel ist zu beachten, dass diese Nahrungsmittel zum einen von dem größten Teil der Bevölkerung konsumiert werden müssen und zum anderen ist zu beachten, dass diese Lebensmittel in stets ähnlich großen Portionen genossen werden. Somit kann sichergestellt werden, dass eine breite Masse der Bevölkerung versorgt und eine Vitamin-D-Übersorgung oder gar Intoxikation vermieden wird. Zur Erfüllung dieses Zwecks gut geeignet sind Getreideprodukte wie Mehl und Maismehl, Nudeln sowie dergleichen [40]. Newmark et al. haben gezeigt, dass derartige, mit Vitamin D angereicherte Produkte eine effiziente, sichere und praktikable Lösung darstellen, um das Osteoporose- und Darmkrebsrisiko signifikant zu senken sowie die Gesundheit der Bevölkerung in Summe zu verbessern. Da man auf bereits existierende technologische Lösungen zurückgreifen kann, wären die laufenden Kosten sowie die Implementierung kostengünstig. Mit dieser Maßnahme könnte die mediane tägliche Vitamin-D-Zufuhr um möglicherweise bis zu 200 I.E. erhöht werden [40].

Prinzipiell wäre diese Methode auch in Europa denkbar, da die EU die Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 erlassen hat, nach der der Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen bei Lebensmitteln unabhängig davon zulässig ist, ob sie normalerweise in dem Lebensmittel enthalten sind oder nicht [41]. Einige wichtige

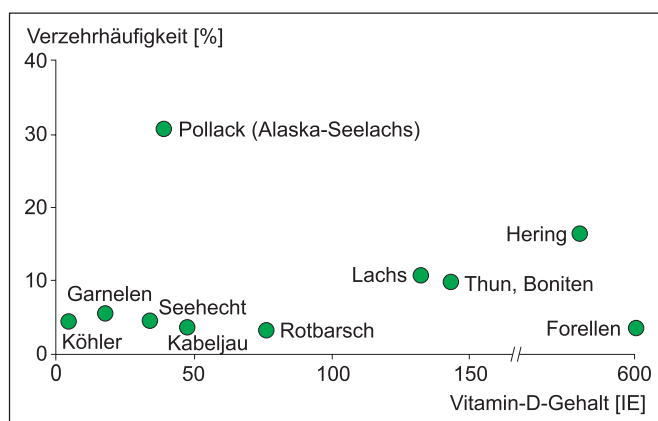


Abbildung 2: Die 10 im Jahre 2006 am häufigsten verzehrten Fische in Deutschland. Der Vitamin-D-Gehalt (Achsenbruch zu beachten) ist der durchschnittliche Vitamin-D-Gehalt aller Zubereitungsarten, die im Bundeslebensmittelschlüssel 2010 angegeben sind (Eigene Darstellung) [16, 17].

europäische Mitgliedsstaaten wie Deutschland haben diese Regelung aber noch nicht in nationale Rechtssprechung übersetzen lassen. Hintergrund ist, dass die Verordnung 1925/2006 in Artikel 17 ausführt, dass bis entsprechende Gemeinschaftsmaßnahmen nach Artikel 6 erlassen werden, bestehende nationale Bedingungen von den Mitgliedsstaaten weiterhin angewendet werden können. Artikel 6 wird die Bedingungen für den Zusatz von Vitaminen aber auch Höchstmengen und gegebenenfalls Trägerlebensmitteln festsetzen. Deutschland zögert, die Verordnung in nationale Rechtssprechung zu übersetzen, da sich hier um 1945 ein Unfall bei der Nahrungsmittelanreicherung ereignete, der zu Überdosierungen bei Kindern führte [42]. Mittlerweile wurde jedoch nachgewiesen, dass die Technologien ausgereift und Vitamin-D-Nahrungsmittelanreicherung eine sichere Alternative sind [33].

■ Diskussion

Vitamin-D-Nahrungsquellen am Beispiel Deutschland

In Deutschland wird dem nachgewiesenen Vitamin-D-Mangel nicht mit den entsprechend notwendigen Maßnahmen entgegengetreten. Die Sonneneinstrahlung in Deutschland ist gering [7] und durch die Ernährungsgewohnheiten [14, 15] ist mitverursacht, dass der Vitamin-D-Status deutlich unter dem empfohlenen Grenzwert [13] zur Insuffizienz liegt. Die in Summe existierenden 11 Allgemeinverfügungen für allgemeine Produktkategorien von Herstellern der Europäischen Gemeinschaft außerhalb Deutschlands sowie die 11 Ausnahmegenehmigungen für dezidierte Produkte aus Deutschland entstammen nicht einer übergreifenden zielgerichteten Anreicherungsstrategie. Vielmehr können diese Einzelentscheidungen zu mehr Intransparenz sowohl auf Verbraucher- als auch auf staatlicher Seite führen.

Im Vergleich zu Deutschland ist das südlicher gelegene Österreich über Nahrungsmittel noch schlechter mit Vitamin D versorgt. So haben laut dem „Österreichischen Ernährungsbericht“ von 2008 männliche Jugendliche eine mittlere Vitamin-D-Zufuhr von 56–60 I.E. und weibliche Jugendliche von 44–50 I.E. pro Tag. Die Erwachsenen hingegen nehmen etwas mehr Vitamin D zu sich und so liegt das Mittel bei den Männern und Frauen um 72 I.E. am Tag [43]. Freisling et al. haben zudem gezeigt, dass sich die Vitamin-D-Aufnahme in Österreich durch angereicherte Nahrungsmittel lediglich um 2–4 % erhöht [44] und somit noch keine effektive Anreicherungsstrategie gefunden wurde.

■ Strategien zur Verbesserung des Vitamin-D-Status

Strategie 1

Staatlich geförderte Aufklärungskampagnen sind zwar die Basis zur Verbesserung des Vitamin-D-Status der Bevölkerung, können aber als einzelne Maßnahme nicht ausreichend sein. Grund hierfür ist, dass Verzehrsstudien [18, 43] zeigen, dass die Bevölkerung den Konsum Vitamin-D-haltiger Nahrungsmittel in etwa verdoppeln müsste. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass sich die Bevölkerung vermehrt der Sonne aussetzt

oder Sonnenstudios besucht. Dies würde jedoch eine Veränderung der Gewohnheiten der Menschen bedingen und zudem würde mit einer erhöhten Strahlungsexposition das Hautkrebsrisiko ansteigen, weshalb Sonnenstudiobesuche nicht unkritisch zu empfehlen sind [45].

Strategie 2

Eine Supplementation wäre einerseits laut Meinung vieler Vitamin-D-Experten [24] die beste Alternative, da Vitamin D günstig und die Verteilung durch Hausärzte zu organisieren und demnach zu kontrollieren ist [46]. Auf diese Weise könnten Personen mit beispielsweise Sarkoidose, Nebenschilddrüsen- oder Nierenerkrankungen, die besondere Aufmerksamkeit bei der Vitamin-D-Versorgung benötigen, ärztlich überwacht werden. Andererseits, so zeigen Studien über chronisch kranke Kinder und Erwachsene [47], wird mangelnde Medikamententreue eine Langzeitbehandlung der Bevölkerung infrage stellen.

Strategie 3

Die 3. Option, die Vitamin-D-Nahrungsmittelanreicherung, kann eine aussichtsreiche Alternative darstellen. Die Praktikabilität und Effektivität von Nahrungsmittelanreicherungen wurde in der Vergangenheit vielfach unter Beweis gestellt. Bekannte Beispiele sind die Anreicherung von Nahrungsmitteln mit Folsäure [48], Vitamin B₃ [49] oder Jod [50]. So verringerte sich in Kanada nach dem Start der Folsäureanreicherung die Inzidenz der Neuroblastome um 60 % [48]. In den USA hat sich durch die Vitamin-B₃-Nahrungsmittelanreicherung die Anzahl der Pellagra-Toten um ca. 3000 pro Jahr reduziert [49] und durch Jodanreicherung konnte die Anzahl der joddefizienten Länder von 110 im Jahr 1993 auf 47 im Jahr 2007 reduziert werden [50]. Heute reichern nicht nur die USA und Kanada Nahrungsmittel mit Vitamin D an, sondern mittlerweile hat auch eine Vielzahl an Ländern in Europa positive Erfahrungen machen können [33]. So zeigen Studien vor und nach dem Start des Vitamin-D-Anreicherungsprogramms in Finnland, dass sich der Vitamin-D-Status von finnischen Männern 1 Jahr nach dem Start des Programms um 50 % verbessert hat [34]. Dabei sank die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels um > 50 %, wobei jedoch weiterhin ca. 1/3 der Männer einen Vitamin-D-Mangel aufweist. Darüber hinaus hat eine Studie in Finnland gezeigt, dass Milch in Finnland alleine kein ideales Trägerlebensmittel ist, da z. B. viele junge Frauen wenig Milch trinken [51]. Das Dilemma der Anreicherung wurde 2007 von Hirvonen et al. in 4 verschiedenen Modellen beschrieben [52]. Ziel war es, eine Anreicherungsstrategie zu finden, die 100 % der Bevölkerung über den empfohlenen unteren Referenzwert, dabei aber 0 % der Bevölkerung über den oberen Referenzwert hebt. In dem Modell, das dem Ziel am ehesten entsprach, wurden die Nahrungsmittel Milch, Buttermilch, Joghurt, Margarine, Fruchtsaft und Brot mit Vitamin D angereichert. Ein derartiges Vorgehen hat den Vorteil, dass damit landestypischen Ernährungsgewohnheiten sowie den nationalen Versorgungslagen Rechnung getragen werden kann. Den Weg, den Deutschland momentan mit den erteilten Ausnahmegenehmigungen verfolgt, ist aus folgenden Gründen optimierbar: Zum einen hat der deutsche Konsument durch die Intransparenz der Ausnahmegenehmigungen keinen Überblick über die mit Vitamin D angereicherten Nahrungsmittel. Zum anderen wurden bei den Genehmigungsverfahren keine landestypischen Ernährungsgewohnheiten in Betracht gezogen, die bei einer übergreifenden Anreicherungs-

strategie beachtet werden müssen. Brot, dessen Anreicherung schon in den 1930er-Jahren in Erwägung gezogen wurde [53], wäre für Länder wie Deutschland ein wahrscheinlich sinnvolles Trägerlebensmittel, da Brot eines der bedeutendsten Nahrungsmittel in Deutschland ist und der alters- und geschlechtsspezifische Unterschied beim Brotkonsum zwar vorhanden, aber nicht bedeutend ist [18]. So nehmen Männer durchschnittlich 178 g und Frauen 133 g Brot täglich zu sich; zwischen den einzelnen Altersklassen beträgt der Unterschied maximal 20 g [18]. Durch eine konservative Anreicherungsstrategie kann sichergestellt werden, dass eine Vitamin-D-Intoxikation durch angereichertes Brot nicht auftritt. Selbstverständlich müssen auch hier Personen mit beispielsweise Sarkoidose, Nebenschilddrüsen- oder Nierenerkrankungen beachtet sowie die Risiken einer Vitamin-D-Intoxikation vermieden werden. Allgemein ist eine Vitamin-D-Intoxikation extrem selten, kann aber durch versehentliche oder absichtliche Einnahme übermäßiger Dosen verursacht werden. Dabei betrachtet das Bundesamt für Risikobewertung bei langfristiger Zufuhr 2000 I.E. Vitamin D am Tag als sichere Tageshöchstdosis für Erwachsene und 1000 I.E. Vitamin D am Tag für Kinder [54]. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority – EFSA) bestätigt diese Einschätzung [55]. Allerdings erhöhen Dosen > 50.000 I.E. am Tag den Vitamin-D-Serumspiegel auf mehr als 150 ng/ml, was mit einer Hyperkalzämie oder einer Hyperphosphatämie verbunden sein kann [3]. Dosen von 10.000 I.E. am Tag über einen Zeitraum von 5 Monaten seien hingegen nicht gefährlich [56].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass alle vorgestellten Strategien Vor- und Nachteile haben, weshalb eine Kombination der Möglichkeiten sinnvoll ist. Die Basis sollte die Aufklärung der Bevölkerung bilden, indem die Mangelsituation, Gründe und Wege zur Lösung transparent gemacht werden. In Kombination damit ist vorstellbar, dass die Grundversorgung der breiten Bevölkerungsmasse durch mit Vitamin D angereicherte Lebensmittel sichergestellt und der Vitamin-D-Serumspiegel von Risikogruppen durch zusätzliche Supplementation angehoben wird. Durch eine Nahrungsmittelanreicherung könnte sicher und suffizient die Vitamin-D-Versorgung der deutschen Bevölkerung optimiert werden. Allein im osteologischen und onkologischen Bereich ließen sich so in Deutschland Einsparpotentiale im Gesundheitssystem von ca. 2,5 Mrd. € realisieren [6].

■ Relevanz für die Praxis

1. Die Mehrheit der deutschen und österreichischen Bevölkerung ist Vitamin-D-unterversorgt.
2. Insbesondere bei Risikogruppen wie Schwangeren und Stillenden, Neugeborenen bis 1 Jahr sowie Kranken und älteren Menschen ab 65 Jahren sollte der Vitamin-D-Spiegel optimiert werden.
3. Vitamin-D-reiche Nahrungsmittel sind fettreicher Fisch und Eier.
4. Angereicherte Lebensmittel sowie Nahrungsergänzungsmittel stellen eine zusätzliche Vitamin-D-Quelle dar.
5. Das Bundesamt für Risikobewertung schätzt 2000 I.E. Vitamin D pro Tag als sichere Zufuhr für Erwachsene ein.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Danksagung

Die Autoren danken der Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung sowie dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit für die zur Verfügung gestellten Daten und Informationen.

Literatur

1. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29: 726–76.
2. Melamed ML, Michos ED, Post W, et al. 25-Hydroxy vitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1629–37.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
4. Cross HS, Peterlik M. Vitamin D, calcium, and cancer. *Anticancer Res* 2009; 29: 3685.
5. Cannell JJ, Hollis BW, Sorenson MB, et al. Athletic performance and vitamin D. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41: 1102–10.
6. von Dörmann C, Amling M. Volkswirtschaftliche Bedeutung einer Vitamin D-Anreicherung von Lebensmitteln. *Osteologie*; 2009; 18: 112–24.
7. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 373–8.
8. Mensink G, Kleiser C, Richter A. Lebensmittelverzehr bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2007; 50: 609–23.
9. Mensink G, Heseke H, Richter A, et al. Ernährungsstudie als KIGGS-Modul (EskIMO). Forschungsbericht im Auftrag des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz. 2007. Referat 223, (Wissenschaftliche Grundlagen der Ernährung, Ernährungswirtschaft).
10. DGE. Die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr D-A-CH – Vitamin-D (Calciferole). <http://www.dge.de/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=4&page=12>, 2000.
11. Brombach C, Wagner U, Eisinger-Watzl M, et al. Die Nationale Verzehrsstudie II. *Ernährungs-Umschau* 2006; 53: 4–9.
12. Holick MF. Vitamin D: extraskelletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381–400.
13. Priemel M, von Dörmann C, Klatte TO, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxy vitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 305–12.
14. Hintzpetter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ, et al. Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *J Nutr* 2008; 138: 1482–90.
15. Hintzpetter B, Mensink GB, Thierfelder W, et al. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 2007; 62: 1079–89.
16. Max-Rubner-Institut, Bundeslebensmittelschlüssel. http://www.bvl.bund.de/nn_491406/DE/01__Lebensmittel/07__FuerAntragsteller/07__BLS/lm_bls_node.html__nnn=true, 2010.
17. Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung. BLE, Fisch Pro-Kopf-Verbrauch, 2006.
18. Max-Rubner-Institut, Nationale Verzehrsstudie II – Ergebnisbericht Teil 2. http://www.was-esse-ich.de/uploads/media/NVSII_Abschlussbericht_Teil_2.pdf, 2008.
19. BVL, Allgemeinverfügungen nach § 54 LFGB für angereicherte Lebensmittel des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. http://www.bvl.bund.de/cn_027/nn_777332/DE/01__Lebensmittel/07__FuerAntragsteller/05__AllgVerf/01__Archiv__uebersicht/01__Angereicherte__LM/lm_av_angereicher-te_lm_table.html, 2011.
20. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev* 2008; 66: 153–64.
21. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, et al. 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 204–5.
22. Landesvereinigung der Milchwirtschaft Bayern, Landesvereinigung der Milchwirtschaft Niedersachsen, und Milchwirtschaftlicher Verein Baden-Württemberg. <http://www.karlotta-unterwegs.de/>, 2011.
23. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460: 213–7.
24. Henry HL, Bouillon R, Norman AW, et al. 14th Vitamin D workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 4–6.
25. Dachverband Osteologie e.V. DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. *Osteologie* 2009; 18: 304–28.
26. Lips P, Bouillon R, Van Schoor NM, et al. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clin Endocrinol* 2010; 73: 277–85.
27. Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657–66.
28. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 83–95.

29. Holick MF. Vitamin D: its role in cancer prevention and treatment. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 49–59.
30. Dror DK, Allen LH. Special article: vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions. *Nutr Rev* 2010; 68: 465–77.
31. Barrett H, McElduff A. Vitamin D and pregnancy: an old problem revisited. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2010; 24: 527–39.
32. van der Wielen RPJ, de Groot L, van Staveren W, et al. Serum vitamin-D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207–10.
33. O'Donnell S, Cranney A, Horsley T, et al. Efficacy of food fortification on serum 25-hydroxy vitamin D concentrations: systematic review. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1528–34.
34. Laaksi IT, Ruohola JPS, Ylikomi TJ, et al. Vitamin D fortification as public health policy: significant improvement in vitamin D status in young Finnish men. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 1035–8.
35. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1710–6.
36. Natri A-M, Salo P, Vikstedt T, et al. Bread fortified with cholecalciferol increases the serum 25-hydroxy vitamin D concentration in women as effectively as a cholecalciferol supplement. *J Nutr* 2006; 136: 123–7.
37. Biancuzzo RM, Young A, Bibuld D, et al. Fortification of orange juice with vitamin D2 or vitamin D3 is as effective as an oral supplement in maintaining vitamin D status in adults. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1621–6.
38. Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, et al. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1478–83.
39. Tapola NS, Karvonen HM, Niskanen LK, et al. Mineral water fortified with folic acid, vitamins B6, B12, D and calcium improves folate status and decreases plasma homocysteine concentration in men and women. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 376–85.
40. Newmark HL, Heaney RP, Lachance PA. Should calcium and vitamin D be added to the current enrichment program for cereal-grain products? *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 264–70.
41. EU, Verordnung (EG) NR. 1925/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates. *Amstblatt der Europäischen Union* 2006; L404: 26.
42. Dähler F. Körperliche Aktivität in der Prävention des Diabetes Typ 2. *d-journal* 2009; 195: 5–12.
43. Elmadfa I, Freisling H, Novak W, et al. Österreichischer Ernährungsbericht 2008. Institut für Ernährungswissenschaften, Auflage 1., Wien 2009; 17–32.
44. Freisling H, Elmadfa I, Schmid I. Nährstoffangereicherte Lebensmittel haben einen hohen Anteil an der Vitaminversorgung bei österreichischen Erwachsenen. *Ernährungs-Umschau* 2008; 55: 158–64.
45. Lehmann B, Querings K, Reichrath J. Vitamin D and skin: new aspects for dermatology. *Exp Dermatol* 2004; 13: 11–5.
46. Grant WB, Juzeiene A, Moan JE. Health benefit of increased serum 25(OH)D levels from oral intake and ultraviolet-B irradiance in the Nordic countries. *Scand J Pub Health* 2011; 39: 70–8.
47. Dean AJ, Walters J, Hall A. A systematic review of interventions to enhance medication adherence in children and adolescents with chronic illness. *Arch Dis Childhood* 2010; 95: 717–23.
48. French AE, Grant R, Weitzman S, et al. Folic acid food fortification is associated with a decline in neuroblastoma. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 288–94.
49. Miller D. Cereal enrichment/pellagra – USA in perspective. *Food Prod Dev* 1977; 30.
50. Andersson MB, de Benoist B, Rogers L. Epidemiology of iodine deficiency: salt iodisation and iodine status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2010; 24: 1–11.
51. Lehtonen-Veromaa M, Mötönen T, Leine A, et al. Prospective study on food fortification with vitamin D among adolescent females in Finland: minor effects. *Br J Nutr* 2008; 100: 418–23.
52. Hirvonen T, Sinkko H, Valsta L, et al. Development of a model for optimal food fortification: vitamin D among adults in Finland. *Eur J Nutr* 2007; 46: 264–70.
53. Zucker TF. The use of vitamin D from cod-liver oil in milk and bread. *Science* 1933; 77: 19–20.
54. BfR. Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln. Bundesinstitut für Risikobewertung, 2004.
55. EFSA. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. European food safety authority. EFSA, 2006.
56. Vieth R. Why the optimal requirement for vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 95: 575–9.

ENBREL®

Das Rundum-Versorgt-Paket

JAHRELANG. JAHREGUT.



☒ **WIRKSAMKEIT**
Kurze Halbwertszeit von
ca. 3 Tagen¹

☒ **COMPLIANCE**
In 5 verschiedenen Darreichungs-
formen erhältlich¹

☒ **WIRKSAMKEIT**
Stabile Wirkung über mehr als
10 Jahre bei RA²



Working together for a healthier world™

1. Enbrel® Fachinformation Stand Juni 2011
2. Weinblatt ME et al. *Arthritis Care Res* 2011; 63:373–383

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

Das Knochenmaterial: Ein Nano-Komposit aus Mineral und Kollagen

N. Fratzl-Zelman, B. M. Misof, P. Roschger

Kurzfassung: Eine wesentliche Aufgabe des Knochens ist seine Stützfunktion für den Körper. Die dafür notwendigen mechanischen Eigenschaften erhält der Knochen durch seinen komplexen hierarchischen Aufbau. Makroskopisch unterscheidet man Geometrie und die innere Architektur im spongiösen und im kompakten Knochen (Röhrenknochen). Das Knochenmaterial selbst ist aus komplexen Strukturen bis zur Größenordnung von wenigen Nanometern aufgebaut. Auf der untersten Ebene ist die Knochenmatrix ein Kompositmaterial aus 2 Komponenten mit ganz unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften. Es besteht aus langen elastischen Fasern aus Typ-I-Kollagenfibrillen, in die harte 2–4 Nanometer dicke Kalziumphosphatpartikel eingelagert sind. Für die mechanische Kompetenz dieses Materials spielen viele Faktoren eine Rolle. Abweichungen z. B. im Aufbau oder bei der Quervernetzung der Kollagenmoleküle sowie in der Form, Größe und Anordnung der Mineralpartikel bewirken Veränderungen der mechanischen Eigenschaften. Wesentlich bestimmt auch der Grad der Mineralisierung die Elastizität (Steifigkeit) des Knochenmaterials. Bei Knochenkrankungen können die beschriebenen Veränderungen im Knochenmaterial zu einem erhöhten Frakturrisiko führen. In vielen

Fällen ist es daher wichtig, zusätzlich zu den biochemischen Parametern und der klinischen DEXA-Knochendichtemessung eine Knochenbiopsie des betroffenen Patienten zu untersuchen. Neue methodische Ansätze erlauben es, gezielt bestimmte hierarchische Ebenen des Materials zu überprüfen und die Auswirkungen von Erkrankungen auf das Knochenmaterial zu erfassen. Diese Information ist nicht nur für das Verstehen verschiedenster Erkrankungen generell notwendig, sondern kann auch zur Bestimmung des Frakturrisikos und für die Therapieentscheidung für den einzelnen Patienten wichtig sein.

Schlüsselwörter: Hierarchischer Aufbau, Knochenmaterial, Knochenbiopsie, Mineraldichteverteilung, Mineralpartikel, Kollagen

Abstract: Bone Material: A Nanocomposite of Mineral and Collagen. One essential function of bone is its mechanical support for the body. The required mechanical performance is achieved by a complex hierarchical structure. At the macroscopic level, one can distinguish between geometry and inner architecture of trabecular and compact bone. At the lower hierarchical levels the bone matrix is a composite material consisting of 2 components with very different mechanical properties: long elastic

fibrils of type I collagen into which stiff 2–4 nanometer thick calcium phosphate particles are embedded. The mechanical competence of this material depends on many factors. For example abnormalities of the collagen molecule or cross-links as well as the shape, size and arrangement of the mineral particles affect the mechanical properties. An essential determinant of bone stiffness is the degree of mineralization of the bone matrix. Bone disorders can affect different hierarchical levels of the bone material and consequently cause bone fragility. For the diagnosis, it is therefore often useful to analyze a bone biopsy sample in addition to the measurement of biochemical parameters and DXA bone mineral density. Considerable progress in the technical capabilities allows specific insights into the material properties at different hierarchical levels. This provides a better understanding of pathophysiological mechanisms and the effects on bone structure of specific disorders and might further be helpful to predict fracture risk and support therapy decision.

J Miner Stoffwechs 2011; 18 (3): 110–7.

Key words: hierarchical structure, bone material, bone biopsy sample, bone mineralization density distribution, mineral particle, collagen

■ Einleitung

Die herausragende Aufgabe des Knochens ist seine mechanische Stützfunktion für den Körper. Weiters kommt dem Knochen noch eine wichtige Rolle als Schutz der inneren Organe sowie als Ionenreservoir vor allem für Kalzium und Phosphat, als Ort der Blutbildung und in der Sekretion von Botenstoffen zu.

Der Knochen ist nach dem Prinzip der Leichtbauweise gebaut: Maximale Festigkeit bei minimalem Einsatz von Baumaterial. Dies wird im Besonderen durch einen komplexen hierarchischen Aufbau erreicht [1]. Das Baumaterial des Knochens ist ein Nano-Komposit, eine Kombination bzw. ein Verbund aus einem weichen und zähen Material (Typ-I-Kollagenfibrillen) und einem harten und spröden Material (Kalziumphosphatkristalle, dem Hydroxylapatit). Das Prinzip ist ähnlich wie beim Stahlbeton, eine Kombination aus Stahlstäben und Beton, aber

auf einer Größenskala von Nanometern. Im Unterschied zu technisch hergestellten Gegenständen aus Kompositmaterial ist der Knochen ein Organ, das die Fähigkeit besitzt, sich dynamisch durch ständigen Auf- und Abbau seines Materials zu verändern. Spezialisierte Zellen auf der Knochenoberfläche sowie innerhalb der Knochenmatrix bilden ein zusammenhängendes Netzwerk, das dem Knochen hilft, sich veränderten mechanischen Situationen ständig anzupassen und nach einem Bruch wieder zu heilen. Es ist heute allgemein anerkannt, dass ein alters- und/oder krankheitsbedingtes Frakturrisiko nicht nur von der Knochenmasse, sondern auch von den Eigenschaften des Knochenmaterials abhängt. Neue methodische Ansätze erlauben es, strukturelle Veränderungen auf den verschiedenen Ebenen des Knochenmaterials zu untersuchen und den Ursachen von Erkrankungen auf den Grund zu gehen. Neue Therapieansätze können daraus folgen.

In Abbildung 1 ist der hierarchische Aufbau des Knochens in 6 Organisationsebenen dargestellt. Die beiden oberen Ebenen umfassen den makroskopischen Aufbau (Geometrie) und die Architektur. Die 4 darunter liegenden Ebenen betreffen das Knochenmaterial selbst, das wiederum in komplexen Strukturen bis in den Nanometerbereich organisiert ist. Im Folgenden wollen wir eine kurze Übersicht über den makroskopischen Aufbau und die Architektur geben und uns dann auf den Aufbau des Knochenmaterials auf allen hierarchischen Ebenen konzentrieren.

Eingelangt am 2. Dezember 2010, angenommen am 3. März 2011

Aus dem Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie im Hanusch-Krankenhaus der WGKK und am Unfallkrankenhaus Meidling der AUVA, 1. Medizinische Abteilung Hanusch-Krankenhaus, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. phil. Nadja Fratzl-Zelman, Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie, Unfallkrankenhaus Meidling, A-1120 Wien, Kundratstraße 37, E-Mail: nadja.fratzl-zelman@osteologie.at

■ Makroskopischer Aufbau und Architektur

Die Organebene ist jene, die klinisch erfasst werden kann. Noninvasive Untersuchungsmethoden (Radiographie, DEXA, CT, pQCT, NMR) geben Aufschluss über äußere Form, Geometrie und Masse in einem Knochenvolumen. Es hat sich aber gezeigt, dass diese klinischen Knochenparameter nicht ausreichend (sondern nur bis zu 50 %) das Frakturrisiko eines Patienten erklären können [2, 3]. Um genauere Informationen vom inneren Zustand des Knochens zu erhalten, müssen Knochenbiopsien untersucht werden, die in der Regel aus dem Beckenkamm entnommen werden.

Die Gewebeebene gibt Auskunft über Volumen und innere Architektur des spongiösen und des kompakten Knochens. Die Trabekelstrukturen bzw. Porosität und Dicke werden gemessen. Methoden wie Mikro-Computertomographie (μ CT), quantitative Rückstreu-Elektronenanalyse (qBEI) und Lichtmikroskopie werden dazu eingesetzt. Weiters können mit histologischen Färbungen die Anzahl der Knochenzellen, die für den Knochenumbau verantwortlich sind, sowie der Anteil der neu gebildeten Knochenmatrix bestimmt werden. Um die Dynamik dieses Knochenumbaus erfassen zu können, werden dem Patienten in der Regel jeweils 14 und 5 Tage vor der Biopsieentnahme Tetrazykline (Antibiotika) verabreicht, die als Marker während der Knochenneubildung in dem Knochen eingebaut werden. Im Fluoreszenzlichtmikroskop leuchten diese als Banden im Gewebe auf und die Knochenumbaurate („bone turnover“) kann damit bestimmt werden. Die Knochenumbaurate ist neben dem Knochenvolumen auch für die Architekturqualität des Knochengewebes entscheidend. Ist nämlich die Bilanz zwischen Auf- und Abbau leicht negativ (wie z. B. bei der postmenopausalen Osteoporose), kommt es zu einem Netto-Knochenverlust, wichtige Trabekelverbindungen im spongiösen Knochen können verschwinden, und die Kompakta können dünner und poröser werden. Eine weitere wichtige Rolle spielt die Knochenumbaurate auch beim Mineralisationsgrad der Knochenmatrix, der nächsten tieferen Organisationsebene des Knochens.

■ Knochenpakete

Wie schon erwähnt, wird der Knochen auch beim gesunden Erwachsenen ständig ab- und angebaut (Abb. 2). Dieser Um-

bau führt dazu, dass bei einem erwachsenen, gesunden Menschen in zirka 5 Jahren das gesamte Skelett erneuert wird [4, 5]. Daher haben auch Erwachsene ein relativ „junges“ Knochen- gewebe („bone tissue age“). Außerdem bewirkt dieser Umbau, dass die Knochenmatrix nicht gleichmäßig mineralisiert ist, sondern aus mosaikartig angeordneten, unterschiedlich hoch mineralisierten Knochenpaketen (den so genannten „Basic Structural Units“ – BSUs) besteht. Neu gebildete Knochenpakete sind niedriger mineralisiert als ältere. Der Grund dafür ist der zeitliche Verlauf der Mineralisation der Knochenmatrix: Die knochenbildenden Zellen, die Osteoblasten, erzeugen eine zunächst nicht mineralisierte Matrix, das Osteoid, das zu > 90 % aus Kollagenfibrillen besteht. Der Rest setzt sich aus nicht-kollagenen Proteinen wie Osteokalzin, Osteopontin oder Bone-Sialoprotein sowie Proteoglykanen und Glykoproteinen zusammen, die während oder nach der Kollagenbildung in die Kollagenmatrix eingebaut werden [6, 7]. Nach einem zirka 14-

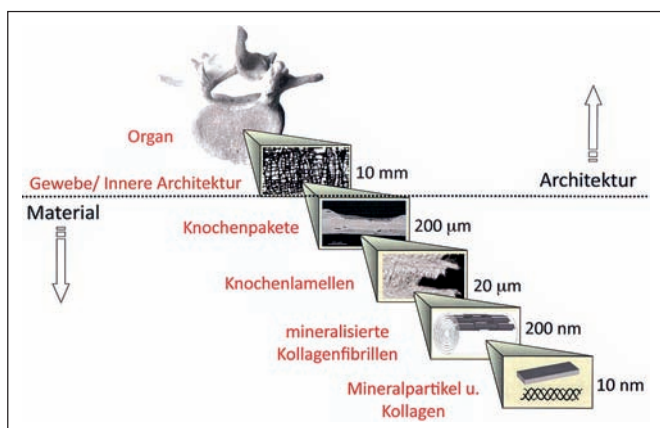


Abbildung 1: Schematische Darstellung der verschiedenen hierarchischen Ebenen im spongiösen Knochen (humaner Wirbelknochen).

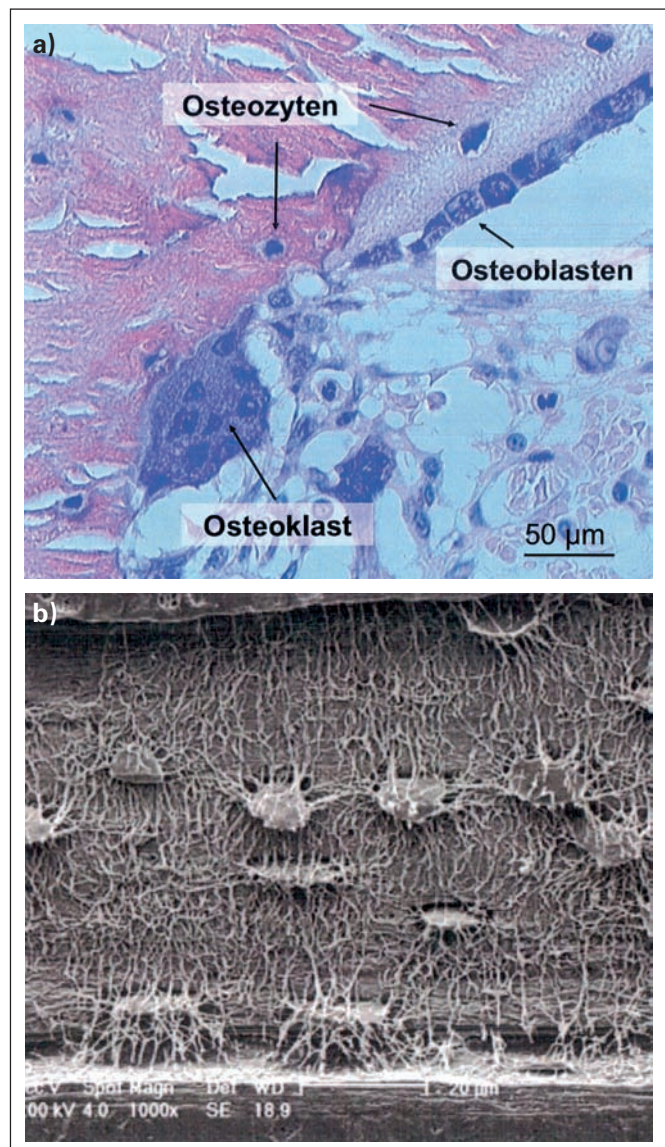


Abbildung 2: (a) Die Knochenzellen im histologischen Bild. Giemsa-Färbung: Der mineralisierte Knochen ist pink, der Markraum bläulich. Die kuboidalen Osteoblasten auf der Knochenoberfläche synthetisieren zunächst eine unmineralisierte Matrix – das Osteoid. Die aktiven Osteoklasten sind mehrkernige große Zellen. Osteozyten sind in der Matrix eingemauert und bilden über lange Zellfortsätze ein zusammenhängendes Netzwerk. (b) Osteozyten-Netzwerk: Ansicht im Rasterelektronenmikroskop. (Mod. nach [Manolagas SC, Parfitt AM. What old means to bone. Trends Endocrinol Metab 2010; 21: 369–74] mit freundlicher Genehmigung von Elsevier).

tägigen „Reifungsprozess“, der noch nicht in allen Einzelheiten geklärt ist, mineralisiert diese organische Matrix in wenigen Tagen auf 70 % des maximalen Mineralgehaltes. Diesem schnellen primären Anstieg folgt über etliche Jahre ein viel langsamerer sekundärer Mineralisationsprozess [8–11].

Der Mineralgehalt und seine Verteilung im Knochenmaterial ist ein entscheidender Faktor für die Steifigkeit und Bruchfestigkeit des Knochens. Zu hoher Mineralgehalt macht den Knochen hart und spröde, zu niedriger Mineralgehalt weich und biegsam. Beides kann zu Wirbelfrakturen führen [12]. Die Heterogenität der Mineralisation ist auch entscheidend für die Ausbreitung von Mikrorissen. Während kleine Risse, die im Knochen bei moderater Überbelastung entstehen, durch Umbauprozesse wieder eliminiert werden [13], können größere Risse durch den Sprung im Mineralgehalt am Übergang zwischen unterschiedlich mineralisierten Bereichen in ihrer Ausbreitung behindert werden [14–16].

Eine Methode, um den Grad und die Heterogenität der Mineralisierung einer Probe zu bestimmen, ist die quantitative Rück-

streuungselektronenanalyse („quantitative Backscattered Electron Imaging“ – qBEI) im Rasterelektronenmikroskop [11, 17–19]. Dabei wird das Signal der von der Probenoberfläche rückgestreuten Elektronen gemessen. Dieses Signal wird vom lokalen Kalziumgehalt in der Probe dominiert. Das im Rasterelektronenmikroskop erzeugte Bild zeigt die Knochenoberfläche in unterschiedlichen Graustufen, die den unterschiedlichen Kalziumgehalt in den verschiedenen Knochenbereichen widerspiegeln (Abb. 3). Aus diesem Bild wird ein Histogramm ermittelt, welches das Vorkommen der jeweiligen Kalziumkonzentrationen in Prozent darstellt, und als Mineraldichteverteilung („Bone Mineralization Density Distribution“ – BMDD) bezeichnet wird (Abb. 3). In umfangreichen Untersuchungen zeigte sich, dass die trabekuläre BMDD von gesunden erwachsenen Menschen erstaunlich wenig variiert [20]. Auch gesunde Kinder haben eine relativ konstante BMDD, obgleich die Schwankungsbreite der Normkurve bedingt durch das Wachstum etwas erhöht ist [21]. Es ist anzunehmen, dass diese normale BMDD sowohl ein biologisches, als auch ein mechanisches Optimum für den Knochen darstellt.

Messungen an Beckenkammbiopsien von Patienten mit Skeletterkrankungen zeigen charakteristische Abweichungen von der Normkurve. Generell können Abweichungen von der normalen BMDD durch Änderungen in der Knochenumbaurate und/oder in der Mineralisationskinetik entstehen. Eine Verschiebung der BMDD zu niedrigeren Kalziumkonzentrationen kann daher entweder aufgrund einer zu hohen Knochenumbaurate (und damit einem geringeren Gewebeatler) und/oder aufgrund eines langsameren Anstiegs des Mineralgehalts während der Mineralisierungsphasen entstehen. Erkrankungen, bei denen eine Untermineralisierung der Knochenmatrix beobachtet wurde, sind Paget-Syndrom, Osteomalazie, primärer Hyperparathyreoidismus, renale Osteodystrophie, Lebererkrankungen sowie verschiedenen Formen der Osteoporose [11]. So kommt es bei der postmenopausalen Osteoporose einerseits zu verminderter Knochenmasse aufgrund der erhöhten Resorptionsrate mit negativer Bilanz („negative bone balance“), andererseits führt die höhere Umbaurate auch zu einem niedrigeren Gewebeatler. Auch der Einfluss verschiedener Osteoporosetherapien auf das Knochenmaterial von Patienten zeigt sich in typischen Veränderungen der BMDD. Knochenaufbauende Therapien, z. B. mit Parathormon, führen vorübergehend zu verstärkter Knochenneubildung, die wiederum zu einer Verbreiterung und Verschiebung der BMDD zu geringeren Mineralgehalten führt [9]. Umgekehrt wird durch eine antiresorptive Therapie die BMDD schmaler (der Mineralgehalt homogener) und verschiebt sich zu höheren Kalziumkonzentrationen, bis nach Langzeittherapie die normale BMDD erreicht ist [22]. Einige Beispiele solcher Veränderungen der BMDD durch Erkrankung und/oder Therapie sind in Abbildung 3 zu sehen.

Patienten mit der erblichen Glasknochenkrankheit (Osteogenesis imperfecta – OI) haben eine verminderte Knochenmasse, die zur erhöhten Knochenbrüchigkeit wesentlich beiträgt. Die erhöhte Frakturneigung hängt aber nicht nur mit der verminderten Knochenmasse zusammen, sondern auch mit Veränderungen des Mineralgehaltes und der Qualität der organischen Matrix. Die OI-Patienten weisen unabhängig vom klinischen Schweregrad der Erkrankung eine erhöhte Mineraldichte in der Knochenmatrix auf. Deshalb ist das Knochenmaterial bei OI

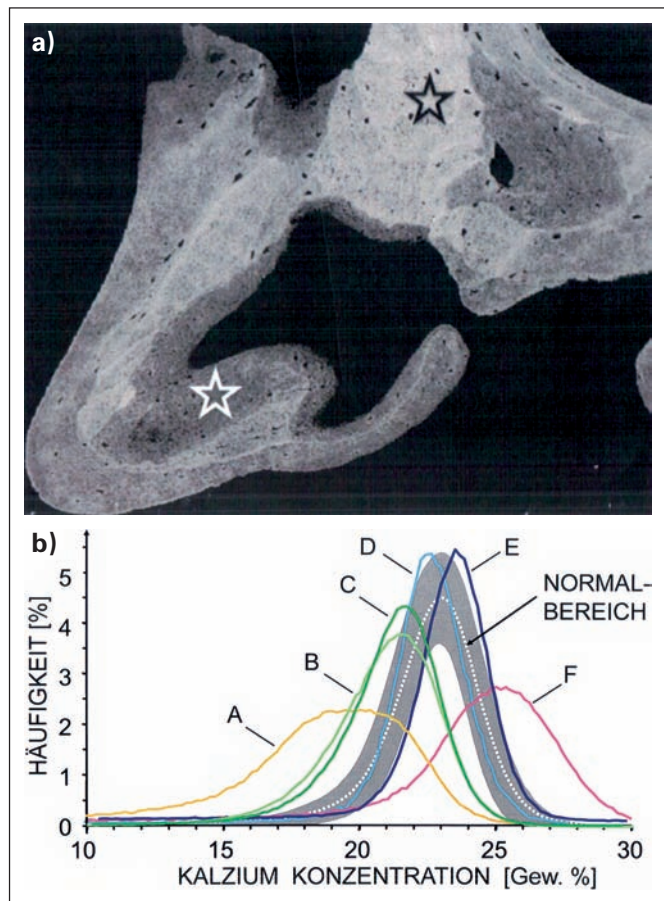


Abbildung 3: (a) Rückstreuungselektronenmikroskopisches Bild eines Trabekel in einer Beckenkammbiopsie: Die unterschiedlichen Graustufen entsprechen im Wesentlichen den unterschiedlichen in der Probe vorkommenden Kalziumkonzentrationen; Stern schwarz: hohe Mineralisation/altes Knochenmaterial, Stern weiß: niedrige Mineralisation/junges Knochenmaterial. (b) Charakteristische Mineraldichte-Verteilung (Bone Mineralization Density Distribution, BMDD): Die punktierte Kurve mit der grauen Fläche zeigen den Normbereich bei gesunden erwachsenen Menschen [11]. Verschiedene Skeletterkrankungen und Therapien führen zur Verschiebung der BMDD Kurve (nach links in den niedriger mineralisierten Bereich oder nach rechts in den höher mineralisierten Bereich): A = Osteomalazie, B = idiopathische Osteoporose, C = postmenopausale Osteoporose, D = postmenopausale Osteoporose, mit Bisphosphonat behandelt, E = Osteogenesis imperfecta, F = postmenopausale Osteoporose, mit Natriumfluorid behandelt.

härter und spröder als normal und bricht daher auch leichter [23–25]. In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, dass die Bisphosphonattherapie bei Kindern mit OI die Knochenmasse, aber nicht die Mineraldichte erhöht. Vor allem kommt es zu einer deutlichen Verdickung der Kortikalis, wodurch die Stabilität des Knochens verbessert wird [26, 27].

■ Knochenlamellen

In einem reifen Knochen sind die Kollagenfibrillen in regelmäßigen Schichten, den Knochenlamellen, so angeordnet, dass innerhalb einer Lamelle alle Fibrillen gleich ausgerichtet sind. Die Anordnung der Lamellen ist entscheidend für die Rissausbreitung im Knochen. Die Energie, die nötig ist, einen Knochen quer zur Faserrichtung zu brechen, ist mindestens 100× höher als entlang der Faserrichtung [28]. So sind z. B. im Oberschenkelknochen die Kollagenfasern so angeordnet, dass er besonders widerstandsfähig gegen Biegebelastung ist.

Die Anordnung der Lamellen bestimmt auch Nanoelastizität und -härte. Diese beiden Parameter charakterisieren die lokalen mechanischen Eigenschaften des Knochenmaterials und werden mit Hilfe von Nanoindentierung bestimmt [29, 30]. Generell wurde bei Untersuchungen am Knochen die Korrelation von Nanoelastizität oder -härte mit dem Mineralgehalt beobachtet [31]. Für einen bestimmten Mineralgehalt streuen aber die Werte für die beiden lokalen mechanischen Parameter sehr stark [32], was die Anisotropie des Knochenmaterials in Abhängigkeit von der Orientierung der Lamellenstruktur widerspiegelt [33]. Letzteres zeigt auch generell die starke Abhängigkeit der elastischen Eigenschaften des Materials von der organischen Komponente des Knochens (Orientierung und auch Zusammensetzung).

Zu einer dramatischen Störung der geordneten Lamellarstruktur kommt es bei der Pyknodysostose, einer seltenen genetischen Erkrankung, unter der vermutlich auch der französische Maler Henri de Toulouse-Lautrec litt. Diese Erkrankung wird durch Mutationen verursacht, die zur Inaktivierung des Enzyms Kathepsin (K) führen, das eine wesentliche Rolle beim Knochen-

abbau spielt [34]. In der Folge können die knochenabbauenden Zellen, die Osteoklasten, nur das Knochenmineral abbauen, nicht jedoch die organische Matrix. Pyknodysostosepatienten haben daher eine gestörte Knochenresorption, einen chaotischen Knochenumbauprozess, und sie zeichnen sich klinisch durch Minderwuchs, erhöhte Knochenmasse (Osteosklerosis) und erhöhte Knochenbrüchigkeit aus [35]. Untersuchungen von Biopsien von 2 betroffenen Patienten zeigten einen völlig ungeordneten Verlauf der Kollagenfaserausrichtung entlang der Knochentrabekel (Abb. 4), der wahrscheinlich mit eine Ursache für das erhöhte Frakturrisiko dieser Patienten ist.

■ Die mineralisierten Kollagenfibrillen

Die mineralisierte Kollagenfibrille kann man als grundlegenden Baustein des Knochens betrachten. Sie hat einen Durchmesser von ungefähr $\frac{1}{10}$ Mikrometer [36] und besteht aus einem Kollagengerüst, in das die wenige Nanometer großen Mineralpartikel eingelagert sind. Die genaue Anordnung dieser Mineralpartikel konnte noch nicht direkt gemessen werden. Es gibt aber verschiedene Modelle, die von einer parallelen [37] oder geschachtelten Anordnung ausgehen [38]. Wie schon in der Einleitung erwähnt, kann die mineralisierte Kollagenfibrille als Komposit aus einer elastischen Komponente (Kollagen), das durch die Einlagerung von einer harten Komponente (Mineralpartikel) versteift wird, betrachtet werden. Die Mineralpartikel sind dabei in einem wiederkehrenden Muster in die Kollagenfibrillen eingebettet. Der Grund dafür ist die spezielle parallele Anordnung der Kollagenmoleküle, jeweils um 67 Nanometer versetzt zueinander. Dadurch entstehen Zonen, in denen Kollagenmoleküle überlappen, und Zonen mit Lücken [39], in denen die Mineralkristalle keimen und wachsen können [40–43] (Abb. 5). Die Nukleation und das Wachsen der Mineralpartikel zu ihrer endgültigen Größe werden essentiell durch das Kollagen [44] und durch nicht-kollagene Proteine [45] beeinflusst. Die Anordnung der Mineralpartikel in den Kollagenfibrillen kann mit Hilfe von Röntgenstreuung gemessen werden. So konnte nachgewiesen werden, dass die Orientierung der Mineralpartikel jener der Lamellen folgt [46, 47].

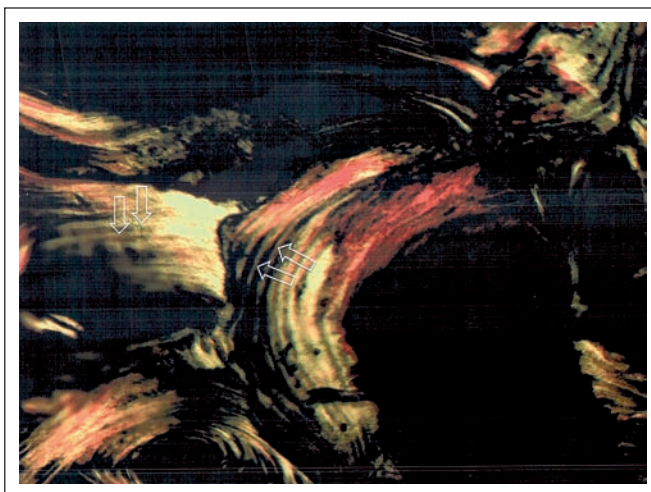


Abbildung 4: Gestörte Lamellarstruktur in den Trabekeln von einem Patienten mit Pyknodysostose. Die völlig chaotische Kollagenfaserausrichtung (Pfeile) ist im Lichtmikroskop im polarisierten Licht gut erkennbar.

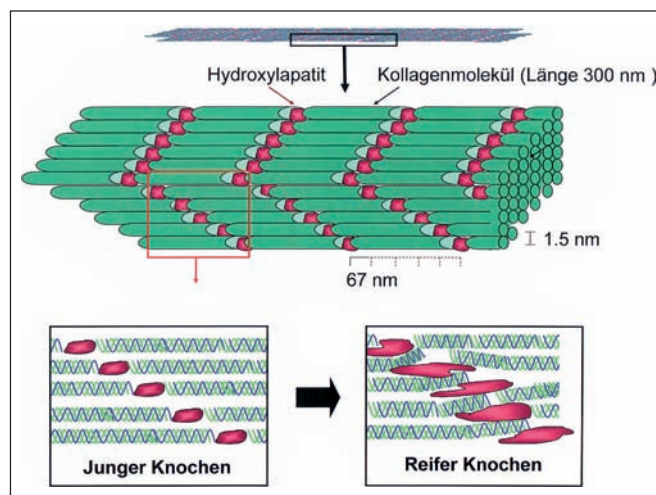


Abbildung 5: Die kleinsten Bausteine des Knochens sind die nur wenige Nanometer dicken Plättchen aus Hydroxylapatit. Sie sind in den Kollagenfibrillen parallel, versetzt zueinander angeordnet und wachsen mit der Gewebereifung. Mit freundlicher Genehmigung von P. Fratzl.

Das Verstehen der mechanischen Eigenschaften der mineralisierten Kollagenfibrille ist eine wesentliche Voraussetzung für das Verstehen der mechanischen Eigenschaften des Knochenmaterials. Mechanische Modelle haben gezeigt, dass die organische Matrix zwischen den Mineralpartikeln durch Scherung die Kräfte überträgt und weiters, dass der große Formfaktor (das Verhältnis von Länge und Breite zur Dicke) der Mineralpartikel entscheidend für die Versteifung der Kollagenfibrille ist [38]. Generell wird angenommen, dass die Menge der Mineralpartikel in der Kollagenfibrille wesentlich die Steifigkeit und die Härte des Knochenmaterials bestimmt. Mit steigendem Mineralgehalt steigt jedoch auch die Sprödigkeit des Materials [41, 48]. Aufwendige Methoden werden auch zur Untersuchung der Grenzflächen zwischen dem Kollagen und den Mineralpartikeln verwendet, da diese Grenzflächen wesentlich für die Deformation der mineralisierten Kollagenfibrillen verantwortlich zu sein scheinen [49, 50].

■ Die Bestandteile des Komposit-Materials: Kollagen und Mineral

Kollagenstruktur und -vernetzung

Die organische Kollagenmatrix bildet einerseits das Gerüst, in das die Mineralkristalle eingelagert werden, und trägt andererseits auch selbst zur biomechanischen Kompetenz des Knochens bei. Während bei der Dehnung des Knochens die Menge des Minerals ganz entscheidend den elastischen Bereich (die Steifigkeit) bestimmt, sind es die Eigenschaften des Kollagens, die den plastischen Bereich der Dehnung („post-yield behaviour“) beeinflussen. Daher beeinflussen auch strukturelle Veränderungen im Kollagen und/oder im Kollagen Netzwerk das Frakturrisiko. Die Eigenschaften des Kollagens können mit chemischen Methoden nachgewiesen werden, oder orts aufgelöst im Knochenmaterial mit spektroskopischen Methoden. Zu letzteren zählen Fourier-Transform-Infrarot- (FTIR-) und Raman-Mikrospektroskopie, deren Stärke die Charakterisierung der Kollagenquervernetzungen und auch die Zusammensetzung der organischen Matrix (Anteil an Kollagen und nicht-kollagenen Bestandteilen wie z. B. Proteoglykanen) ist.

Generell verschlechtern sich die mechanischen Eigenschaften der organischen Matrix mit steigendem Alter [51–53] und diese Veränderungen tragen auch zur Knochenbrüchigkeit bei Osteoporose bei [54]. Änderungen in der Kollagenfestigkeit dürften auch ein Risikofaktor für die Schenkelhalsfraktur darstellen [51, 55–57].

Wie bereits erwähnt besteht die organische Matrix im Wesentlichen aus dem Kollagen Typ I, das mit Quervernetzungen stabilisiert wird (Abb. 6). Die Biosynthese von Kollagen Typ I im Knochen ist ein komplexer mehrstufiger biochemischer Prozess. Zuerst werden intrazellulär, in den Osteoblasten, die einzelnen Kollagen-Polypeptidketten als größere Vorläufermoleküle gebildet. Dann werden 3 Kettenmoleküle zu einem spiralförmigen Prokollagenmolekül verbunden und eine Reihe von Modifikationen, insbesondere die Hydroxylierung von bestimmten Aminosäuren (Prolin und Lysin), durchgeführt. Anschließend werden diese Vorläufermoleküle aus der Zelle ausgeschleust und im extrazellulären Raum zu den eigentlichen Kollagenmolekülen umgeformt. Dabei werden einerseits durch

Abspaltung der Endabschnitte (der C- und N-terminalen Propeptide) die Ketten verkürzt und andererseits durch Bildung von Querverbindungen (Quervernetzungen) die Kollagenmoleküle miteinander vernetzt [58–60].

Die Menge des vorhandenen Kollagens, die Struktur der Fibrillen sowie die Art, Anzahl und Verteilung der Quervernetzungen in den Fibrillen spielen für die mechanischen Eigenschaften eine entscheidende Rolle. Nachdem jede dieser Komponenten auch genetisch bestimmt ist, führen nicht nur Mutationen in den eigentlichen für Kollagen kodierenden Genen zu Störungen der Materialqualität, sondern auch Mutationen von Proteinen, die an der Biosynthese beteiligt sind [61, 62]. So zeigte z. B. eine Untersuchung von fast 8000 Patienten mit einem Polymorphismus des Kollagen-Gens ein stark erhöhtes Auftreten von Wirbelkörperfrakturen, obwohl die Knochenmasse dieser Patienten nur geringfügig vermindert war [63, 64].

Bei der Glasknochenkrankung (Osteogenesis imperfecta – OI) führen genetische Störungen im Kollagenaufbau zu einem variablen klinischen Krankheitsbild [26, 65]. Die genetischen Mutationen können zu einer verminderten Kollagensynthese führen (OI Typ I, quantitative Mutation) oder auch strukturelle Veränderungen der Kollagenketten bewirken (OI Typ I, qualitative Mutation, OI Typ II, III, IV) [24]. Darüber hinaus wurden vor Kurzem auch Formen von OI beschrieben, wo die für Kollagen kodierenden Gene intakt sind, aber Störungen von gewissen an der Synthese beteiligten Enzymen auftreten (OI Typ VI, VII und IX) [25, 66–68].

Für die Quervernetzungen spielt das Enzym Lysyloxidase (LOX) eine bedeutende Rolle [59, 69]. Charakteristisch für die

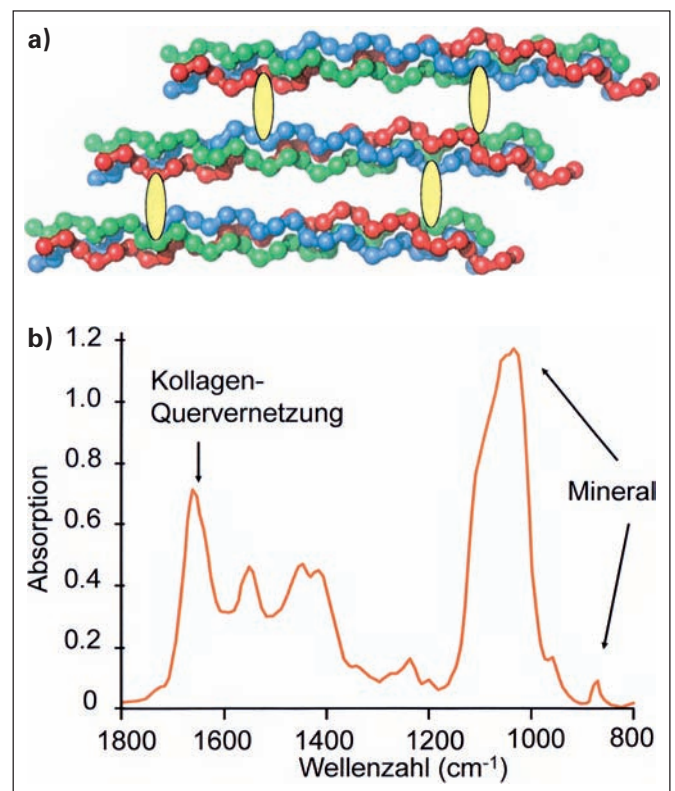


Abbildung 6: (a) Die Kollagenmoleküle bestehen aus dreisträngigen spiralförmig umeinander gewundenen Eiweißketten. Durch Querverbindungen werden die Kollagenmoleküle vernetzt. (b) Art, Anzahl und die Verteilung der Quervernetzung in können spektroskopisch bestimmt werden [75].

„jüngere“, neugebildete Knochenmatrix sind „unreife“ divalente Querverbindungen, aus denen dann „reifere“ trivalente entstehen. Experimentelle Untersuchungen belegen, dass Störungen der LOX-Aktivität die knochenbildenden Zellen beeinträchtigen [70–72]. Darüber hinaus kommt es auch zur Entstehung von nicht-enzymatischen Querverbindungen, den „Advanced Glycation Endproducts“ (AGEs). Es gibt zunehmend Hinweise, dass vermehrte AGEs zu verminderten mechanischen Eigenschaften der Knochenmatrix führen. So wurden erhöhte Mengen von AGEs im Knochen von Patienten mit postmenopausaler Osteoporose oder mit Diabetes nachgewiesen [69, 73, 74]. Das Verhältnis von trivalenten zu divalenten Quervernetzungen (Crosslink-Ratio) kann direkt im Knochenmaterial orts aufgelöst mit FTIR untersucht werden (Abb. 6). Mithilfe dieser Methode wurden Abweichungen in diesem Verhältnis bei verschiedenen Knochenerkrankungen gemessen [75, 76]. Die Bedeutung der Kollagen-Quervernetzungen für die Knochenstabilität wird neuerdings auch im Zusammenhang mit dem Homozystein Spiegel diskutiert. Homozystein entsteht beim Abbau von Eiweißen und ist im Blutplasma normalerweise nur in geringen Mengen vorhanden. Sehr hohe Konzentrationen dieser Aminosäure finden sich in Blut und Urin nur bei seltenen Erbkrankheiten, bei denen es durch Stoffwechselstörungen an Vitamin B₁₂, B₆ oder Folsäure mangelt. Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass Männer und Frauen mit sehr hohen Homozysteinwerten ein verdoppeltes Frakturrisiko haben. Jedoch konnte kein Zusammenhang zwischen dem Homozystein Spiegel und der Knochendichte festgestellt werden [77, 78]. FTIR-Messungen an Beckenkammbiopsien zeigten, dass Patienten mit hohem Homozystein Spiegel einen höheren Anteil an reifen Quervernetzungen aufwiesen, welche die Knochenmatrix steifer und brüchiger machen [79].

Das Knochenmineral

Die Mineralpartikel des Knochens sind ca. 100 Nanometer lange [42, 80] und nur wenige Nanometer dünne Plättchen [81, 82]. Ein Vorteil der kleinen Abmessungen besteht auch darin, dass Kristallbaufehler wenig Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften der Mineralpartikel haben [83]. Vereinfacht gesagt, bestehen diese Plättchen aus Hydroxylapatit ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$) [84], wobei erwähnt werden sollte, dass die chemische Zusammensetzung des Knochenminerals nicht konstant ist, sondern sich während der Mineralisierung (Reifung) und durch den chemischen Austausch mit der Umgebung ändert. Vor allem die Substitution von Kalzium- und Phosphat-Ionen erfolgt häufig [85]. Messen lässt sich die Reifung des Minerals z. B. mit der schon genannten FTIR- oder Raman-Mikrospektroskopie.

Die Größe der Partikel, die z. B. mithilfe der Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) erfasst werden kann, ist für die Knochenfestigkeit von Bedeutung. Allerdings ist TEM eine sehr aufwendige Technik und wird in der klinischen Diagnostik selten angewendet. Größe und Form der Mineralpartikel können auch in konventionellen histologischen Schnitten mittels Röntgenstreuung untersucht werden. Kleinere Partikel sind charakteristisch für jüngeres Knochengewebe oder neu gebildete Knochenpakete [46, 50, 86]. Ältere Knochenpakete haben eine höhere Anzahl an größeren Mineralpartikeln (Abb. 5). Während für die Behandlung mit dem Bisphosphonat Alendronat [87] oder auch mit Parathormon [9] keine Veränderung in der Größenverteilung der Mineralpartikel nachgewiesen werden

konnte, bewirkt die Therapie mit Natriumfluorid (NaF) Abweichungen von den normalen Eigenschaften der Mineralpartikel. So wurden eine abnorme Größenverteilung und Dicke der Mineralpartikel in Beckenkammbiopsien von Patienten nach Behandlung mit NaF gemessen [88]. Das heißt, die Behandlung mit NaF bewirkt zwar einen Zuwachs an Knochenmaterial in den Patienten, jedoch weist der neu gebildete Knochen Mineralisationsdefekte auf. Das erklärt, warum die NaF-Behandlung die mechanischen Eigenschaften des Knochens nicht verbessert [87].

Im Gegensatz zu der vorher genannten Therapie mit Bisphosphonat [87] oder auch jener mit Parathormon [9] bewirkt die Behandlung mit NaF eine Veränderung des Mineralkristalls durch den Einbau von Fluor in den Hydroxylapatit. Auch bei der Therapie mit Strontiumranelat (SrR), die erst vor Kurzem zugelassen wurde, wird die Zusammensetzung des Mineralkristalls verändert. Strontium (Sr) wird in das neue (während der Therapie gebildete) Knochenmaterial eingebaut [89]. Dabei wird im Kristall bis zu 5 % des Kalziums durch Sr ersetzt, was zur Verzerrung des Kristallgitters führt [90]. Jedoch konnte in diesem Zusammenhang keine Auswirkung auf die lokalen mechanischen Eigenschaften des neu gebildeten Knochens festgestellt werden [89].

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die außerordentlichen mechanischen Eigenschaften des Knochenmaterials auf den hierarchischen Aufbau seiner Komponenten (Kollagen und Mineral) beruhen. Jede Störung in einer der Strukturebenen kann zu einer Erhöhung des Frakturrisikos führen. Daher ist ein besseres Verständnis der Veränderungen im Knochenmaterial bei systemischen oder genetischen Erkrankungen sowie bei therapeutischen Behandlungen von großer klinischer Bedeutung. Die Aufklärung der Beziehung zwischen Struktur und Funktion des Knochenmaterials stellt eine große Herausforderung für die Wissenschaft dar. Ein multidisziplinärer Ansatz erscheint notwendig, um die Materialqualität des Knochens bis in den Nanometerbereich zu erfassen.

Danksagung

Die Autoren möchten sich bei allen Mitarbeitern des Ludwig-Boltzmann-Instituts für Osteologie, die in den genannten Projekten involviert sind, bedanken. Ebenso sind wir dem Leiter des Ludwig-Boltzmann-Instituts für Osteologie, Prof. Dr. Klaus Klaushofer, der Wiener Gebietskrankenkasse, der AUVA sowie der Ludwig-Boltzmann-Gesellschaft für die erhaltene Unterstützung zu großem Dank verpflichtet. www.osteologie.at

Relevanz für die Praxis

Die Untersuchung des Knochenmaterials ermöglicht die Bestimmung wichtiger Parameter für die mechanische Kompetenz des Knochens bzw. für die Differenzialdiagnose von Knochenerkrankungen. Besonders zur Abklärung erhöhter Frakturinidenz mit unbenannter Ursache sollte eine Becken-

kammbiopsie nicht nur histopathologisch, sondern darüber hinaus auch in Hinblick auf Veränderungen im Knochenmaterial untersucht werden.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Fratzl P, Weinkamer R. Nature's hierarchical materials. *Prog Mat Sci* 2007; 52: 1263–334.
2. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34: 195–202.
3. Schuit SCE, van der Klift M, Weel AEAM, et al. Corrigendum to "fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: The Rotterdam Study". *Bone* 2004; 34: 195–202. *Bone* 2006; 38: 603.
4. Parfitt AM. Misconceptions (2): turnover is always higher in cancellous than in cortical bone. *Bone* 2002; 30: 807–9.
5. Eriksen EF, Melsen F, Sod E, et al. Effects of long-term risedronate on bone quality and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002; 31: 620–5.
6. Aubin JE. Regulation of osteoblast formation and function. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2: 81–94.
7. Soltanoff CS, Yang S, Chen W, et al. Signaling networks that control the lineage commitment and differentiation of bone cells. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2009; 19: 1–46.
8. Akkus O, Polyakova-Akkus A, Adar F, et al. Aging of microstructural compartments in human compact bone. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1012–9.
9. Misof BM, Roschger P, Cosman F, et al. Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: a paired study before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1150–6.
10. Boivin G, Meunier PJ. Methodological considerations in measurement of bone mineral content. *Osteoporos Int* 2003; 14 (Suppl 5): 22–7; discussion 27–8.
11. Roschger P, Paschalis EP, Fratzl P, et al. Bone mineralization density distribution in health and disease. *Bone* 2008; 42: 456–66.
12. Ciarelli TE, Fyhrle DP, Parfitt AM. Effects of vertebral bone fragility and bone formation rate on the mineralization levels of cancellous bone from white females. *Bone* 2003; 32: 311–5.
13. Hazenberg JG, Hentunen TA, Heino TJ, et al. Microdamage detection and repair in bone: fracture mechanics, histology, cell biology. *Technol Health Care* 2009; 17: 67–75.
14. Fratzl P. Bone fracture: when the cracks begin to show. *Nat Mater* 2008; 7: 610–2.
15. Zioupos P, Gresle M, Winwood K. Fatigue strength of human cortical bone: age, physical, and material heterogeneity effects. *J Biomed Mater Res A* 2008; 86: 627–36.
16. Seeman E. Bone quality: the material and structural basis of bone strength. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 1–8.
17. Boyde A, Jones SJ. Back-scattered electron imaging of skeletal tissues. *Metab Bone Dis Relat Res* 1983; 5: 145–50.
18. Bloebaum RD, Skedros JG, Vajda EG, et al. Determining mineral content variations in bone using backscattered electron imaging. *Bone* 1997; 20: 485–90.
19. Roschger P, Fratzl P, Eschberger J, et al. Validation of quantitative backscattered electron imaging for the measurement of mineral density distribution in human bone biopsies. *Bone* 1998; 23: 319–26.
20. Roschger P, Gupta HS, Berzlanovich A, et al. Constant mineralization density distribution in cancellous human bone. *Bone* 2003; 32: 316–23.
21. Fratzl-Zelman N, Roschger P, Misof BM, et al. Normative data on mineralization density distribution in iliac bone biopsies of children, adolescents and young adults. *Bone* 2009; 44: 1043–8.
22. Roschger P, Lombardi A, Misof BM, et al. Mineralization density distribution of postmenopausal osteoporotic bone is restored to normal after long-term alendronate treatment: qBEI and sSAXS data from the fracture intervention trial long-term extension (FLEX). *J Bone Miner Res* 2010; 25: 48–55.
23. Boyde A, Travers R, Glorieux FH, et al. The mineralization density of iliac crest bone from children with osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 185–90.
24. Roschger P, Fratzl-Zelman N, Misof BM, et al. Evidence that abnormal high bone mineralization in growing children with osteogenesis imperfecta is not associated with specific collagen mutations. *Calcif Tissue Int* 2008; 82: 263–70.
25. Fratzl-Zelman N, Morello R, Lee B, et al. CRTAP deficiency leads to abnormally high bone matrix mineralization in a murine model and in children with osteogenesis imperfecta type VII. *Bone* 2010; 46: 820–6.
26. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004; 363: 1377–85.
27. Weber M, Roschger P, Fratzl-Zelman N, et al. Pamidronate does not adversely affect bone intrinsic material properties in children with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2006; 39: 616–22.
28. Peterlik H, Roschger P, Klausner K, et al. From brittle to ductile fracture of bone. *Nat Mater* 2006; 5: 52–5.
29. Oliver W, Pharr G. An improved technique for determining hardness and elastic modulus using load and displacement sensing indentation experiments. *J Mater Res* 1992; 4: 1564–83.
30. Zysset PK, Guo XE, Hoffler CE, et al. Elastic modulus and hardness of cortical and trabecular bone lamellae measured by nanoindentation in the human femur. *J Biomech* 1999; 32: 1005–12.
31. Gupta HS, Schratte S, Tesch W, et al. Two different correlations between nanoindentation modulus and mineral content in the bone-cartilage interface. *J Struct Biol* 2005; 149: 138–48.
32. Oyen ML, Ferguson VL, Bembey AK, et al. Composite bounds on the elastic modulus of bone. *J Biomech* 2008; 41: 2585–8.
33. Rho JY, Tsui TY, Pharr GM. Elastic properties of human cortical and trabecular lamellar bone measured by nanoindentation. *Biomaterials* 1997; 18: 1325–30.
34. Gelb BD, Shi GP, Chapman HA, et al. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science* 1996; 273: 1236–8.
35. Fratzl-Zelman N, Valenta A, Roschger P, et al. Decreased bone turnover and deterioration of bone structure in two cases of pycnodysostosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1538–47.
36. Weiner S, Traub W. Organization of hydroxyapatite crystals within collagen fibrils. *FEBS Lett* 1986; 206: 262–6.
37. Wagner HD, Weiner S. On the relationship between the microstructure of bone and its mechanical stiffness. *J Biomech* 1992; 25: 1311–20.
38. Jager I, Fratzl P. Mineralized collagen fibrils: a mechanical model with a staggered arrangement of mineral particles. *Biophys J* 2000; 79: 1737–46.
39. Hodge AJ, Petruska JA. Recent studies with the electron microscope on ordered aggregates of the tropocollagen molecule. In: Ramachandran GN (ed). *Aspects of protein structure*, Academic Press, New York 1963; 289–300.
40. Glimcher MJ. The nature of the mineral component of bone and the mechanism of calcification. *Instr Course Lect* 1987; 36: 49–69.
41. Landis WJ. The strength of a calcified tissue depends in part on the molecular structure and organization of its constituent mineral crystals in their organic matrix. *Bone* 1995; 16: 533–44.
42. Landis WJ, Hodgins KJ, Arena J, et al. Structural relations between collagen and mineral in bone as determined by high voltage electron microscopic tomography. *Microsc Res Tech* 1996; 33: 192–202.
43. Nudelman F, Pieterse K, George A, et al. The role of collagen in bone apatite formation in the presence of hydroxyapatite nucleation inhibitors. *Nat Mater* 2010; 9: 1004–9.
44. Landis WJ, Silver FH. Mineral deposition in the extracellular matrices of vertebrate tissues: identification of possible apatite nucleation sites on type I collagen. *Cells Tissues Organs* 2009; 189: 20–4.
45. Boskey AL. Matrix proteins and mineralization: an overview. *Connect Tissue Res* 1996; 35: 357–63.
46. Roschger P, Grabner BM, Rinnerthaler S, et al. Structural development of the mineralized tissue in the human L4 vertebral body. *J Struct Biol* 2001; 136: 126–36.
47. Zizak I, Roschger P, Paris O, et al. Characteristics of mineral particles in the human bone/cartilage interface. *J Struct Biol* 2003; 141: 208–17.
48. Currey JD. The mechanical consequences of variation in the mineral content of bone. *J Biomech* 1969; 2: 1–11.
49. Fratzl P, Gupta H, Paschalis E, et al. Structure and mechanical quality of the collagen-mineral nano-composite in bone. *J Mat Chem* 2004; 14: 2115–23.
50. Gupta HS, Seto J, Wagermaier W, et al. Cooperative deformation of mineral and collagen in bone at the nanoscale. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 17741–6.
51. Bailey AJ, Wotton SF, Sims TJ, et al. Post-translational modifications in the collagen of human osteoporotic femoral head. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 185: 801–5.
52. Wang X, Shen X, Li X, et al. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone* 2002; 31: 1–7.
53. Wang X, Li X, Shen X, et al. Age-related changes of noncalcified collagen in human cortical bone. *Ann Biomed Eng* 2003; 31: 1365–71.
54. Zioupos P, Currey JD, Hamer AJ. The role of collagen in the declining mechanical properties of aging human cortical bone. *J Biomed Mater Res* 1999; 45: 108–16.
55. Bailey AJ, Sims TJ, Ebbesen EN, et al. Age-related changes in the biochemical properties of human cancellous bone collagen: relationship to bone strength. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 203–10.
56. Loveridge N, Power J, Reeve J, et al. Bone mineralization density and femoral neck fragility. *Bone* 2004; 35: 929–41.
57. Fratzl-Zelman N, Roschger P, Gourrier A, et al. Combination of nanoindentation and quantitative backscattered electron imaging revealed altered bone material properties associated with femoral neck fragility. *Calcif Tissue Int* 2009; 85: 335–43.
58. Hulmes DJ. Building collagen molecules, fibrils, and suprafibrillar structures. *J Struct Biol* 2002; 137: 2–10.
59. Myllyharju J, Kivirikko KI. Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. *Trends Genet* 2004; 20: 33–43.
60. Marini JC, Cabral WA, Barnes AM, et al. Components of the collagen prolyl 3-hydroxylation complex are crucial for normal bone development. *Cell Cycle* 2007; 6: 1675–81.
61. Stewart TL, Roschger P, Misof BM, et al. Association of COL1A1 Sp1 alleles with defective bone nodule formation in vitro and abnormal bone mineralization in vivo. *Calcif Tissue Int* 2005; 77: 113–8.
62. Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev* 2010; 31: 629–62.
63. Mann V, Ralston SH. Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone* 2003; 32: 711–7.
64. Ralston SH. Genetic determinants of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 475–9.
65. Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta: update on presentation and management. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9: 153–60.
66. Morello R, Bertin TK, Chen Y, et al. CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell* 2006; 127: 291–304.
67. Marini JC, Cabral WA, Barnes AM. Null mutations in LEPRE1 and CRTAP cause severe recessive osteogenesis imperfecta. *Cell Tissue Res* 2010; 339: 59–70.
68. Barnes AM, Carter EM, Cabral WA, et al. Lack of cyclophilin B in osteogenesis imperfecta with normal collagen folding. *N Engl J Med* 2010; 362: 521–8.
69. Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2010; 21: 195–214.

70. Turecek C, Fratzl-Zelman N, Rumpler M, et al. Collagen cross-linking influences osteoblastic differentiation. *Calcif Tissue Int* 2008; 82: 392–400.

71. Pischon N, Maki JM, Weissshaupt P, et al. Lysyl oxidase (Lox) gene deficiency affects osteoblastic phenotype. *Calcif Tissue Int* 2009; 85: 119–26.

72. Thaler R, Spitzer S, Rumpler M, et al. Differential effects of homocysteine and beta aminopropionitrile on preosteoblastic MC3T3-E1 cells. *Bone* 2010; 46: 703–9.

73. Paschalis EP, Shane E, Lyrakis G, et al. Bone fragility and collagen cross-links. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 2000–4.

74. Vashishth D. Collagen glycation and its role in fracture properties of bone. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005; 5: 316.

75. Paschalis EP. Fourier transform infrared analysis and bone. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1043–7.

76. Gamsjaeger S, Buchinger B, Zwettler E, et al. Bone material properties in actively bone-forming trabeculae in postmenopausal women with osteoporosis after three years of treatment with once-yearly zoledronic acid. *J Bone Miner Res* 2010; 26: 12–8.

77. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004; 350: 2042–9.

78. van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004; 350: 2033–41.

79. Blouin S, Thaler HW, Korninger C, et al. Bone matrix quality and plasma homocysteine levels. *Bone* 2009; 44: 959–64.

80. Arsenault AL, Grynpas MD. Crystals in calcified epiphyseal cartilage and cortical bone of the rat. *Calcif Tissue Int* 1988; 43: 219–25.

81. Fratzl P, Groschner M, Vogl G, et al. Mineral crystals in calcified tissues: a comparative study by SAXS. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 329–34.

82. Weiner S, Wagner HD. The material bone: structure – function relations. *Annu Rev Mater Sci* 1998; 28: 271–98.

83. Gao H, Ji B, Jager IL, et al. Materials become insensitive to flaws at nanoscale: lessons from nature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 5597–600.

84. Kay MI, Young RA, Posner AS. Crystal structure of Hydroxyapatite. *Nature* 1964; 204: 1050–2.

85. Posner AS. The structure of bone apatite surfaces. *J Biomed Mater Res* 1985; 19: 241–50.

86. Rinnerthaler S, Roschger P, Jakob HF, et al. Scanning small angle X-ray scattering analysis of human bone sections. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 422–9.

87. Fratzl P, Schreiber S, Roschger P, et al. Effects of sodium fluoride and alendronate on the bone mineral in minipigs: a small-angle X-ray scattering and backscattered electron imaging study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 248–53.

88. Fratzl P, Roschger P, Eschberger J, et al. Abnormal bone mineralization after fluoride treatment in osteoporosis: a small-angle x-ray-scattering study. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1541–9.

89. Roschger P, Manjubala I, Zoeger N, et al. Bone material quality in transiliac bone biopsies of postmenopausal osteoporotic women after 3 years of strontium ranelate treatment. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 891–900.

90. Li C, Paris O, Siegel S, et al. Strontium is incorporated into mineral crystals only in newly formed bone during strontium ranelate treatment. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 968–75.

Fachkurzinformation zum nebenstehenden Inserat:

Maxi-Kalz Vit. D3 500 mg/400 I.E. – Kautabletten. Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): 1 Kautablette zu 2500 mg enthält: 1250 mg Calciumcarbonat (entspr. 500 mg Calcium), Colecalciferol 400 I.E. (entspr. 10 µg Vitamin D3). Als Hilfsstoffe α-Tocopherol, partiell hydriertes Sojaöl, hydrolysierte Gelatine, Saccharose, Maisstärke, Mannitol, DL-Äpfelsäure, Povidon, Avicel CL (bestehend aus: mikrokristalliner Cellulose, Carmellose-Natrium), wasserfreie Zitronensäure, Magnesiumstearat, Aspartam, Aroma Aprikose (bestehend aus: Sorbit, Mannit, D-Glucose, 1,5-Lacton, hochdisperses Siliciumdioxid, Maltodextrin, arabisches Gummi, natürliches/naturidentisches Flüssigaroma Aprikose, natürliches/naturidentisches Pulveraroma Aprikose). **Anwendungsgebiete:** Vorbeugung und Behandlung von Vitamin-D- und Calcium-Mangelzuständen bei älteren Menschen. Ergänzend Vitamin-D- und Calcium-Behandlung bei Osteoporosepatienten, für die ein Risiko von Vitamin-D- und Calcium-Mangelzuständen besteht. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile, Hypercalcämie, Hypercalciurie bzw. Krankheitszustände, die Hypercalcämie oder Hypercalciurie zur Folge haben, Calcilithiasis (Nephrocalcinosis), Hypervitaminose D, schwere Nierenfunktionsstörungen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mineralpräparate, ATC-Code: A12AX. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmens:** Meda Pharma GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Angaben über Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.



Qualität aus Österreich

Maxi-Kalz®
Vit.D3
Kautabletten

OP II kassenfrei

Wirksamer Knochenschutz

- **Reduktion der Sturzhäufigkeit**
(Pfeiffer et. al, 2008)
27% nach 12 Monaten
39% nach 20 Monaten
- **Lactosefrei**
- **Für Diabetiker geeignet**
- **Ideale Dosierung:**
entspricht den Empfehlungen von „*Arznei und Vernunft*“, 2010
(Personen mit Risiko für Vitamin D Mangel)

Biomechanik und Verzahnung bei Wirbelkörperfrakturen: Wo stehen wir heute?

Ein aktueller Literaturvergleich

P. Drees

Kurzfassung: In der Fachwelt ist man sich einig, dass Stabilisierung und Schmerzbefreiung primäre Ziele vertebraler Augmentationsverfahren sind, die alle am Markt befindlichen Systeme nachweislich bieten. Darüber hinaus sind jedoch in den vergangenen Jahren eine Fülle wissenschaftlicher Publikationen erschienen, die die verschiedenen Verfahren unter unterschiedlichen Gesichtspunkten kritisch beleuchten, wie z. B. die Biomechanik in der Wirbelsäule nach Zementaugmentation (auch in Hinblick auf vermehrte Anschlussfrakturen) oder die Bedeutung des Erhalts der trabekulären Wirbelkörperstruktur. In der vorliegenden Arbeit werden die

Ergebnisse verschiedener Publikationen zum Thema vertebrale Augmentation unter diesem Gesichtspunkt verglichen und bewertet.

Schlüsselwörter: vertebrale Augmentation, Vertebroplastie, Kyphoplastie, Anschlussfrakturen, Biomechanik der Wirbelsäule

Abstract: Biomechanics and Interdigitation of Vertebral Compression Fractures: Where Are We Now? A Literature Review. Experts agree that the general goals of vertebral augmentation – pain relief and stabilization – are fulfilled by any vertebral augmentation system offered on the market. Beyond that several sci-

entific articles appeared during the last years to critically highlight different aspects e.g. the biomechanics of the spine after augmentation with bone cement (also in context with adjacent fractures), the importance to preserve the trabecular structure of the vertebral body etc. The present article is comparing and evaluating several publications on these different aspects of vertebral augmentation. **J Miner Stoffwechs 2011; 18 (3): 118–20.**

Key words: vertebral augmentation, vertebroplasty, kyphoplasty, adjacent fractures, biomechanics of the spine

Auch wenn die Forderung zu Recht besteht, evidenzbasierte Medizin zu betreiben, so wissen wir dennoch, dass viele Heilerfolge das Ergebnis langer Erfahrung und die sinnvolle Verknüpfung unterschiedlicher Studienergebnisse sind. Diese Arbeit hat das Ziel, die Ergebnisse unterschiedlicher Untersuchungen zu verschiedenen Augmentationsverfahren zu vergleichen und daraus Schlüsse für den aktuellen klinischen Alltag zur Behandlung von Wirbelkörperkompressionsfrakturen zu ziehen.

Die Biomechanik der Wirbelsäule ist komplex und immer wieder Grund für zahlreiche Forschungen. Wenn aber die gesunde Wirbelsäule der Wissenschaft noch zahlreiche Rätsel aufgibt, wie groß ist dann erst die Summe der Fragezeichen bei einer osteoporotischen und noch viel mehr bei einer Wirbelsäule, die man mit Zement stabilisiert hat [1, 2]?

Seit man in den 1980er-Jahren Zement in Wirbelkörper injizierte, hat man zwei große Ziele: Stabilisierung und Schmerzreduktion [3]. Diese Ziele können wir heute getrost auch auf evidenter Basis als erreicht betrachten, sei es bei der Behandlung osteoporotischer als auch tumorbedingter Frakturen [4–6].

Für diese Patienten haben sich – trotz der Arbeiten von Buchbinder und Kallmes [7, 8] – die meisten von uns für die vertebrale Augmentation zum Wohle der Patienten entschieden. Zwei Verfahren werden dabei am häufigsten verwendet: die Vertebroplastie und die Kyphoplastie mittels Ballonen. Beim ersten Verfahren wird lediglich dünnflüssiger Zement in den frak-

turierten Wirbelkörper injiziert, bei letzterem werden vor der Applikation des Zementes 2 Ballone in den Wirbelkörper eingebracht und anschließend mit Kontrastmittel aufgefüllt. Der so geschaffene Hohlraum durch komprimierte Spongiosa soll zum einen als eine Art Schutzraum dienen, um die aus der Vertebroplastie bekannten und gefürchteten Nebenwirkungen der Zementleckagen zu vermeiden [9]. Zum anderen zeigte sich aber auch bei frischen Frakturen die Möglichkeit der Wiederaufrichtung von Kompressionsfrakturen [10, 11]. Gerade diese Aufrichtung scheint biomechanische Vorteile zu haben, weil sie die alte Lastverteilung wiederherzustellen scheint. Bisher wurden allerdings lediglich die theoretischen Vorteile der Aufrichtung beschrieben. Außerdem berichten mehrere Autoren vom Verlust der vollständigen Auffüllung nach Entfernen der Ballone vor Befüllen der Hohlräume [10–14] sowie von Komplikationen u. a. aufgrund der starken Druckentwicklung bei der Balloninfiltration [15, 16].

Schaut man sich nun die jüngsten Arbeiten zur Biomechanik der augmentierten Wirbelsäule an, so erkennt man Trends, die zu einem weiteren Fortschritt bei der vertebralen Augmentation führen können. Vielfach diskutiert werden die Anschlussfrakturen und die Fragen, die sich dadurch ergeben: Wie wirkt sich die Zementverteilung und -befüllung auf die Belastung der Wirbelsäule aus [1, 2, 17]?

Becker et al. beschreiben in ihrer Studie mithilfe der Finite-Elemente-Analyse an der Lendenwirbelsäule die Kräfte, die nach Ballon-Kyphoplastie auftreten, und das entsprechende Stress-Shielding [1]. Interessant dabei ist, dass sie ebenso wie die Arbeitsgruppe Rohlmann mit ihren Finite-Elemente-Modellen zu dem Ergebnis kommen, dass bei standardisierten Frakturen die Füllmenge keine Rolle bei den Kräfteverhältnissen in der Wirbelsäule spielt [1, 16]. Jedoch ist zu beobachten, dass bei einer Ballon-Kyphoplastie im osteoporotischen Wirbelkörper ein erhebliches Stress-Shielding entsteht [1]. Aus der biomechanischen Forschung wissen wir, dass Stress-Shielding

Eingelangt am 15. Juli 2011; angenommen nach Revision am 20. August 2011

Aus dem Zentrum für Unfallchirurgie und Orthopädie, Stiftungsklinikum Mittelrhein

Korrespondenzadresse: PD Dr. Philipp Drees, Zentrum für Unfallchirurgie und Orthopädie, Stiftungsklinikum Mittelrhein, Johannes-Müller-Straße 7, D-56069 Koblenz, Deutschland; E-Mail: philipp.drees@stiftungsklinikum.de

aber einen Knochenabbau zur Folge hat. Das ist allerdings eine Nebenwirkung, die gerade bei Osteoporose-Patienten auf alle Fälle zu vermeiden ist [18].

Des Weiteren konnte die Arbeitsgruppe um Becker zeigen, dass eine Aufrichtung des Wirbelkörpers biomechanisch von Vorteil ist, sofern sie vollständig gelingt [1]. Da dies in den meisten Fällen im OP jedoch nicht der Fall ist [10–14, 19], mit den Ballonen aber wesentliche intervertebrale trabekuläre Strukturen verdrängt und zerstört werden [20], ist von diesem Verfahren abzuraten, folgern die Arbeiten von Becker und Rohlmann gleichermaßen. Stattdessen empfehlen beide Arbeitsgruppen die Verwendung eines ultra-hochviskösen Zements [1, 16], der ggf. mittels Radiofrequenz-Energie erzeugt wird und ausschließlich wegen seiner Beschaffenheit – der sehr hohen Viskosität – in der Lage ist, die Deformität zu korrigieren [6, 9, 11].

Berlemann et al. machten schon darauf aufmerksam, dass größere Zementblocks in der Wirbelsäule natürlich wesentlich härter sind, als der Wirbelkörper vor der Füllung mit PMMA war. Sie schließen daraus, dass weniger Zement geringere Auswirkungen auf das biomechanische Gleichgewicht hat [21]. Neuere Untersuchungen von Becker et al. zeigen jedoch, dass die Härte des Zementes eher einen Einfluss hat [1]. Der Standardzement für die Füllung der Wirbelkörper sollte 2 GPa nicht überschreiten.

Im Frühjahr diesen Jahres erschienen die ersten Ergebnisse aus der Marburger Arbeitsgruppe von Oberkircher et al., die die Verzahnung des PMMA mit den Trabekeln bei unterschiedlichen Kyphoplastie-Verfahren untersuchten – dies als Voraussetzung für weitere Untersuchungen zur besseren Stabilität bei besserer Verzahnung [20]. Gestützt werden die Daten durch Ergebnisse anderer Autoren [22]. Es ist zu erwarten, dass eine gleichmäßigere Verteilung und eine gute Verzahnung zu geringeren Spannungsspitzen und damit zu weniger Stress-Shielding führt. In den vorgestellten Ergebnissen schnitten Verfahren, die nicht vorab mit einem Ballon den Wirbelkörper aufdehnten und die trabekuläre Struktur dadurch zerstörten, deutlich besser ab. Die engste Verzahnung gab es mit dem ultra-hochviskösen Zement der RF-Kyphoplastie, die zudem auf den Einsatz eines zusätzlichen Implantates verzichtet und damit auch eine kurze OP-Zeit zur Folge hat [9, 11].

Fasst man also die letzten Arbeiten dieser Art zusammen, so lässt dies nur einen Schluss zu: Aktuell sollten Verfahren gewählt werden, die keine Zementblöcke im Wirbelkörper hinterlassen, den verbliebenen Knochen bestmöglich schonen und aufgrund einer guten intratrabekulären Verzahnung keine Belastungsspitzen im Wirbelkörper bilden. Zusätzlich ist eine Korrektur des Kyphosewinkels anzustreben. So haben sich vor allem aus kurativer Sicht neben den Zielen Stabilisierung und Schmerzbefreiung von Patienten mit Wirbelkörperkompressionsfrakturen zwei weitere Forderungen entwickelt: (intravertebrale Knochen-) Substanzschonung und weitestgehende Wiederherstellung des ursprünglichen Wirbelkörperprofils.

Die absolute Zementmenge scheint dabei nicht von allzu großer Relevanz zu sein. Das weist daraufhin, dass die kontrollierte und gezielte Radiofrequenz-Kyphoplastie (RFK) nach heuti-

gem Wissensstand die einzige Methode der vertebrealen Augmentation im Bereich der Kyphoplastie zu sein scheint, die derzeit all diese Kriterien erfüllt [6, 9, 11, 20, 22, 23], und damit auch die Methode der Wahl, da die Endfestigkeit des PMMA im Knochen die geforderten 2 GPa nicht übersteigt.

Auch im Bereich der „aufrichtungsfreien“ Techniken vertebrealer Augmentationen setzt man mittels höherer Viskosität auf mehr Sicherheit. So scheint bei der Vertebroplastie derzeit das Confidence Spinal Cement System™ (DePuy) die Methode der Wahl zu sein [24]. Ob auch hier die Erwartungen erfüllt werden, bleibt abzuwarten und muss klinisch, vor allem langfristig, überprüft werden. Besonders letzteres gilt auch für jene Produkte am Markt, die anstelle des Zementes Silikon auf PMMA-Basis verwenden. Hierzu erfordert es derzeit noch eine ganze Reihe biomechanischer Testungen, bspw. ob die Endfestigkeit eine ausreichende Stabilität in der frakturierten Wirbelsäule bildet. Außerdem lassen die bekannten Nebenwirkungen aus der plastischen Chirurgie massive Zweifel an der Sicherheit dieses Materials aufkommen. Die klinische Praxis hat gezeigt, dass bisher alle neuen Zemente, welche nicht auf PMMA-Basis bestanden, kurz- und mittelfristig ihre Erwartungen nicht halten konnten. Letztendlich liegen sichere, valide und langfristige Daten bisher nur für Zemente auf PMMA-Basis vor. Hier gilt es dringend, die Datenlage zu verbessern.

■ Relevanz für die Praxis

Bei dem heute beinahe unübersichtlichen Angebot an verschiedenen Kyphoplastie-Systemen sollte die Wahl auf ein solches fallen, welches das Risiko der Extravasatrate minimiert, jedoch in der Lage ist, Frakturen aufzurichten. Des Weiteren sollten heutige Systeme dem Erhalt der Trabekel auch in Anbetracht medikamentöser Osteoporosetherapie, die am Aufbau trabekulärer Strukturen ansetzt, Rechnung tragen. Schlussendlich müssen größere komplexe Zementblöcke konventioneller Kyphoplastie-Techniken vermieden und durch neuere Techniken, wie bspw. der Radiofrequenz-Kyphoplastie, mit einer möglichst guten Verzahnung und damit „natürlichen“ Biomechanik ersetzt werden.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung hin: PD Dr. Philipp Drees ist gelegentlich als Referent für die Firma DFine Europe GmbH, Mannheim, tätig.

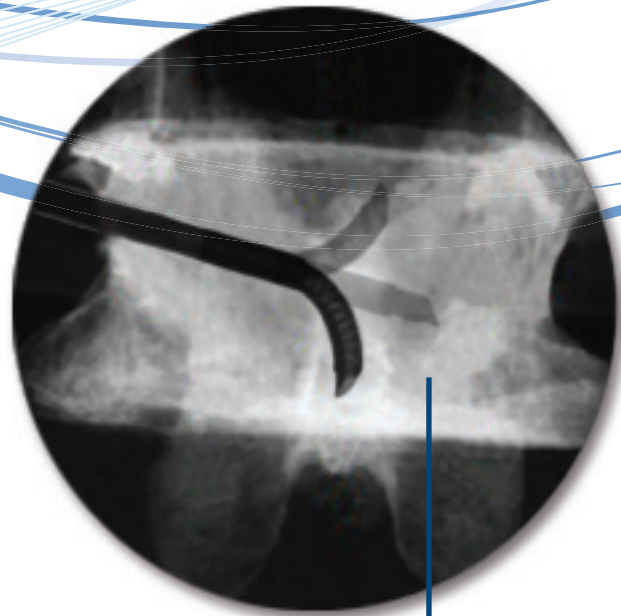
Literatur:

1. Becker S, Dabirrahmani D, Hogg M, et al. Nachteile der Ballonkyphoplastie mit PMMA – eine klinische und biomechanische Stellungnahme. *J Miner Stoffwechs* 2010; 17 (Sonderheft 1): 10–4.
2. Rohlmann A, Zander T, Bergmann G. Spinal loads after osteoporotic vertebral fractures treated by vertebroplasty or kyphoplast. *Eur Spine J* 2006; 15: 1255–64.
3. Galibert P, Deramond H, Rosat P, et al. Note préliminaire sur le traitement des angiomes vertébraux par vertébroplastie acrylique percutanée. *Neurochirurgie* 1987; 33: 166–8.
4. Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, et al. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1016–24.
5. Klazen CA, Lohle PN, de Vries J, et al. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II): an open-label

- randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1085–92.
6. Elgeti F, Gebauer B. Die Radiofrequenz-Kyphoplastie zur Behandlung osteoporotischer und neoplastischer Wirbelkörperfrakturen. *J Mineral Stoffwechs* 2010; 17 (Sonderheft 1): 5–9.
7. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med* 2009; 361: 557–68.
8. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med* 2009; 361: 569–79.
9. Drees P, Kafchitsas K, Mattyasovszky S, et al. Radiofrequency kyphoplasty – an innovative method of treating osteoporotic vertebral body compression fractures. *J Miner Stoffwechs* 2011; 18 (Suppl 1): 13–7.
10. Voggenreiter G, Brocker K, Röhl B, et al. Results of balloon kyphoplasty in the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures. *Unfallchirurg* 2008; 111: 403–12.
11. Licht AW, Kramer W. One year observation study upon a new augmentation procedure (radiofrequency-kyphoplasty) in the treatment of vertebral body compression fractures. *EuroSpine* 2010, Wien, 2010: P 38.
12. Heini PF, Orlor R, Boszczyk B. Balloon kyphoplasty and lordoplasty. In: Mathis JM, Deramond H, Belkoff SM. *Percutaneous Vertebroplasty and Kyphoplasty*, 2. Aufl., Springer, 2006; 3–7.
13. Belkoff SM, Mathis JM, Fenton DC, et al. An ex vivo evaluation of an inflatable bone tamp used in the treatment of compression fracture. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001; 26: 151–6.
14. Röllinghoff M, Siewe J, Zarghooni K, et al. Effectiveness, security and height restoration on fresh compression fractures – a comparative prospective study of vertebroplasty and kyphoplasty. *Minim Invasive Neurosurg* 2009; 52: 233–7.
15. Saliou G, Rutgers DR, Kocheida EM. Balloon-related complications and technical failures in kyphoplasty for vertebral fractures. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 175–9.
16. Nussbaum DA, Gailloud P, Murphy K. A review of complications associated with vertebroplasty and kyphoplasty as reported to the Food and Drug Administration medical device related web site. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 1185–92.
17. Rohlmann A, Boustani HN, Bergmann G, et al. A probabilistic finite element analysis of the stresses in the augmented vertebral body after vertebroplasty. *Eur Spine J* 2010; 19: 1585–95.
18. Lunt M, O'Neill TW, Felsenberg D, et al.; European Prospective Osteoporosis Study Group. Characteristics of a prevalent vertebral deformity predict subsequent vertebral fracture: results from the European Prospective Study (EPOS). *Bone* 2003; 33: 505–13.
19. Rotter R, Martin H, Fuerderer S, et al. Vertebral body stenting: a new method for vertebral augmentation versus kyphoplasty. *Eur Spine J* 2010; 19: 916–23.
20. Oberkircher L, Krüger A, Bliemel C, et al. Zementinterdigitation und Knochen-Zement-Interface unterschiedlicher Wirbelkörperaugmentationsverfahren – eine Kadaverstudie. *Osteoporose & Rheuma* aktuell 2011; (1): 12–4.
21. Berlemann U, Heini PF. Percutaneous cement techniques for treatment of osteoporotic spinal sintering. *Unfallchirurg* 2002; 105: 2–8.
22. Dalton BE, Kohm AW, Poser RD. Comparison of targeted vertebral augmentation technique (tva) versus balloon kyphoplasty in an ex vivo vertebral compression fracture model. *GRIBOI* 2011: P 15 (65).
23. Elgeti FA, Marnitz T, Kröncke TJ, et al. DFine radiofrequency kyphoplasty (RFK) – kyphoplasty with ultrahigh viscosity cement. *Rofo* 2010; 182: 803–5.
24. Siegal JD. Treatment of vertebral compression fractures. *US Musculoskeletal Review* 2009; 4: 33–6.

Radiofrequenz-Kyphoplastie

- ▶ minimal-invasiver Eingriff
- ▶ Unipedikulärer Zugang
- ▶ Schaffen von kleinen Kavitäten durch navigierbares Osteotom
- ▶ Ultrahoch-visköser Zement
- ▶ Knopfdruck-gesteuerte Zementapplikation
- ▶ keine Hände im Strahlengang



MidLine
Osteotom

RF - Kyphoplastie von DFine alles unter Kontrolle



DFINE

Redefining the Treatment of Vertebral Pathologies

DFine Europe GmbH

Dynamostr. 3 | 68165 Mannheim

T: +49 (0) 621 820 905 00 | F: +49 (0) 621 820 905 77

info@dfine.eu | www.dfine.eu



Mitteilungen des Magnesium- und Osteoporoseforums Bad Radkersburg – Graz

Ärztliche Arbeitsgemeinschaft für Lebensstilmedizin

p. A. Prim. Dr. Bernd Zirm, LKH Bad Radkersburg,

A-8490 Bad Radkersburg, Dr. Schwaigerstraße 1, Kurzentrum Bad Radkersburg

Tel.: 03476/3403, Fax: 03476/3403, E-Mail: bernhard.zirm@lkh-badradkersburg.at, bernd.zirm@gmx.at

Homepage: www.lebensstil-medizin.at



Liebe Kolleginnen!

Liebe Kollegen!

Ich hoffe, Sie hatten eine angenehme Sommerzeit und sind voller Tatendrang für Herbst und Winter.

Die Zusammenarbeit mit der Universität München schreitet voran. Wir hatten im August eine Sitzung in München und werden diese im Oktober fortsetzen. Insgesamt zeigt sich, dass Magnesium als adjuvante Therapie vor allem bei Polyneuropathien günstig wirkt. Wir verfolgen dies auch in unserer Schmerzambulanz am LKH Bad Radkersburg.

Ich darf Ihnen für die kommenden Feiertage alles Gute wünschen!

Mit kollegialen Grüßen aus der Südsteiermark,

Prim. Dr. B. Zirm

<http://www.lebensstil-medizin.at>

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Magnesiumforschung

p. A. Univ.-Prof. Dr. med. Ronald Smetana, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abt. Kardiologie,

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, Tel.: 01/40400-4614, Fax: 01/40400-4216

Homepage: www.magnesium-research.info

Sehr geehrte Damen und Herren!

Ich hoffe, Sie haben alle einen schönen und erholsamen Sommer verbracht und sind energiegeladen für den Herbst.

Das diesjährige gemeinsame Symposium der Deutschen und Österreichischen Magnesiumgesellschaft findet, wie schon früher angekündigt, vom **7. bis 8. Oktober 2011 in Fulda/Deutschland** statt. Veranstaltungsort ist das Hörsaalzentrum des Klinikums Fulda. Themenschwerpunkt des Symposiums ist „Magnesium und kardiovaskuläre Erkrankungen“. Für den Hauptvortrag wurde Prof. Dr. Serge Pollet von der Universität Athen eingeladen. Der Gesellschaftsabend ist für den 7. Oktober 2011 angesetzt.

Mit freundlichen Grüßen,

Univ.-Prof. Dr. med. Ronald Smetana
Präsident

<http://www.magnesium-research.info>

Der erste IL-6 Rezeptor Inhibitor bei RA

ENDLICH BEFREIT
Rasche Wirkung **und**
anhaltende Remission



RoACTEMRA[®]
tocilizumab

Alles klar bei RA

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel (ÖGKM)

Präsident: Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch,
Sekretär: OA Dr. Christian Muschitz,
Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien, II. Medizinische Abteilung,
A-1060 Wien, Stumpergasse 13, Tel.: 01/59988-2119, Fax: 01/59988-4041
E-Mail: christian.muschitz@bhs.at, Homepage: www.oegkm.at



Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Ich freue mich, Ihnen auf diesem Weg die aktuellen Neuigkeiten der ÖGKM mitzuteilen.

- Auf vielfachen Wunsch wurde das Logo der ÖGKM von einer sehr puristischen Variante auf ein Logo mit einer Wirbelsäule nochmals geändert, um einen grafischen Konnex zum Knochen- und Mineralstoffwechsel herzustellen. Die Domain der Homepage ist weiterhin: www.oegkm.at
- Mitte Mai hat die ÖGKM im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Senologie ein Symposium über Osteoporose in der Dauer von 2 ½ Stunden unter Vorsitz von Präsident Resch ausgerichtet.
- Das heurige Osteoporoseforum in St. Wolfgang hat mit insgesamt 370 registrierten Teilnehmern einen neuen Rekord aufgestellt. Die Themen waren breit gefächert, von zellulären Grundlagen bis hin zu pathophysiologischen Zusammenhängen und neuen Therapieoptionen sowie empirischen Daten aus Österreich. Im Namen der Gesellschaft darf ich mich an dieser Stelle bei den beiden Hauptorganisatoren Astrid Fahrleitner-Pammer und Peter Bernecker sehr herzlich bedanken.
- Anfang Juli fand im Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern eine Pressekonferenz statt, in der Präsident Resch führenden Vertretern der pharmazeutischen Industrie die aktuellen und geplanten Ziele und Tätigkeiten der ÖGKM vorgestellt hat. Die Gesellschaft ist auch weiterhin an einer engen Kooperation mit der Industrie gemäß gültiger Kodizes interessiert und sieht die Industrie als wichtigen Partner an, ohne den vieles nicht umgesetzt werden könnte.
- Die für den deutschen Sprachraum gültigen DVO-Leitlinien sollen durch Einfügen von Österreich-spezifischen Aspekten adaptiert werden, sodass die Leitlinien in der täglichen Praxis unseren nationalen Bedingungen angepasst werden.
- Die Übergangsfrist für die Zertifizierung zum *Osteologen DVO* läuft Ende 2011 aus. Die aktuellen Kurse sind auf der Homepage der Gesellschaft aufgeführt. Rund 40 Interessenten haben bereits alle drei Module erfolgreich abgelegt. In jüngster Zeit wurden bedauerlicherweise mehrere Aspiranten auf die Zertifizierung seitens des DVO trotz erfolgreich abgelegter Prüfungen und nachweislicher langjähriger Tätigkeit nicht zertifiziert. Die Gründe sind u. a. eine zu kurze Zeit als Facharzt (wie es u. a. mir selbst zweimal passiert ist), anderen Kollegen wurden nachweislich erbrachte Ausbildungsmonate, z. B. in der radiologischen Befundung, nicht anerkannt etc. Die ÖGKM versteht die Enttäuschung und das Missempfinden gegenüber der Zertifizierung und reagiert auf diese Problematik insofern, als die Zertifizierung als Experte für Erkrankungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels in Zukunft über ein Diplom der Österreichischen Ärztekammer laufen soll. Eine konkrete Umsetzung dieses Vorhabens ist im Rahmen der Klausurtagung Anfang Herbst vorgesehen.
- Die ÖGKM möchte in Zukunft mehr mit der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin (ÖGIM), u. a. auf dem Gebiet der Vorbereitung für die Facharztprüfung, zusammenarbeiten. Die Lernunterlagen Osteoporose in der Zeitschrift *Universum Innere Medizin* werden überarbeitet, ebenso wird es Gespräche über die Implementierung von Themen aus dem Knochen- und Mineralstoffwechsel mit den Ausbildungsverantwortlichen der ÖGIM geben. Derzeit ist dieses Themengebiet in den ausgezeichneten Vorbereitungskursen für die FA-Prüfung Innere Medizin an der Donauuniversität Krems eher unterrepräsentiert.
- Kongresse/Symposien:
 - 18.09.2011: Austrian Round Table im Rahmen des ASBMR 2011 in San Diego mit jungen österreichischen Forschern, die ihre angenommenen Abstracts präsentieren können
 - 07.10.2011: ÖGKM-Symposium bei der Jahrestagung der ÖGIM in Innsbruck – Motto: Knochen und Herz
 - 07.10.2011: 10. Osteoporosetag im Rathaus Wien – wissenschaftliches Symposium (5 fachspezifische DfP-Punkte) und Publikumsveranstaltung
 - 26.–27.11.2011: Herbsttagung der ÖGKM mit einem internationalen Vitamin-D-Symposium – Wien/Museumsquartier, Hofstallungen

Ich möchte Ihnen an dieser Stelle einen schönen Herbst wünschen und verbleibe mit herzlichen Grüßen,

Ihr

Christian Muschitz

<http://www.oegkm.at>

News-Screen Orthopädie

E. Pieler-Bruha

■ Patellar Resurfacing in Total Knee Replacement: Five-Year Clinical and Economic Results of a Large Randomized Controlled Trial

Breeman S, et al. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93: 1473–81.

Abstract

Background: There is conflicting evidence regarding the merits of patellar resurfacing during total knee arthroplasty, as many of the previous randomized controlled trials have not been adequately powered. **Methods:** A pragmatic, multicenter, randomized controlled trial was initiated in 1999 in the United Kingdom. Within a partial factorial design, 1715 patients were randomly allocated to receive or not receive patellar resurfacing during total knee arthroplasty. The primary outcome measure was the Oxford Knee Score; secondary measures included the Short Form-12, the EuroQoL 5D, cost, cost-effectiveness, and the need for subsequent knee surgery. **Results:** The mean Oxford Knee Score was 35 points at five years postoperatively in both groups. There was no significant difference between the groups with respect to the mean Oxford Knee Score (difference, 0.59 point; 95 % confidence interval, -0.58 to 1.76 points) or any other outcome measure at five years postoperatively. The outcome was not affected by whether the patella was domed or anatomic. There was no significant difference between the two groups with respect to the prevalence of knee-related readmission, of minor or intermediate reoperation, or of subsequent patella-related surgery. The total health care cost for the primary arthroplasty, subsequent monitoring, and any revision surgery did not differ significantly between the two groups. **Conclusions:** In the largest randomized controlled trial of patellar resurfacing reported to date, the functional outcome, reoperation rate, and total health care cost five years after primary total knee arthroplasty were not significantly affected by the addition of patellar resurfacing to the surgical procedure.

Kommentar

1999 wurde in Großbritannien eine randomisierte, kontrollierte Multicenterstudie gestartet, welche den Unterschied zwischen Totalendoprothesen am Knie mit oder ohne Kniescheibenersatz untersuchen sollte. Es wurden 1715 Patienten 5 Jahre nachuntersucht, und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied von Funktionsfähigkeit, Reoperationsrate, Schmerzen oder Kosten.

Relevanz für die Praxis

In England ergab eine Nachuntersuchung von Totalendoprothesen des Kniegelenks mit oder ohne Kniescheibenersatz keinen Unterschied.

■ Are the Results of Multiple Drilling and Alendronate for Osteonecrosis of the Femoral Head Better Than Those of Multiple Drilling? A Pilot Study.

Kang P, et al. *Joint Bone Spine* 2011 Jul 8. [Epub ahead of print]

Abstract

Background: The treatment of osteonecrosis of the femoral head (ONFH) remains controversial. A recently proposed treatment is multiple drilling core decompression combined with systemic alendronate as a femoral head-preserving procedure for ONFH. However, it is not known whether alendronate enhances the risk of collapse. We wondered whether the combined procedure could delay or prevent progression of ONFH compared to multiple drilling alone. **Methods:** Patients with early-stage ONFH were randomly assigned to be treated with either multiple drilling combined with alendronate (47 patients, 67 hips) or multiple drilling alone (46 patients, 60 hips). We defined failure as the need for THA or a Harris score less than 70. The minimum follow-up was 48 months for the 77 patients completing the protocol. **Results:** After a minimum 4-year follow-up, 91 % (40/44) of patients with Stage II disease and 62 % (8/13) of patients with Stage III disease had not required THA in alendronate group, compared to 79 % (31/39) of patients with Stage II disease and 46 % (6/13) of patients with Stage III disease had not required THA in control group ($P = 0.12$, $P = 0.047$, respectively). Small or medium and central lesions had a better successful rate in both groups. Risk factors did not seem to affect the clinical successful rate of this procedure. **Conclusions:** Multiple small-diameter drilling core decompression combined with systemic alendronate administration can reduce pain and delay progression of early-stage ONFH. Even in Ficat IIA and III hips, some benefit was obtained from this approach at least delay in the need for THA.

Kommentar

Diese chinesische Studie wurde im Journal *Joint Bone Spine*, welches zum französischen *Revue du Rhumatisme*, dem offiziellen Journal der Französischen Gesellschaft für Rheumatismus, gehört, publiziert. Sie sollte den positiven Effekt einer begleitenden Alendronatbehandlung bei Hüftkopfnekrose in den Stadien Ficat II und III bei gleichzeitiger Bohrungsbehandlung bestätigen. Der Beobachtungszeitraum betrug 4 Jahre und es wurden 77 Patienten erfasst. Es zeigte sich ein signifikant besseres Ergebnis bei einer gleichzeitigen Alendronatgabe.

Relevanz für die Praxis

Die gleichzeitige Verabreichung von Alendronat zur Bohrungsbehandlung bei Hüftkopfnekrosen Ficat II und III bringt signifikant bessere Ergebnisse. Derzeit ist jedoch in Europa die Bohrungstherapie aufgrund der guten Ergebnisse

der Iloprostbehandlung mit anschließender Entlastung etwas ins Hintertreffen gekommen. Weitere beweisende Studien zur Kombination Alendronat mit Iloprost sind wünschenswert.

■ Does Maintained Spinal Manipulation Therapy for Chronic Nonspecific Low Back Pain Result in Better Long-Term Outcome?

Senna MK, et al. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011; 36: 1427–37.

Abstract

Background: Study Design. A prospective single blinded placebo controlled study was conducted. **Objective:** To assess the effectiveness of spinal manipulation therapy (SMT) for the management of chronic nonspecific low back pain (LBP) and to determine the effectiveness of maintenance SMT in long-term reduction of pain and disability levels associated with chronic low back conditions after an initial phase of treatments. **Summary of Background Data.** SMT is a common treatment option for LBP. Numerous clinical trials have attempted to evaluate its effectiveness for different subgroups of acute and chronic LBP but the efficacy of maintenance SMT in chronic nonspecific LBP has not been studied. **Methods:** Sixty patients, with chronic, nonspecific LBP lasting at least 6 months, were randomized to receive either (1) 12 treatments of sham SMT over a 1-month period, (2) 12 treatments, consisting of SMT over a 1-month period, but no treatments for the subsequent 9 months, or (3) 12 treatments over a 1-month period, along with "maintenance spinal manipulation" every 2 weeks for the following 9 months. To determine any difference among therapies, we measured pain and disability scores, generic health status, and back-specific patient satisfaction at baseline and at 1-, 4-, 7-, and 10-month intervals. **Results:** Patients in second and third groups experienced significantly lower pain and disability scores

than first group at the end of 1-month period ($P = 0.0027$ and 0.0029 , respectively). However, only the third group that was given spinal manipulations (SM) during the follow-up period showed more improvement in pain and disability scores at the 10-month evaluation. In the nonmaintained SMT group, however, the mean pain and disability scores returned back near to their pretreatment level. **Conclusion:** SMT is effective for the treatment of chronic nonspecific LBP. To obtain long-term benefit, this study suggests maintenance SM after the initial intensive manipulative therapy.

Kommentar

Viele Studien konnten die Effektivität von Manipulationen an der Wirbelsäule bei unspezifischem Kreuzschmerz festlegen. Diese Studie verglich 3 Behandlungsstrategien. Zunächst wurde 1 Gruppe mit Sham-Manipulationen mit wenig Energie für 1 Monat, kombiniert mit Bewegungsübungen, gebildet (Kontrollgruppe). Die nächsten 2 Gruppen erhielten echte Manipulationen an der Wirbelsäule, kombiniert mit den gleichen Bewegungsübungen für 1 Monat bzw. für 10 Monate. Die Resultate zeigten eine signifikante Besserung von Schmerzen und Beweglichkeit in den Gruppen der echten Manipulationen, wobei die Gruppe mit den fortlaufenden Manipulationen noch signifikant bessere Ergebnisse aufwies.

Relevanz für die Praxis

Weiterlaufende Manipulationen gestörter Segmente an der Wirbelsäule bei chronisch unspezifischem Kreuzschmerz bringen weitere Reduktion von Schmerzen und Verbesserung der Beweglichkeit.

Korrespondenzadresse:

Dr. Elisabeth Pieler-Bruha
Member of CEOPS Speising
OA an der Abteilung für interdisziplinäre Schmerztherapie
Hartmannspital
A-1050 Wien, Nikolsdorfer Gasse 32–36
E-Mail: ellapieler@yahoo.com

News-Screen Osteologie

P. Mikosch

■ A Meta-Analysis of Osteoporotic Fracture Risk with Medication Nonadherence

Ross S, et al. *Value Health* 2011; 14: 571–81.

Abstract

Objectives: Therapy for osteoporosis reduces the risk of fracture in clinical trials; real-world adherence to therapy is suboptimal and may reduce the effectiveness of intervention. The objective was to assess the fracture risk among patients nonadherent versus adherent to therapy for osteoporosis. **Methods:** Medline, Embase, and CINAHL were searched for English-language publications of observational studies (January 1998–February 2009). Proceedings from two recent meetings of five relevant conferences were hand searched. Prospective and retrospective observational studies of patients with osteoporosis receiving bisphosphonates, parathyroid hormone, or selective estrogen receptor modulators and denosumab were included. Studies were required to consider both fracture risk and adherence (compliance and/or persistence); any definition of adherence/fracture was acceptable. Data were analyzed using pooled comparisons of the odds and hazard ratios of fracture in noncompliance versus compliance and nonpersistence versus persistence. Sensitivity analyses were conducted to determine the effect of clinical heterogeneity on the results. **Results:** Twenty-seven citations were identified, the majority of which were retrospective database analyses considering the effect of adherence to bisphosphonate therapy on fracture at any skeletal site. The absolute frequency of fracture ranged from 6 % to 38 % with noncompliance and from 5 % to 19 % with nonpersistence (104–159 weeks). Meta-analysis indicates that fracture risk increases by approximately 30 % with noncompliance (odds ratio [95 % confidence interval] 1.29 [1.22–1.38]; hazard ratio 1.28 [1.18–1.38]) and by 30 % to 40 % with nonpersistence (odds ratio 1.40 [1.29–1.52]; hazard ratio 1.32 [1.23–1.42]). **Conclusions:** Poor medication adherence is associated with a significantly increased risk of fracture versus optimal adherence. Improving medication adherence in patients with osteoporosis may lead to a greater reduction in fracture.

Kommentar

Zu allen in der Osteoporosetherapie eingesetzten Substanzen gibt es große prospektive, multizentrische, placebokontrollierte Studien, welche die Therapiewirksamkeit der einzelnen Substanzen in Bezug auf Frakturrisiko an unterschiedlichen Skelettregionen betrachten. All diese Studien wurden unter speziellen Studienbedingungen durchgeführt, die nicht mit der Patientenbetreuung in der Realität vergleichbar sind. Die Umlegbarkeit und auch klinische Umsetzbarkeit der dabei aufgezeigten Studienergebnisse wird daher immer wieder kritisch betrachtet. Aus dieser Perspektive sind Studien, welche die Ergebnisse auch unter den bekannten Einschränkungen der täglichen Praxis mit geringer Compliance und Persistenz betrachten, von entsprechender klinischer Relevanz. In der vorgestellten Studie wurden auf Basis

der Datenbanken Medline, Embase und CINAHL insgesamt 27 Studien ausfindig gemacht, die dieses Problem analysierten, vorrangig dabei die Analyse von Compliance und Persistenz bei Bisphosphonattherapie. Dabei wurde eine Erhöhung des Frakturrisikos um etwa 30 % bei Non-Compliance und um etwa 30–40 % bei Non-Persistence im Vergleich zu Studien mit optimaler Medikamenteneinnahme unter Studienbedingungen ermittelt.

Relevanz für die Praxis

Unzureichende Compliance und Persistenz stellen in der täglichen Praxis bekannte Probleme gerade bei Langzeitmedikationen dar. Durch unzureichende Compliance und Persistenz wird die mögliche Effektivität einer Medikation herabgesetzt, im extremen Fall so weit, dass keine therapeutische Wirkung mehr zu erwarten ist. In der Praxis soll und muss daher in der Kommunikation mit dem Patienten bei einer Verschreibung von Langzeitmedikamenten, so auch bei Osteoporosetherapien, besonderes Augenmerk auf Erklärung der Notwendigkeit und Zielsetzung der Therapie sowie über die korrekte Medikamenteneinnahme gelegt werden, um Wirkungseinbußen durch schlechte Compliance bzw. Persistenz zu minimieren.

■ High Fracture Probability with FRAX® Usually Indicates Densitometric Osteoporosis: Implications for Clinical Practice

Leslie WD, et al. *Osteoporos Int* 2011 Mar 2 [Epub ahead of print].

Abstract

Most patients designated as high risk of fracture using fracture risk assessment tool (FRAX®) with femoral neck bone mineral density (BMD) (i. e., 10-year major osteoporotic fracture probability exceeding 20 % or hip fracture exceeding 3 %) have one or more T-scores in the osteoporotic range; conversely, almost no high risk patients have normal T-scores at all bone mineral density measurement sites. **Introduction:** We determined the agreement between a FRAX® designation of high risk of fracture [defined as 10-year major osteoporotic fracture probability ($\geq 20\%$) or hip fracture probability ($\geq 3\%$)] and the WHO categorizations of bone mineral density according to T-score. **Methods:** Ten-year FRAX® probabilities calculated with femoral neck BMD were derived using both Canadian and US white tools for a large clinical cohort of 36,730 women and 2873 men age 50 years and older from Manitoba, Canada. Individuals were classified according to FRAX fracture probability and BMD T-scores alone. **Results:** Most individuals designated by FRAX as high risk of major osteoporotic fracture had a T-score in the osteoporotic range at one or more BMD measurement sites (85 % with Canadian tool and 83 % with US white tool). The majority of individuals deemed at high risk of hip fracture had one or more T-scores in the osteoporotic range (66 % with Canadian tool and 64 % with US white tool). Conversely, there were extremely few individuals ($< 1\%$) who were at high risk of major osteoporotic or hip fracture with

normal T-scores at all BMD measurement sites. **Conclusions:** A FRAX designation of high risk of fracture is usually associated with a densitometric diagnosis of osteoporosis.

Kommentar

Mit dem FRAX-Tool kann durch die Erhebung von Eckdaten des Patienten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht), einzelner relevanter Risikofaktoren für Osteoporose (z. B. rheumatoide Arthritis, Kortisonmedikation, Alkoholkonsum, endokrine Funktionsstörung) und der Osteodensitometrie (DXA) mit der Erhebung der Knochenmineraldichte (BMD) an der Hüfte das 10-Jahres-Frakturrisiko ermittelt werden. In der Studie konnte eine hohe Korrelation zwischen hohem 10-Jahres-Frakturrisiko (definiert als FRAX-Ergebnis mit > 20 % für alle relevanten osteoporotischen Frakturen, > 3 % für Hüftfrakturen) und BMD-Ergebnissen vereinbar mit Osteoporose erhoben werden. Niedriges 10-Jahres-Frakturrisiko war demgegenüber mit normalen BMD-Werten assoziiert. Somit scheint dem FRAX-Tool ein hoher positiver bzw. negativer prädiktiver Wert in der Vorhersage für BMD-Ergebnisse zuzukommen.

Relevanz für die Praxis

Diese Ergebnisse würden die Position des FRAX-Tools in der diagnostischen Abklärung dahingehend bestärken, dass durch eine FRAX-Erhebung vor Durchführung einer DXA eine Differenzierung in unterschiedliche Patientengruppen erfolgen könnte. Patienten mit einem FRAX-Ergebnis mit hoher 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit sollten demzufolge rasch und gezielt einer DXA-Messung zugeführt werden, um dabei den anzunehmenden Befund einer Osteoporose messtechnisch zu bestätigen. Nach aktueller Vorgehensweise würde dann dies bei Patienten, die bis dahin noch keine Fraktur erlitten haben, die Grundlage zu einer Osteoporosetherapie mit spezifisch wirksamen Medikamenten zwecks Risikoreduktion von Frakturen darstellen. Jedoch auch der Fall eines FRAX-Ergebnisses mit niedriger 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit hätte klinische Relevanz, da in diesem Fall eine DXA-Messung mit anzunehmendem Normalbefund nicht sinnvoll erscheint. Dem FRAX-Tool käme aus dieser Perspektive eine diskriminierende Funktion („gate keeper“-Funktion) in der Vorfelddiagnostik von nicht vorselektionierten Patientenkollektiven (z. B. in einer allgemeinmedizinischen Praxis) zu, die es dem Kliniker erlauben würde, die DXA gezielter und ökonomischer einzusetzen.

■ Borage and Fish Oils Lifelong Supplementation Decreases Inflammation and Improves Bone Health in a Murine Model of Senile Osteoporosis

Wauquier F, et al. Bone 2011 Jun 6 [Epub ahead of print].

Abstract

Fats are prevalent in western diets; they have known deleterious effects on muscle insulin resistance and may contribute to bone loss. However, relationships between fatty acids and locomotor system dysfunctions in elderly population remain controversial. The aim of this study was to analyze the impact of fatty acid quality on the age related evolution of the loco-

motor system and to understand which aging mechanisms are involved. In order to analyze age related complications, the SAMP8 mouse strain was chosen as a progeria model as compared to the SAMR1 control strain. Then, two months old mice were divided in different groups and subjected to the following diets : (1) standard “growth” diet – (2) “sunflower” diet (high $\omega 6/\omega 3$ ratio) – (3) “borage” diet (high γ -linolenic acid) – (4) “fish” diet (high in long chain $\omega 3$). Mice were fed ad libitum through the whole protocol. At 12 months old, the mice were sacrificed and tissues were harvested for bone studies, fat and muscle mass measures, inflammation parameters and bone cell marker expression. We demonstrated for the first time that borage and fish diets restored inflammation and bone parameters using an original model of senile osteoporosis that mimics clinical features of aging in humans. Therefore, our study strongly encourages nutritional approaches as relevant and promising strategies for preventing aged-related locomotor dysfunctions. This article is part of a Special Issue entitled “Bone and Fat Special Issue”.

Kommentar

Chronische Entzündungsprozesse scheinen insbesondere im Alter einen beträchtlichen Anteil an der Pathogenese diverser pathologischer Veränderungen, so auch der Entwicklung von Osteoporose, zu haben. Diese Zusammenhänge wurden auch unter dem Begriff „Inflammaging“ zusammengefasst. Unterschiedliche Faktoren, welche die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine begünstigen und so eine chronische Entzündung unterhalten, stehen als Auslöser hinter diesen chronischen Entzündungsprozessen, wobei Art und Zusammensetzung der Ernährung einen wesentlichen Teil ausmachen dürften. Mit der vorliegenden Studie konnte in einem Mausmodell der Einfluss bestimmter Fettdiäten auf die Unterdrückung von chronischen Entzündungsprozessen dargestellt werden. In Bezug auf Osteoporose im Alter zeigen diese Ergebnisse, dass chronisch inflammatorische Prozesse durch spezifische Diäten prinzipiell beeinflussbar wären, mit möglicher positiver Auswirkung auf den Knochen bzw. die Osteoporoseentwicklung.

Relevanz für die Praxis

Ergebnisse aus der Grundlagenforschung auf der Basis eines Tiermodells können nur Anregungen zur klinischen Betreuung von Patienten geben – spezielle Nahrungsbestandteile bzw. die Zusammensetzung von zugeführten Fetten dürften einen modulierenden Einfluss auf chronische Entzündungsprozesse ausüben. Entsprechende Ernährungsempfehlungen mit potenziell positiven Auswirkungen auf den Knochen könnten in ein gesamtheitliches Betreuungskonzept alter Menschen mit eingeschlossen werden. Um in diese Richtung verbindlichere Aussagen machen zu können, müssten die vorgestellten Ergebnisse aus dem Mausmodell jedoch auch in groß angelegten humanen Studien mit Endpunkten auf Auswirkungen des Knochens durchgeführt werden.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Peter Mikosch
Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie
1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus
A-1140 Wien, Heinrich-Collin-Straße 30
E-Mail: peter.mikosch@wgkk.at, peter.mikosch@osteologie.at

News-Screen Rheumatologie

C. Dejaco, C. Duftner

■ Efficacy and Safety of Long-Term Low Molecular Weight Heparin in Patients with Antiphospholipid Syndrome

Vargas-Hitos JA, et al. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1652–4.

Abstract

Objective: Evaluation of the effectiveness and safety of long-term low molecular weight heparin (LMWH) in patients with antiphospholipid syndrome (APS) that had not previously responded to or tolerated oral vitamin K antagonists. **Methods:** 23 patients with confirmed diagnosis of APS were retrospectively recruited. All patients were receiving LMWH as a result of intolerance and/or lack of response to warfarin therapy. The type of LMWH, the duration of treatment, the reason for switching to LMWH and the adverse effects were recorded. Outcomes were classified as no improvement, partial improvement or total improvement after at least 1 year of using LMWH. **Results:** The average duration of LMWH treatment was 36 months. Most of the patients were on treatment with enoxaparin (n = 16, 69 %) and were switched to LMWH from warfarin mainly because of thrombosis despite therapeutic international normalised ratio (n = 9, 39 %). Good quality of life with no evidence of recurrent thrombotic events was noted in nine patients (39 %), whereas 11 (48 %) showed partial clinical improvement but no evidence of recurrent thrombotic episodes. Osteoporosis was reported in five patients (23 %), all of who were also receiving treatment with corticosteroids. **Conclusions:** Long-term LMWH may be a safe and effective alternative to warfarin for APS patients.

Niedermolekulares Heparin beim Antiphospholipid-Syndrom – eine effektive und sichere Second-line-Strategie

Eine orale Antikoagulation (OAK) mithilfe von Vitamin-K-Antagonisten ist in der Therapie des Antiphospholipid-Syndroms (APS) Goldstandard. Bei Patienten, bei denen eine OAK aufgrund von unzureichender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit bzw. Nebenwirkungen abgebrochen werden muss, ist eine effektive und sichere Therapiealternative erforderlich. Zwar wurde in der Vergangenheit der Einsatz von niedermolekularem Heparin (LWMH) bei diesen Patienten vorgeschlagen, dennoch fehlen bisher ausreichende Langzeitdaten zu dieser Strategie.

In der hier präsentierten retrospektiven Studie wurden die Daten von 23 APS-Patienten analysiert, welche aufgrund von unzureichender Wirksamkeit (65 %) oder Nebenwirkungen (35 %) der OAK auf LWMH umgestellt wurden. Die meisten Patienten erhielten Enoxaparin (69 %), weiters wurden Dalteparin und Tinzaparin eingesetzt. Bei einer medianen Beobachtungsdauer von 36 Monaten (maximal 216 Monate) wurde in 87 % der Fälle eine zumindest partielle Verbesserung der Erkrankung (definiert durch eine Besserung der neurologischen

Symptome und Rückgang der in der Magnetresonanztomographie verifizierten zerebralen Läsionen) und Ausbleiben eines neuerlichen thromboembolischen Ereignisses erreicht.

Insgesamt wurde die LMWH-Therapie von den Patienten gut toleriert, ein erhöhtes Blutungsrisiko wurde nicht beobachtet. Die häufigste Nebenwirkung der Behandlung war eine Osteoporose, welche bei 23 % der Patienten auftrat. Allerdings wurden alle diese Patienten gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt, sodass der isolierte Effekt von LMWH auf die Knochendichte nicht beurteilt werden konnte.

Die wichtigsten Limitationen der Studie sind neben der kleinen Fallzahl der für eine „Langzeitstudie“ recht kurze Beobachtungszeitraum. Auch fehlt ein Vergleich mit anderen Therapieoptionen völlig. Insbesondere bei insuffizienter Wirksamkeit einer „Standard“-OAK wurden in der Vergangenheit mehrere Alternativen wie die Kombination der OAK mit Acetylsalicylsäure, der Einsatz von Lepirudin, eine intensivere OAK mit höherer Ziel-INR oder die Verabreichung einer immunsuppressiven Therapie (z. B. Hydroxychloroquin) vorgeschlagen.

Fazit für die Praxis

Die Behandlung mit LWMH ist möglicherweise eine sichere und effektive Therapieoption für APS-Patienten, bei denen eine OAK nicht ausreichend effektiv ist oder wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden muss. Prospektive, kontrollierte Studien sind nun notwendig, um die LMWH-Therapie mit anderen Second-line-Optionen zu vergleichen und die Wirksamkeit gegenüber der OAK bei therapie-naiven APS-Patienten zu evaluieren.

■ How to Diagnose Spondyloarthritis Early? Accuracy of Peripheral Enthesitis Detection by Power Doppler Ultrasonography

D'Agostino MA, et al. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1433–40.

Abstract

Objective: Early diagnosis of spondyloarthritis (SpA) is sometimes difficult owing to the lack of reliable diagnostic criteria. The objective of this study was to determine the diagnostic accuracy of detecting enthesitis by power Doppler ultrasonography (PDUS) in patients with suspected SpA. **Methods:** A prospective single-centre cohort study was performed in patients with symptoms suggestive of SpA (inflammatory back pain, arthritis, enthesitis or dactylitis, HLAB27+ uveitis) who underwent clinical examination, pelvic x-ray, MRI of lumbar spine/sacroiliac joints, HLA-B typing and other tests judged useful for diagnosis. Blinded PDUS examination of seven sites of enthesitis was performed at baseline. The gold standard was the diagnosis made by the referring rheumatologist according to the development

of symptoms and findings, blinded to PDUS results, during routine follow-up for up to 2 years. **Results:** Between November 2002 and October 2004, 118 patients were included in the study. After 2 years a definite diagnosis was retained for 99 patients (51 SpA and 48 non-SpA). PDUS detection of at least one vascularised enthesis provided good predictive value for diagnosing SpA (sensitivity 76.5 %; specificity 81.3 %; positive likelihood ratio 4.1; OR 14.1; $p < 0.0001$). Vascularised enthesitis detected by PDUS and Amor's criteria were the only independent contributors to a diagnosis of SpA in multivariate logistic regression (c -index = 0.87). Alternatively, CART analysis resulted in a highly sensitive and specific diagnostic tree by combining PDUS with Amor's criteria. **Conclusions:** PDUS appears to be a valuable first-line diagnostic tool to confirm a diagnosis of SpA.

Sonographie-verifizierte Enthesitis, ein spezifischer Marker für die Spondyloarthritis

Die Enthesitis ist eine charakteristische und häufige Manifestation der Spondyloarthritis (SpA) und kann bei einigen Patienten auch das dominierende klinische Symptom sein. Prinzipiell kann bei der SpA jede Entese betroffen sein, am häufigsten kommt es aber zu einer Entzündung der Sehnenansätze der unteren Extremität. Die Enthesitis ist auch Teil der neuen ASAS-Klassifikationskriterien der axialen bzw. peripheren SpA und wird diesen Kriterien zufolge als aktuelle oder frühere Schmerzhaftigkeit und/oder Druckempfindlichkeit an Sehnenansätzen definiert.

In früheren Arbeiten wurde gezeigt, dass bei SpA-Patienten auch an asymptomatischen Sehnenansätzen Entzündungszeichen in der Sonographie gefunden werden können. Allerdings scheint der sonographische Nachweis von Entesitiden nicht spezifisch für die SpA zu sein, weil (vor allem chronische) Sehnenansatzentzündungen auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen und sogar bei Gesunden nachgewiesen werden können. Der Wert der Sonographie in der Diagnostik der Enthesitis ist deshalb seit Langem umstritten.

In der hier präsentierten Arbeit wurde anhand einer prospektiven Kohorte von Patienten, die zur Abklärung einer möglichen SpA zugewiesen wurden, gezeigt, dass die aktive Enthesitis (definiert durch eine Hypervaskularisierung von Entesen im Power-Doppler) eine hohe Spezifität für die Diagnose der SpA (Spezifität 81 %, Likelihood-Ratio 4,1) aufweist, während strukturelle Veränderungen als Zeichen der chronischen Enthesitis nur eine geringe diagnostische Wertigkeit zeigten.

Dieser Studie zufolge spielt es offensichtlich keine Rolle, ob eine oder mehrere Sehnenansätze aktiv entzündet sind, allerdings müssen zum Erreichen einer ausreichenden Sensitivität mehrere Entesen geschallt werden. In der präsentierten Arbeit wurden bei jedem Patienten die Plantarfaszie, die Achillessehne, das Lig. patellae, die Quadrizepssehne, die Sehne des Musc. gluteus medius sowie der Epicondylus medialis und lateralis untersucht.

Interessanterweise konnte durch den Nachweis einer aktiven Enthesitis in der Sonographie (anstelle des klinischen Nachweises) die Spezifität der neuen ASAS-Kriterien für die SpA von 80 % auf 100 % (!) gesteigert werden.

Fazit für die Praxis

Der sonographische Nachweis einer aktiven Enthesitis (definiert durch Hypervaskularisierung im Power-Doppler) verbessert die Diagnostik der SpA. Geklärt werden muss nun in weiteren Studien, wie viele Sehnenansätze mit dem Ultraschall untersucht werden sollen und ob die Kombination von Hypervaskularisierung mit bestimmten strukturellen Veränderungen, wie beispielsweise Erosionen, die Spezifität für die SpA noch weiter erhöht.

■ The Effects of Doxycycline on Reducing Symptoms in Knee Osteoarthritis: Results from a Triple-Blinded Randomised Controlled Trial

Snijders GF, et al. Ann Rheum Dis 2011; 70: 1191–6.

Abstract

Objectives: Evidence suggests that doxycycline might have disease-modifying properties in osteoarthritis. However, the clinically relevant question as to whether doxycycline also modifies symptoms in knee osteoarthritis is unanswered. The objective of this study was to investigate the effectiveness of doxycycline on pain and daily functioning in symptomatic knee osteoarthritis. **Methods:** A 24-week, randomised, triple-blind, placebo controlled trial on the symptomatic effectiveness of doxycycline twice a day 100 mg in knee osteoarthritis patients according to the clinical and radiological American College of Rheumatology classification criteria. The primary endpoint was the difference in the proportion of participants in both study groups achieving a clinical response defined by the OMERACT-OARSI set of responder criteria. Secondary endpoints included pain, stiffness, daily functioning, patient global assessment, quality of life, osteoarthritis-related medication and side effects. **Results:** 232 patients were randomly assigned. At study end, 31% of participants met the primary endpoint in both groups. Except for more adverse events in the doxycycline group, no differences were also found on the secondary endpoints. **Conclusions:** Doxycycline is not effective in reducing symptoms in knee osteoarthritis patients over a 24-week study period, but is associated with an increased risk of adverse events. Although a possible structure-modifying effect of doxycycline was previously suggested, this is not accompanied by symptom relief in the short and medium term. Dutch Trial Register no NTR1111.

Wert von Doxycyclin bei der Gonarthrose unklar

In der Behandlung der Arthrose konnte bisher keine Substanz zur Modifikation des Krankheitsverlaufes („disease-modifying osteoarthritis drug“) etabliert werden. Umso vielversprechender war es, als vor wenigen Jahren in einer randomisierten Studie gezeigt wurde, dass die strukturelle Progression der Gonarthrose durch die Einnahme von Doxycyclin (DXC) verzögert werden kann. Erklärt wurde dieser Effekt durch die DXC-medierte Inhibition von Kollagen-IX-spaltenden Metalloproteinasen im Gelenksknorpel. Allerdings hatte die DXC-Therapie

keinen Einfluss auf die arthrosebedingten Schmerzen, was nach Meinung der Studienautoren durch niedrige Schmerzscores bereits zu Beginn der Behandlung bedingt war.

In der hier präsentierten randomisierten, placebokontrollierten Studie wurden 232 Patienten mit Gonarthrose und mäßigen oder starken Schmerzen entweder mit 200 mg DXC täglich oder Placebo über 24 Wochen behandelt. Das primäre Studienziel, nämlich eine zumindest 50%ige Verbesserung im WOMAC Schmerz- oder Funktionsscore **oder** eine 20%ige Verbesserung in zwei der Kategorien Schmerz, Funktion oder globale Patientenbeurteilung, wurde nicht erreicht. Auch in Bezug auf die sekundären Studienziele war DXC der Placebobehandlung nicht überlegen. Allerdings fand sich in der DXC-Gruppe eine höhere Rate an Nebenwirkungen und dadurch bedingten Therapieabbrüchen. Am häufigsten kamen Sonnenempfindlichkeit, Durchfall oder Bauchschmerzen vor.

Ob DXC, wie in einer früheren Studie postuliert, einen strukturmодifizierenden Effekt besitzt, wurde in der hier präsentierten Studie nicht untersucht.

Fazit für die Praxis

DXC war zur symptomatischen Behandlung der Gonarthrose nicht wirksamer als Placebo und wird deshalb von den Autoren dieser Studie nicht empfohlen. Ob DXC hingegen die strukturelle Progression der Erkrankung reduziert, wie in einer früheren Studie gezeigt wurde, muss erst durch weitere Untersuchungen bestätigt werden.

Korrespondenzadressen:

PD Dr. Christian Dejaco
Abteilung für Rheumatologie
Medizinische Universität Graz
A-8010 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail: christian.dejaco@gmx.net

Dr. Christina Duftner
Abteilung für Innere Medizin
A. ö. Krankenhaus Kufstein
A-6330 Kufstein, Endach 27
E-Mail: christina.duftner@gmx.at

Kongresse Veranstaltungen

- **7. Oktober 2011, 8.30–14.00 Uhr; Wiener Rathaus, Nordbuffet:** Fortbildungsveranstaltung „Management der Osteoporose 2011“.

Veranstalter: Krankenhaus Hietzing, Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Österreichische Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ E. Preisinger.

Themen: Mechanostat – Fraktur: Welche Rolle spielt die Kortikalis? – Osteoporose: Therapie – Einfluss der Medikamente auf den Kalziumstoffwechsel – HRT: Eine therapeutische Renaissance? – Interdisziplinäres Osteoporosemanagement – Osteoporose beim Mann – Osteoporose in der Gastroenterologie – Osteoporose bei Atmungs- und Lungenerkrankungen – Osteoporose und Diabetes mellitus – Propriozeptive Orthesen – Praxisdialog zu Denosumab. Ein innovatives Therapiekonzept in der Osteoporose.

Referenten: H. Abrahamian, P. Bernecker, H. P. Dimai, G. Holzer, K. Kersch-Schindl, C. Kurz, P. Mikosch, K. Nagel-Albustin, W. Pohl, E. Preisinger, M. Thun, E. Zwettler.

Die Fortbildung ist für das DFP der ÖÄK mit 5 Punkten approbiert. Keine Teilnahmegebühr.

Informationen und Anmeldung: MedEvent, Tel: +43 (0) 1 545 38 10, Fax: +43 (0) 1 545 38 10 25, E-Mail: medevent@medevent.cc, www.medevent.cc

- **25. bis 28. Oktober 2011; Messe/ICC Berlin, Deutschland:** 7. Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie (DKOU 2011).

Leitung: Prof. Dr. med. K. Dreinhofer (BVOU), Prof. Dr. med. D. Kohn (DGOOC), Prof. Dr. med. T. Pohlemann (DGU).

Informationen und Anmeldung: www.dkou.org. Intercongress GmbH, D-65185 Wiesbaden, Wilhelmstraße 7, www.intercongress.de

Denosumab: Wirksam und sehr gut verträglich über fünf Jahre

19. Osteoporoseforum, St. Wolfgang^{*)}

ST. WOLFGANG – Der vollhumane monoklonale Antikörper Denosumab zeigt auch nach fünf Therapiejahren eine anhaltende Verringerung des Knochenumsatzes, einen linearen Anstieg der Knochendichte sowie eine weitere Reduktion von vertebrealen und nicht-vertebrealen Frakturen.

In der vergangenen Dekade sind Erkrankungen in den Mittelpunkt des Interesses gerückt, die zweifelsohne mit der zunehmenden Lebenserwartung der Bevölkerung assoziiert sind – etwa Osteoporose. „Im Jahr 2000 gab es etwa 3,1 Millionen neue osteoporotische Frakturen in Europa“, berichtet **Dr. Ewald Boschitsch**, ärztlicher Leiter des „Ambulatorium Klimax“ in Wien, beim 19. Osteoporoseforum in St. Wolfgang, und in den nächsten Jahren sei eine dramatische Steigerung zu erwarten. „Allein die Zahl der Hüftfrakturen wird in der Europäischen Union bis zum Jahr 2050 um zirka 135 % zunehmen.“

Schlechte Prognose – hohe Kosten

Insbesondere Hüftfrakturen seien mit einer schlechten Prognose assoziiert. Boschitsch veranschaulicht: „Ein Jahr nach einer Schenkelhalsfraktur sind 20 % der Betroffenen verstorben, 30 % dauerhaft behindert, 40 % nicht in der Lage, alleine zu gehen, und 80 % in ihren Aktivitäten eingeschränkt.“ Hinzu komme die volkswirtschaftliche Belastung: „Ein Viertel der Kosten nach osteoporotischen Frakturen entfallen auf den Spitalsaufenthalt, ein weiteres Viertel wird von den Angehörigen getragen, die zumeist unentgeltliche Pflege leisten und somit in ihrer Produktivität eingeschränkt sind.“ Die Kosten für die Pharmakotherapie betragen lediglich 10 % der Gesamtkosten, zitiert Boschitsch aus einer aktuellen Untersuchung [Dimai et al., ISPOR 2010].

Neue Medikamente zur Reduktion der Frakturrate sind daher zu begrüßen. Mit Denosumab steht nun auch in Österreich der erste vollhumane monoklonale Antikörper zur Verfügung, der sich durch einen völlig neuen Wirkmechanismus von den klassischen Osteoporosetherapeutika unterscheidet. **Univ.-Prof. Dr. Peter Pietschmann**, Institut für Pathophysiologie an der Medizinischen Universität Wien, erinnert zunächst an die Grundlagen des Knochenstoffwechsels: „Osteoprotegerin und RANKL sind die beiden zentralen Regulatoren der Osteoklastogenese und stehen beim gesunden Knochen im Gleichgewicht.“ Beim osteoporotischen Knochen hingegen, so Pietschmann, werden erhöhte RANKL-Spiegel beobachtet, beispielsweise als Folge des Östrogenabfalls in der Menopause.

Denosumab simuliert Osteoprotegerin

Denosumab simuliert im Knochenstoffwechsel die Wirkung von Osteoprotegerin durch hochspezifische Bindung an RANKL. „Damit werden die Bildung, die Aktivierung und die Differenzierung von Osteoklasten verhindert und der Knochenabbau gehemmt“, fasst Pietschmann zusammen. Wegen des Abbaus der Substanz über das retikuloendotheliale System könne De-

nosumab zudem auch an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht werden – im Gegensatz zu den Bisphosphonaten.

„Dieses Therapiekonzept hat zur Folge, dass sich die Knochendichte signifikant verbessert und die Frakturrate signifikant reduziert“, betont **Univ.-Prof. Dr. Astrid Fahrleitner-Pammer**, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel an der Medizinischen Universität Graz. Grundlage für die Zulassung waren die Ergebnisse der randomisierten, placebokontrollierten FREEDOM-Studie [Cummings et al., NEJM 2009]. „Knapp 8000 postmenopausale Frauen wurden entweder mit Denosumab 60 mg subkutan alle sechs Monate oder mit Placebo behandelt“, erläutert Fahrleitner-Pammer. „Nach 36 Monaten konnte unter Therapie eine hochsignifikante Risikoreduktion für neue Wirbelkörperfrakturen um 68 % gegenüber Placebo dargestellt werden.“ Das Risiko, eine nicht-vertebrale Fraktur zu erleiden, sank um 20 %, das Risiko für eine Hüftfraktur sogar um 40 %, jeweils gegenüber Placebo.

Fünf Therapiejahre mit Denosumab

„Vor Kurzem wurden die Ergebnisse der ersten zwei Jahre der offenen FREEDOM-Verlängerungsstudie veröffentlicht“, berichtet Fahrleitner-Pammer [Papapoulos et al., Abstract Osteoporosis Intl 2011] und ergänzt: „Frauen aus der Verumgruppe wurden weiterbehandelt, sodass uns nun Daten für eine fünfjährige Therapie mit Denosumab vorliegen. Frauen aus der Placebogruppe konnten in den Therapiearm wechseln.“

Anhaltende Risikoreduktion

Die Auswertung zeigt eine anhaltende Reduktion des Knochenumsatzes sowie einen konstant linearen Anstieg der Knochendichte. „Beeindruckend waren die Daten zur Frakturreduktion, dem klinisch relevanten Endpunkt“, unterstreicht Fahrleitner-Pammer, „denn sie zeigen eine geringe Inzidenz von neuen vertebrealen und nicht-vertebrealen Frakturen auch nach fünf Therapiejahren mit Denosumab. Bei den Patienten aus der ehemaligen Placebogruppe wurde ebenso eine Reduktion der Frakturrate beobachtet.“ Die Verlängerungsstudie bestätigt aber auch die Sicherheit von Denosumab. Fahrleitner-Pammer: „Das Verträglichkeitsprofil in der Verlängerung war vergleichbar mit den Daten aus der FREEDOM-Studie, neue Nebenwirkungen traten auch nach fünf Therapiejahren nicht auf.“ Im Gegenteil: Gab es in der FREEDOM-Studie pro 100 Patientenjahre 237,3 Nebenwirkungen unter Placebo und 235,1 unter Denosumab, so konnte dieser Wert auf 179,8 Nebenwirkungen/100 Patientenjahre in der Verlängerungsstudie verringert werden. „Atypische Frakturen oder Osteonekrosen des Kiefers wurden nicht beobachtet“, so Fahrleitner-Pammer abschließend.

Autorin:

*Univ.-Prof. Dr. Astrid Fahrleitner-Pammer,
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
Medizinische Universität Graz*

Weitere Informationen:

*Amgen GmbH
A-1040 Wien, Prinz-Eugen-Straße 8–10
E-Mail: medinfo-at@amgen.com*

^{*)}Satellitensymposium von Amgen, „Neue Daten zu Denosumab – die Innovation in der Osteoporose-Therapie“, 20. Mai 2011, 19. Osteoporoseforum, St. Wolfgang (Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Peter Pietschmann)

Mit freundlicher Unterstützung von Amgen & GSK. (CK-09062011-PtStW)

*Die INNOVATION in der
Osteoporose-Therapie*

PROLIA® - Starker Frakturschutz im gesamten Skelett¹

*Osteoklasten stoppen, bevor sie
den Knochen abbauen^{2,3}*

Gelbe Box
(RE1)

EKO Text für Prolia®:

Für Patientinnen mit Knochenbruchkrankheit (postmenopausale Osteoporose) mit hohem Frakturrisiko oder vorhergegangenen Frakturen nach inadäquatem Trauma, bei denen eine Therapie mit oralen Bisphosphonaten (ATC-Code M05BA, welche zur Therapie der Osteoporose zugelassen sind) nicht möglich ist.

Forsteo® (Teriparatid): 24 Monate knochenanabole Therapie bei progredienter Osteoporose

St. Wolfgang – Osteoporotische Veränderungen führen zu einer Zerstörung der hierarchischen Strukturen des Knochens. „Damit verschlechtern sich die mechanischen Eigenschaften und somit die Stabilität des Knochens, was wiederum das Frakturrisiko entscheidend erhöht“, erinnert **Univ.-Prof. Dr. Peter Fratzl**, Max Planck Institute of Colloids and Interfaces in Potsdam, Deutschland, beim 19. Osteoporoseforum in St. Wolfgang [1].

Osteoporotische Frakturen treten bevorzugt an Wirbelkörpern, Radius und Schenkelhals auf, wobei insbesondere bei Schenkelhalsfrakturen zumeist eine chirurgische Sanierung erforderlich ist. „Ziel jeder Frakturversorgung ist die schnellstmögliche Wiederherstellung von Funktion und Mobilität“, betont **OA Dr. Richard Maier**, Leiter der Abteilung für Unfallchirurgie am Landesklinikum Thermenregion Baden-Mödling. Die Operationsmethoden hätten sich in den vergangenen Jahren zwar deutlich verbessert, die Wahl des Implantats sei jedoch nach wie vor eine Herausforderung. „Immerhin muss dieses in einem Knochen mit deutlich verminderten biologischen Eigenschaften fixiert werden“, skizziert Maier die Problematik, „und Folgefrakturen sind häufig.“ Daher müsse bei Brüchen an den typischen Prädispositionsstellen eine Osteoporosedagnostik durchgeführt und gegebenenfalls eine Therapie eingeleitet werden. „Diese Maßnahmen erfordern jedoch eine fächerübergreifende Zusammenarbeit“, so Maier.

„Netzwerk Osteoporose“

Am Wilhelminenspital der Stadt Wien funktioniert diese interdisziplinäre Zusammenarbeit dank des vor zwei Jahren initiierten „Netzwerks Osteoporose“ mittlerweile immer besser, wie **OA Dr. Maya Thun**, hauseigene internistische Konsiliarärztin, berichtet. „Der Weg war und ist jedoch schwierig, auch aufgrund des Kostendrucks.“ Am Wilhelminenspital sei es gelungen, einen „Liaisondienst“ für Osteoporosepatienten zu etablieren. „Der erste Knotenpunkt ist die Unfallchirurgie“, beschreibt Thun, „denn dort werden die meisten Frakturpatienten erstversorgt.“ Weitere Schlüsselabteilungen seien die Physikalische Medizin und die Nuklearmedizin. Bei entsprechendem Verdacht werden bereits in der Osteoporoseambulanz der Unfallchirurgie Termine mit der Nuklearmedizin zur DEXA-Messung vereinbart und danach die Ersttherapie verordnet. „Mittlerweile sind auch die engagierten Kollegen aus der Radiologie sehr wachsam und kontaktieren das „Netzwerk Osteoporose“, wenn etwa bei einem Lungenröntgen der Verdacht auf Osteoporose vorliegt“, ergänzt Thun.

Ein weiterer Schwerpunkt des „Netzwerks Osteoporose“ ist die hausinterne Fortbildung zum Thema. „Viele internistische Krankheiten gehen mit einer Osteoporose einher, die zumeist wenig beachtet wird“, weiß Thun und schildert anhand eines Beispiels: „Eine Patientin mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung hat oft eine langjährige Steroidtherapie hinter sich. Und diese gilt als wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer schweren Osteoporose.“

Teriparatid senkt das Frakturrisiko und baut den Knochen auf

Patienten mit progredienter Osteoporose haben trotz adäquater antiresorptiver Therapie ein erhöhtes Frakturrisiko. „Sie benötigen daher eine knochenanabole Therapie“, erinnert **Prim. Univ.-Doz. Dr. Ludwig Erlacher**, Vorstand der II. Medizinischen Abteilung am Kaiser-Franz-Josef-Spital Wien. Teriparatid (Forsteo®) ist ein rekombinantes Parathormon (rhPTH 1–34), das den Knochen aufbaut und die Knochenqualität verbessert [2, 3]. „Aus der entsprechenden Zulassungsstudie wissen wir, dass Teriparatid bei postmenopausalen Frauen mit bestehenden Vertebrafrakturen das Risiko für alle neuen Vertebrafrakturen um 65 % und das Risiko für mittelschwere bis schwere vertebrale Frakturen sogar um 90 % senken kann, jeweils gegenüber Placebo“, zitiert Erlacher. Auch das Risiko für extravertebrale Frakturen kann der Studie zufolge unter Teriparatid – als einziges PTH – um 53 % reduziert werden. „Die Knochendichte nimmt unter Teriparatid über die Zeit signifikant zu, unabhängig von der Vorbehandlung“, ergänzt Erlacher anhand der Ergebnisse der EUROFORS-Studie [4], in der Veränderungen der Knochendichte und Sicherheitsdaten über eine zweijährige Therapie mit der Substanz untersucht wurden. „Aus EFOS [5] geht zudem hervor, dass die Frakturrate nicht nur während der Therapie mit Teriparatid gesenkt werden kann, sondern dass dieser Effekt in der Nachbeobachtungsphase erhalten bleibt.“, berichtet Erlacher, „Zudem kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Rückenschmerzen schon nach wenigen Wochen. Dieser Effekt blieb auch nach Ende der Therapie für zumindest 18 Monate aufrecht.“

Teriparatid kann verordnet werden bei postmenopausaler Osteoporose der Frau, bei Osteoporose des Mannes sowie bei glukokortikoidinduzierter Osteoporose, wenn trotz adäquat geführter, mehr als zwei Jahre währender antiresorptiver Therapie Wirbelkörperfrakturen auftreten.

Literatur:

1. Satellitensymposium von Eli Lilly, „Diagnose Schwere Osteoporose“, 19. Osteoporoseforum, 19. Mai 2011, St. Wolfgang.
2. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434–41.
3. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1–34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1932–41.
4. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, et al.; EUROFORS Investigators. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1591–600.
5. Fahrleitner-Pammer A, Langdahl BL, Marin F, et al. Fracture rate and back pain during and after discontinuation of teriparatide: 36-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Osteoporos Int* 2011; 22: 2709–19.

Weitere Informationen:

Eli Lilly Austria GmbH

Mag. Ute Gollent

A-1030 Wien, Köblgasse 8–10

E-Mail: gollent_ute@lilly.com Answers That Matter.



ATFR00104 Juni 2011

FORSTEO® baut den Knochen wieder auf!

- Postmenopausale Osteoporose bei Frauen
- Osteoporose bei Männern
- Glukokortikoidinduzierte Osteoporose



- FORSTEO® führt zu einer Neuvernetzung der Trabekel.¹
- FORSTEO® baut neues, belastbares Knochengewebe auf.^{1,2}
- FORSTEO® senkt signifikant das Frakturrisiko.²

Denken Sie bei schwerer Osteoporose frühzeitig an eine anabole Therapie!

JETZT

**24 Monate Rückerstattung
und 6 Monate Langzeit-
genehmigung**


FORSTEO®
Teriparatid Injektion

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Köblgasse 8–10, A-1030 Wien
www.lilly.at

Lilly

Pharma-News

NEU! Vimovo® in der grünen Box!

Seit 1. August 2011 gibt es endlich eine effektive Schmerztherapie (Naproxen) und bewährten Magenschutz (Esomeprazol) in einer fixen Kombination. Naproxen ist ein NSAR mit analgetischen und antipyretischen Eigenschaften, dazu kommt die Schutzwirkung von Esomeprazol (S-Enantiomer von Omeprazol), das aufgrund eines spezifischen Wirkmechanismus die Magensäuresekretion vermindert.

Die spezielle Formulierung von Vimovo® setzt Esomeprazolummagnesium-Trihydrat bei gleichzeitiger Verzögerung von Naproxen sofort frei. Zuerst erfolgt die Freisetzung von Esomeprazol im Magen und erst dann wird Naproxen im Dünndarm freigesetzt. Eine magensaftresistente Beschichtung verhindert eine pH-Wertfreisetzung unter 5 und schützt somit vor lokaler Naproxen-Toxizität im Magen.

Vimovo® ist zur symptomatischen Behandlung von Arthrose, rheumatoider Arthritis und ankylosierender Spondylitis zugelassen, bei Patienten mit Risiko zur Entstehung gastrischer und/oder duodenaler Ulzera, die durch nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) hervorgerufen werden können, und bei Patienten, bei denen eine Therapie mit geringeren Dosierungen Naproxen oder anderen NSAR als nicht ausreichend erachtet wird. Die Tablette ist in der Stärke 500 mg/20 mg – 30 bzw. 60 Stück pro Packung – erhältlich und die Dosierung erfolgt bei Erwachsenen 2× täglich.

Vimovo® stellt eine verlässliche Therapie mit nachgewiesener Schmerzlinderung und integriertem Magenschutz dar. So konnte in 2 randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studien [1] eine signifikant geringere Inzidenz an Magen-

geschwüren vs. EC-Naproxen (–82 % relative Risikoreduktion nach 6 Monaten) erzielt werden. Somit ist es ab sofort möglich, sowohl zur Schmerzbehandlung als auch zur Ulkus-Prophylaxe nur mehr 1 Tablette einzunehmen [2].

Literatur:

1. Goldstein JL, Hochberg MC, Fort JG, et al. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 401–13.

2. Vimovo® Fachinformation 2010.

Weitere Informationen:

AstraZeneca Österreich GmbH

Dr. Diana Wolf

Schwarzenbergplatz 7

Postfach 153

A-1037 Wien

Tel: +43 (0) 1 71131-0

E-Mail: diana.wolf@astrazeneca.com

Fachkurzinformation zur 4. Umschlagseite:

Bezeichnung des Arzneimittels: Vimovo 500 mg/20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Naproxen und Esomeprazol. **ATC-Code:** MO1AE52. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 500 mg Naproxen und 20 mg Esomeprazol (als Magnesium Trihydrat). Vimovo enthält sehr geringe, nicht konservierende Spuren von 0,02 mg Methyl-para-hydroxybenzoat und 0,01 mg Propyl-para-hydroxybenzoat. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium Magnesiumstearat, Povidon K90, Silizium, kolloidal wasserfrei. Filmschicht: Carnaubawachs, Glycerolmonostearat 40-55, Hypromellose, Eisenoxid E172 (gelb), Macrogol 8000, Methacrylsäureethylacrylat Copolymer (1:1) Dispersion, Methyl-para-hydroxybenzoat E218*, Polydextrose, Polysorbat 80, Propyl-para-hydroxybenzoat E216*, Natriumdodecylsulfat, Titandioxid E171, Triethylcitrat. Drucktinte: Hypromellose, Eisenoxid E172 (schwarz), Propylenglycol. *Diese Konservierungsmittel sind in einer Filmbeschichtungs-Mischung enthalten und sind im Endprodukt nur in sehr geringen, nicht-funktionellen Dosierungen enthalten. **Anwendungsgebiete:** Symptomatische Behandlung von Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis und ankylosierender Spondylitis bei Patienten mit Risiko zur Entstehung von gastrischen und/oder duodenalen Ulcera, die durch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) hervorgerufen werden können, und bei welchen eine Behandlung mit geringeren Dosierungen Naproxen oder anderer NSAR als nicht ausreichend erachtet wird. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen Naproxen, Esomeprazol, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile; – Asthma, Urticaria oder allergische Reaktionen, in Folge der Anwendung von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR in der Krankengeschichte; – Drittes Trimester der Schwangerschaft; – Schwere Leberfunktionsstörungen (z. B. Childs-Pugh C); – Schwere Herzinsuffizienz; – Schwere Nierenfunktionsstörungen; – Aktive peptische Ulzerationen; – Gastrointestinale Blutungen, zerebrovaskuläre Blutungen oder andere Blutungsstörungen; – Vimovo darf nicht gemeinsam mit Atazanavir und Nelfinavir angewendet werden. **Inhaber der Zulassung:** AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen.

Stand der Information: Oktober 2010

Fachkurzinformation zu Seite 123:

RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jeder ml des Konzentrats enthält 20 mg Tocilizumab*. Jede Durchstechflasche enthält 80 mg Tocilizumab* in 4 ml (20 mg/ml). Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Tocilizumab* in 10 ml (20 mg/ml). Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Tocilizumab* in 20 ml (20 mg/ml). *Humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper gegen den humanen Interleukin-6- (IL-6-) Rezeptor produziert mit rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters. **Sonstige Bestandteile:** Jede 80-mg-Durchstechflasche enthält 0,10 mmol (2,21 mg) Natrium. Jede 200-mg-Durchstechflasche enthält 0,20 mmol (4,43 mg) Natrium. Jede 400-mg-Durchstechflasche enthält 0,39 mmol (8,85 mg) Natrium. **Anwendungsgebiete:** RoActemra ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), für die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA) angezeigt, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor- (TNF-) Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RoActemra kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint. RoActemra vermindert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; – Aktive, schwere Infektionen (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Sucrose, Polysorbat 80, Dinatriumhydrogenphosphat 12 H₂O, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren; ATC-Code: L04AC07. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Stand der Information: Dezember 2010

Etanercept – Hochwirksam bei mittelschwerer, aktiver Rheumatoider Arthritis

Enbrel® – das Rundum-Versorgt-Paket in der Rheumatologie. Die ersten Ergebnisse der PRESERVE-Studie zeigen, wie wichtig eine frühzeitige Behandlung mit TNF-alpha-Inhibitoren bei Patienten mit mittelschwerer, aktiver RA sein kann.

An der multizentrischen PRESERVE-Studie, in zwei Abschnitten, nehmen Patienten mit mittelschwerer, aktiver RA teil, die trotz Methotrexat-Therapie noch einen DAS28-Wert zwischen 3,2 und 5,1 aufweisen.

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten zwischen 18 und 70 Jahre alt sein, laut ACR-Kriterien von 1987 für RA einen funktionellen Status der Klasse I, II oder III aufweisen, bereits eine optimale Dosis von MTX (15–25 mg wöchentlich) stabil über mindestens 8 Wochen erhalten und einen DAS28-Wert von $>3,2$ und $\leq 5,1$ haben [1].

Die Patienten wurden zunächst in einer offenen Studienphase 36 Wochen lang mit Etanercept 50 mg in Kombination mit Methotrexat behandelt, danach erfolgte die Randomisierung in verschiedene Therapiearme.

Aktuell liegen die Ergebnisse der Studie über 36 Wochen vor. Demnach führte die

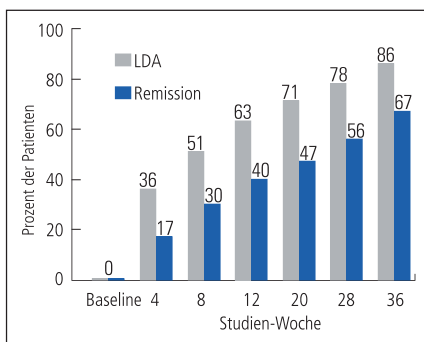


Abbildung 1: Preserve-Studie; $\frac{2}{3}$ aller Patienten unter 50 mg Etanercept und MTX in DAS28-Remission in Woche 36. $p = 0,001$ für jeden Zeitpunkt nach der Baseline, $n = 834$. LDA = DAS28 $\leq 3,2$; DAS28-Remission = DAS28 $< 2,6$ [1]. © Pfizer

Kombinationstherapie von Etanercept und Methotrexat bei 86 % der Patienten zu einer niedrigen Krankheitsaktivität (LDA = Low Disease Activity = DAS28 $\leq 3,2$) und bei 67 % sogar zu einer DAS28-Remission (DAS28-Remission = DAS28 $< 2,6$) (Abb. 1) [1]. Der HAQ- („Health Assessment Questionnaire“) Score als Maß für die Behinderung normalisierte sich durch die Therapie bei 57 % der Studienteilnehmer (Definition Normaler HAQ $\leq 0,5$) [1]. Bei 82,4 % der Patienten wurde nach den ersten 36 Studienwochen keine radiologische Progression festgestellt, die mittlere Veränderung im „Total-Sharp“-Score betrug 0,35 [2]. Auch die Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke der Patienten

verbesserte sich in den 36 Wochen um 74,8 % (von 3,8 geschwollenen Gelenken auf 1 Gelenk nach 36 Wochen) bzw. um 70,7 % (von 5,1 druckschmerzhaften Gelenken auf 1,3 Gelenke nach 36 Wochen).

Die Studie zeigt, dass auch Patienten mit mittelschwerer, aktiver RA, die auf Methotrexat nicht ausreichend ansprechen, von einer zusätzlichen Therapie mit dem TNF-alpha-Inhibitor Enbrel® (Etanercept) profitieren können [1].

Literatur:

- Smolen JS, Freundlich B, Pavelka K, et al. Achievement of low disease activity or remission with etanercept-methotrexate therapy in subjects with moderately active rheumatoid arthritis: preliminary results from the PRESERVE trial. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50 (Suppl 2): ii6–ii14.
- Smolen JS, Pavelka K, Nash P, et al. Impact of etanercept-methotrexate therapy on disease activity radiographic progression in moderately active rheumatoid arthritis: Interim results of the PRESERVE trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (Suppl 3): 710.

Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Mag. Maria Häuslmayer
Senior Brand Manager Rheumatology
A-1210 Wien
Floridsdorfer Hauptstraße 1
Tel.: 01/521 15 455
Fax: 01/526 44 71 0469
E-Mail: maria.haeuslmayer@pfizer.com

ENB-154-1/11/11.08.2011



Fachkurzinformation zu Seite 109:

Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Enbrel 25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, Enbrel 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen, Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche enthält 10 mg/25 mg, eine Fertigspritze enthält 25 mg/50 mg Etanercept, ein Fertigpen enthält 50 mg Etanercept. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung & Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen: Pulver: Mannitol (E421), Sucrose und Trometamol. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen: Die Lösung enthält 9 mg Benzylalkohol pro ml als Konservierungsmittel. Pulver: Mannitol (E421), Sucrose und Trometamol. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, Benzylalkohol. Enbrel 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen: Sucrose, Natriumchlorid, Argininhydrochlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Enbrel 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze: Rheumatoide Arthritis, Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica), Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans), Plaque-Psoriasis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen & Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen: Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica), Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans), Plaque-Psoriasis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. (Detaillierte Angaben hierzu sind der Fachinformation zu entnehmen). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Sepsis oder Risiko einer Sepsis. Eine Behandlung mit Enbrel sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, nicht begonnen werden. Zusätzlich für Enbrel 25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen: Enbrel darf nicht bei Früh- oder Neugeborenen angewendet werden, weil das Lösungsmittel Benzylalkohol enthält. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha- (TNF- α -) Inhibitoren. **ATC-Code:** L04AB01. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Stand der Information: August 2011

Indikationserweiterung für RoActemra® – Jetzt auch bei sJIA

Der IL-6R-Inhibitor Tocilizumab hat einen weiteren therapeutischen Fortschritt zu verzeichnen: Die EU-Zulassung für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA) ist erfolgt.

Grundlage dieser erweiterten Zulassung sind die Ergebnisse der TENDER-Studie [1]. Hier waren 112 Kinder und Jugendliche (Alter 2–17 Jahre) eingeschlossen, die ≥ 6 Monate an aktiver sJIA litten und auf systemische Kortikosteroide und NSAR nur unzureichend ansprachen. Sie erhielten alle 14 Tage entweder Tocilizumab (Körpergewicht ≥ 30 kg: 8 mg/kg, KG < 30 kg: 12 mg/kg) oder Placebo. Nach 12 Wochen erreichten 85 % der Patienten in der Verumgruppe ein Ped-ACR30-Ansprechen und Fieberfreiheit, verglichen mit 24 % der Placebogruppe. Ein wesentlicher Anteil der TCZ-Patienten erreichte zudem ACR70- bzw. ACR90-Ansprechraten, und zwar auch in Subgruppen, die zu Baseline eine hohe Anzahl aktiver Gelenke, Fieber oder eine hohe Thrombozytenzahl aufwiesen. Die Zahl der aktiven Gelenke in der TCZ-Gruppe sank um mehr als 70 %, verglichen mit 37 % in der Placebogruppe. Von denjenigen Patienten, die zu Baseline an

Anämie oder Thrombozytose litten, zeigten zudem signifikant mehr Patienten der TCZ-Gruppe zu Woche 12 normale Hämoglobinwerte beziehungsweise normale Thrombozytenzahlen. Während der Studie traten insgesamt vier schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei drei TCZ-Patienten auf, nämlich Angioödem und Urtikaria, Varizellen und bakterielle Arthritis. Alle Erscheinungen klangen ohne Folgeerscheinungen wieder ab.

Die nun vorliegende Analyse [2] zeigt zu Woche 52 ebenfalls ausgezeichnete Ergebnisse: So verbesserte sich in diesem Zeitraum kontinuierlich der Anteil der TCZ-Patienten, die ACR30 + Fieberfreiheit oder ACR70/90 erreichten, und 45 % der jungen Patienten hatten in Woche 52 überhaupt keine aktiv entzündeten Gelenke mehr.

Zusammenfassend betont **Prof. De Benedetti**: „Die Ein-Jahres-Ergebnisse dieser globalen Phase-III-Studie zeigen die hohe Effektivität und gute Verträglichkeit von Tocilizumab bei Patienten mit sJIA.“

Indikation und Dosierung

Laut der European Medicines Agency (EMA) ist RoActemra® nach der Zulassung zusätzlich für „die Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und äl-

ter mit aktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAs) und systemischen Kortikosteroiden angesprochen haben. RoActemra kann (falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint) als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht werden“.

In der TENDER-Studie erhielten Kinder mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg eine Dosierung von 8 mg/kg, Kinder unter 30 kg eine Dosierung von 12 mg/kg alle 2 Wochen.

Literatur:

1. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA): 12-week data from the phase 3 TENDER trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (Suppl 3): 146.
2. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab (TCZ) in patients (PTS) with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA): TENDER 52-week data. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (Suppl 3): 67.

Weitere Informationen:

Roche Austria GmbH
Mag. Bettina Puffer
A-1211 Wien
Engelhornsgasse 3
E-Mail: bettina.puffer@roche.com

Impressum

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung des Knochens und Mineralstoffwechsels

Herausgeber:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, II. Med. Abteilung, A-1060 Wien, Stumpergasse 13, Tel. 01/59988-2104, Fax 01/59988-4041 E-Mail: Heinrich.Resch@bhs.at

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:
Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10
Internet: www.kup.at/mineralstoffwechsel

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH, Mag. Stefanie Bachl

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf.

Druck: Demczuk Fairdrucker Ges.m.b.H., A-3002 Purkersdorf, Wintergasse 52.

Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf
P. b. b. 02Z031108M

Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4× im Jahr.

Abonnement: bei 4 Ausgaben im Jahr
Euro 36,- inkl. Porto + MwSt.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe photomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgeforderte eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Aprednislon 1 mg-Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 1 mg Prednisolon. Sonstige Bestandteile: 86,5 mg Lactose-Monohydrat. Die vollständige Auflistung siehe Liste der sonstigen Bestandteile. **Anwendungsgebiete:** Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Die niedrig dosierte Form mit 1 mg Wirkstoff ist bestimmt zur Feinabstimmung der Dosierung – bei Kindern ab 6 Jahren, – zur langsamen Dosisreduktion auf die minimal wirksame Tagesdosis („Erhaltungsdosis“) und – zur langsamen Dosisreduktion beim Absetzen (Ausschleichen der Behandlung) einer länger dauernden (Monate bis Jahre) höher dosierten Prednisolontherapie. Hierzu gehören insbesondere je nach Erscheinungsform und Schweregrad: *Substitutionstherapie:* – Morbus Addison, – Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (falls Hydrocortison und Cortison als Mittel der ersten Wahl nicht verfügbar sind). *Pharmakologische Therapie:* – Rheumatische Krankheiten (Rheumatoide Arthritis; Juvenile chronische Arthritis; Still-Syndrom; RS₃PE-Syndrom [Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Endema-Syndrom]), – Systemkrankheiten (Systemischer Lupus erythematoses; Polymyositis und Dermatomyositis; Weitere, z. B. Antisynthetase-Syndrom, Überlappungssyndrome [Sharp-Syndrom], Sjögren-Syndrom, Eosinophile Fasziitis, Polychondritis chronica atrophicans, Sarkoidose), – Systemvaskulitiden (Riesenzellarteriitis bzw. Polymyalgia rheumatica; Panarteriitis nodosa [Hepatitis B-negativ]), – Immer in Kombination mit Immunsuppressiva (Wegenersche Granulomatose; Churg-Strauss-Syndrom; Mikroskopische Polyangiitis). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Prednisolon oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Für die kurzfristige Anwendung bei vitaler Indikation gibt es sonst keine Kontraindikationen. – Akute Virusinfektionen (z. B. Herpes simplex, Herpes zoster, Poliomyelitis, Varizellen, Masern), – HBsAG-positive chronisch-aktive Hepatitis, – ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen, – Lymphadenitis nach BCG-Impfung, – Systemische Mykosen. Bei länger dauernder Therapie: – Ulcus duodeni, – Ulcus ventriculi, – Schwere Osteoporose, – Schwere Myopathien (ausgenommen Myasthenia gravis), – Psychiatrische Anamnese, – Glaukom, – Poliomyelitis. Mit Totimpfstoffen (z. B. Influenza) kann auch während einer Corticoidtherapie geimpft werden, nicht dagegen mit Lebendimpfstoffen (Röteln, Masern, BCG, Polio, s. o.). Unter reiner Substitutionstherapie können Patienten sowohl Lebend- wie Totimpfstoffe erhalten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Glucocorticoide, ATC-Code: H02AB06. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Magnesiumstearat, Siliciumdioxid, Hypromellose, Carboxymethylstärke-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Talkum, Maisstärke, Lactose-Monohydrat. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Juni 2010

Aprednislon 5 mg-Tabletten, Aprednislon 25 mg-Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Aprednislon 5 mg-Tabletten:* Eine Tablette enthält 5 mg Prednisolon. Sonstige Bestandteile: 40 mg Lactose-Monohydrat. *Aprednislon 25 mg-Tabletten:* Eine Tablette enthält 25 mg Prednisolon und 30 mg Lactose-Monohydrat. Die vollständige Auflistung siehe Liste der sonstigen Bestandteile. **Anwendungsgebiete:** Aprednislon ist bei allen Krankheiten angezeigt, die auf eine systemische Glucocorticoidtherapie ansprechen. – Rheumatische Krankheiten (Rheumatisches Fieber, Carditis rheumatica [Endo-, Myo-, Peri- und Pancarditis rheumatica], chronische Polyarthritis [rheumatoide Arthritis], einschließlich Sonderformen wie Felty-Syndrom, Still-Syndrom, akute Schübe bei Morbus Bechterew [Spondylarthritis ankylopoetica], Reiter-Syndrom [urethronkonjunktiv-synoviales Syndrom]; – Schwere Formen von allergischen Krankheiten (Asthma bronchiale, Pollenallergie, Urtikaria, Rhinitis vasomotorica, Arzneimittelerkrankungen); – Colitis ulcerosa (mit Vorsicht, Perforationsgefahr!); – Hautkrankheiten (Neurodermitis, generalisiertes Ekzem, Dermatitis exfoliativa, Erythrodermie, Pemphigus vulgaris, Erythematodes disseminatus und visceralis, Dermatitis herpetiformis); – Nierenkrankheiten (Nephrotisches Syndrom); – Gefäßkrankheiten (Periarteriitis nodosa, Arteriitis temporalis [Riesenzellarteriitis Horton]); – Augenkrankheiten (Entzündliche und allergisch-hyperergische Prozesse, wie okuläre Myositis, therapieresistente Keratitis, [Epi-]Skleritis, Iritis und Iridozyklitis mit Gefahr der Komplikation, Chorioretinitis, Retinitis [außer Periphere Retinitis] und Neuritis nervi optici, sympathische Ophthalmie und Zoster ophthalmicus [erst nach Abklingen der virämischen Phase, d. i. am Ende der 2. Krankheitswoche]); – Endokrine Störungen (Substitutionstherapie [entweder mit natürlichen Glucocorticoiden oder bei synthetischen Glucocorticoiden mit schwacher Mineralcorticoidwirkung in Kombination mit einem Mineralcorticoid] bei primärer chronischer [Addison-Krankheit] und sekundärer Nebennieren-Insuffizienz [Sheehan-Syndrom]. Hemmtherapie bei adrenogenitalem Syndrom [AGS]); – Blut- und maligne Systemkrankheiten (Hämolytische Anämie, Agranulozytose, Purpura thrombocytopenica [Morbus Werlhof], vaskuläre Purpura [Purpura Schoenlein-Henoch], aplastische Anämie, Panmyelophthase, akute Lymphoblasten- und undifferenzierte Leukämie, Lymphogranulomatose [Morbus Hodgkin], Lympho- und Retikulosarkom, Lymphoblastomatose Brill-Symmers, Osteomyelose), – Toxische Zustände bei Infektionskrankheiten (jeweils nur in Verbindung mit spezifisch wirkenden Chemotherapeutika). Schwere Staphylokokkeninfektion, Typhus und paratyphöse Krankheiten, Grippepneumonie; schwere, zu Gangrän neigende Pyodermien; – Lungenkrankheiten (Morbus Boeck [Sarkoidose], chronisch-spastische Bronchitis und chronische Emphysem-Bronchitis, wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichen. Hamman-Rich-Syndrom [diffuse progressive interstitielle Lungenfibrose]); – Tuberkulose, vor allem, wenn Exsudation, übermäßige entzündliche und proliferative Reaktionen oder Toxinbildungen trotz ausreichender Gabe von Chemotherapeutika nicht beherrscht werden können; – Maligne Tumoren (inkurable). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Prednisolon oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Für die kurzfristige Anwendung bei vitaler Indikation gibt es sonst keine Kontraindikationen. – akute Virusinfektionen (z. B. Herpes simplex, Herpes zoster, Poliomyelitis, Varizellen, Masern); – HBsAG-positive chronisch-aktive Hepatitis; – ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen; – Lymphadenitis nach BCG-Impfung; – systemische Mykosen. Bei länger dauernder Therapie: – Ulcus duodeni; – Ulcus ventriculi; – Schwere Osteoporose; – Schwere Myopathien (ausgenommen Myasthenia gravis); – Psychiatrische Anamnese; – Glaukom; – Poliomyelitis. Mit Totimpfstoffen (z. B. Influenza) kann auch während einer Corticoidtherapie geimpft werden, nicht dagegen mit Lebendimpfstoffen (Röteln, Masern, BCG, Polio, s. o.). Unter reiner Substitutionstherapie können Patienten sowohl Lebend- wie Totimpfstoffe erhalten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Glucocorticoide, ATC-Code: H02AB06. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Aprednislon 5 mg-Tabletten:* Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Hypromellose, Magnesiumstearat, Siliciumdioxid, Carboxymethylstärke-Natrium, Talk. *Aprednislon 25 mg-Tabletten:* Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Natriumstärke Glycolat, Siliciumdioxid kolloidal, wasserfrei, Talk, Magnesiumstearat, Cellulose mikrokristallin. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Juni 2010

Fortecortin 4 mg-Tabletten, Fortecortin 8 mg-Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Fortecortin 4 mg-Tabletten: Jede Tablette enthält 4 mg Dexamethason. Fortecortin 8 mg-Tabletten: Jede Tablette enthält 8 mg Dexamethason. Sonstige Bestandteile: Saccharose und Lactose. **Anwendungsgebiete:** Dexamethason ist in indikations- und substanzabhängiger Dosierung bei allen Krankheiten angezeigt, die auf eine systemische Glukokortikoidtherapie ansprechen. – Hirnödeme (ausgelöst durch Hirntumoren); – Schädel-Hirn-Trauma; – intrazerebrale Blutung; – neurochirurgische Eingriffe; – Hirnabszess; – zerebraler Insult; – Enzephalitis oder Meningoenzephalitis; – akute Schübe einer fortschreitend chronischen Polyarthritis; – akuter Asthmaanfall, Status asthmaticus; – Anfangsbehandlung einer akuten Erythrodermie; – Anfangsbehandlung eines Pemphigus vulgaris; – Anfangsbehandlung akuter Ekzeme; – aktive Phasen der Sarkoidose; – Colitis ulcerosa; – schwere Infektionskrankheiten (in Verbindung mit Antibiotika); – Palliativtherapie maligner Tumoren; – Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen Dexamethason oder einen der sonstigen Bestandteile von Fortecortin-Tabletten; – systemische Mykosen. Fortecortin-Tabletten dürfen bei länger dauernder Anwendung, die über die Notfalltherapie und die Substitution hinausgeht, nicht angewendet werden, wenn folgende Krankheiten bestehen: – gastrointestinale Ulcera; – höhergradige Osteoporosen; – schwere Myopathien (ausgenommen Myasthenia gravis); – Viren (z. B. Herpes simplex und Herpes zoster [virämische Phase], Varicellen, Poliomyelitis [mit Ausnahme der bulbärecephalitischen Form]); – HBsAG-positive chronisch aktive Hepatitis; – Rosazea; – ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen; – Lymphome nach Tuberkuloseimpfung (BCG); – Eng- und Weitwinkelglaukom. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Fluorierte Glukokortikoide, ATC-Code: H02AB02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Magnesiumstearat, Saccharose, Crospovidon, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** August 2009

Fortecortin 4 mg-Ampullen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Ampulle (1 ml) enthält 4,37 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat Dinatriumsalz entsprechend 4 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat. Sonstige Bestandteile: 0,5 mg Dinatriumedetat Dihydrat in stabilisierter wässriger Lösung. **Anwendungsgebiete:** 1. *Systemische Anwendung:* Fortecortin 4 mg-Ampullen werden häufig im Anschluss an eine hochdosiert eingeleitete Notfalltherapie eingesetzt: – Behandlung und Prophylaxe eines Hirnödems bei Hirntumoren (post-operativ und nach Röntgenbestrahlung) und nach Rückenmarkstraumen; – Anaphylaktische Schockzustände (z. B. Kontrastmittelzwischenfall) in Kombination mit Adrenalin, Antihistaminika und entsprechender Volumensubstitution (cave Mischspritze); – Hypovolämischer und polytraumatischer Schock, der nicht allein auf Volumensubstitution, Sauerstoffzufuhr und Korrektur der Azidose anspricht (Prophylaxe der Schocklunge); – Status asthmaticus (unbedingt simultan mit Sympathomimetika); – Akute schwere Dermatosen (z. B. Pemphigus vulgaris, Erythrodermie, Lyell-Syndrom); – Schwere Blutkrankheiten (z. B. akute thrombozytopenische Purpura, hämolytische Anämien, Leukämien); – Akute Nebennierenrindeninsuffizienz (Addison-Krise). 2. *Lokale Anwendung:* – Periarthritiden und infiltrative Therapie, z. B. bei Periarthritis humeroscapularis, Epikondylitis, Bursitis, Tendovaginitis, Styloiditis; – Intraartikuläre Injektion z. B. bei rheumatischer Arthritis, wenn Einzelgelenke befallen sind oder nur ungenügend auf eine Allgemeinbehandlung reagieren, entzündlichen Begleitreaktionen bei Arthritis deformans; – Subkonjunktivale Injektion, z. B. bei Konjunktivitis, Skleritis, Iridozyklitis (cave Glaukom). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen Dexamethason oder einen der sonstigen Bestandteile von Fortecortin; – systemische Mykosen. Die intraartikuläre Injektion ist kontraindiziert bei: – Infektionen innerhalb oder in unmittelbarer Nähe des zu behandelnden Gelenks; – bakteriellen Arthritiden; – Instabilität des zu behandelnden Gelenks; – Blutungsneigung (spontan oder durch Antikoagulantien); – periarthritäre Kalzifikation; – nicht vaskularisierter Knochennekrose; – Sehnenruptur; – Harcot-Gelenk. Die Infiltration ohne kausale Zusatzbehandlung ist bei Infektionen im Anwendungsbereich kontraindiziert, ebenso die subkonjunktivale Anwendung bei virus-, bakterien- und mykosebedingten Augenerkrankungen sowie Verletzungen und ulzerösen Prozessen der Hornhaut. Bei länger dauernder Glukokortikoid-Anwendung, die über die Notfalltherapie und die Substitution hinausgeht, gelten die Gegenanzeigen einer systemischen Kortikoid-Therapie: – gastrointestinale Ulcera; – höhergradige Osteoporosen; – schwere Myopathien (ausgenommen Myasthenia gravis); – Viren (z. B. Herpes simplex und Herpes zoster [virämische Phase], Varicellen, Poliomyelitis [mit Ausnahme der bulbärecephalitischen Form]); – HBsAG-positive chronisch aktive Hepatitis; – Rosazea; – ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen; – Lymphome nach Tuberkuloseimpfung (BCG); – Eng- und Weitwinkelglaukom. Bei den unter 2. angeführten Anwendungsgebieten sind in jedem Fall die Risiken gegen den zu erwartenden Nutzen abzuwägen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Fluorierte Glukokortikoide, ATC-Code: H02AB02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Dinatriumedetat Dihydrat, Kreatinin, Natriumcitrat, Natronlauge, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** März 2011

Fortecortin 40 mg-Ampulle, Fortecortin 40 mg-Spritzampulle, Fortecortin 100 mg-Ampulle, Fortecortin 100 mg-Spritzampulle. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Fortecortin 40 mg-Ampulle:* 1 Ampulle (5 ml) enthält 43,72 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat Dinatriumsalz entsprechend 40 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat. Sonstige Bestandteile: 2,5 mg Dinatriumedetat Dihydrat in stabilisierter wässriger Lösung. *Fortecortin 40 mg-Spritzampulle:* 1 Spritzampulle (5 ml) enthält 43,72 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat Dinatriumsalz entsprechend 40 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat. Sonstige Bestandteile: 2,5 mg Dinatriumedetat Dihydrat in stabilisierter wässriger Lösung. *Fortecortin 100 mg-Ampulle:* 1 Ampulle (10 ml) enthält 109,3 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat Dinatriumsalz entsprechend 100 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat. Sonstige Bestandteile: 5 mg Dinatriumedetat Dihydrat in stabilisierter wässriger Lösung. *Fortecortin 100 mg-Spritzampulle:* 1 Spritzampulle (10 ml) enthält 109,3 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat Dinatriumsalz entsprechend 100 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat. Sonstige Bestandteile: 5 mg Dinatriumedetat Dihydrat in stabilisierter wässriger Lösung. **Anwendungsgebiete:** 1. *Pharmakodynamische Therapie von Notfällen.* Eine Reihe akuter lebensbedrohender Zustände können durch hohe intravenöse Gaben von Fortecortin in Kombination mit pathogenetisch adäquaten Maßnahmen entscheidend beeinflusst oder überwunden werden. Dazu gehören besonders: – Behandlung und Prophylaxe eines Hirnödems bei Hirntumoren (postoperativ und nach Röntgenbestrahlung) und nach Rückenmarkstraumen; – anaphylaktische Schockzustände (z. B. Kontrastmittelzwischenfall) in Kombination mit Adrenalin, Antihistaminika und entsprechender Volumensubstitution (cave Mischspritze); – hypovolämischer und polytraumatischer Schock, der nicht allein auf Volumensubstitution, Sauerstoffzufuhr und Korrektur der Azidose anspricht (Prophylaxe der Schocklunge); – Status asthmaticus (unbedingt simultan mit Sympathomimetika); – Glottisödem; – Quincke-Ödem; – Lungenödem infolge Inhalation oder Aufnahme toxischer Substanzen (z. B. Chlorgase, Paraquat, Isocyanid, Schwefelwasserstoff, Phosgen, Nitrosegase). Wenn möglich, sollten außerdem frühzeitig hohe Dosen von Glukokortikoiden inhaliert bzw. aus Dosieraerosolen verabreicht werden. – Transplantatabstoßungskrisen. 2. *Perakute Formen bzw. akute Schübe von Krankheiten mit hoher entzündlicher oder immunologischer Aktivität* können Indikationen für eine zeitlich begrenzte hochdosierte intravenöse Therapie darstellen, wenn es auf einen möglichst raschen Wirkungseintritt ankommt oder eine perorale Applikation unmöglich ist. Das sind unter anderem akute schwere Dermatosen wie Pemphigus vulgaris, Erythrodermie, Lyell-Syndrom, schwere Blutkrankheiten wie akute idiopathische thrombozytopenische Purpura, hämolytische Anämien mit schwerer Hämolyse und Hb-Werten unter 6 g% sowie die akute rheumatische Karditis. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen Dexamethason oder einen der sonstigen Bestandteile von Fortecortin; – systemische Mykosen. Bei länger dauernder Glukokortikoid-Anwendung, die über die Notfalltherapie hinausgeht, gelten die Gegenanzeigen einer systemischen Kortikoid-Therapie: – gastrointestinale Ulcera; – höhergradige Osteoporosen; – schwere Myopathien (ausgenommen Myasthenia gravis); – Viren, z. B. Herpes simplex und Herpes zoster (virämische Phase), Varicellen, Poliomyelitis (mit Ausnahme der bulbärecephalitischen Form); – HBsAG-positive chronisch aktive Hepatitis; – Rosazea; – ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen; – Lymphome nach Tuberkuloseimpfung (BCG); – Eng- und Weitwinkelglaukom. Bei den unter 2. angeführten Anwendungsgebieten sind in jedem Fall die Risiken gegen den zu erwartenden Nutzen abzuwägen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Fluorierte Glukokortikoide, ATC-Code: H02AB02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Dinatriumedetat Dihydrat, Kreatinin, Natriumcitrat, Natronlauge, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** März 2011

Solu-Dacortin 25 mg-Trockenampullen mit Lösungsmittel, Solu-Dacortin 50 mg-Trockenampullen mit Lösungsmittel, Solu-Dacortin 250 mg-Trockenstechampullen mit Lösungsmittel, Solu-Dacortin 1 g-Trockenstechampulle mit Lösungsmittel. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Solu-Dacortin 25 mg-Trockenampullen mit Lösungsmittel:* 1 Ampulle enthält 25 mg Prednisolon-21-hydrogensuccinat-Natrium (entsprechend 18,7 mg Prednisolon). 1 Lösungsmittelampulle enthält 1 ml Aqua ad injectionem. *Solu-Dacortin 50 mg-Trockenampullen mit Lösungsmittel:* 1 Ampulle enthält 50 mg Prednisolon-21-hydrogensuccinat-Natrium (entsprechend 37,4 mg Prednisolon). 1 Lösungsmittelampulle enthält 1 ml Aqua ad injectionem. *Solu-Dacortin 250 mg-Trockenstechampullen mit Lösungsmittel:* 1 Durchstechflasche enthält 250 mg Prednisolon-21-hydrogensuccinat-Natrium (entsprechend 186,7 mg Prednisolon). 1 Lösungsmittelampulle enthält 5 ml Aqua ad injectionem. *Solu-Dacortin 1 g-Trockenstechampulle mit Lösungsmittel:* 1 Durchstechflasche enthält 1000 mg Prednisolon-21-hydrogensuccinat-Natrium (entsprechend 747,0 mg Prednisolon). 1 Lösungsmittelampulle enthält 10 ml Aqua ad injectionem. **Anwendungsgebiete:** – Anaphylaktischer Schock (nach primärer Epinephrininjektion); – Lungenödem durch Inhalation toxischer Substanzen wie Chlorgas, Isocyanate, Schwefelwasserstoff, Phosgen, Nitrosegas, Ozon; ferner durch Magensaftaspiration und durch Ertrinken. – Schwerer akuter Asthmaanfall. – Hirnödem, ausgelöst durch Hirntumor, neurochirurgische Eingriffe, Hirnabszess, bakterielle Meningitis. – Abstoßungskrisen nach Nierentransplantation. – Parenterale Anfangsbehandlung ausgedehnter akuter schwerer Hautkrankheiten (Pemphigus vulgaris, Erythrodermie; gilt nicht für Solu-Dacortin 1 g). – Akute Blutkrankheiten: autoimmunhämolytische Anämie, akute thrombozytopenische Purpura. – Postmyokardinfarkt-Syndrom (Dressler-Syndrom) bei schwerer bzw. wiederholt aufgetretener Symptomatik nach einem Myokardinfarkt und wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend wirksam sind (gilt nicht für Solu-Dacortin 250 mg und 1 g). – Schwere Infektionskrankheiten, toxische Zustände (z. B. Typhus), nur neben entsprechender antiinfektöser Therapie. – Akute Nebennierenrindeninsuffizienz: Addison-Krise. – Pseudokrupp. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Prednisolon oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Glucocorticoide, ATC-Code: H02AB06. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Juni 2010

Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze enthält 60 mg Denosumab in 1 ml Lösung (60 mg/ml). Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG₂-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugetierzelllinie (CHO) hergestellt wird. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jeder ml der Lösung enthält 47 mg Sorbitol (E420). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung; der Acetatpuffer wird durch Mischen von Essigsäure mit Natriumhydroxid gebildet), Sorbitol (E420), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko. Prolia vermindert signifikant das Risiko für vertebrale, nicht-vertebrale und Hüftfrakturen. Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko. Prolia vermindert bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie signifikant das Risiko für vertebrale Frakturen. **Gegenanzeigen:** Hypokalzämie, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel zur Behandlung von Knochenkrankheiten – Andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation; ATC-Code: M05BX04. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, 1040 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** September 2010

Bezeichnung des Arzneimittels: FORSTEO 20 Mikrogramm / 80 Mikroliter, Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Dosis enthält 20 Mikrogramm Teriparatid. Ein vorgefüllter Injektor mit 2,4 ml Injektionslösung enthält 600 Mikrogramm Teriparatid (entsprechend 250 Mikrogramm pro ml). Teriparatid rhPTH (1-34), hergestellt in E. coli mittels rekombinanter DNA-Technologie ist identisch mit der Sequenz der 34 N-terminalen Aminosäuren des endogenen humanen Parathormons. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit einem hohen Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). Bei postmenopausalen Frauen wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz vertebraler und extraverbraler Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen, nachgewiesen. Behandlung der mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoidtherapie assoziierten Osteoporose bei Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Vorbestehende Hypercalzämie. Schwere Niereninsuffizienz. Metabolische Knochenkrankheiten (einschließlich Hyperparathyreoidismus und Paget-Krankheit) mit Ausnahme der primären Osteoporose oder der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose. Ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase. Vorausgegangene Strahlentherapie mit externer Strahlenquelle oder implantierter Strahlenquelle, bei der das Skelett im Strahlenfeld lag. Patienten mit malignen Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen dürfen nicht mit Teriparatid behandelt werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Parathormon und -Analoga. **ATC-Code:** H05 AA02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Eisessig, wasserfreies Natriumacetat, Mannitol, Metacresol, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke Salzsäure und/oder Natriumhydroxid-Lösung können zur pH-Einstellung verwendet werden. **Inhaber der Zulassung:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL 3991 RA Houten, Niederlande. Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Kurzfachinformation:** März 2010

naproxen-hart & ppi-zart

Endlich effektive Schmerztherapie (Naproxen) und
bewährter Magenschutz (Esomeprazol) fix kombiniert!



Symptomatische Behandlung von:

- Arthrose
- Rheumatoider Arthritis
- Ankylosierender Spondylitis

Neu!

20mg Esomeprazol



VimovoTM 
Naproxen/Esomeprazol

GRÜNE BOX!