

Journal für Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Die Bedeutung der Knochenstoffwechsel-Biomarker in der Osteologie 2012

B. Obermayer-Pietsch

Die Rolle von Aldosteron im Knochenstoffwechsel

A. Tomaschitz, et al.

Die Radiusfraktur als unerkannte Erstmanifestation der Osteoporose

F. J. Seibert, et al.

Propriozeptive Orthesen bei Osteoporose

K. Nagel-Albustin, E. Preisinger

RUBRIKEN

Fallbericht

Mitteilungen der Gesellschaften

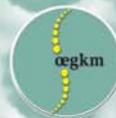
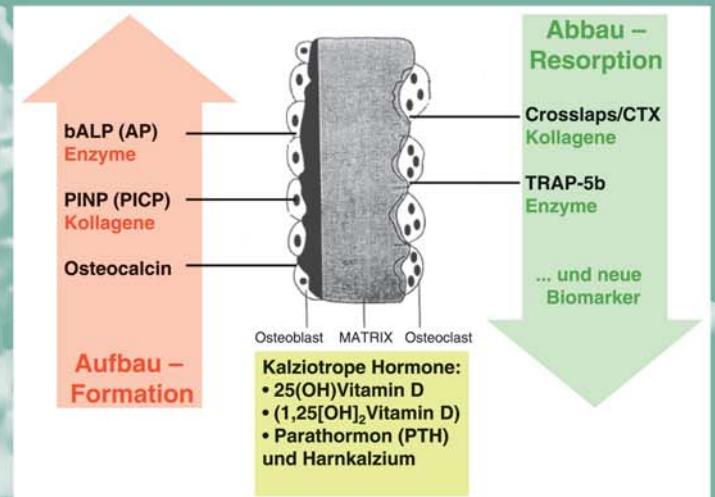
Aktuelles

News-Screen

Kongressberichte

Für Sie gelesen

Pharma-News



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Member of the



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

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

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz, Preis: EUR 10,-

Fachkurzinformation siehe Seite 149



Die INNOVATION in der
Osteoporose-Therapie

PROLIA® - Starker Frakturschutz im gesamten Skelett^{1,*}

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

9.000
Prolia®-Patientinnen
in Österreich
über 175.000
europaweit⁴

Gelbe Box
(RE1)

AMGEN®

 GlaxoSmithKline



prolia®
denosumab

STARKER FRAKTURSCHUTZ

Inhalt

Editorial E. Preisinger	101
Die Bedeutung der Knochenstoffwechsel-Biomarker in der Osteologie 2012 B. Obermayer-Pietsch	102
Die Rolle von Aldosteron im Knochenstoffwechsel A. Tomaschitz, K. Kienreich, A. Fahrleitner-Pammer, S. Pilz	108
Die Radiusfraktur als unerkannte Erstmanifestation der Osteoporose F. J. Seibert, C. Giessauf, E. Sagmeister-Skrabal, E. Sampl, A. Dobnig, A. Fahrleitner-Pammer	116
Propriozeptive Orthesen bei Osteoporose K. Nagel-Albustin, E. Preisinger	120
RUBRIKEN	
Fallbericht	
Möglichkeiten der direkten Zementinjektionstechnik bei Wirbelkörperfrakturen – Drei Fallbeschreibungen der Radiofrequenz-Kyphoplastie (RFK) mit ultrahochviskösem Knochenzement M. Jonas, B. Weidle, P. A. Weidle	124
Mitteilungen der Gesellschaften	132
News-Screen	
Orthopädie – E. Pieler-Bruha	134
Osteologie – P. Mikosch	136
Für Sie gelesen	138
Kongressberichte	
Osteoporose: Das anabole Fenster offen halten	140
Strontiumranelat in der Osteoporosetherapie	143
Labortechnik	146
Terminkalender	147
Pharma-News	148
Impressum	U3
Titelbild: Schema Knochenbiomarker. Aus: B. Obermayer-Pietsch, Die Bedeutung der Knochenstoffwechsel-Biomarker in der Osteologie 2012, S. 102, Abb. 1.	

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, Zollikerberg
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

PASST GENAU...

... ZUR OSTEOPOROSE THERAPIE



Fachkurzinformation siehe Seite 149

... ZUR ALENDRONSÄURE 70 mg

- **hochdosiertes** Vitamin D3 **1.000 I.E.***
- Calcium **500 mg**
- Tabletten zum **Schlucken** oder **Kauen**
- **nur 1x** täglich

Editorial

Management der Osteoporose

Zur Diagnose und Behandlung der Osteoporose stehen uns Empfehlungen von WHO und IOF, in den DVO-Leitlinien und in „Arznei & Vernunft“ zur Verfügung. Vom physiologischen Gesichtspunkt aus ist der Knochen Teil des endokrinen und metabolischen Systems. Biomarker im Serum oder Harn zeigen eine Momentaufnahme des aktuellen Knochenstoffwechsels. Die klinische Manifestation der Osteoporose ist die Fraktur bei einem Niedrig-Energie-Trauma mit allen Konsequenzen.

Barbara Obermayer-Pietsch geht in dieser Ausgabe des Journals auf die Bedeutung der Knochenstoffwechsel-Biomarker in der Osteologie ein. Mögliche Effekte von Aldosteron auf den Knochenstoffwechsel werden von **Andreas Tomaschitz** dargestellt. **Franz Josef Seibert** weist in seinem Artikel darauf hin, dass die Radiusfraktur als Erstmanifestation einer Osteoporose nach wie vor unterschätzt wird. **Karin Nagel-Albustin** reviewt in ihrem Artikel die Wirksamkeit von propriozeptiven Orthesen in Bezug auf Verbesserung der alltagsrelevanten Beweglichkeit, Funktionalität und Lebensqualität nach Osteoporose-bedingten Wirbelfrakturen.

Bei den Autoren bedanke ich mich für diese aktuellen und informativen Artikel.

Sie darf ich zur jährlichen Fortbildungsveranstaltung „Management der Osteoporose“ am 9. November 2012 in das Wiener Rathaus einladen, die parallel zum „Wiener Osteoporosetag“, der Publikumsveranstaltung, stattfindet.

Elisabeth Preisinger
Schriftleitung Osteologie



Die Bedeutung der Knochenstoffwechsel-Biomarker in der Osteologie 2012

B. Obermayer-Pietsch

Kurzfassung: In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Moleküle aus unterschiedlichen Knochenstoffwechselwegen – so genannte „Knochenbiomarker“ – identifiziert. Sowohl Serum und Plasma als auch Harnanalysen werden für klinische Messungen des Knochenstoffwechsels herangezogen, wobei die Genauigkeit und Nutzerfreundlichkeit Blutproben deutlich bevorzugt. Die systemische Messbarkeit dieser Labormarker außerhalb des Knochens dient dabei als Basis für einen aktuellen „Schnappschuss“ des Knochenstoffwechsels.

Die Bedeutung der Knochenbiomarker 2012 liegt in der zunehmend ganzheitlichen Betrachtung von Knochenkrankungen, wobei einzelne morphologische Messungen wie die Dual-Energie-Röntgenabsorptiometrie (DXA) nicht mehr als einzige Methode zur Knochenbeurteilung herangezogen werden. Eine internationale Standardisierung der wichtigsten Knochenmarker zur besseren Vergleichbarkeit ist bereits im Laufen. Eine vereinfachte technische Umsetzung soll in den

nächsten Jahren auch weniger spezialisierte Labors und Point-of-Care-Tests einschließen, wobei neue Erkenntnisse aus der Präanalytik von Bedeutung sind. Ob sich Knochenbiomarker in Zukunft weiter durchsetzen werden, hängt allerdings nicht nur von wissenschaftlichen und medizintechnischen, sondern auch von ökonomischen und demographischen Umständen ab.

Schlüsselwörter: Knochenstoffwechsel, Formation, Resorption, Biomarker, Stabilität, Interpretation

Abstracts: Biomarkers of Bone Metabolism – Update 2012. In recent years, a number of molecules associated with bone metabolism, so-called “bone biomarkers”, have been identified. Both serum/plasma and urine measurements are commonly used for clinical parameters of bone turnover. Accuracy and usability, however, have favoured blood analyses over the years. Systemic dispersion is the basis of their bio-

chemical measurements providing a snapshot of actual bone metabolism.

The importance of bone biomarkers 2012 is based on a new more holistic view of bone diseases, where morphologic measurements such as dual energy X-ray absorptiometry (DXA) are no longer the only way to assess bone characteristics. A broader standardisation of biomarker determination is on the way to provide reliable results. Technical feasibility for better lab use is a big issue in the next years to involve less specialized labs or point-of-care testers including more knowledge on preclinical conditions. Whether bone biomarkers are going to be of even greater importance depends on future scientific and technical, but also on economical and demographic conditions. **J Miner Stoffwechs 2012; 19 (3): 102–7.**

Key words: bone turnover, bone formation, bone resorption, biomarkers, stability, interpretations

■ Einleitung

„Knochenbiomarker“, biochemisch messbare Analyten von Knochenstoffwechselkomponenten, sind in alle Prozesse der Knochenaktivität involviert (Abb. 1). Objekt der biochemischen Analyse sind dabei Enzyme sowie Proteine und deren Metaboliten, die während Knochenformation und -resorption gebildet werden oder andere Stoffwechselprozesse widerspiegeln. Voraussetzung für die systemische Analyse ist dabei eine ausreichende Konzentration in Körperflüssigkeiten wie Serum oder Harn. Ausschließlich lokal wirksame, nicht systemisch „ausgeschwemmte“ Faktoren bleiben weiterhin spezialisierten Techniken, u. a. der Molekularbiologie und Immunhistochemie, vorbehalten.

Der Wert von Knochenbiomarkern ist in den vergangenen Jahren durchaus anerkannt worden, allerdings hat die breite Nutzung erst mit der technischen Verbesserung der Nachweismethoden und dem Wissen um reproduzierbar nachweisbare Knochenstoffwechsel-Metaboliten eingesetzt. Einige dieser Marker haben ihren Weg in breitere Anwendung gefunden. Die Gründe für ihre Einführung liegen in der verbesserten Diagnostik und Charakterisierung von Knochenstoffwechselerkrankungen,

aber auch in einer verbesserten Therapieentscheidung und im Monitoring von Therapien durch Knochenbiomarker.

Wenn nun Knochenbiomarker so wichtig sind, warum erscheinen sie dann so selten in internationalen Diagnostik- und Therapieleitlinien?

Zunächst ist historisch mit der Knochendichtemessung eine technisch präzise Messung von Knocheneigenschaften eingeführt worden, deren Geräte weltweit verbreitet und gut aufeinander abgestimmt sind. Die langjährige Standardisierung, internationale Guidelines und eine riesige Zahl an Publikationen haben dieser Technologie einen fixen Platz in der klinischen Routine verschafft. Die Definition der Osteoporose durch

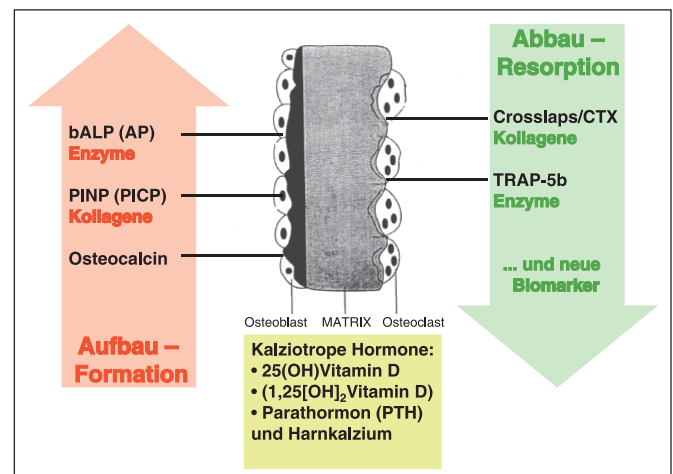


Abbildung 1: Schema Knochenbiomarker

Eingelangt am 16. Dezember 2011; angenommen am 27. Dezember 2011

Aus der Klinischen Abteilung und Labor für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Barbara Obermayer-Pietsch, Klinische Abteilung und Labor für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: barbara.obermayer@medunigraz.at

die Weltgesundheitsorganisation (WHO) war lange fast ausschließlich auf DXA-Kriterien aufgebaut, was die Bedeutung dieser Messung eher überbewertet, weil sie in einer neuen, ganzheitlicheren Betrachtung von Knochenerkrankungen nur einen Teil des Ganzen erklärt.

Zum Zweiten haben die fehlenden labortechnischen Standardisierungen der zahlreich angebotenen Knochenbiomarker bisher noch zu keinen fixen internationalen Richtlinien geführt. Biomarkerstudien sind untereinander oft kaum vergleichbar und haben daher auch noch wenig Eingang in generelle Empfehlungen gefunden.

Zum Dritten ist die technische Durchführung für weniger spezialisierte Labors oft problematisch, zumal häufig eine aufwendigere Ausstattung und Erfahrung in der Durchführung von Knochenbiomarker-Messungen erforderlich war. An Vereinfachungen der Methodik bis hin zur Point-of-Care-Testung wird bereits gearbeitet.

Viertens ist unser Wissen über präklinische technische Bedingungen, wie Transportzeiten, Kühlung und Materialzusätze, aber auch biologische Einflüsse, wie Tageszeitenrhythmik und Ernährungsbedingungen, für die korrekte Messung von Knochenbiomarkern deutlich gestiegen. Trotzdem ist die Routinemessung von Knochenbiomarkern im Vergleich zu ihrem Potenzial noch etwas im Hintertreffen – allerdings können gut zugängliche und vernetzte Zentrallabors bereits einen deutlichen Zuwachs an Probenzahlen von Knochenbiomarkern verzeichnen.

Zuletzt ist die Einführung von Knochenbiomarkern nicht nur eine wissenschaftlich-technische und logistische, sondern auch eine ökonomische Frage. Ökonomische Probleme jüngsten Datums haben das Gesundheitswesen in vielen Ländern gezwungen, eine deutliche Kostenreduktion durchzuführen. Selbst wenn die Analyse von Knochenbiomarkern insgesamt billiger und effizienter sein sollte als andere diagnostische Methoden, die jeweils unterschiedliche Aspekte abdecken, könnte ihre breite Einführung möglicherweise zugunsten traditioneller Methoden oder einer insgesamt verringerten Diagnostik verzögert werden.

■ Überblick aktueller Knochenbiomarker

Einen Überblick über die aktuellen Knochenbiomarker bieten Tabellen 1–4.

■ Analytische Aspekte

Der analytische Prozess beginnt mit der Selektion und Vorbereitung der Patienten und umfasst die Blutabnahme/Harngewinnung, die Durchführung und Validierung der biochemischen Messung und die Interpretation des gewonnenen Befundes.

Viele der jüngsten Tests haben für eine korrekte Umsetzung und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse eine hohe Spezialisierung erfordert – ein Hauptaspekt liegt aber zeitlich weit vor der Kontrolle adäquater Labortechniken.

Präanalytik

Eine Hauptquelle der Variabilität von Knochenbiomarkern liegt in der Präanalytik, weil Patienten und deren Stoffwechselbedingungen schwer zu standardisieren sind. Es ist daher empfehlenswert, Knochenbiomarker zu verwenden, die eine gewisse Robustheit bei unterschiedlichen Patienten, Analyseverfahren und Validierung aufweisen.

Tabelle 1: Überblick aktueller Biomarker

Biomarker	Substanz/Vorkommen/Funktion im Knochenstoffwechsel
Kalziotrope Hormone (Tab. 2)	
25(OH)Vitamin D	Speicherform des Vitamin D, Hinweis auf Vitamin-D-Pool
(1,25[OH] ₂ Vitamin D)	Aktives Vitamin D, wird nur in Spezialindikationen benötigt
Parathormon (PTH)	Nebenschilddrüsenhormon
Klinisch eingeführt und kommerziell erhältlich (alphabetisch, Abkürzungen)	
Alkalische Phosphatase (AP) und knochenspezifische alkalische Phosphatase (BALP)	Enzym, Dephosphorylierung zahlreicher Moleküle, Nebenprodukt der Osteoblastenaktivität, spezifische Isoenzyme für den Knochen können gesondert gemessen werden, Formationsmarker (Tab. 3)
Bone sialoprotein (BSP)	Komponente des nicht-kollagenen Proteins im Knochen, Ausgangsmatrix für Hydroxyapatitkristalle
Cathepsin K (CatK)	Osteoklasten-Nebenprodukt, Umsatzmarker
Fibroblast growth factor 23 (FGF23)	Phosphatonin, zentrale Rolle im Phosphatstoffwechsel
Osteocalcin (OC)	Nicht-kollagenes Protein aus Dentin und Knochen, Umsatzmarker (Tab. 3)
Osteonectin (ON)	Knochenmineralisation, Kollagenbindung
Osteopontin (OP)	Adhäsionsmolekül von Osteoklasten an die Knochenmatrix
Sclerostin	Antagonist im Wnt-Signalweg, produziert von Osteozyten, Inhibitor der Knochenformation
Tartratreisistente alkalische Phosphatase (TRAP5b)	Enzym, Osteoklasten-Nebenprodukt, Resorptionsmarker (Tab. 4)
Typ-I-Kollagen – Crosslaps (CTX) – (seltener NTX) – P1NP – P1CP	Häufigstes Kollagen im Körper; Abbauprodukte messbar als C- oder N-terminale Telopeptide des Typ-I-Kollagens (CTX bzw. NTX, Resorptionsmarker) (Tab. 4); C- oder N-terminale Propeptide des Typ-I-Kollagens (P1CP bzw. P1NP, Formationsmarker) (Tab. 3)
Auswahl potenzieller neuer Marker, derzeit nur für Forschungszwecke	
DMP1	Mineralisation von Knochen und Dentin
MEPE	Regulation der Phosphathomöostase und Mineralisation
β3 integrin	Adhäsionsmolekül der Knochenmatrix
Runx2	Marker der osteoblastären Differenzierung
Klotho PHEX	Kalzium-Phosphatmetabolismus Mineralisation, renale Phosphatreabsorption
Osterix	Transkriptionsfaktor osteoblastärer Differenzierung
CD44	Adhäsionsunterstützung, Organstrukturen

Tabelle 2: Aktuelle kalziotrope Hormone

Hormon	Synonyma (Ursprung)	Assays	Indikation/Verdacht	Einflüsse
25(OH)Vitamin D	Speicherform des Vitamin D, Cholecalciferol	ELISA RIA HPLC	Abschätzung „Pool“ Vitamin D, Osteomalazie Therapiekontrolle (Substitution)	Saisonale Rhythmik, Sonne, Nahrungszufuhr
Selten indiziert: 1,25(OH) ₂ Vitamin D	Aktive Form des Vitamin D, Calcitriol (Hydroxylierung in der Niere)	RIA ELISA	Fehlende Aktivierung von Vitamin D, Niereninsuffizienz Therapiekontrolle	Nierenfunktion
Parathormon	PTHi, PTH intakt, Subformen, z. B. CIP/CAP	ELIA Subformen: RIA	1°, 2°, 3° HPTH, Hypoparathyreoidismus Therapiekontrolle (z. B. bei Vitamin-D-Mangel)	Abbau durch Leber und Niere

Tabelle 3: Aktuelle Knocheninformationsmarker

Knochen-Anbaumarker	Synonyma (Ursprung)	Assays	Indikation/Verdacht	Einflüsse
Osteocalcin	OC Osteoblastenprodukt	ELISA	Diagnostik Osteoblastenaktivität ↑ Therapiekontrolle (anabol)	Nahrung ↑ Lutealphase, ↓ Kortikoide Achtung Niere!
Knochenspezifische alkalische Phosphatase	BAP oder bALP Osteoblastenprodukt	RIA ELISA EIA	Diagnostik ↑ Knochenumbau? Paget, Rachitis, HPTH, Meta Therapiekontrolle (anabol)	↑↑ bei Leberschaden, Kreuzreaktion mit Leber-AP
N-terminales Propeptid des Typ-I-Prokollagens	PINP Kollagenprodukt	ELISA	Diagnostik ↑ Knochenumbau? Osteoporose, Paget Therapiekontrolle (antiresorptiv/anabol)	Abbau durch Leber und Niere

Tabelle 4: Aktuelle Knochenresorptionsmarker

Knochen-Resorptionsmarker	Synonyma (Ursprung)	Assays	Indikation/Verdacht	Einflüsse
β-Crosslaps	CTX oder β-CTX (Matrixkomponente)	ELISA EIA	Diagnose Menopausale OPO, Hypogonadismus, Hyperthyreose Therapiekontrolle (antiresorptiv)	Stabilität gut Tagesrhythmik! Ernährung! Achtung Niere!
Tartratesistente saure Phosphatase	Phosphatase-Isoenzym 5b TRAP-5b (Osteoklastenprodukt)	RIA ELISA	Diagnose (1° Osteoporose, renale Osteopathie) Therapiekontrolle (antiresorptiv)	Teils instabil, Lagerung bei –80 °C Achtung Leber!

Einige klinische Umstände sind wichtig für die Wahl solcher Knochenbiomarker: So ist z. B. die renale Elimination des Typ-I-Kollagens (Crosslaps, CTX bzw. seltener NTX) bei Kollagenprodukten wie den C- oder N-terminalen Telopeptiden wesentlich. Daher kumulieren diese Marker bei Niereninsuffizienz und müssen durch nierenunabhängigere Analyten, wie etwa bALP oder TRAP5b, ersetzt werden.

Zirkadiane Rhythmen

Ein klarer zirkadianer Rhythmus ist sowohl für PTH als auch für Knochenformations- und -resorptionsmarker bekannt. Amplituden dieser Veränderungen sind für jeden Marker unterschiedlich. Maximalwerte der meisten Knochenbiomarker werden während des Schlafs erreicht. In einer initialen Studie wurden Serum-Crosslaps auf ihre zirkadiane Variation hin untersucht, wobei ein Maximum um ca. 05:00 Uhr und ein Minimum um ca. 14:00 Uhr gefunden wurde. Die Varianz betrug etwa 40 % innerhalb von 24 Stunden und war unabhängig von der Menopause, der Knochenmasse und der Bettlägerigkeit [1]. Eine Blutabnahme sollte daher immer zur gleichen Zeit, am besten morgens nach einer nächtlichen Nahrungskarenz, durchgeführt werden.

Ernährung

Die Abhängigkeit der Knochenbiomarker von diätetischen Einflüssen ist seit einigen Jahren bekannt. In einer Cross-over-

Studie wurde die Knochenresorption durch die Einnahme von Glukose, Fett und Proteinen reduziert, während sie durch Fasten gesteigert wurde, unabhängig von Alter und Geschlecht. Sowohl exogene als auch endogene Insulin-Stimulationstests reduzierten die Knochenresorption um etwa 50 %, wobei eine „echte“ Nahrungsaufnahme noch weitaus höhere Resorptionsverminderungen zeigte [2]. Daher sollte eine Blutabnahme jedenfalls immer unter denselben Bedingungen durchgeführt werden, i. e. vorzugsweise nach einer nächtlichen Nüchternperiode.

Eine zusätzliche Rolle eiweißhaltiger Ernährung wird für die Knochengesundheit kontrovers diskutiert. Eine rezente Publikation zeigt einen positiven Effekt nicht nur auf die densitometrische Knochendichte, sondern auch auf Knochenbiomarker [3].

Stabilität

Die Stabilität von Knochenbiomarkern kann beträchtlich sein und eine Generalisierung für alle Marker ist unzulänglich. Die meisten Analyten – ausgenommen klar definierte kleine Moleküle – sind sehr heterogene Substanzen und können sogar interindividuell differieren. Eine klare Epitopspezifität ist deshalb selten und kann bereits durch unterschiedliche Blutabnahmen, Transportmodalitäten und Lagerung verändert werden.

Kreuzreaktionen zwischen Epitopen und Antikörpern können zusätzlich die Stabilität der Messungen beeinflussen.

Für eine längere Lagerung werden Kollagen-Produkte wie P1NP oder Serum-Crosslaps als stabil bei Raumtemperatur für 48 Stunden bei 2–8 °C für 7 Tage und tiefgefroren bei –20 bis –80 °C für mindestens 6 Monate beschrieben, Enzyme wie TRAP5b oder knochenspezifische alkalische Phosphatase haben allerdings wesentlich kürzere Stabilitätszeiten [4]. Im Allgemeinen kann die Lagerung von Serum- und Harnproben für Knochenbiomarker bei 2–8 °C für eine Woche als ausreichend gelten, eine Langzeitlagerung macht allerdings ein (Tief-)Frieren notwendig.

Interpretation der Werte

Technische Probleme mit der Messung *per se* und Probleme mit der Interpretation aufgrund von exogenen Einflussfaktoren sind bekannte Phänomene, allerdings nicht nur bei Knochenbiomarkern.

Messtechniken

Viele der in Abbildung 1 und in den Tabellen angeführten Knochenbiomarker können durch kommerzielle Assays gemessen werden. Die meisten Tests verwenden verbreitete Technologien wie EIAs, ELISAs bzw. auch noch radioaktive Methoden, die gut reproduzierbar sein sollten. Allerdings können verschiedene Epitopstrukturen, etwa bei den Kollagen-Metaboliten, die Interferenz von anderen Molekülen, aber auch Hämolyse, eine Degradierung der Analyten vor der Messung – etwa bei TRAP5b –, deutliche Probleme machen und zu einer enormen Streuung oder zu fehlender Reproduzierbarkeit führen. Erfahrene Labors haben daher Validierungs- und Standardisierungsschritte während der Einführung und Routinemessung von Knochenbiomarkern eingebaut. Eigene Verfahrensanweisungen und eine klare Dokumentation aller Analyseschritte sollten deshalb für alle Knochenbiomarkermessungen mitgeführt werden.

Fehlende Standardisierung

Viele der derzeitigen Knochenbiomarker-Tests wurden durch ihre Hersteller validiert, sollten aber jedenfalls im anwenden Labor nochmals optimiert werden. Eine unkritische Übernahme der Testprofile von Publikationen kann nicht empfohlen werden. Divergierende, aus Publikationen übernommene Maßeinheiten tragen u. U. zu Fehlinterpretationen bei, da sie in unterschiedlichen Ländern anders gehandhabt werden können. 25(OH)Vitamin D ist ein Beispiel mit der Verwendung von ng/ml in Europa und dem Gebrauch von nmol/l in den USA (Konversion: $\text{ng/ml} \times 2,496 = \text{nmol/l}$) mit jeweils anderen Referenzbereichen. Gemeinsame Richtlinien, Goldstandards, Ringversuche und einheitliche Verfahren werden bereits in internationalen Konsortien erarbeitet.

Therapeutische Einflüsse

Alle medikamentösen Osteoporosetherapeutika können die Werte von Knochenbiomarkern beeinflussen. Während Knochenresorptionsmarker unter antiresorptiver Therapie absinken, sind Formationsmarker während einer osteoanabolen Therapie deutlich erhöht, selbst nach vorangegangener antiresorptiver Therapie [5]. Die Interpretation der Laborwerte sollte also sowohl auf diese Therapieeinflüsse als auch das Zeit-

intervall zwischen Medikation und Blutabnahme Bedacht nehmen.

Alter und Geschlecht

Knochenbiomarker sind sehr veränderlich, besonders während verschiedener Lebensalter. Während des Skelettwachstums und auch in Knochenheilungsphasen ist mit erhöhten Knochenbiomarkerwerten zu rechnen, im hohen Alter kann ein stabil niedriges Niveau vertreten sein. Unterschiede in Skelett- und Knochenstoffwechsel zwischen Frauen und Männern sind seit Jahrzehnten bekannt, ausgenommen für einige Regulationsysteme wie PTH und 25(OH)Vitamin D.

Das Problem, Normalkollektive mit „normalen“ Knochenbiomarkern zu bilden, besteht in der Verfügbarkeit größerer Zahlen von gesunden, untherapierten, nach Geschlecht und Alter gematchten Personen, die genauestens osteologisch phänotypisiert und für so viele knochenassoziierte Parameter wie möglich charakterisiert sein sollten. Darin liegt der Grund für die relativ kleinen Gruppen, die für Referenzkollektive bisher herangezogen worden sind. Neue Anstrengungen und ein komplexes Biobanking, aber auch internationale Konsortien sind auf dem Weg, solche Probleme zu lösen.

Normbereiche

Die am meisten auf Knochenbiomarker hin untersuchte Gruppe von Personen sind postmenopausale Frauen, die als erste Zielgruppe für die Diagnose und Therapie der Osteoporose identifiziert wurden. Männer, prämenopausale Frauen und Kinder wurden erst in jüngerer Vergangenheit als Zielgruppe identifiziert.

Normalbereiche für Erwachsenengruppen wurden für die meisten der geläufigen Knochenbiomarker evaluiert; Kinder und ihre Normalbereiche während des Wachstums sind zwar von großem Interesse für Wissenschaft und Kinderheilkunde, Studien dazu sind allerdings aus den vorgenannten Gründen nur schwer durchzuführen [6]. Jedenfalls sollten Normbereiche für die jeweilige Population und Umgebung neu erstellt werden, wann immer das möglich ist, um sie in der Routine einsetzen zu können.

Dynamik der Knochenbiomarker

Knochenbiomarker zeigen resorptive und rekonstruktive Effekte im Skelett an. Obwohl erhöhte Knochenbiomarker-Werte im Allgemeinen als ein Zeichen eines erhöhten Knochenstoffwechsels interpretiert werden, ist die Bilanz zwischen An- und Abbau häufig im Dunkeln. Zwei Methoden der Standardisierung wurden dazu publiziert: Einerseits der „uncoupling index“ (Differenz der altersadjustierten z-Scores zwischen Resorptions- und Formationsmarkern in Harn und/oder Serum) [7], andererseits wurde jüngst ein Knochenbiomarker-Plot [8, 9] auf Basis der kombinierten Analyse von Formations- und Resorptionsmarkern unter Annahme einer dynamischen Beziehung im Zeitverlauf entwickelt. Diese graphische Methode wurde geschaffen, um individuelle, aber auch Gruppenveränderungen mathematisch genau zu erfassen.

Ein wichtiges Werkzeug für die Beurteilung von Knochenbiomarkern ist auch der „least significant change“ (LSC), der kleinste signifikante Unterschied zwischen 2 individuellen

Messwerten einer Person. Bei Kollagenmarkern kann dieser LSC bei 50 % liegen, Enzyme haben bei geringerer Tagesrhythmik oft etwa 20 % LSC, sodass schon geringere Veränderungen als signifikant zu betrachten sind.

■ Wozu Knochenbiomarker bestimmen?

Frakturprädiktion

Hohe Knochenumsatzraten wurden mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert. Große epidemiologische Studien haben gezeigt, dass sie tatsächlich einen unabhängigen Risikofaktor für Knochenbrüche darstellen. Die Kombination von Knochenbiomarkern und einer Densitometrie hat einen deutlich additiven Effekt gezeigt, etwa in der „Os des Femmes de Lyon“- (OFELY-) [10] und der „Epidemiologie de l'Ostéoporose“- (EPIDOS-) Studie. In der erstgenannten Studie z. B. zeigten Frauen in der höchsten Quartile der Knochenbiomarker ein 2-fach erhöhtes Risiko für Knochenfrakturen im Vergleich zu Frauen mit niedrigem Knochenumsatz.

Therapiemonitoring

Durch den Einblick in Knochenumsatzraten kann u. a. der therapeutische Effekt von Antiresorptiva abgeschätzt werden. Knochenbiomarker fallen während einer Bisphosphonattherapie rasch ab. Diese Änderungen sind signifikant mit einer Zunahme der Knochenmasse und einer verminderten Frakturrate assoziiert und für alle Bisphosphonate, ob oral oder intravenös, dokumentiert. Ähnliche Ergebnisse wurden für Alendronat, Risedronat, Ibandronat und Zoledronat gezeigt, bei letzterem wurde trotz der nur einmal jährlichen Applikation eine signifikante Reduktion von Serum-Crosslaps, knochenspezifischer AP und P1NP verzeichnet [11]. Die gegenteilige Reaktion findet sich bei Osteoanabolika mit einer Zunahme der Formationsmarker P1NP und knochenspezifischer AP z. B. unter Teriparatidtherapie [5]. Änderungen der Knochenbiomarker können dabei schon in den ersten Tagen nach Applikation auftreten und sind unabhängig von einer vorangegangenen Therapie [12].

Compliance und Therapieadhärenz

Patienten sind nicht immer konsequent in ihrer Therapiebefolgung, besonders über längere Zeitintervalle, wie sie für eine knochenspezifische Therapie notwendig sind. Compliance und Therapieadhärenz sind eine klare Vorgabe für Knochenbiomarker: Patienten unter oraler Medikation können besonders bei strikter Einnahmenvorgabe – etwa bei Bisphosphonaten – Probleme haben. Eine geringere Knochenbiomarker-Suppression als aufgrund des LSC erwartet kann hier ein Hinweis auf eine länger dauernde Therapiepause sein oder die Patienten nehmen nicht die richtigen Dosierungen ein. Solche Möglichkeiten können dann mit den Patienten besprochen und gelöst werden.

Andererseits kann eine inadäquate Suppression von Knochenbiomarkern, aber auch eine verminderte intestinale Absorption, etwa von oralen Bisphosphonaten, anzeigen [13], was häufiger als bisher angenommen der Fall sein dürfte, besonders bei älteren Patienten. Dieses Problem kann durchaus zu einem „Therapieversagen“ beitragen. In diesen Fällen kann eine Therapieumstellung, z. B. von oraler auf parenterale Therapie oder ein Wechsel der Substanzklasse, zur klinischen Besserung beitragen.

Therapieentscheidung

Aufgrund der differenzierten Eigenschaften der Knochenbiomarker können Therapieentscheidungen erleichtert werden: Patienten mit erhöhtem Knochenumsatz tendieren zu einem rascheren Knochensubstanzverlust als Personen mit normalem Knochenstoffwechsel. Daher sind sie möglicherweise ideale Kandidaten für eine antiresorptive Therapie. Tatsächlich wurde eine höhere Reduktion von non-vertebralen Frakturen bei Personen mit hohen P1NP-Werten nach Alendronat-Therapie verzeichnet als bei normalem Knochenumsatz [14]. Umgekehrt sollte ein adynamer Knochen von einer antiresorptiven Therapie ausgenommen werden und kann von einer osteoanabolen Therapie profitieren.

Zukunft

Knochenbiomarker eröffnen ein breites Feld für die Charakterisierung von Knochenerkrankungen. Neue Signalwege und eine beachtliche Anzahl neuer Marker wurden in den vergangenen Jahren entwickelt. Zusammen mit neuen Therapieoptionen kann dadurch eine bessere personalisierte Diagnostik und Therapie ermöglicht werden.

Zurzeit werden Knochenbiomarker noch nicht überall im klinischen Alltag verwendet – methodische Verbesserungen werden über den Einsatz in klinischen Studien aber Eingang in die moderne osteologische Therapie finden und sind gut mit der morphologischen Diagnostik kombinierbar.

Die Aufgaben einer alternden Gesellschaft werden unseren Bedarf nach Kenntnissen des Knochenstoffwechsels antreiben. Kostengünstige und verlässliche Techniken der Knochenstoffwechsel-Charakterisierung sind dabei ein wichtiger Beitrag zum Erhalt der Gesundheit unserer Bevölkerung.

■ Relevanz für die Praxis

In Summe sind Knochenbiomarker ein elegantes Werkzeug, um sowohl eine exakte Diagnose des Knochenstoffwechsels als auch eine rasche Therapieentscheidung und ein effizientes Therapiemonitoring in einer neuen, personalisierten Osteologie zu gewährleisten.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Qvist P, Christgau S, Pedersen BJ, et al. Circadian variation in the serum concentration of C-terminal telopeptide of type I collagen (serum CTx): effects of gender, age, menopausal status, posture, daylight, serum cortisol, and fasting. *Bone* 2001; 31: 57–61.
2. Bjarnason NH, Henriksen EE, Alexandersen P, et al. Mechanism of circadian variation in bone resorption. *Bone* 2002; 30: 307–13.
3. Jesudason D, Clifton P. The interaction between dietary protein and bone health. *J Bone Miner Metab* 2011; 29: 1–14.
4. Lomeo A, Bolner A. Stability of several biochemical markers of bone metabolism. *Clin Chem* 2000; 46: 1200–2.
5. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, et al.; EUROFOR 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.
6. Rauchenzauner M, Schmid A, Heinz-Erian P, et al. Sex- and age-specific reference curves for serum markers of bone

turnover in healthy children from 2 months to 18 years. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 443–9.

7. Eastell R, Robins SP, Colwell T, et al. Evaluation of bone turnover in type I osteoporosis using biochemical markers specific for both bone formation and bone resorption. Osteoporos Int 1993; 3: 255–60.

8. Bieglmayer C, Clodi M, Kudlacek S. Biomarkers in osteology. J Miner Stoffwechs 2006; 13: 82–7.

9. Bieglmayer C, Kudlacek S. The bone marker plot: an innovative method to assess bone turnover in women. Eur J Clin Invest 2009; 39: 230–8.

10. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustat B, et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY Study. J Bone Miner Res 2000; 15: 1526–36.

11. Black DM, Delmas PD, Eastell R. Once-yearly zoledronic acid for treatment of post-

menopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356: 1809–22.

12. Blumsohn A, Marin F, Nickelsen T, et al.; EUROFORS Study Group. Early changes in biochemical markers of bone turnover and their relationship with bone mineral density changes after 24 months of treatment with teriparatide. Osteoporos Int 2011; 22: 1935–46.

13. Clowes JA, Peel NF, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and

persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 1117–23.

14. Bauer DC, Garnero P, Hochberg MC; for the Fracture Intervention Research Group. Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the fracture intervention trial. J Bone Miner Res 2006; 21: 292–9.

ENBREL®

Das Rundum-Versorgt-Paket

JAHRELANG. JAHREGUT.



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

☒ **COMPLIANCE**
In 5 verschiedenen Darreichungsformen erhältlich¹

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

Die Rolle von Aldosteron im Knochenstoffwechsel

A. Tomaschitz¹, K. Kienreich², A. Fahrleitner-Pammer², S. Pilz^{2,3}

Kurzfassung: Das Steroidhormon Aldosteron wird in der Zona glomerulosa (ZG) der Nebennierenrinde produziert. Kalzium spielt als gemeinsamer „Second Messenger“ eine zentrale Rolle in der durch Angiotensin II, ACTH und Kalium regulierten Aldosteronsynthese. Zahlreiche Studien der vergangenen Jahre dokumentierten die bedeutende Rolle des Aldosterons in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen.

Effekte von Aldosteron auf den Knochenstoffwechsel wurden bisher kaum untersucht. In humanen fetalen und adulten Knochenzellen wurde jedoch eine ausgeprägte Expression des Mineralokortikoidrezeptors (MR) detektiert. In experimentellen Tierstudien wurden sowohl eine spezifische Aldosteron-MR-Interaktion im Knochengewebe als auch die osteoprotektive Wirkung der MR-Blockade mit Spironolaktone beobachtet. Aldosteron kann durch die Hemmung der alkalischen Phosphatase indirekt eine gesteigerte Osteoblastenproliferation induzieren. Die wechselseitige Beeinflussung von Aldosteron und Parathormon (PTH) könnte eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie kardiovaskulärer Erkrankungen und des Knochenstoffwechsels spielen. PTH kann sowohl über die Aktivierung spannungsabhängiger Kalziumkanäle als auch durch Bindung an den PTH/PTH-rP-Rezeptor der Zona-glomerulosa-Zellen eine Stimulation der Aldosteronsynthese induzieren. Dies bestätigt sich mit einem signifikanten Rückgang der Plasmaaldosteronkonzentration nach einer Parathyreoidektomie bei Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus. In Tiermodellen der Herzinsuffizienz führt der relative Aldosteronüberschuss über eine verstärkte renale Kalziumexkretion zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus, der durch die gesteigerte Kalziummobilisation aus dem Knochengewebe zu einem erhöhten Frakturrisiko in dieser

Patientengruppe beiträgt. Der im Rahmen des primären Hyperaldosteronismus beobachtete sekundäre Hyperparathyreoidismus kann durch eine Hemmung der Aldosteronwirkung/Aldosteronsynthese supprimiert werden.

Zusammenfassend ergeben sich zunehmend Hinweise, dass Aldosteron sowohl direkt, über eine Interaktion mit dem MR, als auch indirekt, über ein Wechselspiel mit dem Parathormon, potenzielle Effekte auf den Knochenstoffwechsel induziert. Weitere experimentelle und interventionelle Studien sind erforderlich, um mögliche osteoprotektive Effekte durch Modulation der Aldosteron-MR- und Aldosteron-PTH-Interaktion zu evaluieren.

Schlüsselwörter: Aldosteron, Parathormon, Knochenstoffwechsel

Abstract: Aldosterone and Bone Metabolism. The expression of aldosterone synthesis, which is the key enzyme of the aldosterone production within the adrenal zona glomerulosa, is mainly regulated by angiotensin II, potassium, and adrenocorticotrophic hormone. The elevation of intracellular calcium concentration is the central mechanism of signal transduction for aldosterone synthesis. In the past years, numerous studies pointed to an important role for aldosterone-mediated cardiovascular damage. The impact of aldosterone-induced effects on bone tissue and metabolism however has been rarely investigated. Mineralocorticoid receptor mRNA has been identified in both human foetal osteoblasts at bone-forming sites and in adult osteoblasts, respectively. The detection of (1) a specific MR-aldosterone interaction in bone tissue and (2) osteo-protective effects of the MR-blockade both implicate an impact of aldosterone-me-

diated effects on bone metabolism. Moreover, the bidirectional interactions between aldosterone and parathyroid hormone have potential effects on the cardiovascular system and bone metabolism. Activation of both the PTH/PTH-rP receptor and voltage-gated L-type calcium channels mediate PTH-dependent calcium entry in zona glomerulosa cells resulting in an enhanced aldosterone synthesis. This is in line with significantly decreased circulating aldosterone levels followed by parathyroidectomy in patients suffering from primary hyperparathyroidism. In animal models of heart failure, relative aldosterone excess induces a pronounced renal calcium loss, which in turn activates the parathyroid Ca-sensing receptors and aggravates secondary hyperparathyroidism. In patients with chronic heart failure elevated PTH levels stimulate both aldosterone synthesis and bone resorption, which results in a higher fracture risk within this patient group. Compared with essential hypertensive patients, subjects with primary aldosteronism have higher PTH levels that are significantly reduced after either MR-blockade treatment or adrenalectomy.

In summary, the identification of a specific aldosterone-MR interaction in bone tissue and the bidirectional interaction between aldosterone and PTH represent both potential mechanisms for aldosterone-mediated effects on bone metabolism. Further studies are urgently warranted to (1) elucidate the mechanisms behind mineralocorticoid effects on bone and (2) evaluate osteoprotective effects of MR-blockade in various risk groups. **J Miner Stoffwechs 2012; 19 (3): 108–114.**

Key words: aldosterone, parathyroid hormone, bone metabolism

■ Einleitung

1953 gelang es den Forschern Sylvia Simpson und James Tait, die molekulare Struktur eines Steroidhormons aus 500 kg Rindernebennierengewebe zu isolieren [1, 2]. Dieses Hormon wurde aufgrund seiner Effekte auf die Harnelektrolytausscheidung als Elektrokortin bezeichnet. Da Elektrokortin an der Position C-18 seines Steroidskeletts eine Aldehydgruppe aufweist, die für die typischen „mineralokortikoiden Effekte“ dieses

Hormons verantwortlich ist, wurde der Name des Hormons auf Aldosteron geändert.

Das Mineralokortikoid Aldosteron wird in der Zona glomerulosa (ZG) der Nebennierenrinde produziert. Ein wesentlicher Kontrollmechanismus der Aldosteronsynthese ist die Modulation des Cholesterintransports in die innere Mitochondrienmembran der ZG-Zellen durch das „steroidogenic acute regulatory“- (StAR-) Protein [3]. Durch zahlreiche enzymatische Reaktionen, katalysiert durch Dehydrogenasen und Oxidasen, wird Aldosteron über die Zwischenprodukte Pregnenolon, Progesteron und Deoxykortikosteron (DOC) gebildet. Die Konversion von DOC zu Aldosteron wird schließlich durch die Aldosteronsynthese, die in der inneren Mitochondrienmembran der ZG-Zellen lokalisiert ist und durch das CYP11B2-Gen kodiert wird, katalysiert. Die Expression von CYP11B2 wird wesentlich durch Angiotensin II (AngII), extrazelluläres Kalium und ACTH reguliert [4]. Experimentelle Untersuchungen weisen auf zahlreiche weitere Regulatoren der Aldosteron-

Eingelangt am 20. Dezember 2011; angenommen nach Revision am 3. Jänner 2012
Aus der ¹Abteilung für Kardiologie, der ²Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, und dem ³Department of Epidemiology and Biostatistics and EMGO Institute for Health and Care Research (S. P.), VU University Medical Center, Amsterdam, Niederlande

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. Andreas Tomaschitz, Abteilung für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: andreas.tomaschitz@medunigraz.at, andreas.tomaschitz@gmx.at

synthese hin, u. a. das atriale natriuretische Peptid, Dopamin, Serotonin, Adrenomedullin und Adipokine. Über spezifische G-Proteine kann Angiotensin II über die Phospholipase C (und die Aktivierung der Proteinkinase C) die Kalziumkonzentration in den ZG-Zellen steigern und über die Phosphorylierung von Ca^{2+} -Calmodulin-abhängigen Proteinkinasen zu einer Aktivierung von Transkriptionsfaktoren (z. B. ATF-1) des CYP11B2-Gens führen [5]. Kalium hingegen führt über eine Depolarisation der ZG-Zellmembran zu einer Aktivierung von spannungsabhängigen L- und T-Typ-Kalzium- (Ca^{2+} -) Kanälen, die wiederum über einen schnellen Anstieg der zellulären Kalziumkonzentration zu einer Aktivierung von Ca^{2+} -Calmodulin-abhängigen Proteinkinasen, welche die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren des CYP11B2-Gens bewirken, führen. Auch ACTH kann über eine Induktion des Kalziumeinstroms in die ZG-Zellen die Aldosteronsynthese stimulieren. Kalzium spielt daher als „Second Messenger“ eine zentrale Rolle in der AngII-, ACTH- und Kalium-regulierten Aldosteronsynthese.

In den vergangenen Jahren konnte auch eine extra-adrenale Synthese des Aldosterons, z. B. in Herz, Gefäßen und ZNS, entdeckt werden. Lokal synthetisiertes Aldosteron dürfte dabei v. a. durch einen para- und autokrinen Mechanismus auf die Zielzellen einwirken [6–8]. Die physiologische und pathophysiologische Bedeutung der organspezifischen Aldosteronsynthese ist jedoch bisher nur unzureichend erforscht.

Erst 1973 konnte das Team um Edelmann den Mineralokortikoidrezeptor (MR), der mit hoher Affinität Aldosteron bindet, erstmalig in Rattennierengewebe nachweisen [9]. Durch seine Interaktionen mit dem MR im Bereich des distalen Tubulus- und Sammelrohrsystems ist Aldosteron durch die Initiierung der renalen Natriumrückresorption über den Amilorid-sensitiven epithelialen Natriumkanal (ENaC) wesentlich an der Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes beteiligt. Weitere klassische Zielorgane der Aldosteronwirkung sind das Kolon und die Schweißdrüsen. Die Bindung des MR-Hormonkomplexes an das sog. „hormone response element“ (HRE) der DNA in den Zielzellen kann zu einer Aktivierung oder Suppression der Transkription Aldosteron-regulierter Gene führen [10]. Da jedoch zahlreiche (z. B. vaskuläre) Aldosteron-induzierte Effekte sehr schnell ablaufen (< 15 min) und nicht durch Cycloheximid, einen Inhibitor der Gentranskription, inhibiert werden, wurde die Existenz sog. nicht-genomischer Aldosteroneffekte postuliert. Die partielle Inhibition dieser schnellen Aldosteroneffekte durch den MR-Blocker Spironolaktone spricht für eine Mitbeteiligung der membranbeständigen Rezeptoren (z. B. GPR-30) [11].

Auch in zahlreichen nicht-epithelialen Zellen, z. B. in Gefäßmuskel-, Endothel- oder Herzmuskelzellen, konnte eine MR-Expression nachgewiesen werden. Auch Glukokortikoide können mit einer vergleichbaren Affinität wie Aldosteron an den MR binden. In epithelialen Geweben wird jedoch durch die von der 11β -HSD2 katalysierte Konversion des Kortisols zu Kortison eine überschießende Aktivierung des MR durch Glukokortikoide verhindert [12]. Da die 11β -HSD2 jedoch in nicht-epithelialen Geweben deutlich geringer exprimiert wird, kann hier von einer gesteigerten Bindung und Aktivierung des MR durch Glukokortikoide (neben Aldosteron) ausgegangen werden. Die physiologische Bedeutung der MR-Aktivierung durch

Glukokortikoide ist derzeit noch Gegenstand der Forschung. Kompliziert wird die MR-Hormoninteraktion zusätzlich durch (1) die lokale Balance zwischen Aldosteron und Glukokortikoiden, (2) ein komplexes Wechselspiel zwischen Angiotensin II und Aldosteron sowie (3) eine veränderte Aldosteron- und Glukokortikoid-MR-Interaktion bei Zunahme des oxidativen Stresses (z. B. im Rahmen einer Gewebsschädigung) [13].

Der Nachweis sog. nicht-klassischer, extrarenaler MR-induzierter Effekte unterstreicht die zunehmend anerkannte zentrale Bedeutung des Steroidhormons Aldosteron bei der Regulation zahlreicher physiologischer und pathophysiologischer Prozesse im kardiovaskulären System. Mehrere experimentelle Studien konnten die Aktivierung von proinflammatorischen (z. B. MCP-1, Adhäsionsmoleküle, IL-6) und profibrotischen (PAI-1) Mediatoren durch Aldosteron dokumentieren [14, 15].

In den vergangenen Jahren haben Beobachtungsstudien auf die bedeutende Rolle des Aldosterons in der Pathogenese der arteriellen Hypertonie, der Herzinsuffizienz und der koronaren Herzerkrankung hingewiesen. In populationsbasierten Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass die individuell unterschiedliche Aldosteronproduktion wesentlich mit der Entstehung und Progression der arteriellen Hypertonie zusammenhängt [16]. In der „Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study“ (LURIC-Studie) wurde die Aldosteron-Renin-Ratio als Ausdruck einer vom Renin-Angiotensin-System losgelösten, autonomen Aldosteronsynthese als bedeutender Prädiktor des arteriellen Blutdrucks identifiziert [17]. Zusätzlich zu einer genetisch determinierten Aldosteronsynthese spielen auch Umweltfaktoren, z. B. ein exzessiver Kochsalzkonsum, eine wesentliche Rolle als Mediator Aldosteron-induzierter Organschäden [4].

Schon 1953 erkannte der polnische Internist Michał Lityński (1906–1989; Wola Hospital, Warschau) erstmals den Zusammenhang zwischen einer malignen Hypertonie und einer tumorösen Proliferation von ZG-Zellen der Nebennierenrinde [18]. Im englischen Sprachraum wurde der primäre Hyperaldosteronismus als inadäquat gesteigerte adrenale Aldosteronproduktion erstmals 1955 durch Jerome Conn beschrieben [19]. Vor der Central Society for Clinical Research präsentierte Conn den Fall einer 34-jährigen Patientin mit einer therapieresistenten Hypertonie und laborchemischen Hypokaliämie. Beide Befunde waren auf ein Aldosteron-produzierendes Adenom zurückzuführen.

In den vergangenen Jahren wurde die Prävalenz des PHA bei Hypertonikern auf 13 % und bei therapieresistenter Hypertonie auf bis zu 23 % deutlich nach oben korrigiert [20]. Dabei sind rund 60 % der PHA-Fälle auf eine bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie und rund 30 % auf ein Aldosteron-produzierendes Adenom (Conn-Syndrom) zurückzuführen. Familiäre Formen (familiärer PHA Typ I–III) sind hingegen selten. Der PHA ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung von kardiovaskulärer Herzerkrankung, Herzinfarkt, linksventrikulärer Hypertrophie, Niereninsuffizienz und zerebrovaskulärem Insult verbunden [21–23]. Die systematische Anwendung der Aldosteron-Renin-Ratio (ARR) als Goldstandard-Screeningtest dürfte der wesentliche Grund für die zunehmende Häufung der detektierten PHA-Fälle sein [24]. Eine

gesteigerte ARR spricht dabei für eine vom Renin-Angiotensin-System losgelöste, autonome adrenale Aldosteronsekretion. Gegenwärtig fehlen jedoch prospektive Untersuchungen, die den Nutzen einer PHA-Diagnostik und der daraus abgeleiteten Therapie evaluieren. Zudem sind die Schwellenwerte sowohl des PHA-Screenings als auch verschiedener Tests der Diagnosebestätigung unzureichend validiert, um einen absoluten Aldosteronüberschuss im Sinne eines PHA von einem sog. Niedrig-Renin-Hypertonus zu differenzieren [25]. Auch sollten bei der Interpretation des ARR-Screenings zahlreiche Faktoren (z. B. laborchemische Methodik, laufende antihypertensive Therapie etc.), die zu einer signifikanten Änderung der ARR beitragen und damit zu falsch-positiven oder falsch-negativen Screeningergebnissen führen können, berücksichtigt werden [25].

Zahlreiche Beobachtungs- und Interventionsstudien konnten eindrucksvoll auf die kardiovaskuläre Bedeutung des relativen Aldosteronüberschusses abseits des klassischen PHA hinweisen. In den placebokontrollierten Studien RALES, EPHEsus und EMPHASIS-HF dokumentierten Pitt et al. bei Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz eine ausgeprägte Reduktion der Mortalität durch Einnahme der MR-Blocker Spironolaktone und Eplerenone [26–28]. Die Mehrheit der Studienteilnehmer wies jedoch zirkulierende Aldosteronkonzentrationen im Normalbereich, daher vermutlich jenseits eines primären Hyperaldosteronismus, auf. Trotzdem kommt es durch Aldosteron zu einer Vermehrung von Bindegewebe in Herz, Gefäßen und Niere, welche in weiterer Folge auch zu einer linksventrikulären Hypertrophie, koronaren Herzkrankheit und Nierenschädigung führen kann [3, 4]. Zunehmend zeigt sich, dass Aldosteron-induzierte proinflammatorische und profibrotische Effekte an der Pathogenese der Insulinresistenz, endothelialen Dysfunktion, Albuminurie und der maladaptiven kardiovaskulären und renalen Remodelingprozesse beteiligt sind [29]. In der prospektiven DIAST-CHF-Studie waren höhere Serumaldosteronkonzentrationen bei Studienteilnehmern mit normaler linksventrikulärer Funktion mit einem höheren Risiko für eine konzentrische LV-HT assoziiert [30]. In der LURIC-Studie waren im „physiologischen Normbereich“ gelegene Plasmaaldosteronwerte mit einem erhöhten Risiko für einen tödlichen Schlaganfall und einen plötzlichen Herztod assoziiert [31, 32]. Aldosteron muss daher als neuer und gewichtiger Risikofaktor für eine erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit gesehen werden [33]. Mehrere Untersuchungen weisen darauf hin, dass eine in erster Linie genetisch determinierte, schon geringfügig gesteigerte Aldosteronsekretion mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht [3].

■ Aldosteron und Knochen

Zahlreiche *In-vitro*-, *In-vivo*-, aber auch klinische Studien haben die bedeutende Rolle der Steroidhormone in der Knochenentwicklung und im Knochenstoffwechsel gezeigt [34]. Steroidhormone beeinflussen die Zelldifferenzierung, Zellproliferation und die Regulation der Expression zahlreicher Gene (z. B. kodierend für die alkalische Phosphatase, Osteocalcin, Osteopontin), die für den Knochenstoffwechsel von entscheidender Bedeutung sind. Die spezifische Rolle des Aldosterons im Knochenstoffwechsel wurde im Vergleich zu den kardiovaskulären Effekten dieses Steroidhormons nur wenig beleuchtet. Trotzdem

wies schon Jerome Conn auf eine potenzielle Rolle des Aldosterons bei der Regulation des Elektrolyttransfers zwischen dem Knochengewebe und dem extrazellulären Raum hin [35].

Agarwal et al. konnten in primären, aus Rattencalvaria isolierten Osteoblasten eine signifikante Hemmung der AP-Aktivität durch Aldosteron und damit eine gesteigerte Osteoblastenproliferation nachweisen [36]. Die spezifischen Effekte des Mineralokortikoids auf das Knochengewebe können durch MR-Blocker inhibiert werden und unterstreichen mögliche genomische Effekte dieses Hormons im Knochengewebe. In weiterer Folge konnten Bland et al. die mRNA des MR auch in humanen Osteoblasten („osteoblast-like cells“) nachweisen [37]. Die zusätzliche Expression der 11 β -HSD2 im Knochengewebe impliziert die Existenz spezifischer, Kortisol-unabhängiger, Aldosteron-induzierter Effekte auf den Knochenstoffwechsel [38]. In Osteosarkomzellen von Ratten konnte zudem eine spezifische MR-Aldosteron-Interaktion beobachtet werden [37]. Da der MR auch im fetalen Knochengewebe (bis zur 16. Gestationswoche) nachgewiesen werden kann, dürfte Aldosteron auch bei der Knochenentwicklung eine wichtige Rolle spielen [39]. Im neonatalen humanen Knochengewebe konnte eine ausgeprägte MR-Expression sowohl an den Osteoblasten der Spongiosa als auch an den Osteozyten der Kortikalis (und Spongiosa) detektiert werden [40]. Auch im Knorpelgewebe der neonatalen Rippe konnte eine MR-Expression nachgewiesen werden. Rund 30 % der Chondrozyten in der Ruhe- als auch Proliferationszone und nahezu 100 % der Chondrozyten im Bereich der Hypertrophie- und Mineralisationszone exprimieren den MR. Weitere Erkenntnisse sollten entsprechende Untersuchungen des Knochengewebes an MR-Knockout-Tiermodellen bringen. Auch Osteon-formierende Zellen der Kortikalis des Darmbeinkamms bei Erwachsenen (gewonnen durch eine Biopsie) zeigten eine deutliche MR-Expression. Eine ausgeprägte MR-Expression (Koexpression mit dem GR [GR α und GR β]) konnte v. a. in endostalen Osteozyten, den Osteozyten innerhalb der Spongiosa, und in Osteoblasten gezeigt werden [40].

Untersuchungen von Effekten einer MR-Blockade auf den Knochenstoffwechsel sind bisher kaum publiziert. Moghetti et al. verglichen den Effekt der Therapie mit einem GnRH-Agonisten, einer GnRH-Flutamid-Kombination und einer GnRH-Spironolaktone-Kombination auf den Knochenstoffwechsel von 41 PCOS-Patienten [41]. Nach 6 Monaten konnte im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen bei der GnRH-Spironolaktone-Gruppe keine signifikante Reduktion der Knochenmineraldichte im Bereich der LWS und der Hüfte nachgewiesen werden. Zudem konnte in der GnRH-Spironolaktone-Gruppe kein signifikanter Abfall der AP beobachtet werden. In einer weiteren Studie bei Patientinnen mit einer Hyperandrogenämie wurde jedoch ein signifikanter Abfall der Knochenmineraldichte nach einjähriger Kombinationstherapie mit Linestrol und Spironolaktone beobachtet [42]. Es wurde spekuliert, dass die Effekte jener der MR-Blockade auf das Knochengewebe möglicherweise durch Östrogen moduliert werden könnten und Spironolaktone daher v. a. im Rahmen der Hypoöstrogenämie osteoprotektiv wirkt.

Eine mögliche Rolle des Aldosterons im Knochenstoffwechsel wurde auch durch die Ergebnisse einer kürzlich durchgeführten GWAS-Analyse zahlreicher mit Frakturereignissen

assoziierter Risikofaktoren (Phänotypen) unterstrichen. Gupta et al. dokumentierten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Aldosteron-induzierten Effekten („aldosterone signaling“) an epithelialen Zellen und verschiedenen pathogenetischen Mechanismen der Osteoporoseentstehung [43].

Zunehmende Evidenz weist auf klinisch relevante Interaktionen zwischen Aldosteron und PTH hin [44]. Die wechselseitige Beeinflussung beider Hormone könnte eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie kardiovaskulärer Erkrankungen und im Knochenstoffwechsel spielen. Der Hintergrund des Wechselspiels zwischen beiden Hormonen ist derzeit nur teilweise nachvollziehbar. Da der primäre Hyperparathyreoidismus (PHPT) *per se* mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert ist, könnte das Wechselspiel zwischen Aldosteron und PTH zu einer zusätzlichen negativen Beeinflussung des Knochenstoffwechsels in dieser Patientengruppe führen.

Schon vor mehr als 30 Jahren beschrieben einzelne Fallberichte einen Rückgang der Plasma-Aldosteronkonzentration nach einer Parathyreoidektomie bei Patienten mit einem PTH-Exzess [45]. Studien bei Patienten mit einem PHPT konnten mehrheitlich einen signifikanten Rückgang der Aldosteronkonzentration nach einer Parathyreoidektomie beobachten [46–51]. Dabei wurde postuliert, dass sich Aldosteron und PTH bei Patienten mit einem PHPT gegenseitig stimulieren [52, 53]. In einer kürzlich durchgeführten Untersuchung konnten Brunaud et al. einen signifikanten Rückgang der Aldosteronkonzentration bei 134 Patienten mit einem PHPT beobachten [54].

Experimentelle Studien weisen auf mögliche stimulierende Effekte des PTH auf die adrenale Aldosteronsynthese hin. Klin et al. beobachteten, dass der PTH-induzierte Anstieg der Ca^{2+} -Konzentration in den ZG-Zellen über eine Aktivierung des G-Protein-Adenylatcyclase-cAMP-Systems, Proteinkinase C und spannungsabhängige L-Typ-Kalziumkanäle erfolgt [55]. Zudem konnte die Expression eines PTH/PTH-rP-Rezeptors an/in ZG-Zellen nachgewiesen werden [56–58]. PTH kann durch Aktivierung des PTH/PTH-rP-Rezeptors an/in ZG-Zellen intrazelluläre Signalkaskaden der Aldosteronsynthese, z. B. die zelluläre Adenylatcyclase/cAMP-abhängige Proteinkinase, Phospholipase C/ Proteinkinase C und cAMP-abhängige Signalkaskaden, aktivieren [59, 60]. Damit ergibt sich eine zunehmende Evidenz, dass PTH durch Steigerung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration zu einer gesteigerten Aldosteronsynthese und damit zu (1) einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und (2) einer Einschränkung des Knochenstoffwechsels beitragen kann.

Die neurohormonelle Aktivierung ist ein zentraler Mechanismus für die Pathogenese kardiovaskulärer Schäden im Rahmen der linksventrikulären Funktionseinschränkung. Dabei finden sich bei Patienten mit einer zunehmenden Herzinsuffizienz signifikant häufiger erhöhte Aldosteron-, Angiotensin-II-, Renin-, Kortisol-, Katecholamin- und PTH-Konzentrationen [61, 62]. Auch im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz wurde ein potenzielles Wechselspiel zwischen Aldosteron und PTH beobachtet.

In zahlreichen experimentellen Untersuchungen in Tiermodellen der Herzinsuffizienz konnten Weber et al. eine bedeutende

Interaktion zwischen der Aldosteron- und PTH-Achse beobachten [63–65]. Nach einer intravenösen Verabreichung von Aldosteron und 0,9%-NaCl-Lösung (= Modell des relativen Aldosteronüberschusses: Aldosteronsalz induziert schädigende Effekte durch eine inadäquate Rückregulation der Aldosteronsynthese [33, 66]) bei Ratten wurde eine gesteigerte renale Kalzium- und Magnesium-Exkretion beobachtet. Die daraus resultierende Hypokalziämie (und Hypomagnesiämie) führte über die Aktivierung der „Ca-sensing“-Rezeptoren der NSD zu einer gesteigerten PTH-Sekretion und folglich zu einer gesteigerten Gewebskalzifizierung sowie Kalziummobilisation aus dem Knochengewebe. Die Folge ist eine Verminderung der Knochenmineraldichte und Knochenstärke. Durch die zusätzliche Gabe eines MR-Blockers konnten Weber et al. jedoch eine deutliche Abschwächung der renalen Kalzium- und Magnesiumausscheidung und über Abnahme der intrazellulären Kalziumkonzentration einen Rückgang von Parametern des oxidativen Stresses bei Kardiomyozyten beobachten [67].

Die kalziuretischen Effekte des relativen Aldosteronüberschusses in Kombination mit einem gesteigerten Salzkonsum könnten die hohe Prävalenz des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Patienten mit einer CHF erklären [68–70]. Diese Spirale der Aldosteron-PTH-Sekretion könnte damit auch zu einem erhöhten Knochenbruchrisiko bei CHF-Patienten beitragen. Van Diepen konnte beispielsweise bei über 16.000 Patientinnen mit einer CHF ein erhöhtes Frakturrisiko, z. B. im Bereich der Hüfte, beobachten [71]. Umgekehrt ist sowohl eine MR-Blockertherapie als auch eine Parathyreoidektomie bei Aldosteronsalz-behandelten Ratten mit einer Stabilisierung der Knochendichte verbunden [65, 72]. Dies wurde von Runyan et al. bei Aldosteronsalz-behandelten Ratten eindrucksvoll bestätigt. Dabei konnte eine kombinierte Hydrochlorothiazid-Spironolaktontherapie den renalen Kalzium- und Magnesiumverlust signifikant reduzieren, die PTH-Achse stabilisieren und den konsekutiven Knochenmasseverlust durch einen sekundären Hyperparathyreoidismus im Rahmen der Aldosteronsalztherapie verhindern [63]. Der Effekt von MR-Blockern auf die Knochendichte beim Menschen ist jedoch bisher kaum untersucht worden. Eine Untersuchung bei männlichen CHF-Patienten ergab, dass die Therapie mit Spironolaktin invers mit dem totalen Frakturrisiko assoziiert ist (Odds Ratio: 0,575; 95%-CI: 0,346–0,955; $p = 0,0324$) [73]. Potenziell osteoprotektive Effekte einer MR-Blockade bei Patienten mit einer CHF müssen daher in weiteren RCTs evaluiert werden.

Schließlich gibt es auch bei Patienten mit einem absoluten Aldosteronüberschuss (PHA) Hinweise auf potenzielle Interaktionen zwischen Aldosteron und PTH. In mehreren Studien wurden bei PHA-Patienten im Vergleich zu Patienten mit einem essenziellen Hypertonus signifikant höhere PTH-Spiegel beobachtet [74, 75]. Die Gabe des MR-Blockers Spironolaktin hingegen trug bei PHA-Patienten zu einer signifikanten Steigerung der Serumkalzium-Konzentration und zum Abfall der PTH-Konzentration bei. Es wird spekuliert, dass Aldosteron im Rahmen des PHA, ähnlich wie im Rahmen des sekundären Hyperaldosteronismus in Zuge der CHF, durch kalziuretische Effekte zu einer Stimulation der PTH-Produktion in den NSD führt. In weiterer Folge kann das PTH wiederum zu einer verstärkten Stimulation der Aldosteronsekretion beitragen.

In der „Graz Endocrine Causes of Hypertension“- (GEOH-) Studie wurden die Effekte einer MR-Blockade und einer Adrenalektomie auf die zirkulierende PTH-Konzentration und den Kalziumstoffwechsel evaluiert [76, 77]. Dabei wurde bei Patienten mit einem PHA der Trend zu einer gesteigerten Kalzium-Kreatinin-Ratio, die möglicherweise die kalziuretischen Effekte des Aldosterons reflektiert, entdeckt. Zudem war das Serumkalzium bei PHA-Patienten im Vergleich zu Patienten mit einem essenziellen Hypertonus deutlich reduziert, während PTH im Sinne eines sekundären Hyperaldosteronismus im Rahmen des absoluten Aldosteronüberschusses erhöht war. Nach einem durchschnittlichen Follow-up von rund 4 Monaten waren sowohl die Adrenalektomie (im Falle eines APA) als auch die MR-Blockade (im Falle einer IHA) mit einer Vitamin-D-unabhängigen, deutlichen Reduktion des PTH-Spiegels verbunden. Ob diese Spirale negative Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel der PHA-Patienten hat, wurde bisher noch nicht untersucht. In Abbildung 1 werden die möglichen Mechanismen der Interaktion und deren klinische Relevanz zwischen Aldosteron und PTH zusammengefasst [79].

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Schlussfolgerungen/Relevanz für die Praxis

Weitere experimentelle und interventionelle Studien sind notwendig, um (1) klinisch relevante Effekte des Aldosterons auf den Knochenstoffwechsels zu detektieren und (2) kardio-vaskulo-protective Effekte einer MR-Blockade in verschiedenen Risikogruppen zu evaluieren. Derzeit ist lt. „Arbeitsgruppe 2008 der Endocrine Society – Internationale Richtlinien zur Behandlung des asymptomatisch (milden) PHPT“ („Arbeitsgruppe 2008 – PHPT“) bei Patienten mit einem asymptomatischen PHPT meist keine Indikation zu einer konservativen oder chirurgischen Therapie (Parathyreoidektomie) gegeben, obwohl zahlreiche Studien sowohl auf ein höheres kardiovaskuläres Risiko als auch höheres Frakturrisiko dieser Patientengruppe hinweisen [78]. Ziel der kürzlich in Graz implementierten EPATH-Studie (Eplerenone in hyperPARaTHyroidism Study; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial; ÖNB: Jubiläumsfondprojekt 14621) ist es daher, die Effekte einer Blockade der Aldosteronwirkung mit Eplerenon auf (1) die PTH-Hormonsekretion, (2) den Knochenstoffwechsel und (3) verschiedene kardiovaskuläre Surrogat-Parameter bei Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus zu evaluieren.

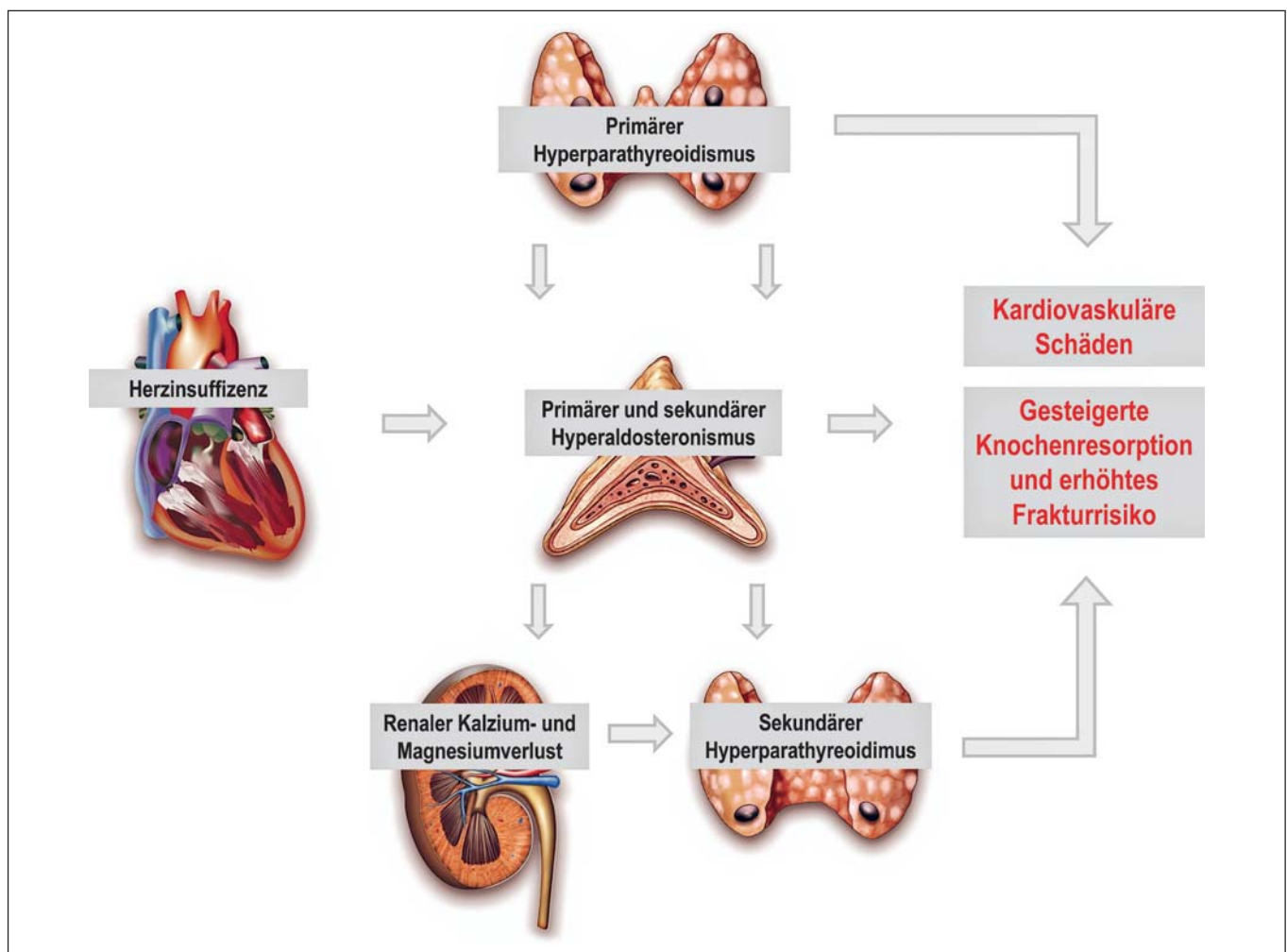


Abbildung 1: Effekte einer Aldosteron- und Parathormondysregulation auf das kardiovaskuläre System und den Knochenstoffwechsel. Aldosteron kann sowohl direkt (über die Aktivierung des Mineralokortikoidrezeptors) als auch indirekt über die Wechselwirkung mit dem Parathormon zu einem höheren kardiovaskulären Risiko beitragen. Dabei gibt es auch Hinweise, dass die Interaktion zwischen Aldosteron und Parathormon zu einer Verstärkung der Knochenresorption und damit zu einem höheren Knochenbruchrisiko beitragen könnte.

Literatur:

- Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, et al. Isolierung eines neuen kristallisierten Hormons aus Nebennieren mit besonders hoher Wirksamkeit auf den Mineralstoffwechsel. *Experientia* 1953; 9: 333–5.
- Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, et al. Konstitution des Aldosterons, des neuen Mineralocorticoids. *Experientia* 1954; 10: 132–3.
- Connell JM, MacKenzie SM, Freel EM, et al. A lifetime of aldosterone excess: long-term consequences of altered regulation of aldosterone production for cardiovascular function. *Endocr Rev* 2008; 29: 133–54.
- Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al. Aldosterone and arterial hypertension. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 83–93.
- Spät A, Hunyady L. Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. *Physiol Rev* 2004; 84: 489–539.
- Davies E, MacKenzie SM. Extra-adrenal production of corticosteroids. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003; 30: 437–45.
- Gomez-Sanchez CE, Zhou MY, Cozza EN, et al. Corticosteroid synthesis in the central nervous system. *Endocr Res* 1996; 22: 463–70.
- Takeda Y, Miyamori I, Yoneda T, et al. Production of aldosterone in isolated rat blood vessels. *Hypertension* 1995; 25: 170–3.
- Funder JW, Feldman D, Edelman IS. Specific aldosterone binding in rat kidney and parotid. *J Steroid Biochem* 1972; 3: 209–18.
- Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, et al. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* 1987; 237: 268–75.
- Grossmann C, Gekle M. New aspects of rapid aldosterone signalling. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 308: 53–62.
- Funder JW, Pearce PT, Smith R, et al. Mineralocorticoid action: target-tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science* 1988; 242: 583–5.
- Funder JW. Minireview: Aldosterone and mineralocorticoid receptors: past, present, and future. *Endocrinology* 2010; 51: 5098–102.
- Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H1802–10.
- Fiebeler A, Schmidt F, Müller DN, et al. Mineralocorticoid receptor affects AP-1 and nuclear factor- κ B activation in angiotensin II-induced cardiac injury. *Hypertension* 2001; 37: 787–93.
- Vasan RS, Evans JC, Larson MG, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 33–41.
- Tomaschitz A, März W, Pilz S, et al. Aldosterone/renin ratio determines peripheral and central blood pressure values over a broad range. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2171–80.
- Kucharz EJ. [Michał Lityński – a forgotten author of the first description on primary hyperaldosteronism]. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 57–8.
- Conn JW, Louis LH. Primary aldosteronism, a new clinical entity. *Ann Intern Med* 1956; 44: 1–15.
- Calhoun DA. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Pro. Hypertension* 2007; 50: 447–53.
- Milliez P, Gierd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243–8.
- Rossi GP, Bi Bello V, Ganzaroli C, et al. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 23–7.
- Sechi LA, Novello M, Lapenna R, et al. Long-term renal outcome in patients with primary aldosteronism. *JAMA* 2006; 295: 2638–45.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3266–81.
- Tomaschitz A, Pilz S. Aldosterone to renin ratio – a reliable screening tool for primary aldosteronism? *Horm Metab Res* 2010; 42: 382–91.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al.; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–21.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
- Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009; 150: 776–83.
- Edelmann F, Tomaschitz A, Wachter R, et al. Serum aldosterone and its relationship to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 2012; 33: 203–12.
- Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Eur Heart J* 2010; 31: 1237–47.
- Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al. Association of plasma aldosterone with cardiovascular mortality in patients with low estimated GFR: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 403–14.
- Tomaschitz A, Pilz S, März W. Arterial hypertension and cardiovascular disease – absolute aldosterone excess is the tip of the iceberg. *LaboratoriumsMedizin* 2011; 35.
- Bland R. Steroid hormone receptor expression and action in bone. *Clin Sci (Lond)* 2000; 98: 217–40.
- Rovner DR, Streeten DH, Louis LH, et al. Content and uptake of sodium and potassium in bone. Influence of adrenalectomy, aldosterone, dexamethasone and spironolactone. *J Clin Endocrinol Metab* 1963; 23: 938–44.
- Agarwal MK, Mirshahi F, Mirshahi M, et al. Evidence for receptor-mediated mineralocorticoid action in rat osteoblastic cells. *Am J Physiol* 1996; 270: C1088–95.
- Bland R, Worker CA, Noble BS, et al. Characterization of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity and corticosteroid receptor expression in human osteosarcoma cell lines. *J Endocrinol* 1999; 161: 455–64.
- Eyre LJ, Rabbitt EH, Bland R, et al. Expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in rat osteoblastic cells: pre-receptor regulation of glucocorticoid responses in bone. *J Cell Biochem* 2001; 81: 453–62.
- Condon J, Gosden C, Gardener D, et al. Expression of type 2 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase and corticosteroid hormone receptors in early human fetal life. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4490–7.
- Beavan S, Horner A, Bord S, et al. Colocalization of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in human bone. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1496–504.
- Moggetti P, Castello R, Zamberlan N, et al. Spironolactone, but not flutamide, administration prevents bone loss in hyperandrogenic women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1250–4.
- Prezlj J, Kocijancic A. Antiandrogen treatment with spironolactone and line-strenol decreases bone mineral density in eumenorrhoeic women with androgen excess. *Horm Metab Res* 1994; 26: 46–8.
- Gupta M, Cheung CL, Hsu YH, et al. Identification of homogeneous genetic architecture of multiple genetically correlated traits by block clustering of genome-wide associations. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1261–71.
- Pilz S, Tomaschitz A, März W, et al. Aldosterone and parathyroid hormone: a complex and clinically relevant relationship. *Calcif Tissue Int* 2010; 87: 373–4.
- Barkan A, Marilus R, Winkelsberg G, et al. Primary hyperparathyroidism: possible cause of primary hyperaldosteronism in a 60-year-old woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 144–7.
- Pacifici R, Perry HM 3rd, Shieber W, et al. Adrenal responses to subtotal parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int* 1987; 41: 119–23.
- Gennari C, Nami R, Gonnelli S. Hypertension and primary hyperparathyroidism: the role of adrenergic and renin-angiotensin-aldosterone systems. *Miner Electrolyte Metab* 1995; 21: 77–81.
- Sotornik I, Stribná J, Hronová J, et al. [Changes in plasma renin and aldosterone after parathyroidectomy in patients with hyperparathyroidism]. *Cas Lek Cesk* 1993; 132: 45–9.
- Jespersen B, Brock A, Charles P, et al. Unchanged noradrenaline reactivity and blood pressure after corrective surgery in primary hyperparathyroidism. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53: 479–86.
- Jespersen B, Randalø A, Abrahamsen J, et al. Effects of PTH(1–34) on blood pressure, renal function, and hormones in essential hypertension: the altered pattern of reactivity may counteract raised blood pressure. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1356–67.
- Richards AM, Espiner EA, Nicholls MG, et al. Hormone, calcium and blood pressure relationships in primary hyperparathyroidism. *J Hypertens* 1988; 6: 747–52.
- Martin HE, Serebrin R. Effect of adrenal and parathyroid on electrolyte excretion in rat. *Horm Metab Res* 1970; 2: 228–32.
- Ferriss JB, Brown JJ, Cumming AM, et al. Primary hyperparathyroidism associated with primary hyperaldosteronism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983; 103: 365–70.
- Brunaud L, Germain A, Zarnegar R, et al. Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2009; 146: 1035–41.
- Klin M, Smogorzewski M, Khilnani H, et al. Mechanisms of PTH-induced rise in cytosolic calcium in adult rat hepatocytes. *Am J Physiol* 1994; 267: G754–63.
- Kitazawa S, Fukase M, Kitazawa R, et al. Immunohistologic evaluation of parathyroid hormone-related protein in human lung cancer and normal tissue with newly developed monoclonal antibody. *Cancer* 1991; 67: 984–9.
- Burton PB, Moniz C, Quirke P, et al. Parathyroid hormone-related peptide in the human fetal urogenital tract. *Mol Cell Endocrinol* 1990; 69: R13–7.
- Moseley JM, Hayman JA, Danks JA, et al. Immunohistochemical detection of parathyroid hormone-related protein in human fetal epithelia. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 478–84.
- Mazzocchi G, Aragona F, Malendowicz LK, et al. PTH and PTH-related peptide enhance steroid secretion from human adrenocortical cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E209–13.
- Rosenberg J, Pines M, Hurwitz S. Response of adrenal cells to parathyroid hormone stimulation. *J Endocrinol* 1987; 112: 431–7.
- Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990; 82: 1730–6.
- Vantrimpont P, Rouleau JL, Ciampi A, et al. Two-year time course and significance of neurohumoral activation in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *Eur Heart J* 1998; 19: 1552–63.
- Runyan AL, Chokar VS, Sun Y, et al. Bone loss in rats with aldosteronism. *Am J Med Sci* 2005; 330: 1–7.
- Chhokar VS, Sun Y, Bhattacharya SK, et al. Loss of bone minerals and strength in rats with aldosteronism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H2033–6.
- Law PH, Sun Y, Bhattacharya SK, et al. Diuretics and bone loss in rats with aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 142–6.
- Pratt JH. Central role for ENaC in development of hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3154–9.
- Chhokar VS, Sun Y, Bhattacharya SK, et al. Hyperparathyroidism and the calcium paradox of aldosteronism. *Circulation* 2005; 111: 871–8.
- Shane E, Mancini D, Aaronson K, et al. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med* 1997; 103: 197–207.
- Schmid C, Kiowski W. Hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med* 1998; 104: 508–9.

70. Khouzam RN, Dishmon DA, Farah V, et al. Secondary hyperparathyroidism in patients with untreated and treated congestive heart failure. *Am J Med Sci* 2006; 331: 30–4.
71. van Diepen S, Majumdar SR, Bakal JA, et al. Heart failure is a risk factor for orthopedic fracture: a population-based analysis of 16,294 patients. *Circulation* 2008; 118: 1946–52.
72. Vidal A, Sun Y, Bhattacharya SK, et al. Calcium paradox of aldosteronism and the role of the parathyroid glands. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H286–94.
73. Carbone LD, Cross JD, Raza SH, et al. Fracture risk in men with congestive heart failure risk reduction with spironolactone. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 135–8.
74. Rossi E, Sani C, Perazzoli F, et al. Alterations of calcium metabolism and of parathyroid function in primary aldosteronism, and their reversal by spironolactone or by surgical removal of aldosterone-producing adenomas. *Am J Hypertens* 1995; 8: 884–93.
75. Resnick LM, Müller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986; 105: 649–54.
76. Pilz S, Tomaschitz A, Stepan V, et al. Graz Endocrine Causes of Hypertension (GECOH) study: a diagnostic accuracy study of aldosterone to active renin ratio in screening for primary aldosteronism. *BMC Endocr Disord* 2009; 9: 11.
77. Pilz S, Keinreich K, Drechsler C, et al. Hyperparathyroidism in patients with primary aldosteronism: cross-sectional and interventional data from the GECOH study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E75–9.
78. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 335–9.
79. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, et al. Aldosterone and parathyroid hormone: a precarious couple for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2012; 94: 10–9.

Fachkurzinformation zur 2. Umschlagseite:

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 Knochenerkrankungen – 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: April 2012.

Literatur: * Signifikante Frakturreduktion an allen gemessenen Stellen. 1. Cummings SR et al. *N Engl J Med* 2009; 361:756–765. 2. Boyle WJ et al. *Nature* 2003; 423: 337–342. 3. Kostenuik PJ. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 618–625. 4. Data on file, Amgen.

Fachkurzinformation zu nebenstehendem Insetat:

Bezeichnung des Arzneimittels: Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze/Humira 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen (Injektor, vorgefüllt/FertigPEN). **Zusammensetzung:** Jede Einzeldosis-Fertigspritze à 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab/Jede Einzeldosis à 0,8 ml des vorgefüllten Pens enthält 40 mg Adalimumab. Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. **Anwendungsgebiete:** **Rheumatoide Arthritis:** Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika einschließlich Methotrexat angesprochen haben. Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis:** Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht. **Axiale Spondyloarthritis:** Ankylosierende Spondylitis (AS) Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben. Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgen-Nachweis einer AS: Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgen-Nachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nichtsteroidale Antirheumatika angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegen diese vorliegt. **Psoriasis Arthritis:** Humira ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Humira reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Psoriasis:** Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Cyclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt. **Morbus Crohn:** Humira ist indiziert zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben und/oder die eine Unverträglichkeit gegen eine solche Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **Colitis ulcerosa:** Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf die konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegen eine solche Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen, mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV). **Sonstige Bestandteile:** Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Abbott Laboratories Ltd., Abbott House, Vanwall Business Park, Vanwall Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4XE, Vereinigtes Königreich. **Vertretung des Zulassungsinhabers in Österreich:** Abbott Ges.m.b.H., 1230 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Immunsuppressiva. ATC-Code: L04AB04. Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, zu Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Stand der Information: Juli 2012

Umfassende Wirksamkeit auf Haut und Gelenke¹

HUMIRA®.
The **Power**
To Fight
Inside & Out

HUMIRA®
adalimumab

THE POWER TO FIGHT PsA

ZUSATZNUTZEN
AUF EXTRA
ARTIKULÄRE
MANIFESTATIONEN²

ATHUS120021-07032012

Fachkurzinformation siehe Seite 114

Abbott
A Promise for Life

¹) Mease P J et al., Ann Rheum Dis 2009;68:702-709. ²) gemäß veröffentlichter Fachinformation; Stand Jänner 2012.

Die Radiusfraktur als unerkannte Erstmanifestation der Osteoporose

F. J. Seibert¹, C. Giessauf¹, E. Sagmeister-Skrabal¹, E. Sampl², H. Dobnig³, A. Fahrleitner-Pammer³

Kurzfassung: Die Radiusfraktur *loco typico* ist die häufigste Fraktur, welche einer unfallchirurgischen Betreuung bedarf. Die Osteoporose des älteren Patienten mit der Zunahme der älteren Bevölkerungsgruppe wird in Zukunft die osteoporoseinduzierten Frakturen (Wirbelsäule, Becken, Oberarm usw.) an Zahl deutlich ansteigen lassen und die medizinischen und pflegerischen Kosten erheblich steigern. Da der zweite Altersgipfel der Speichenfrakturen bei etwa 50 Jahren und somit deutlich vor Frakturen anderer Regionen zu finden ist, liegt es auf der Hand, Patienten mit Radiusfraktur nach Low-Energy-Trauma – verdächtig auf Fragility Fracture – frühzeitig einer Abklärung und wenn nötig Therapie eines gestörten Mineralstoffwechsels zuzuführen. Die Bedeutung eines Fracture-Liaison-Dienstes wird ebenso diskutiert.

Das Bewusstsein gegenüber möglicher Osteoporose und die Einleitung zu einem Sturzprä-

ventionstraining könnten der Schlüssel zu einer möglichen Senkung der unfallchirurgischen Kosten in der Zukunft sein.

Schlüsselwörter: distale Speichenfraktur *loco typico*, Radiusfraktur, Therapie operativ und konservativ, winkelstabile Plattenosteosynthese, Osteoporose, Sturzprävention, Fracture-Liaison-Dienst, Prävention, Sekundärprophylaxe, Fragility Fracture, Gerontotraumatologie

Abstract: Distal Radius Fracture – Unrecognized First Sign of Osteoporosis? The distal radius fracture is the most often seen fracture in an orthopaedic out-patient department. Treated either conservatively or surgically, doctors have to be aware of any fragility fracture in patients older than 50 years. As orthogeriatric fractures

will tremendously increase in number in the future, the only chance to limitate further rising costs due to the increasing older population with an increasing number of fractures will be awareness concerning referral to diagnostics and therapy of middle-aged patients with fractures suspicious to low-energy fragility fractures. Even the possibilities of the necessity of a fracture liaison service will be discussed.

We as orthopaedic trauma surgeons have the task to not miss this given “window of opportunity”. **J Miner Stoffwechs** 2012; 19 (3): 116–9.

Key words: distal radius fracture, treatment options, variable angle plate, osteoporosis, fracture prevention, plating, fracture liaison service, gerontotraumatology, osteosynthesis, orthogeriatrics

■ Einleitung

In den unfallchirurgischen Ambulanzen ist die Radiusfraktur mit knapp 25 % aller Frakturen der häufigste zu versorgende Knochenbruch. Lorenz Böhler, der große Pionier der österreichischen Unfallheilkunde, hatte die konservative Therapie der Knochenbrüche perfektioniert und alle neuen, bis heute hinzugekommenen operativen Therapieformen müssen sich, entsprechend seinen Vorgaben, an konservativ versorgten Speichenbrüchen messen. Besonderes Augenmerk hatte er auf eine schonende, geschlossene Reposition der Fraktur gelegt, wobei eine primäre dorsale Unterarmgipslonguette zum Abschwellen angelegt wurde. Die geschlossene Gipsbehandlung im Unterarmgips, welche sich nach Abschwellung anschloss, dauerte 4–6 Wochen und wurde durch eine frühfunktionelle Therapie der freien Gelenke – insbesondere der MCP- und Fingergelenke – sowie wöchentliche Röntgenkontrollen begleitet.

Die Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese (AO) gehen heute davon aus, dass exzellente Ergebnisse nach distaler Speichenfraktur nur bei anatomischer Gelenkflächenrekonstruktion, anatomischen Achsen- und Längenverhältnissen, frühzeitiger Diagnose und Therapie von Zusatzverletzungen (SL-Dissoziation, Diskuspathologie) und geschlossenen Weichteilen möglich sind. Ein weiteres Ziel – die Vermeidung von

Folgefrakturen – werden wir im Folgenden neben den heutigen Therapieoptionen und im Hinblick auf die Veränderung der Bevölkerungsstruktur diskutieren.

■ Therapieoptionen der Radiusfraktur *loco typico*

Waren neben der konservativen Therapie lange Zeit Kirschnerdrähte nach geschlossener Reposition zur Retention des Repositionsergebnisses verwendet worden, eventuell auch in Zusammenhang mit einem Fixateur externe, sind es heute vor allem winkelstabile Plattensysteme, welche meist über einen volaren Zugang eingebracht werden, die nach einer offenen Reposition die Fraktur während der knöchernen Konsolidierung in der idealen Stellung halten. Während wir heute schon lange nicht mehr von der typischen Radiusfraktur, sondern nur noch von der Speichenfraktur an typischer Stelle (Radiusfraktur *loco typico*) sprechen, haben sich auch die Plattensysteme entsprechend geändert. Bezug nehmend auf das „Drei-Säulen-Modell“ von Rikli und Regazzoni mit den die Handwurzel tragenden Flächen der Fossa scaphoidea (= radiale Säule), der Fossa lunata (= intermediäre Säule) und auch der distalen Ulna mit dem triangulären fibrokartilaginären Komplex (TFCC; ulnare Säule), verfügen wir heute über ein ganzes Armamentarium von Platten zur Stabilisierung solcher Frakturen. Während man versucht, die dorsalen Sehnenstrukturen durch dorsale Zugänge so wenig wie möglich zu tangieren, setzen sich volare Plattenanlagen mit winkelstabilen, den subchondralen epiphysären Bereich abstützenden Schrauben oder Bolzen zunehmend durch. Auch scheint es verlockend, Patienten nach operativen Stabilisierungen gipsfrei und ohne Ruhigstellung frühfunktionell nachbehandeln zu können. Da sowohl die volare als auch die dorsale Plattenanlage – mit oder ohne Spongiosaunterfüt-

Eingelangt am 2. Jänner 2012; angenommen nach Revision am 10. Jänner 2012

Aus dem ¹UKH Graz – AUVA, Lehrspital der Medizinischen Universität Graz, dem ²Fracture-Liaison-Dienst der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft (KAGES) und dem ³Department für Endokrinologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Prim. ao. Univ.-Prof. Dr. Mag. Franz Josef Seibert, UKH Graz – AUVA; Lehrspital der MUG, A-8020 Graz, Göstingerstraße 24; E-Mail: franz.seibert@medunigraz.at; franz.seibert@auva.at

terung der imprimierten Gelenksflächen nach intraartikulären Frakturen – gelegentlich zu Problemen mit den anliegenden Sehnen auf der Beuge- als auch Streckseite führen können, wurden die Plattendesigns zunehmend optimiert und spezifischer auf die Frakturformen am distalen Speichenende adaptiert. Low-Profile-Platten, abgerundete Kanten, voll versenkte Schraubenköpfe, spezielle Oberflächenbehandlungen, variabel im Winkel einzubringende und dennoch winkelstabil in der Platte verankerte Schrauben und Bolzen mit weniger scharfen Enden erleichtern uns heute die operative Versorgung dieses häufigen Knochenbruches. Durch die stabil in der Platte verankerten Schrauben gelingt es, die epiphysären Trümmerzonen, welche meist dorsal liegen, zu überbrücken und während der knöchernen Ausheilung zu stützen. Durch die Ausheilung in anatomischer Stellung mit frühzeitiger funktioneller Therapie werden die klinischen Ergebnisse immer besser und wir dürfen auch kosmetisch exzellente Ergebnisse für unsere Patienten erwarten (Abb. 1, 2). Demzufolge steigen die Erwartungen der Patienten zunehmend und die Fraktur *per se* wird oft banalisiert bzw. ihr nicht die entsprechende Aufmerksamkeit, die sie verdienen würde, geschenkt.

■ Osteoporose – Hintergrund

Neben der Aufgabe, die anatomischen Verhältnisse so gut wie möglich wieder zu rekonstruieren, gesellt sich heute eine weitere wichtige Aufgabe hinzu. Unsere Bevölkerung wird zunehmend älter. Die Altersverteilung bzw. die Ätiologie der Radiusfraktur unterscheidet zwischen den jugendlichen Patienten, die eine Radiusfraktur *loco typico* meist im Rahmen eines High-Energy-Aufpralls (Motorrad-, Verkehrs- oder Sportunfall) erleiden, und den älteren Menschen, welche sich ihre Radiusfraktur meist im Rahmen eines Low-Energy-Traumas (z. B. Sturz auf den ausgestreckten Arm nach Stolpern) zuziehen. Das Risiko, eine distale Radiusfraktur durch ein Bagatelltrauma zu erleiden, steigt bei einem ODM-Grenzwert von 235 ng/cm³, wodurch bei 50–60 % der Patienten die Osteoporose als Risikofaktor identifizierbar ist [1, 2]. Dieser zweite Gipfel der Radiusfraktur beginnt mit einem Lebensalter von etwa 50–60 Jahren, wodurch solche Patienten oft den ersten Kontakt mit einer unfallchirurgischen Ambulanz haben (Abb. 3). Bagatell-

trauma und Knochenbruch können auch oft das erste Anzeichen einer Mineralstoffwechselstörung sein.

Europa ist der Kontinent mit der ältesten Bevölkerung. Derzeit sind etwa 13 % unserer Bevölkerung „alt“, entsprechend der Definition der WHO (> 65 Jahre). 2050 wird schon jeder Zweite alt sein; die Anzahl der > 80-Jährigen wird sich in 40 Jahren sogar verdreifachen, wodurch wir von einer Lawine von Fragility Fractures (Low-Energy-Verletzungen bei höhergradiger Osteoporose) in den Ambulanzen überlaufen werden. Die Kosten der Versorgung dieser osteoporoseinduzierten Frakturen werden die medizinischen Budgets stark belasten, wenn nicht sogar sprengen, wenn wir nicht rechtzeitig gegensteuern. Somit wird die zukünftige Herausforderung des Unfallchirurgen neben den mehrfach verletzten jugendlichen Patienten nach High-Energy-Traumen viel mehr der hochbetagte Patient mit Hüft-, Oberarm-, Wirbel-, Becken- oder periprotetischer Fraktur nach Low-Energy-Trauma sein.

Geht man davon aus, dass in Österreich derzeit etwa 16.000 hüftgelenksnahe Oberschenkelfrakturen pro Jahr versorgt werden, die Kosten für die Akutbehandlung in etwa bei 30.000 € liegen und, wenn die Folgekosten für Remobilisierung, Rehabilitation und erhöhten Pflegeaufwand hinzugerechnet werden, Gesamtkosten in der Höhe von etwa 75.000 € pro Fraktur anfallen, so sieht man die sozioökonomische Bedeutung dieser Verletzung. Bedenkt man nun den Anstieg der älteren Bevölkerung, so rechnet die Österreichische Gesellschaft für Unfallchirurgie aufgrund des demographischen Wandels mit etwa 25.000 hüftgelenksnahen Oberschenkelfrakturen für das Jahr 2040, was sich mit voraussichtlich 1,875 Milliarden Euro im Gesundheitsbudget niederschlagen wird. Dies ist aber nur der Posten für die hüftgelenksnahe Fraktur, nicht mitgerechnet sind die gleichzeitig ansteigenden Zahlen von Knochenbrüchen an anderen Lokalisationen, wie Oberarm, Wirbelsäule, Becken oder in der Nähe von einem prothetischen Gelenksersatz [3].



Abbildung 1: 80-jährige Patientin mit frischer hüftgelenksnaher Fraktur zeigt eine in Fehlstellung konsolidierte frühere Radiusfraktur als „missed opportunity“.

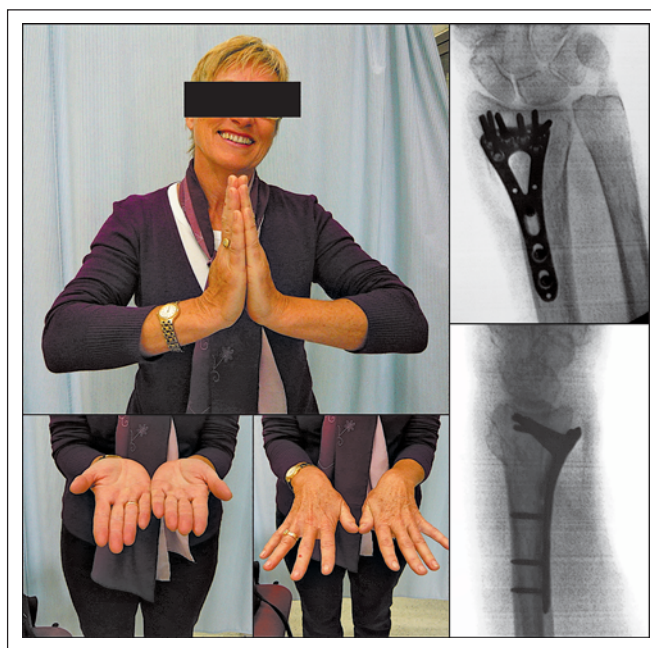


Abbildung 2: 50-jährige Patientin nach winkelstabiler Osteosynthese (variable angle volar plate – Synthes®) einer distalen Low-Energy-Speichenfraktur: radiologisch, kosmetisch und funktionell ansprechendes Ergebnis; in der folgenden Abklärung beginnende Stoffwechselstörung.

Diese Altersfrakturen oder auch „Fragility Fractures“ genannten Verletzungen werden also in Zukunft einen sehr hohen Anteil von unserem medizinischen Budget aufbrauchen und sozio-ökonomisch einen hohen Stellenwert einnehmen.

Gleichzeitig ist das Bewusstsein bezüglich einer Osteoporose in der Bevölkerung sehr niedrig und zu oft wird die Osteoporose für eine unvermeidbare Alterserscheinung gehalten. Ich zitiere hier Prof. Blauth, zuständig für das „Clinical Priority Program“ der AO „Orthogeriatrics“, auf der unfallchirurgischen Jahrestagung 2010 in Salzburg: „Nur 15 % der Frauen und 10 % der Männer glauben, dass Osteoporose für sie ein Problem werden könnte. Fakt ist: Jeder 3. Österreicher/Österreicherin erkrankt an Osteoporose, aber nur 25 % wissen von ihrer Erkrankung und nur 20 % werden rechtzeitig und richtig behandelt!“ [3]. Heute gibt es jedenfalls bereits entsprechende Abklärungspfade und eindeutige Therapieempfehlungen von Endokrinologen und Osteologen zur Aufdeckung und Behandlung der Osteoporose. Therapien, die wirksam wären und helfen könnten, sind also vorhanden. Würden wir eingreifen, um den Mineralgehalt des alternden Knochens zu verbessern, könnten wir das Risiko später auftretender Folgefrakturen senken. Somit könnten vielleicht auch die explodierenden Kosten in Zukunft geringer gehalten werden; allein das Bewusstsein scheint noch zu gering entwickelt zu sein. Auch das große Thema der Sturzprävention mit speziellen Trainingsprogrammen wird noch viel zu wenig angenommen. Nur wer trainiert, verhindert, dass seine Muskel- und Knochenmasse im Alter zu stark abnimmt.

Sehen wir heute die Radiusfraktur des 50–60-jährigen Patienten in der Ambulanz nicht nur als Knochenbruch, der behandelt werden muss, sei es operativ oder konservativ, sondern auch als mögliches erstes Zeichen einer Osteoporose, so fällt uns als Unfallchirurgen die große Aufgabe zu, auch daran zu denken, zukünftige Frakturen durch eine frühzeitige Abklärung und vielleicht einzuleitende Therapie zu verhindern. Wir müssen das Bewusstsein für den möglicherweise bereits verminderten Mineralstoffwechsel wecken und unsere Patienten bezüglich des Risikos von Folgefrakturen sensibilisieren.

Während eine Radiusfraktur im Mittel zu einer Aktivitätseinschränkung von durchschnittlich 55 Tagen führt und nur ca. 8 % ihren eigenen Haushalt aufgeben müssen, kann eine hüftgelenksnahe Oberschenkelfraktur eine lebenslange Invalidisierung bedeuten und nur etwa die Hälfte erreicht wieder die Mobilität und Eigenständigkeit wie vor dem Frakturereignis. Gelingt es uns, solche folgenschweren Ereignisse für unsere Patienten zu vermeiden, könnten wir einen großen Beitrag zur Reduzierung der medizinischen/pflegerischen Kosten in zukünftigen gesundheitspolitischen Budgets beitragen. Dies kann aber nur im kooperativen Handeln mit anderen Berufsgruppen wie niedergelassenen Medizinerinnen, Physiotherapeuten, physikalischen Medizinerinnen, Radiologen, Endokrinologen und Osteologen – um nur einige Berufsgruppen zu nennen – gelingen. Unfallchirurgen behandeln den Knochenbruch und bahnen den Weg zur weiteren Abklärung und Therapie für den Patienten.

Oyen et al. konnten 2011 anhand einer Untersuchung von > 700 Patienten mit Radiusfrakturen und > 600 Kontrollprobanden zeigen, dass sowohl bei den weiblichen Patienten (34 % zu 10 %) als auch bei den männlichen Patienten (17 % zu 13 %) die Prävalenz für Osteoporose bei den Patienten mit Speichenfraktur deutlich erhöht war [4]. Die Werte für die Altersgruppe

von 50–59 Jahren lagen bei 18 % für Frauen und bei 5 % für Männer, in der Altersgruppe von 60–69 Jahren bei 25 % bzw. 7 %. Als klare Schlussfolgerung der Studie ergab sich, dass Patienten mit Radiusfrakturen > 50 Jahre auf alle Fälle einer entsprechenden Abklärung zugeführt werden sollen.

2005 berichteten Smith et al. anhand von 74 in ihrer Institution identifizierten Patienten, welche wegen einer Hüftfraktur in Behandlung waren und zuvor bereits eine Radiusfraktur erlitten hatten, dass von dieser Patientengruppe nur 8 % einer Osteoporosetherapie zugeführt worden waren, während 84 % weder eine Abklärung noch eine Therapie erhielten [5]. Folgerichtig wurde der Schluss gezogen, dass die derzeitigen Mechanismen zur Identifizierung osteoporosegefährdeter Patienten, bevor diese eine hüftgelenksnahe Fraktur erleiden, nicht ausreichend seien. Auch Freedman et al. mit ihrer Arbeitsgruppe in Washington bestätigten 2007 anhand von 111 über 50-jährigen Patienten, welche eine Low-Energy-Radiusfraktur – verdächtig auf osteoporotisch induzierte Fragility Fracture – erlitten hatten, den geringen Prozentsatz weiterer Interventionen nach dem Frakturereignis [6]. Nur 25 % der Patienten wurden an den Endokrinologen weiterüberwiesen, nur 20 % hatten eine Osteoporoseabklärung und nur 30 % erhielten eine osteoporose-spezifische Therapie, mit der Schlussfolgerung, dass die Speichenfraktur als Möglichkeit, eine Osteoporose aufzudecken bzw. das Bewusstsein für diese Erkrankung zu wecken, zu oft vernachlässigt wurde und dies besonders bei Männern, da die meisten Interventionen an Patienten des weiblichen Geschlechts stattfanden. Männer wurden bis dato überhaupt größtenteils vernachlässigt, wobei wir in Zukunft mit einem erhöhten Anteil an Fragilitätsfrakturen auch männlicher Patienten zu rechnen haben werden. Auch Männer mit distaler Unterarmfraktur verfügen meist über eine deutlich geringere Knochendichte als gesunde Vergleichsprobanden [7].

Wir müssen uns als Unfallchirurgen aber auch vor Augen halten, dass der Arm das Navigationssystem des älteren Menschen darstellt. Somit ist der Patient letztlich auf ein funktionierendes Handgelenk im Alter angewiesen und braucht nicht selten eine gute Stützfunktion, insbesondere wenn später zusätzliche Verletzungen wie proximale Oberschenkelfrakturen hinzukommen oder aufgrund von degenerativen Veränderungen am Bewegungsapparat ein prothetischer Gelenkersatz ansteht. Je früher Patienten mit defizitärer Knochenqualität identifiziert werden und je früher entsprechende Maßnahmen zur Sturz-

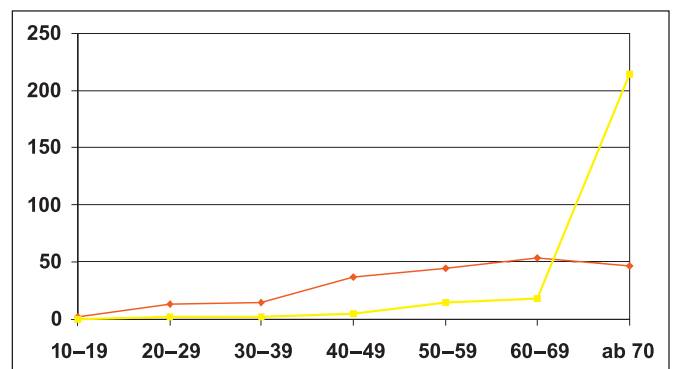


Abbildung 3: Verschiedene Altersgruppen ersichtlich am operativ versorgten Krankengut des UKH Graz im Jahr 2010. Rot: deutliche Zunahme der operativ zu versorgenden Radiusfrakturen ab 40 Jahren; gelb: der Gipfel der proximalen Oberschenkelfrakturen tritt deutlich später auf.

prävention und Frakturrisikominimierung getroffen werden, desto eher wird es uns gelingen, den altersbedingten Ansturm von geriatrischen Frakturen auf unseren Ambulanzen zu minimieren und sozioökonomisch unabsehbare Kosten für unser Gesundheitssystem abzuwenden. Letztendlich sind wir alle aufgerufen, die hohen Kosten dieses Segmentes der Medizin und das Leid für unsere Patienten zu reduzieren.

Eine frühzeitig eingeleitete Abklärung einer beginnenden Osteoporose/Osteopenie mit entsprechender Therapieeinleitung, wenn nötig, könnte hier vermutlich der Schlüssel zum Erfolg sein. Radiusfrakturen ab einem Alter von 50 Jahren, entstanden bei einem Low-Energy-Trauma (Sturz beim Gehen oder Laufen), müssen nicht nur nach allen Regeln der unfallchirurgischen Möglichkeiten therapiert, sondern auch einer weiterführenden Abklärung und Therapie im Sinne einer Sekundärprophylaxe von weiteren Knochenbrüchen zugeführt werden [4]. Dies muss auch vor dem Hintergrund gesehen werden, dass das Risiko bezüglich einer nachfolgenden Hüft- oder Wirbelkörperfraktur nach Radiusfraktur bei Frauen um das 2-Fache, bei Männern sogar um das 3-Fache gesteigert ist. Während das Risiko für eine heute 50-jährige Frau, einen Herzinfarkt zu erleiden, bei 46 % und für einen Schlaganfall bei 20 % liegt, ist das Risiko für eine hüftgelenksnahe Fraktur bei 15 %. Damit liegt dieses Risiko deutlich vor dem Risiko eines Brust- (10 %) bzw. Gebärmutterkrebses (2,6 %), wobei für diese Erkrankungen ein höheres Bewusstsein in der Bevölkerung geschaffen wurde und auch die Prophylaxe deutlich besser organisiert und institutionalisiert ist.

Wir wissen heute aber auch, dass die alleinige Zuweisung zur Abklärung zu wenig ist. Kelly et al. zeigten 2010 auf, dass nur 10 % der Aufforderung zu einer Knochendichtemessung nachkamen bzw. sich einer adäquaten Therapie ihres gestörten Mineralstoffwechsels unterzogen [8]. Diese Rate konnte jedoch durch eine konsequente telefonische Intervention durch das geschulte Ambulanzpersonal auf > 55 % gesteigert werden, was sie an einem Beispiel, nachfolgend einer ambulant behandelten Radiusfraktur, zeigen konnten. Bereits 2007 wiesen Talbot et al. darauf hin, dass nicht einmal 50 % der stationär eingeleiteten Osteoporosemaßnahmen nach einem osteoporoseinduzierten Knochenbruch weitergeführt wurden, wodurch jegliche weitere Frakturprävention deutlich eingeschränkt wird [9]. Seine Arbeitsgruppe forderte die Einführung eines speziellen Dienstes (z. B. Fracture Liaison Nurse), um das Bewusstsein und die Compliance für osteoporosebedingte Maßnahmen zu heben.

Durch die Installation eines Fracture-Liaison-Dienstes (FLD), welcher sich um die Nachfrage bei niedergelassenen Kollegen und den Patienten kümmert, inwieweit den Empfehlungen zur Untersuchung/Therapie nachgekommen worden ist, kann die Rate an Untersuchungen und die Einleitung einer adäquaten Therapie deutlich gesteigert werden [8–10]. Im eigenen Krankenhaus wird schon seit einiger Zeit durch die ständige Anwesenheit einer Internistin bei älteren Frakturpatienten frühzeitig diagnostisch und therapeutisch im Sinne einer Sekundärprophylaxe für Folgefrakturen eingegriffen. Jedoch auch hier fehlt uns die Überprüfung der Fortführung der eingeleiteten Maßnahmen.

In der Steiermark ist es durch die Installierung eines Fracture-Liaison-Dienstes durch die zuständige Krankenanstaltengesellschaft und die Medizinische Universität Graz, wodurch wir als

Lehrkrankenhaus mitpartizipieren durften, zu einer deutlichen Bewusstseinssteigerung bzgl. dieser Problematik gekommen. Während der Zeit des Pilotprojektes konnten bei 61 % der erfassten Patienten mit Fragilitätsfraktur Vorfrakturen eruiert werden, wobei Radiusfrakturen mit > 20 % zu den häufigsten zählten [11, 12]. Nur 26 % der Patienten hatten zum Zeitpunkt des neuerlichen Frakturereignisses eine Kalzium-/Vitamin-D-Basistherapie, wobei wiederum bei $\frac{3}{4}$ der Patienten der 25-Hydroxyvitamin-D-Wert bei < 30 mg/ml lag. Nur 4 % hatten ohne Vitamin-D-Supplementierung einen suffizienten Vitamin-D-Spiegel. Interessant war auch, dass $\frac{1}{3}$ der Radiusfrakturpatienten bereits in der Vorgeschichte eine Radiusfraktur angeben konnte. In bis zu 50 % der Patienten war eine Radiusfraktur in der Vergangenheit als Vorfraktur erhebbar (Abb. 3).

■ Schlussfolgerung/Relevanz für die Praxis

Es gilt also, das „window of opportunity“ nach einer Radiusfraktur zu nutzen. Machen wir die Patienten auf die Möglichkeit aufmerksam, an einer therapierbaren Osteoporose zu leiden! Leiten wir als Unfallchirurgen, die wir den ersten Kontakt zu solchen Patienten haben, in dem Netzwerk mit Radiologen und Endokrinologen/Osteologen, eine Abklärung und notfalls Therapie auch mit der nötigen begleitenden Bewegungstherapie im Sinne einer Sturzprävention und einer Osteoporosetherapie ein!

Es gilt nicht nur, ein optimales Ergebnis der singulären Verletzung zu erzielen, sondern auch die Gesamtprognose zu verbessern, indem das Risiko für weitere Frakturen sowie folgeschweres Leid für diese Patienten minimiert wird.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Vogt MT, Cauley JA, Tomaino MM, et al. Distal radius fractures in older women: a 10-year follow-up study of descriptive characteristics and risk factors. The study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 97–103.
2. Smekotala R, Endres HG, Dasch B, et al. [Quality of care after distal radius fracture in Germany. Results of a fracture register of 1,201 elderly patients]. *Unfallchirurg* 2009; 112: 46–54.
3. Lawatsch W. Uns ÖsterreicherInnen geht's an die Knochen! *Klinoptikum* 2011; 3: 41.
4. Oyen J, Brudvik C, Gjesdal CG, et al. Osteoporosis as a risk factor for distal radius fractures: a case-control study. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93: 348–56.
5. Smith MG, Dunkow P, Lang DM. Treatment of osteoporosis: missed opportunities in the hospital fracture clinic. *Ann R Coll Surg Engl* 2005; 86: 344–6.
6. Freedman BA, Potter BK, Nesti LJ, et al. Missed opportunities in patients with osteoporosis and distal radius fractures. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 454: 202–6.
7. Tuck SP, Raj N, Summers GD. Is distal forearm fracture in men due to osteoporosis? *Osteoporos Int* 2002; 13: 630–6.
8. Kelly AM, Clooney M, Kerr D, et al. Brief telephone intervention increases testing for osteoporosis in patients treated in emergency departments for wrist fractures. *Intern Med J* 2010; 40: 527–30.
9. Talbot JC, Elener C, Praveen P, et al. Secondary prevention of osteoporosis: Calcium, Vitamin D and bisphosphonate prescribing following distal radial fracture. *Injury* 2007; 38: 1236–40.
10. Grahn Krohnhed AC, Blomberg C, Karlsson N, et al. Impact of a community-based osteoporosis and fall prevention program on fracture incidence. *Osteoporos Int* 2005; 16: 700–6.
11. Sampl E, Dobnig H, Dimai H, et al. Aufbau eines Fracture-Liaison“-Dienstes (FLD) in der Steiermark: Erste Erfahrungen. *J Miner Stoffwechs* 2011; 18: 13–6.
12. Seibert FJ. Eingeladener Kommentar: Traumatologisch-geriatrisches Komanagement im „Tiroler Zentrum für Altersfrakturen“, in der „Osteologischen Konsiliarbetreuung in Klagenfurt“ und dem „Fracture-Liaison-Dienst (FLD) in der Steiermark“. *J Miner Stoffwechs* 2011; 18: 27–9.

Propriozeptive Orthesen bei Osteoporose

K. Nagel-Albustin, E. Preisinger

Kurzfassung: Die Folgen osteoporosebedingter Wirbelfrakturen können chronische Rückenschmerzen und Behinderung im Alltag sein. Neben der medikamentösen Osteoporosetherapie ist in diesem Fall eine muskuloskelettale Rehabilitation mit dem Ziel der Verbesserung der alltagsrelevanten Funktionen und der Lebensqualität erforderlich. Diese umfasst eine adäquate Schmerztherapie sowie ein Übungsprogramm zur Muskelkräftigung und Haltungsschulung. Dieses Rehabilitationsprogramm kann durch eine Orthesenversorgung unterstützt werden. Da herkömmliche Orthesen von Patienten mit multiplen osteoporotischen Wirbelfrakturen meist schlecht toleriert werden und zu einer Rumpfmuskulatrophy führen, wurden für diese Patienten spezielle Orthesen mit propriozeptiver Wirkung entwi-

ckelt. Studien zeigen eine gute Compliance mit der Anwendung, eine Schmerzreduktion, eine Abnahme der Wirbelsäulenkyphose, eine Zunahme der Rumpfmuskelkraft sowie eine Verbesserung der Standsicherheit und somit der Lebensqualität. Orthesen mit propriozeptivem Wirkmechanismus stellen eine wichtige Ergänzung der Rehabilitation von Patienten mit osteoporotischen Wirbelfrakturen dar.

Schlüsselwörter: Osteoporose, Wirbelfraktur, Rehabilitation, Rückenorthese, Rumpfmuskelkraft

Abstract: Proprioceptive Orthoses and Osteoporosis. Consequences of vertebral fractures caused by osteoporosis are back pain and disability. Therefore a rehabilitation programme may

be as important as any bone-directed therapy. This should include pain therapy and exercise to improve posture and muscle strength. Implementing orthoses with proprioceptive effects may support the rehabilitation programme. It is well known that traditional spine orthoses like rigid bracing are not necessary for managing postural osteoporotic back pain and decrease trunk muscle strength. These new orthoses are more effective for patient compliance and pain relief. They may decrease the kyphotic angle, correct the centre of gravity, and improve trunk muscle strength and quality of life. **J Miner Stoffwechs 2012; 19 (3): 120–3.**

Key words: osteoporosis, vertebral fracture, rehabilitation, spinal orthoses, trunk muscle strength

■ Einleitung

Die Inzidenz von Wirbelfrakturen bei Osteoporose nimmt mit dem Alter zu [1]. Osteoporosebedingte Wirbelfrakturen erhöhen nicht nur die Mortalität im Altersvergleich [2], sondern auch die Inzidenz von chronischen Rückenschmerzen und Behinderung bei Alltagstätigkeiten [3].

Wie auch in der „International Classification of Functioning, Disability and Health“ (ICF) beschrieben [4], sind mögliche Ursachen der Behinderung nach osteoporosebedingten Wirbelfrakturen die Reduktion von Muskelkraft, Ausdauer und Standsicherheit. Es kommt zur Abnahme der Körpergröße, insbesondere der Rumpflänge. Iliokostales Reiben und Veränderungen der Wirbelsäulenstatik führen zum Auftreten von Schmerzen. Eingeschränkte Thoraxexkursionen vermindern die Lungenfunktion. Durch diese Veränderungen können oft zentrale Alltagstätigkeiten wie Ankleiden, Körperpflege, Gehen, Heben oder Tragen von Gegenständen nur unter Schwierigkeiten oder mit fremder Hilfe durchgeführt werden [5–9]. Folglich ist für Patienten mit osteoporosebedingten Wirbelfrakturen neben der medikamentösen Osteoporosetherapie auch eine umfangreiche muskuloskelettale Rehabilitation erforderlich.

■ Rehabilitation von Patienten mit osteoporosebedingten Wirbelfrakturen

Ziel der muskuloskelettalen Rehabilitation nach osteoporosebedingten Wirbelfrakturen ist die Optimierung der persönlichen Unabhängigkeit von fremder Hilfe bei gleichzeitiger Maximie-

rung der individuellen Lebensqualität. Dies bedeutet Schmerzreduktion durch medikamentöse und physikalische Maßnahmen und Verbesserung der Mobilität durch ein adaptiertes Trainings- bzw. Übungsprogramm. Eine Unterstützung ist durch geeignete Orthesen möglich [7].

Die muskuläre Leistungsfähigkeit nimmt mit zunehmendem Alter ab [7, 10]. Dadurch lässt sich die altersbedingte Kyphosierung der Wirbelsäule erklären. Querschnittsstudien belegen die Assoziation von Kyphosewinkel und Kraft der Rückenstreckmuskulatur [7, 11]. Rückenschmerzen, das iliokostale Reiben, eine eingeschränkte Beweglichkeit sowie die Dezentrierung des Körperschwerpunktes sind in diesem Zusammenhang zu sehen.

Zur Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit und Muskelkräftigung werden Übungsprogramme durchgeführt. Diese reichen von koordinativen Übungen gegen die Schwerkraft bis zum progressiven Widerstandstraining [7, 12]. Vorbereitend muss eine adäquate Schmerztherapie, medikamentös oder durch physikalische Mittel, erfolgen. Angepasste Orthesen können Schmerzlinderung, Verkleinerung des Kyphosewinkels, Muskelkräftigung und Zentrierung des Körperschwerpunktes unterstützen.

■ Orthesen mit propriozeptiver Wirkung

Die adäquate Orthesenversorgung stellt eine wichtige Therapieergänzung dar. Herkömmliche starre Orthesen werden von Osteoporosepatienten mit multiplen Wirbelfrakturen meist schlecht toleriert. Die Limitationen dieser Orthesen bestehen nicht nur in ihrer relativen Unkomfortabilität, sondern es zeigte sich auch, dass es innerhalb kurzer Zeit zu einer deutlichen Atrophie der Rückenmuskulatur kommt. Darüber hinaus bestehen durch diese Mieder oft Einschränkungen der Atemexkursionen mit resultierender Atemnot und einer Einengung des Abdomens. Ebenso führen Anlegeschwierigkeiten des Mieders durch Adipositas, strukturelle (wie z. B. skoliotische) Verän-

Eingelangt am 11. Jänner 2012; angenommen nach Revision am 13. Jänner 2012
Aus dem Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Krankenhaus Hietzing, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Karin Nagel-Albustin, Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Krankenhaus Hietzing, A-1130 Wien, Wolkersbergengasse 1; E-Mail: karin.nagel-albustin@wienkav.at

derungen und verminderte Körpergröße dazu, dass der Patient nicht oder kaum von der Miederversorgung profitiert [14, 15]. Es wurden daher für diese Patienten spezielle Orthesen entwickelt, die vorwiegend über eine propriozeptive bzw. sensomotorische Wirkung eine aktive Aufrichtung der Wirbelsäule bewirken sollen.

Der Begriff Sensomotorik bezeichnet das Zusammenspiel von sensorischen und motorischen Leistungen. Ständig werden Informationen über verschiedene Rezeptoren aufgenommen und verarbeitet, worauf der Körper mit Bewegung oder Veränderung der Haltung reagiert. Verschiedene Sensoren, so genannte Propriozeptoren, sind Bestandteile der Tiefensensibilität und befinden sich in Sehnen, Muskeln und Gelenken. Hierbei registriert der Golgi-Sehnenapparat Spannungsveränderungen, Muskelspindeln liefern Informationen über Längenänderungen. Die Lage der Körperteile im Raum wird durch Druckrezeptoren in Gelenken vermittelt. Die durch diese propriozeptiven Sensoren gewonnenen Informationen dienen der Koordination von über Rückenmarksneuronen vermittelten Reflexen zur Körperstabilisierung und Körperhaltung. Bei der klassischen Physiotherapie werden beispielsweise durch sensorische Reize Wahrnehmung und Körperhaltung geschult. Eine funktionierende propriozeptive Sinneswahrnehmung ermöglicht es, über die Aktivierung von Muskeln bzw. Muskelketten eine aufrechte Körperposition einzunehmen und zu erhalten.

Orthesen mit propriozeptiver bzw. sensomotorischer Wirkung sind aktive Orthesen und bewirken eine Wirbelsäulenaufri-

chtung durch den Patienten selbst. Ihr Effekt wird auf eine erhöhte muskuläre Aktivität der Rückenmuskulatur als Reaktion auf propriozeptive Reize im Rückenbereich zurückgeführt [15, 18, 22]. Die aufrechte Haltung wird nicht durch die Orthese fixiert, sondern gebahnt. Das Rucksack- und Gurtsystem stimuliert die physiologische Haltung.

Die ersten Studien wurden von Sinaki an der Mayo Clinic mit dem so genannten „Posture Training Support“ (PTS) durchgeführt. Es handelt sich hierbei um eine Gewichts-Kypho-Orthese mit einem Gewicht von 0,7–1 kg, welche wie ein Rucksack konzipiert ist. Das Gewicht wird knapp unterhalb des Angulus inferior scapulae positioniert.

Die erste 16-wöchige Pilotstudie lässt vermuten, dass die Patientencompliance bei PTS besser ist als bei einer rigiden Orthese. Das PTS wurde hier von > 40-jährigen Osteoporosepatientinnen 2× täglich je 4 Stunden getragen [15]. In einer weiteren Pilotstudie wurde mittels Posturographie eine Verbesserung der Standsicherheit gemessen [16]. Hier nahmen postmenopausale Frauen mit Osteoporose und einem Kyphosewinkel von 50–65° teil. Es wurde über 4 Wochen ein Rückenextensorenkräftigungsprogramm durchgeführt und 2 Stunden täglich das PTS getragen.

In einer randomisierten 4-wöchigen Folgestudie wurde erneut eine Verbesserung der Standsicherheit gemessen. Zusätzlich wurden eine Steigerung der Gehgeschwindigkeit und eine Reduktion der Rückenschmerzen nachgewiesen [17]. Die Pa-



Abbildung 1: Orthese mit Gurtsystem. (a) Vorderansicht; (b) Rückenansicht.



Abbildung 2: Orthese mit Gurtsystem. (a) Vorderansicht; (b) Rückenansicht.

tienten, postmenopausale Frauen mit Osteoporose und einem Kyphosewinkel von 50–65°, trugen hierbei das PTS 2× täglich je eine halbe Stunde und führten mit dem PTS als Trainingsgerät ein tägliches Rückenextensorentraining durch. Zusätzlich erfolgte ein tägliches Balancetraining ohne Orthese.

Neuere Orthesen weisen einen abweichenden Aufbau auf. Sie basieren aber auf demselben propriozeptiven Wirkmechanismus. Diese Orthesen bestehen aus einer individuell geformten Rückenschiene, einer Bauchpelotte und einem Gurtsystem mit Klettverschlüssen. Es erfolgt eine Anpassung an die individuellen Körpermaße (Abb. 1, 2). Die Zuggurtung soll eine Stabilisierung im Bereich der Lendenwirbelsäule bewirken. Im Bereich des Schultergürtels werden die Schultern rückgeführt [18]. Eine andere Orthese ist als Body maßangefertigt, in den dorsalseitig die individuell angefertigte Schiene in den Stoff geschoben wird (Abb. 3). Im Gegensatz zu den Orthesen mit Gurtsystem, die mehrere Stunden am Tag getragen werden, ist die Body-Orthese aus praktischen Gründen für die ganztägige Anwendung konzipiert.

Pfeifer et al. führten 2004 eine prospektive, randomisierte Studie, geplant als Crossover-Studie, durch. Da jedoch die Patienten der Interventionsgruppe nach 6 Monaten nicht wie geplant ihre Orthesen zurückgeben wollten, wurde das Design geändert. Die Patienten trugen daraufhin die Orthese über insgesamt 1 Jahr. Die Kontrollgruppe wurde wie geplant nach 6 Monaten bis zum Studienende, also für 6 Monate, ebenfalls mit einer Orthese versorgt. In die Studie wurden 48 über 60-jährige Osteoporosepatientinnen mit mindestens einer Wirbelfraktur in der Anamnese eingeschlossen. Die Orthese wurde 2 Stunden täglich getragen. Es zeigte sich eine Zunahme der



Abbildung 3: Orthese in Body-Form, die Rückenschiene wird in die Tasche am Rücken hineingeschoben.

Körpergröße und der isometrischen Kraft der Rumpfmuskulatur. Die mit der Posturographie gemessene Standsicherheit verbesserte sich, ebenso die Vitalkapazität und das forcierte Ein-Sekunden-Volumen. Weiters kam es zu einer Abnahme des Kyphosewinkels und der Schmerzen. Laut Fragebogenauswertung nahm die Lebensqualität zu und die Limitationen im Alltag ab. Die Wirksamkeit dieser Orthese konnte bereits nach 6 Monaten festgestellt werden [19].

Sehr ähnliche Ergebnisse konnten auch in einer weiteren, recently veröffentlichten Studie erzielt werden. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen einer Orthese mit dorsaler Schiene mit Gurtsystem und einer Orthese mit einer in einem Body integrierten Schiene. Auch hier waren die Einschlusskriterien weibliches Geschlecht, Alter > 60 Jahre und mindestens eine osteoporosebedingte Wirbelfraktur in der Anamnese [20].

Neben den Modellen mit dorsaler Stabilisierungsschiene wurde eine weitere Orthese entwickelt. Diese ist wie ein Body genäht und weist dorsalseitig beidseits paravertebral integrierte Luftkammerpelotten auf, die zu maximal $\frac{3}{4}$ ihres Fassungsvermögens mit Luft gefüllt sind. Dieser Orthese liegt ein durch diese Pelotten induzierter propriozeptiver Wirkmechanismus zugrunde. Einige Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die

Orthese zu einer Aufrichtung der Wirbelsäule und einer Zunahme der isometrischen Kraft der Rückenextensoren führt und zur Schmerzreduktion beiträgt [21–23]. Ein relevanter Wirkungsnachweis steht derzeit noch aus.

■ Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

1. The European prospective osteoporosis study (EPOS) group. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European prospective osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 716–24.
2. Johnell O, Kanis JA, Odén A, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004; 15: 38–42.
3. Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med* 1998; 128: 793–800.
4. Preisinger E. Osteoporose: DVO-Leitlinie Physiotherapie und ICF. *J Miner Stoffwechs* 2010; 17: 72–5.
5. Sinaki M. Musculoskeletal challenges in osteoporosis. *Aging (Milano)* 1998; 10: 249–62.
6. Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 1998; 8: 261–7.
7. Sinaki M. Musculoskeletal rehabilitation in patients with osteoporosis – rehabilitation program – exercise (ROPE). *J Miner Stoffwechs* 2010; 17: 60–5.
8. Lyles KW, Gold DT, Shipp KM, et al. Association of osteoporotic vertebral compression fractures with impaired functional status. *Am J Med* 1993; 94: 595–601.
9. Truumees E. Medical consequences of osteoporotic vertebral compression fractures. *Inst Course Lect* 2003; 52: 551–8.
10. Sinaki M, Wollan PC, Scott RW, et al. Can strong back extensors prevent vertebral fractures in women with osteoporosis? *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 951–6.
11. Sinaki M, Itoi E, Wahner HW, et al. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone* 2002; 30: 836–41.
12. Sinaki M, Mikkelsen BA. Postmenopausal spinal osteoporosis: flexion versus extension exercises. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65: 593–6.
13. Sinaki M, Pfeifer M, Preisinger E, et al. The role of exercise in the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 138–44.
14. Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P, et al. Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1208–14.
15. Kaplan RS, Sinaki M, Hameister MD. Effect of back supports on back strength in patients with osteoporosis: a pilot study. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 235–41.
16. Sinaki M, Lynn SG. Reducing the risk of falls through proprioceptive dynamic posture training in osteoporotic women with kyphotic posturing: a randomized pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81: 241–6.
17. Sinaki M, Brey RH, Hughes CA, et al. Significant reduction in risk of falls and back pain in osteoporotic-kyphotic women through a Spinal Proprioceptive Extension Exercise Dynamic (SPEED) program. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 849–55.
18. Pfeifer M, Hinz C, Minne HW. Medizinische Trainingstherapie unter besonderer Berücksichtigung der osteoporotischen Wirbelsäule. *Orthopäde* 2010; 39: 380–6.
19. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Effects of a new spinal orthosis on posture, trunk strength and quality of life in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2004; 83: 177–86.
20. Pfeifer M, Kohlwey L, Begerow B, et al. Effects of two newly developed spinal orthoses on trunk muscle strength, posture, and quality-of-life in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2011; 90: 805–15.
21. Vogt L, Hildebrandt HD, Brettmann K, et al. Klinische mehrdimensionale Evaluation einer multifunktionalen Osteoporose-orthese. *Phys Med Rehab Kuror* 2005; 15: 309–16.
22. Fink M, Kalpakcioglu B, Karst M, et al. Efficacy of a flexible orthotic device in patients with osteoporosis on pain and activity of daily living. *J Rehabil Med* 2007; 39: 77–80.
23. Hübscher M, Schmidt K, Fink M, et al. Prospektive Evaluation funktions- und lebensqualitätsbezogener Effekte einer Wirbelsäulenorthese bei Frauen mit Osteoporose. *Z Orthop Unfall* 2010; 148: 443–7.

■ Relevanz für die Praxis

Da osteoporosebedingte Wirbelfrakturen häufig zu Schmerzen und funktionellen Einschränkungen führen, ist neben der medikamentösen Osteoporosetherapie eine umfangreiche muskuloskelettale Rehabilitation erforderlich. Diese beinhaltet eine adäquate Schmerztherapie und ein gezieltes Übungsprogramm zur Haltungsschulung und Muskelkräftigung. Unterstützend kann eine Orthesenversorgung erfolgen. Herkömmliche Orthesen werden von Osteoporosepatienten mit multiplen Wirbelkörperfrakturen meist schlecht toleriert und führen bekanntlich zu einer fortschreitenden Rumpfmuskulaturatrophie. Neuere, vorwiegend über Propriozeption wirkende Orthesen bewirken eine aktive Aufrichtung der Wirbelsäule. Orthesen mit einem Gurtsystem können problemlos an- und abgelegt werden und sind auch für eine stundenweise Anwendung geeignet. Body-Orthesen werden aus praktischen Gründen den ganzen Tag getragen. Durch Studien konnten eine Reduktion des Kyphosewinkels, eine Verbesserung der Standsicherheit, eine Kraftzunahme der Rumpfmuskulatur sowie eine Schmerzreduktion und eine Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden.

Fachkurzinformation zu Seite 145:

Bezeichnung des Arzneimittels: Ibandronsäure Sandoz 3 mg/3 ml – Injektionslösung. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Fertigspritze mit 3 ml Lösung enthält 3 mg Ibandronsäure (entsprechend 3,375 mg Ibandronsäure, Mononatriumsalz, Monohydrat). Die Konzentration an Ibandronsäure in der Injektionslösung beträgt 1 mg pro ml. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate. ATC-Code: M05BA06. **Anwendungsgebiete:** Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko. Eine Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen wurde gezeigt, eine Wirksamkeit hinsichtlich Oberschenkelhalsfrakturen ist nicht ermittelt worden. **Gegenanzeigen:** Hypokalzämie, Überempfindlichkeit gegen Ibandronsäure oder einen der sonstigen Bestandteile. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Citronensäure-Monohydrat, Natriumchlorid, Natriumhydroxid zur pH-Wert-Einstellung, Salzsäure zur pH-Wert-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten, sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Stand der Information: März 2012

Möglichkeiten der direkten Zementinjektionstechnik bei Wirbelkörperfrakturen – Drei Fallbeschreibungen der Radiofrequenz-Kyphoplastie (RFK) mit ultrahochviskösem Knochenzement

M. Jonas¹, B. Weidle¹, P. A. Weidle²

Kurzfassung: Konventionelle Kyphoplastie mittels Ballon oder Stent ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung schmerzhafter, konservativ-medikamentös therapieresistenter, osteoporotischer und neoplastischer Wirbelkörperfrakturen. Wir berichten über drei Patienten, die mittels der innovativen Radiofrequenz-Kyphoplastie mit ultrahochviskösem Zement therapiert wurden. Dieses Verfahren ermöglicht eine effektive und sichere Schmerztherapie bei Wirbelkörperfrakturen unter gleichzeitiger Schonung der intakten trabekulären Knochensubstanz.

Schlüsselwörter: vertebrale Augmentation, Radiofrequenz-Kyphoplastie, Wirbelkörperfrakturen, Knochenzement, Aufrichtung

Abstract: Possibility of a Targeted Vertebral Injection of Bone Cement. Three Cases of Radiofrequency-Targeted Vertebral Augmentation (RF-TVA) with Ultra-High Viscosity Bone Cement. Conventional kyphoplasty using a balloon or a stent is an established treatment method for osteoporotic and neoplastic vertebral compression fractures that are painful and resist-

ant to conservative medical treatment. We report of three patients treated with radiofrequency-targeted vertebral augmentation (RF-TVA) with ultra-high viscosity cement, which is an innovative method for efficient and safe treatment of painful vertebral compression fractures while conserving non-compromised cancellous bone. **J Miner Stoffwechs** 2012; 19 (3): 124–30.

Key words: vertebral augmentation, radiofrequency-kyphoplasty, vertebral compression fracture, bone cement, height restoration

■ Einleitung

Mittlerweile liegen zur Behandlung von osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen wie auch von traumatischen oder tumorbedingten Frakturen der Typen A1.1, A1.2, A1.3 und A3.1 gemäß der Klassifikation nach Magerl [1] eine Anzahl überzeugender Veröffentlichungen vor, die eindrucksvolle Resultate beinhalten und dazu beitragen können, einen gewissen Konsens hinsichtlich der Vorgehensweisen bei diesen Patienten festzulegen [2–6].

Entsprechend den DVO-Leitlinien (2009) sollten die operativen Augmentationsverfahren dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein dokumentierter konservativer Therapieversuch zu keinem ausreichenden Resultat geführt hat.

Der Einsatz von Polymethylmethacrylat (PMMA) zur Stabilisierung und ggf. Wiederaufrichtung bzw. anatomischen Korrektur eines gebrochenen Wirbelkörpers ist der dabei am längsten und am häufigsten verwendete Knochenzement an der Wirbelsäule. Bereits Ende der 1960er-Jahre wurde dies in der Literatur beschrieben [7, 8]. Mit der Vertebroplastie (VP) wurde 1984 erstmals ein Bericht über ein minimal-invasives Verfahren zur Behandlung frakturgefährdeter Hämangiome der Wirbelsäule durch Galibert und Deramond mit dem Ziel der sofortigen Schmerzbefreiung und Sicherung der Stabilität veröffentlicht [9]. Als Weiterentwicklung, um die Extravasatrate der VP zu reduzieren, galt die 1998 erstmals durchgeführte

Ballon-Kyphoplastie (BKP; Fa. Medtronic). Ein Nebeneffekt des Verfahrens war die Möglichkeit der partiellen Reposition des Wirbelkörpers durch den Ballon [10]. Andererseits zeigten sich auch bei diesem Verfahren – wenn auch in geringerem Ausmaß als bei der Vertebroplastie – immer wieder Zementextravasationen. Außerdem ergaben sich Fragen hinsichtlich möglicher Frakturen in den angrenzenden Wirbelkörpern [12–14].

Im Jahre 2007 wurde die Radiofrequenz-Kyphoplastie (RFK, radiofrequency-targeted vertebral augmentation [RF-TVA], Fa. Dfine) entwickelt, für deren Einsatz ein sehr hochvisköser Zement verwendet wird [15]. Die Radiofrequenz-Kyphoplastie gestattet eine Aufrichtung gesinkter Wirbelkörper durch eine direkte Zementinjektion, wobei das Füllmaterial gezielt und ohne Zerstörung der Trabekelstrukturen eingebracht wird und sich dabei mit der erhalten gebliebenen Spongiosa verbindet.

Die bei vergleichbarer, teilweise etwas verbesserter Wirksamkeit, aber hinsichtlich Zementextravasation der Ballon-Kyphoplastie deutlich überlegene Sicherheit der Radiofrequenz-Kyphoplastie wurde inzwischen in experimentellen und klinischen Studien nachgewiesen [16–19].

Hierbei ist jedoch zu beachten, dass derartige Studien an sorgfältig ausgewählten Patientenkollektiven mit sehr strikten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt werden (müssen), um allgemein verwertbare und repräsentative, statistisch abgesicherte Resultate demonstrieren zu können. Die Problematik häufiger individueller Einzelfälle mit einer großen Varianz externer und interner Einflussgrößen muss hierbei unberücksichtigt bleiben.

Insofern lag unser Interesse darin, Patienten mit dem neuen Augmentationssystem zu versorgen, die infolge ihrer besonderen Anamnese oder ihrer Aufnahmebefunde kaum oder

Eingelangt am 3. April 2012; angenommen nach Revision am 15. Juli 2012

Aus der ¹Orthopädie und Unfallchirurgie, St. Josef Krankenhaus GmbH Moers, und der ²Orthopädischen Universitätsklinik, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, St. Josef-Hospital Bochum, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Michael Jonas, Orthopädie und Unfallchirurgie, St. Josef Krankenhaus GmbH Moers, D-47441 Moers, Asberger Straße 4; E-Mail: uc.jonas@st-joseph-moers.de

überhaupt nicht den Protokollen prospektiver klinischer Studien entsprechen würden.

Wir beabsichtigen, durch die deskriptive Vorstellung von 3 individuellen Kasuistiken die bisher im Rahmen kontrollierter Studien dokumentierten Fälle zu ergänzen, um so Hinweise zu geben, wie das System der RFK effizient erweitert werden könnte.

Wir berichten über die Anwendung des neuen substanzschonenden Verfahrens bei ausgeprägter Osteoporose mit hochakuter klinischer Symptomatik unter Bedingung von Notaufnahmen. Außerdem wird als Herausforderung die Versorgung eines Patienten mit sagittalem Spaltbruch dargestellt, wobei der ultrahochvisköse Zement ohne vorausgegangene Komprimierung der Spongiosa eingebracht wurde.

■ Anatomische Korrektur des LWK I nach osteoporotischer Sinterungsfraktur

Im folgenden Fallbeispiel geht es um eine 82-jährige Patientin, die vom Rettungsdienst mit immobilisierenden Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule in unsere zentrale Notaufnahme eingeliefert wurde. Bei der Einlieferung gab die Patientin an, seit ca. 3 Wochen unter starken Schmerzen zu leiden. Sie sei mit ihrem Ehemann spazieren gewesen und habe bei einer abstoppenden Bewegung plötzlich einschießende Schmerzen im Rücken verspürt. Diese Schmerzen seien zunächst erträglich gewesen, hätten aber in den letzten Tagen massiv zugenommen und wären nun so stark, dass sie noch nicht einmal mehr zum Toilettengang aufstehen könne. In der Anamnese war neben einer arteriellen Hypertonie noch der Zustand nach kurativ therapiertem Mammakarzinom einseitig sowie Kolonkarzinom erueierbar.

Bei der körperlichen Untersuchung zeigte sich eine stark schmerzgeplagte Patientin in altersgerechtem Allgemeinzustand und adipösem Ernährungszustand bei einem Body-Mass-Index (BMI) von 33. Die Untersuchung war schmerzbedingt nur eingeschränkt durchführbar. Die Patientin gab einen ausgeprägten Bewegungs-, axialen Stauchungs- sowie Klopfschmerz im Bereich des thorakolumbalen Übergangs an. Eine Ausstrahlung sowie periphere neurologische Symptome waren nicht vorhanden. Die Patientin gab eine Schmerzintensität von 8 auf der Visuellen Analogskala (VAS) an.

Nach der standardisierten Aufnahme wurde eine konventionelle Röntgenaufnahme angefertigt, die eine Sinterungsfraktur des 1. Lendenwirbelkörpers darstellte (Abb. 1).

Durch die analgetische Therapie mit einem niedropotenten Opioidanalgetikum und einem Nicht-Opioidanalgetikum (Stufenschema WHO) erfuhr die Patientin lediglich eine diskrete Beschwerderegradienz (VAS 5–6). Eine durchgeführte kernspintomographische Untersuchung bestätigte den Verdacht auf eine „frische“ LWK-I-Deckplattenimpressionsfraktur Typ A1.1 mit deutlicher Kyphose (Abb. 2).

Nach ausführlicher Aufklärung über die verschiedenen Therapiemöglichkeiten bat die Patientin um eine endgültige, sofortige operative Lösung und wir stellten die Indikation zur Radiofrequenz-Kyphoplastie (DFine Europe GmbH) des 1. Lendenwirbelkörpers. Diese erfolgte in störungsfreier Intubationsnarkose und Bauchlage. Es wurde beidseitig ein transpedikulärer Zugang gewählt. Nach Insondieren des gesinterten Wirbelkörpers mit der Jamshidi-Nadel und Passieren der Wirbelkörper-Hinterkante wurde die Nadel etwas stärker konvergierend eingebracht. Anschließend wurde die Innennadel entfernt und es erfolgte die Präparation der spongiösen Sinterungszone mittels flexiblem MidLine Osteotom (DFine Europe GmbH).



Abbildung 1: Deutlich sichtbare Sinterungsfraktur des LWK I im lateralen Strahlengang

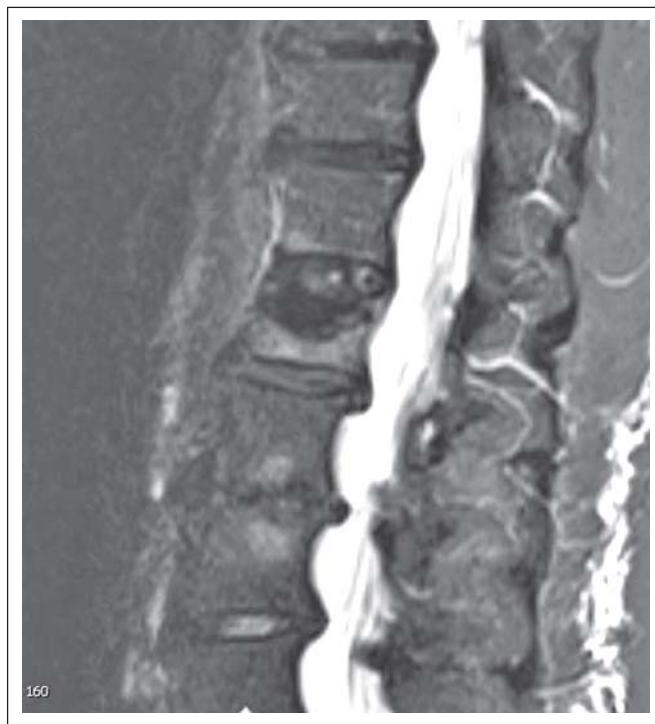


Abbildung 2: Kernspintomographische Untersuchung der Deckplattenimpressionsfraktur an LWK I

Die Impaktionen wurden durch fächerförmige, intravertebrale Osteotomien unter Überschreitung der Mittellinie geöffnet und damit ein Teil der verlorenen Wirbelkörperhöhe zurückgewonnen. Anschließend wurde der hochvisköse, per Radiofrequenz aktivierte Zement durch die Schraubkanüle in den Osteotomie-Spalt eingebracht. Bei kontinuierlicher und instrumentell gesteuerter Befüllung mit 1,3 ml/min ergab sich eine gute Zementfüllung und Verzahnung mit der vitalen Spongiosa. Gleichzeitig erfolgte stempelartig eine weitere Aufrichtung des Wirbelkörpers. Pro Seite wurden 3 ml PMMA-Zement insuffliert. Es zeigte sich eine sehr zufriedenstellende Wiederaufrichtung des gesinterten Wirbelkörpers (Abb. 3).

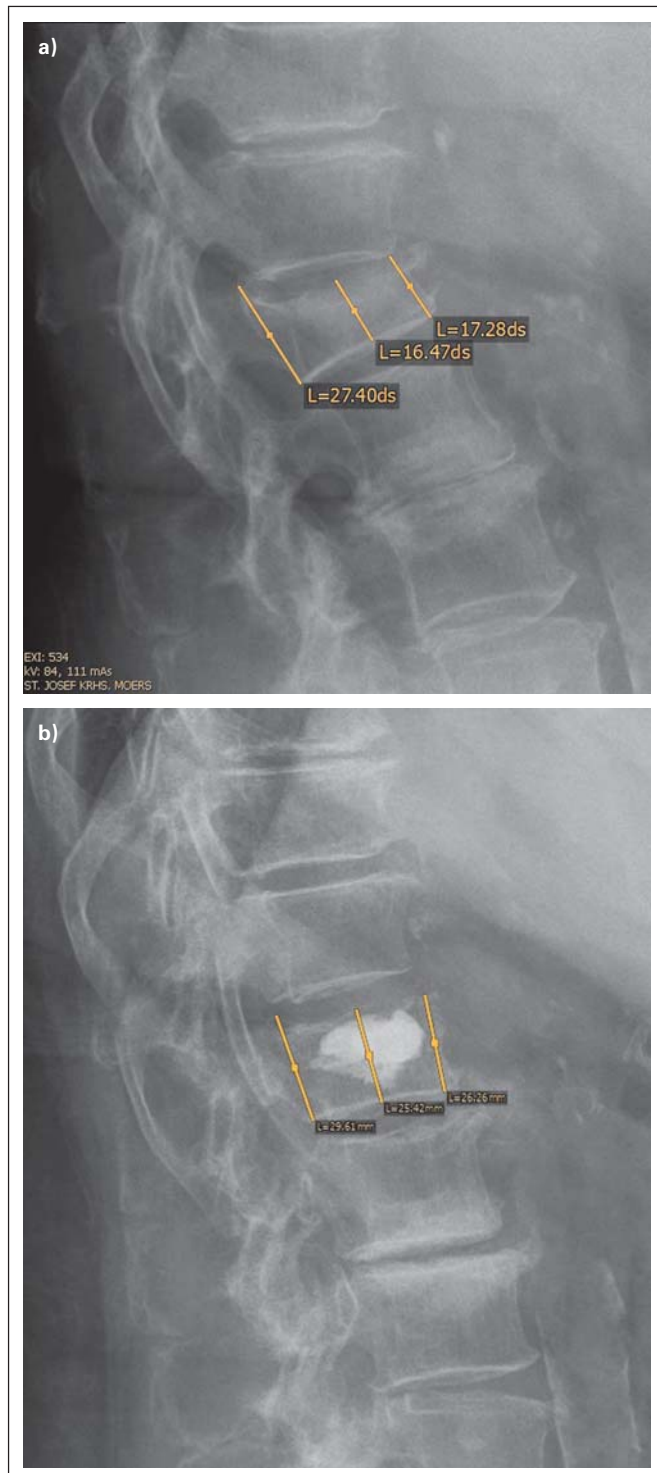


Abbildung 3: Deutlich messbare Korrektur des gesinterten Wirbelkörperprofils an LWK I (a) prä-OP und (b) post-OP im seitlichen Röntgen ohne Zementextrusion

Postoperativ wurde die Patientin nach erfolgter konventioneller Röntgenkontrolle am Operationstag frühmobilisiert und gab am Morgen des 1. postoperativen Tages eine völlige Beschwerdefreiheit an, sodass die analgetische Therapie abgesetzt werden konnte. Die Patientin wurde am 2. postoperativen Tag bei weiterhin bestehender Beschwerdefreiheit in die ambulante Weiterbehandlung entlassen.

Die histopathologische Untersuchung der intraoperativ entnommenen Probeentnahme (PE) ergab eine osteoporotisch bedingte Sinterungsfraktur und schloss eine Metastase aus.

■ Charakteristisch insufflierte Zementmenge bei ausgeprägter Osteoporose und Impressionsfraktur des LWK I

Im folgenden Fall geht es um eine 87-jährige Patientin, die vom Rettungsdienst mit immobilisierenden Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule in unsere zentrale Notaufnahme eingeliefert wurde. Die Patientin berichtete, dass sie seit 4 Wochen ohne erinnerbares Trauma unter starken Schmerzen im Rücken ohne Ausstrahlung leide, nachdem sie etwas aus einem Hängeschrack in ca. 1,80 m Höhe geholt habe. Bei der körperlichen Untersuchung beklagte die Patientin eine ausgeprägte Klopf-schmerzhaftigkeit über dem thorakolumbalen Übergang, axialen Stauchungsschmerz sowie stärkste Schmerzen bei Rotationsbewegungen, Ante- und Retroflexion. Nebenbefundlich war lediglich eine arterielle Hypertonie bekannt. Eine osteoporotische Diagnostik wurde bei der Patientin bis zu diesem Zeitpunkt nicht durchgeführt.

Nach der standardisierten Notfalldiagnostik inklusive laborchemischer Kontrolle sowie konventioneller Röntgendiagnostik wurde der Verdacht auf eine Impressionsfraktur des LWK I gestellt (Abb. 4). Die Patientin wurde zur weiterführenden Diagnostik und analgetischen Therapie auf die Normalstation



Abbildung 4: Verdacht auf LWK I nach konventioneller Röntgendiagnostik

aufgenommen. In der kernspintomographischen Diagnostik bestätigte sich der Verdacht auf eine Deckplattenimpressionsfraktur Typ A1.1 (Abb. 5).

Nach ausführlicher Aufklärung der Patientin über die verschiedenen Therapiemöglichkeiten wünschte die Patientin eine zeitnahe operative Therapie, sodass wir aufgrund der erhobenen Befunde und der ausgeprägten Beschwerdesymptomatik die Indikation zur Radiofrequenz-Kyphoplastie (DFine Europe GmbH) des LWK I stellten.

Der Eingriff wurde am Folgetag in Intubationsnarkose und Bauchlage durchgeführt. Nach Höhenlokalisierung unter Bildwandlerkontrolle mit Anzeichnung wurde ein rechtsseitig monopedikulärer Zugang auf ca. 13:00–14:00 Uhr gewählt. Nach Ausbildung einer kleinen Höhle mit dem MidLine Osteotom (DFine Europe GmbH) durch Drehen der flexiblen Kanülenspitze wurden unter engmaschiger Bildwandlerkontrolle 8 ml Zement (ER² Bone Cement, DFine) mittels Fernbedienung in sicherem Abstand von der Strahlenquelle insuffliert. Neben der Aufrichtung zeigte sich eine ausgeprägte Zementverteilung über die Mittellinie hinaus.

Postoperativ konnte die Patientin am Operationstag nach Abklingen der Narkose frühmobilisiert werden. Geringe Schmerzen im Bereich des Zugangs, die die Patientin als Wundschmerz beschrieb, wurden wahrgenommen. In der postoperativ angefertigten, konventionellen Röntgenkontrolle zeigte sich eine Aufrichtung der Deckplatte (Abb. 6).

Eine intraoperativ gewonnene Probe zur histopathologischen Untersuchung ergab den Nachweis einer ausgeprägten Osteoporose, die durch die laborchemischen Ergebnisse bestätigt wurde. Im Rahmen der postoperativen Nachbehandlung wurde eine medikamentöse Anti-Osteoporosetherapie begonnen, die vom weiterbehandelnden, niedergelassenen Kollegen fortgeführt wurde.



Abbildung 5: Kernspintomographische Darstellung (STIR) mit gesicherter Deckplattenimpressionsfraktur Typ A1.1

■ Kneifzangenfraktur: Die Versorgung eines sagittalen Spaltbruchs mit ultrahochviskösem Zement

Im folgenden Fallbeispiel geht es um einen 79-jährigen Patienten, der sich in unserer Klinik mit 6-wöchigem LWS-Syndrom ohne erinnerliches Trauma vorstellte. Der Schmerz habe in den letzten Wochen zu einer nahezu vollständigen Bettlägerigkeit geführt. Bei der Untersuchung beklagte der Patient Ruhe- sowie Bewegungsschmerzen, eine ausgeprägte Klopfschmerzhaftigkeit und axialen Stauchungsschmerz. Eine Schmerzaus-

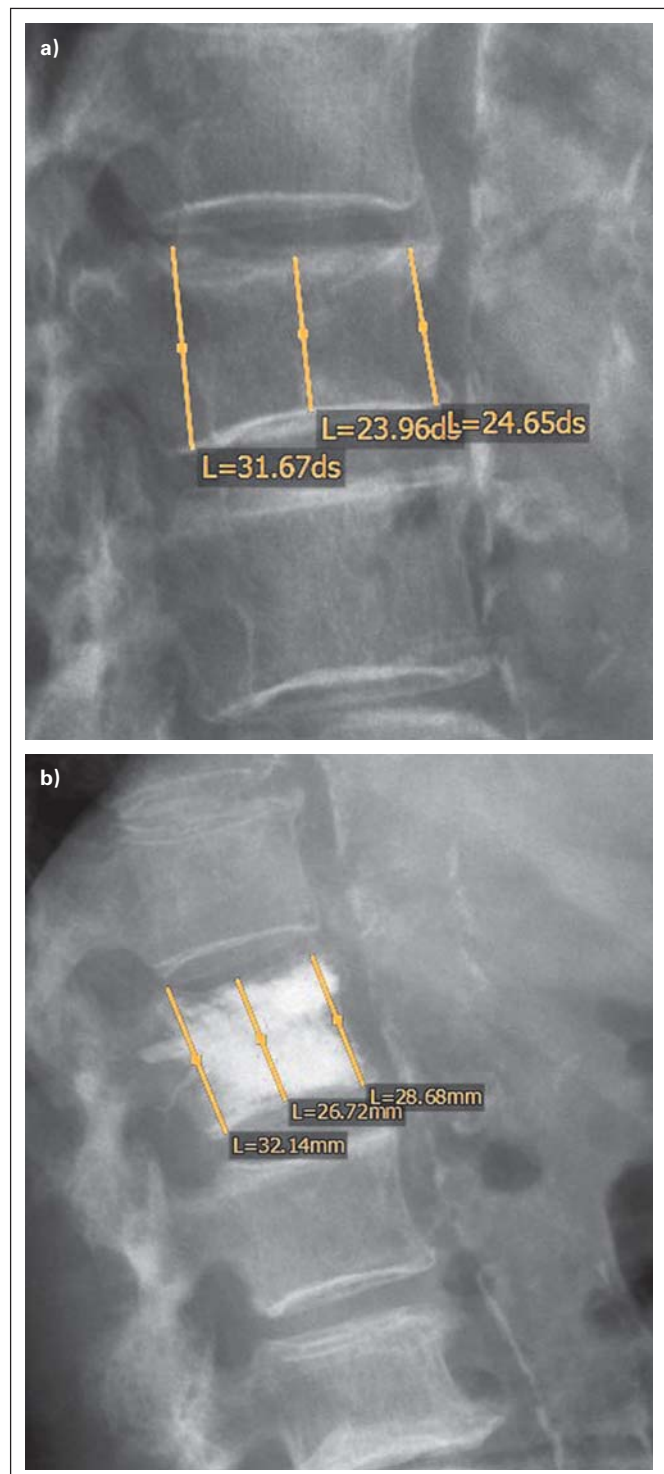


Abbildung 6: Im seitlichen Röntgen zeigt sich eine deutliche anatomische Korrektur der Deckplatte des LWK I im Vergleich von (a) prä-OP und (b) post-OP mit gleichmäßiger Zementverteilung ohne fassbaren Zementaustritt

strahlung sowie periphere neurologische Symptome wurden verneint. Der Patient gab eine Schmerzintensität von 8 auf der ihm schon vorher bekannten visuellen Schmerzanalogskala

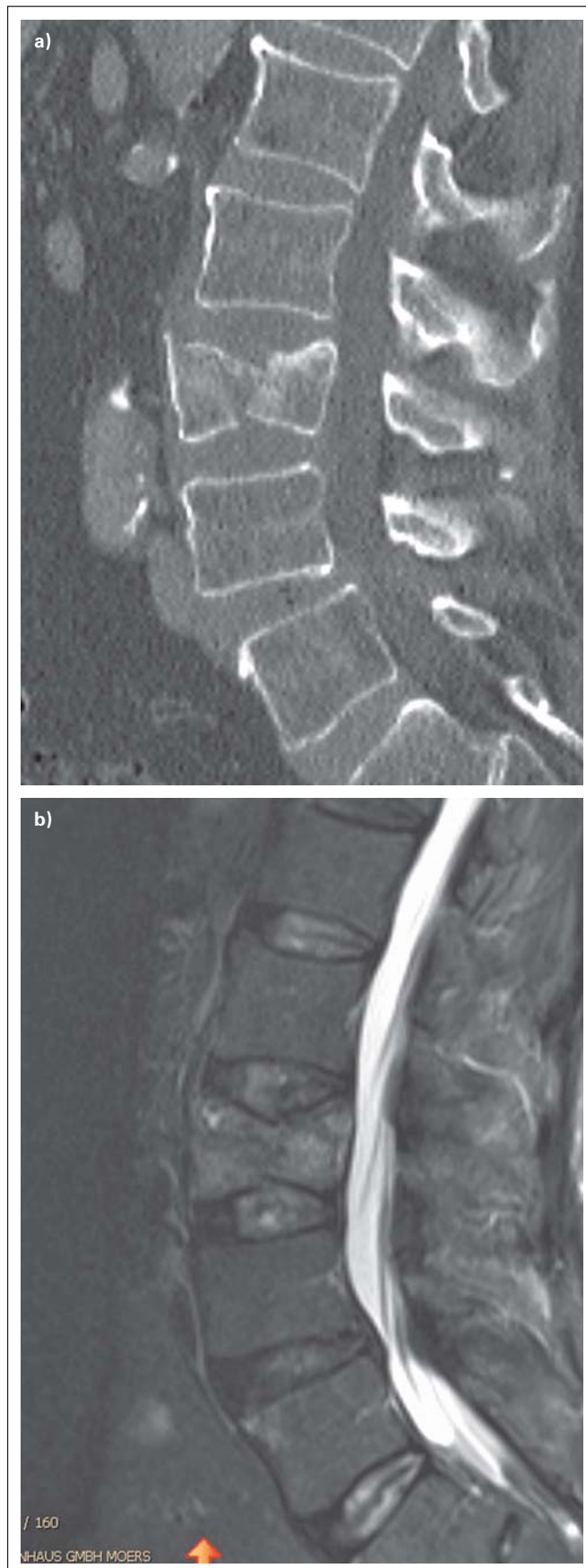


Abbildung 7: Präoperatives (a) CT und (b) MRT zeigen einen sagittalen Spaltbruch Typ A 2.1 von kranial zu kaudal an LWK III

(VAS 0–10) an. Die konventionellen Röntgenaufnahmen zeigten einen LWK-III-sagittalen Spaltbruch Typ A 2.1. Eine CT und eine kernspintomographische Untersuchung der Lendenwirbelsäule schlossen Anschlussfrakturen aus und bestätigten die oben aufgeführte Diagnose sowie die Instabilität der Fraktur bei Hinterkantenbeteiligung (Abb. 7).

Nebenbefundlich bestanden bei diesem Patienten der Zustand nach Mammakarzinom einseitig pT2, pN0 mit Ablatio- und Chemotherapie 2009/2010, Zustand nach Prostatakarzinom mit radikaler Prostatektomie 2003 sowie eine bekannte und medikamentös therapierte Osteoporose.

Die Operation erfolgte in Intubationsnarkose und Bauchlage. Wir haben uns für einen transpedikulären Zugang entschieden. Nach Eröffnen des Markraums und Schaffung einer Spongiosahöhle mittels flexiblem Osteotom (DFine Europe GmbH) wurden jeweils ca. 4 ml des ultrahochviskösen ER² Bone Cement (DFine Europe GmbH) pro Zugangsseite gezielt und kontrolliert insuffliert. In der intraoperativen, konventionellen Röntgenkontrolle zeigte sich eine adäquate Wirbelkörperaufrichtung ohne fassbare Zementaustritte (Abb. 8).

Anschließend erfolgte eine dorsale Stabilisierung mittels perkutaner, minimal-invasiver Spondylodese von LWK II auf LWK IV. Eine intraoperativ beidseitig entnommene PE ergab einen negativen Malignitätsnachweis bei ausgeprägter Osteoporose. Der Patient gab am 1. postoperativen Tag eine Schmerz-

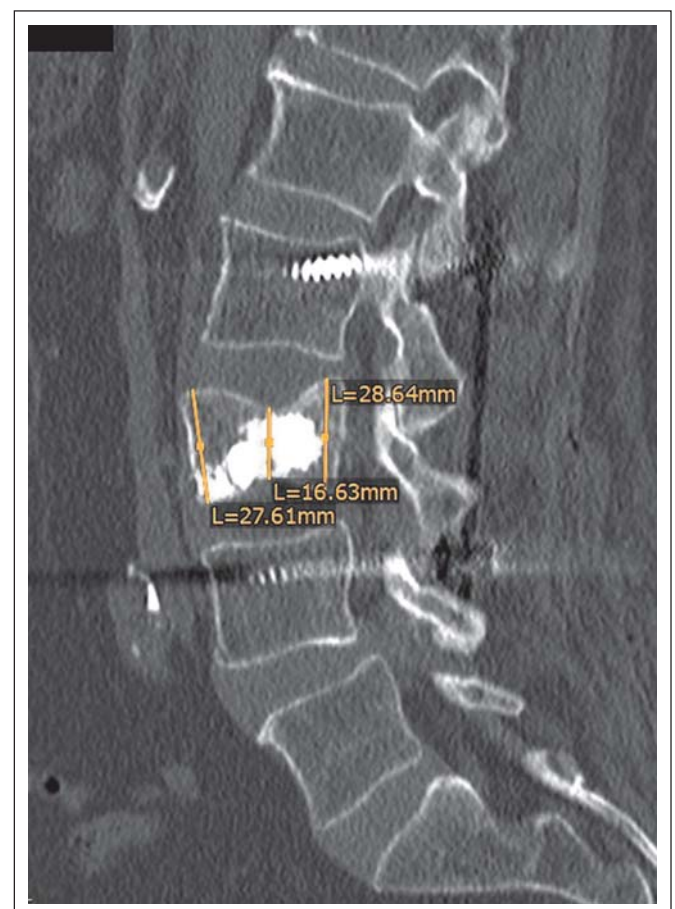


Abbildung 8: Postoperatives Röntgen zeigt eine Abdichtung des Bruchspaltes und teilweise anatomische Rekonstruktion des Wirbelkörpers bei gleichmäßiger Zementverteilung des RF-kyphoplastierten LWK III ohne Extravasate

intensität von VAS 2–3 an. Bei sofortiger Belastungsstabilität wurde er ab dem 1. postoperativen Tag frühmobilisiert und am 8. postoperativen Tag in nahezu beschwerdefreiem Zustand (VAS 1) in die ambulante Weiterbehandlung entlassen. Der späte Entlassungszeitpunkt gründete auf einer fachkonsiliarisch-urologischen Intervention, die bereits vor der stationären Aufnahme geplant war. Bei der Kontrolluntersuchung am Ende der 6. postoperativen Woche gab der Patient keinerlei Beschwerden bei weiterhin bestehender Vollmobilisierung an. Schmerzmittel wurden nicht mehr benötigt.

Bei der klinischen Untersuchung zeigten sich reizfreie Narbenverhältnisse, kein axialer Stauchungs- oder Klopfschmerz bei VAS 0. Der Finger-Boden-Abstand war bei 15 cm beschwerdefrei; Durchblutung, Motorik und Sensibilität waren ohne pathologischen Befund.

■ Ergebnisse

In allen beschriebenen Fällen gaben die Patienten eine deutliche Verbesserung in Bezug auf die Schmerzsymptomatik und auf die Funktionsfähigkeit an und konnten daher frühzeitig mobilisiert werden. Die bis dahin erfolgte analgetische Therapie wurde abgesetzt. Bei mittels PE gesicherter Osteoporose wurde eine medikamentöse Anti-Osteoporosetherapie eingeleitet, welche vom weiterbehandelnden, niedergelassenen Kollegen fortgeführt wird. Die intraoperativ gewonnenen Proben zur histopathologischen Untersuchung schlossen Malignitätsnachweise aus.

Klinisch und röntgenologisch traten keine fassbaren Zementaustritte auf. Darüber hinaus zeigte sich postoperativ in allen 3 Fällen unter konventioneller Röntgenkontrolle eine zufriedenstellende und adäquate Wirbelkörperaufrichtung bzw. anatomische Korrektur des Wirbels bei guter Zementverteilung auch über die Mittellinie hinaus.

■ Diskussion

Die dokumentierten Fälle bestätigen primär unsere eigenen klinischen Erfahrungen in Bezug auf die Radiofrequenz-Kyphoplastie. Darüber hinaus stützen die Resultate die bisher publizierten, repräsentativen Ergebnisse dieser direkten Zementinjektionstechnik [2, 3, 15, 17].

Dabei sind wir uns durchaus der teilweise widersprüchlichen Resultate einiger Studien, bei denen die operativen Augmentationsverfahren mit konservativen Behandlungsregimes verglichen wurden, bewusst. Allerdings hat auch Alvarez Galovich [20] darauf hingewiesen, dass die positiven Ergebnisse zugunsten der Augmentationsverfahren durchaus nachvollziehbar seien, besonders wenn es sich um frische Frakturen handelt.

Richtig erscheint auch sein Hinweis, dass sich die meisten klinischen Studien generell auf die allgemeine Bezeichnung osteoporotische vertebrale Frakturen beziehen würden, obwohl für diese Indikation 10 unterschiedliche Klassifikationen bestehen würden, die aber bisher keine Berücksichtigung in den Studien gefunden hätten.

Lange Zeit vermutete man die Hitzeentwicklung aufgrund von Abbindungsreaktionen des PMMA-Zementes als eine der Hauptursachen für die deutliche Schmerzreduktion. Diese These gilt heute als überholt und das wird aufgrund der geringen Abbindungswärme von max. 42 °C des hier verwendeten ER² Bone Cement (DFine Europe GmbH) nochmals bestätigt. Auch bzgl. der in der Vergangenheit geführten Diskussionen um den Einfluss der Füllmenge auf die Schmerzreduktion liegen unsere Werte mit 6–8 ml pro Wirbelkörper im Rahmen publizierter Ergebniswerte [21].

Der geschilderte Fall im Kontext der Versorgung eines sagittalen Spaltbruchs mittels einer direkten Zementinjektionstechnik muss als weitgehend außergewöhnlich angesehen werden. Der Wirbelkörper des betroffenen Wirbels erschien regelrecht gespalten, sodass der Fall als mittels konventioneller Kyphoplastie-Techniken nicht behandelbar eingestuft worden war. Denn grundsätzlich musste unter den gegebenen Einschränkungen mit einer Zement-Extrusion bei Anwendung von niedrig-viskösem PMMA gerechnet werden. Zudem bestand die Gefahr des Auseinanderdrückens des Wirbelkörpers bei Anwendung von auf Ballondilatation angelegter Kyphoplastie-Techniken. Wegen des seltenen Zusammentreffens einer derartigen Multimorbidität kann dieser keiner Leitlinie gerecht werden und muss daher als Sonderfall betrachtet werden. Auf der Basis bisher vorliegender Daten aus klinischen Studien [15, 17] bot die Radiofrequenz-Kyphoplastie dagegen eine Chance, den Wirbelkörper gezielt stabilisieren und auffüllen zu können, ohne dass es zu einer klinisch relevanten Zement-Extrusion kam.

Diese Arbeit mit dem Bericht über 3 sehr individuelle Fälle kann und soll nicht dem Vergleich von unterschiedlichen Verfahren hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit dienen. Auf Basis vorliegender Daten aus der Literatur und unserer eigenen Erfahrungen haben wir uns zur Anwendung der RFK bei den vorgestellten Kasuistiken entschieden. Die Entscheidungen für die RFK beruhten auf der Überzeugung, dass der ultrahochvisköse Zement und die Bewahrung der noch bestehenden Strukturen im Wirbelkörper ein hohes Maß an Sicherheit bieten würden, um einen möglichst problemfreien klinischen Erfolg mit signifikanter Schmerzlinderung und Verbesserung der zuvor stark eingeschränkten Funktionstüchtigkeit zu erzielen.

Inwiefern andere Verfahren und Instrumente bzw. Füllmaterialien des zurzeit bestehenden, umfangreichen Angebots für derartige operative Eingriffe zu vergleichbaren oder zu unterschiedlichen Resultaten geführt hätten, kann anhand dieser Fälle nicht entschieden werden.

Weitgehend unentschieden ist bisher die Frage nach der Dauer einer konservativen Vorbehandlung, ehe den Patienten nach ausführlicher Aufklärung über Prognose, Methode und Risiken die Operation zu empfehlen ist. Die DVO-Richtlinien empfehlen eine 3-wöchige Versuchszeit.

In Anbetracht der Tatsache, dass – wie bei unseren Fällen – eine oft nicht eindeutig abklärbare, symptomarme Anamnese bestehen kann und die Entscheidung von Ärzten oder unter dem Einfluss von „gut meinenden“ Verwandten/Freunden auch oft hinausgezögert wird, müssen häufig *Ad-hoc*-Entscheidungen getroffen werden. Es bleibt die Frage offen, ob mithilfe ent-

sprechender Studien geklärt werden könnte, wann welche Patienten mit der besten Aussicht auf eine hohe Wirksamkeit unter geringstem Risiko behandelt werden können. Hierbei sollte beachtet werden, dass die für eine konservative Behandlung benötigten Medikamente und Physiotherapien – besonders auch bei den älteren multimorbiden Patienten – ein nicht zu unterschätzendes Risiko darstellen können.

Die zunehmende Erfahrung der behandelnden Ärzte wird dazu beitragen können, individuell – auch im Einvernehmen mit den Erwartungen und den Wünschen Betroffener – zu entscheiden, welche Behandlungsmaßnahme ein Optimum an Wirkung und Sicherheit verspricht. Die Resultate bei den beschriebenen Fällen geben uns Anlass, von der Richtigkeit unserer Entscheidung zum Eingriff unter Anwendung des Radiofrequenz-Kyphoplastie-Systems überzeugt zu sein.

■ Relevanz für die Praxis

Die RFK steht trotz ihres Ansatzes eines direkten Zementinjektionsverfahrens konventionellen Kyphoplastie-Techniken in nichts nach und bereits publizierte Ergebnisse [16] konnten durch die eigene klinische Erfahrung bestätigt werden.

In der Praxis zeigt sich:

- Weitere Reduktion des Risikos für Zementaustritte durch einen sehr hochviskösen Zement
- Möglichkeit der Aufrichtung von Wirbelkörpern ohne zusätzliche intravertebrale Implantate
- Risikoreduktion für Komplikationen aufgrund von Hitzeentwicklung (wie bspw. thermische Schädigung des Myelons, Lungenembolien etc.)
- Verzahnung des Zements mit dem Knochen und mit möglichst kleinen Verdrängungseffekten vitaler Spongiosa
- Möglichkeit geringer Strahlenbelastung des Operators aufgrund der ferngesteuerten Zementapplikation
- Möglichkeit der partiellen Indikationserweiterung durch gezieltes und planbares Vorgehen bei der RFK bei sonst ggf. inoperablen Patienten

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das Verfahren der Radiofrequenz-Kyphoplastie eine aussichtsreiche Weiterentwicklung der konventionellen BKP zu sein scheint.

■ Interessenkonflikt

Dr. Michael Jonas: Vortragstätigkeiten für Medtronic/Kyphon und Dfine.

Dr. P. A. Weidle ist als Referent für die Firma Medtronic GmbH tätig.

Literatur

1. Magerl F, Aebi M, Gertzbein SD, et al. A comprehensive classification of thoracic and lumbar injuries. *Eur Spine J* 1994; 3: 184–201.
2. Bornemann R, Hanna M, Kabir K, et al. Continuing conservative care versus cross-over to radiofrequency kyphoplasty: a comparative effectiveness study on the treatment of vertebral body fractures. *Eur Spine J* 2012; 21: 930–6.
3. Gaitanis IN, Hadjipavlou AG, Katonis P, et al. Balloon kyphoplasty for treatment of pathological vertebral compressive fractures. *Euro Spine J* 2005; 14: 250–60.
4. Becker S. The technique of balloon kyphoplasty. In: Becker S, Ogon M (eds). *Balloon Kyphoplasty*. Springer-Verlag, Wien, 2008; 49–72.
5. Garfin SR, Buckley RA, Ledlie J. Balloon kyphoplasty for symptomatic vertebral body compression fractures results in rapid, significant, and sustained improvements in back pain, function, and quality of life for elderly patients. *Spine* 2006; 31: 2213–20.
6. Pflugmacher R, Bornemann R, Koch EMW, et al. Vergleichende Befunderhebungen der Ballon-Kyphoplastie bei Patienten mit Wirbelkörper-Frakturen infolge von Osteoporose, Metastasen und Myelomen. *Z Orthop Unfall* 2012; 150: 198–204.
7. Harrington KD, Sim FH, Enis JE, et al. Methylmethacrylate as an adjunct in internal fixation of pathological fractures. Experience with three hundred and seventy-five cases. *J Bone Joint Surg Am* 1976; 58: 1047–55.
8. Scoville WB, Palmer AH, Samra K, et al. The use of acrylic plastic for vertebral replacement or fixation in metastatic disease of the spine. Technical note. *J Neurosurg* 1967; 27: 274–9.
9. Galibert P. Note préliminaire sur le traitement des angiomes vertébraux par vertébroplastie acrylique percutanée. *Neurochirurgie* 1987; 33: 166–7.
10. Voggenreiter G, Brocker K, Rohrl B, et al. Results of balloon kyphoplasty in the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures. *Unfallchirurg* 2008; 111: 403–12.
11. 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.
12. Gillies M, Dabirrahmani D, Hogg M, et al. The impact of cement stiffness, bone-density and filling volume after cementoplasty on the risk of adjacent vertebral fractures. *J Bone Joint Surg* 2010; (92-B) 1: 209–13.
13. Polikeit A, Nolte L, Ferguson S. The effect of cement augmentation on the load transfer in an osteoporotic functional spinal unit: finite-element analysis. *Spine* 2003; 28: 991–6.
14. Villarraga ML, Bellezza AJ, Harrigan TP, et al. The biomechanical effects of kyphoplasty on treated and adjacent non-treated vertebral bodies. *J Spinal Disord Tech* 2005; 18: 84–91.
15. Elgeti FA, Marnitz T, Kroncke TJ, et al. Dfine Radiofrequenzkyphoplastie (RFK) – Kyphoplastie mit ultrahochviskosem Zement. *Rofo* 2010; 182: 803–5.
16. Oberkircher L, Krüger A, Blümel C, et al. Zementinterdigitation und Knochenzement-Interface unterschiedlicher Wirbelkörperaugmentationsverfahren. *Osteoporose Rheuma aktuell* 2011; 1: 12–4.
17. Pflugmacher R, Bornemann R, Kabir K, et al. Radiofrequenz-Kyphoplastie versus Ballonkyphoplastie in der Behandlung osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen. *Z Orthop Unfall* 2012; 150: 56–61.
18. Lechner R, Achatz G, Friemert B, et al. Biomechanische Evaluation einer Wirbelkörperkompressionsfraktur vor und nach Zementaugmentation. In: Kurth A (Hrsg). *Orthopädische Osteologie*. Uni-Med Science Verlag, Bremen, 2011; 73–84.
19. Drees P. Biomechanik und Verzahnung bei Wirbelkörperfrakturen: Wo stehen wir heute? Ein aktueller Literaturvergleich. *J Mineral Stoffwechs* 2011; 18: 118–20.
20. Alvarez Galovich L. Reviewer's comment concerning „Continuing conservative care versus cross-over to radiofrequency kyphoplasty: a comparative effectiveness study on the treatment of vertebral body fractures“. *Eur Spine J* 2012; 21: 937–8.
21. Reinhold SP. Kosteneffizienz der Kyphoplastie. *Shaker Verlag GmbH, Aachen*, 2008.

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 der Österreichischen Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel (ÖGKM)



Präsident: Univ.-Prof. Dr. Peter Pietschmann
Schriftführerin: Univ.-Prof. Dr. Katharina Kerschan-Schindl
Institut für Pathophysiologie, Univ.-Klinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation,
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, Tel.: 0140400-2308, Fax: 01/40400-5280
E-Mail: katharina.kerschan-schindl@meduniwien.ac.at, Homepage: www.oegkm.at

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Im Mai 2012 wurde der neue Vorstand der ÖGKM gewählt. Folgendes Team steht Ihnen nun zur Verfügung: Univ.-Prof. Dr. Peter Pietschmann (Präsident), Univ.-Prof. Dr. Katharina Kerschan-Schindl (Schriftführerin), Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch (Past President), Univ.-Prof. Dr. Hans-Peter Dimai (President Elect), Prim. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Preisinger (Schatzmeister); 5 Beisitzer: Univ.-Prof. Dr. Rudolf Gasser, Prim. Univ.-Prof. Dr. Klaus Klaushofer, Univ.-Doz. Dr. Astrid Fahrleitner-Pammer, Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig, OA Dr. Christian Muschitz; wissenschaftlicher Beirat: Prim. Dr. Peter Bernecker, Prim. Dr. Hans Concini, Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll, Univ.-Prof. Dr. Gerold Holzer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Ludwig Erlacher, Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Woloszczuk, OA Dr. Elisabeth Zwettler, Dr. Janina Patsch, Prim. Dr. Bernhard Svejda, Univ.-Doz. Dr. Peter Mikosch; Rechnungsprüfer: Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Pirich, Univ.-Doz. Dr. Stefan Kudlacek. Wir danken für das entgegengebrachte Vertrauen.

Wie gewohnt einige Neuigkeiten und wichtige Termine:

- Univ.-Prof. DDr. Meinrad Peterlik und Univ.-Prof. Dr. Georg Leb wurden zu Ehrenmitgliedern der ÖGKM ernannt.
- Prim. Dr. Bernecker wurde als Vertreter der Leitlinienkommission des DVO als 2. Österreichischer Repräsentant aufgenommen.
- Bei der heurigen Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin (ÖGIM), welche von 20.–22. September 2012 in der Grazer Stadthalle abgehalten wird, gestaltet die ÖGKM nicht nur eine Sitzung, sondern ist auch mit einem Präsentationsstand vertreten.
- Die „International Conference on Progress in Bone and Mineral Research“, die jährliche Herbsttagung der Österreichischen Gesellschaft für Knochen- und Mineralstoffwechsel und ein Symposium zum „Calcium Sensing Receptor“ finden von 29. November bis 1. Dezember 2012 im TechGate Vienna statt.
- Die ÖGKM gestaltet bei der „Osteologie 2013“ (6.–9. März 2013 in Weimar) die Sitzung „Renovaskuläre Knochen-erkrankung“ und eine Sitzung zum Thema „Forschung in Österreich“. Die Einreichfrist für Abstracts ist der 1. Oktober 2012.
- Bitte beachten Sie, dass das Osteoporoseforum in St. Wolfgang 2013 schon im April (25.–27. April 2013) stattfindet!

Herzlichen Dank an den bisherigen Vorstand für die ausgezeichnete Arbeit!

Liebe Grüße,
Katharina Kerschan-Schindl

<http://www.oegkm.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 denke, Sie haben die schöne Sommerjahreszeit ausreichend zur Erholung genießen können; nichtsdestoweniger hoffe ich, Sie haben auch Zeit gefunden, die internationalen Magnesium-Kongresse im Herbst in Ihren Stundenplan einzubinden, und sich zur Teilnahme eingebracht. Zur Erinnerung: Der Internationale Magnesium-Kongress in Mérida/Mexiko findet vom 16.–19. Oktober 2012 statt und der Rumänische Magnesium-Kongress mit internationaler Beteiligung wird in Sibiu/Rumänien vom 15.–17. November 2012 abgehalten.

Mit besten Wünschen und viel Erfolg,

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

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

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



20 Jahre Magnesiumforum Bad Radkersburg!

Das Magnesiumforum Bad Radkersburg hat Geburtstag. Wir freuen uns, dieses Jubiläum im November bei einer größeren Abendveranstaltung feiern zu können.

Rückblickend hat unser Forum mithilfe der Pharmaindustrie und der Firma Long Life eine wissenschaftliche Plattform aufgebaut, die die Magnesiumabläufe im Körper noch besser darstellt. In den ersten 10 Jahren war der Höhepunkt sicherlich die Konsensuskonferenz für Magnesium in Bad Tatzmannsdorf, welche zusammenfassend Rückschlüsse auf den Magnesiumhaushalt als Resultat brachte. Im weiteren Verlauf wurden vor allem die Tagesschwankungen von Magnesium dargestellt und publiziert, so auch der Magnesiumhaushalt der österreichischen Bevölkerung. Ich möchte allen Mitarbeitern für ihr Engagement danken und verbleibe

Mit kollegialen Grüßen aus der Südsteiermark!

Prim. Dr. B. Zirm

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

BEI PROGREDIENTER OSTEOPOROSE MIT HOHEM RISIKO FÜR WEITERE FRAKTUREN **DER ENTSCHEIDENDE SCHRITT UM KNOCHEN WIEDER AUFZUBAUEN¹**



**VERLASSEN SIE SICH AUF DIE OSTEOANABOLE
WIRKUNG VON FORSTEO® – SIE SENKEN DAMIT
DAS RISIKO FÜR NEUE FRAKTUREN UND ERHÖHEN
DIE LEBENSQUALITÄT IHRER PATIENTEN^{1,2}**

- FORSTEO® reduziert das Auftreten neuer vertebraler Frakturen um 65 %³
- FORSTEO® reduziert das Risiko für multiple vertebrale Frakturen um 77 %³
- FORSTEO® reduziert das Risiko neuer schwerer vertebraler Frakturen um 90 %³

REFERENZEN: 1 Jang Y, et al. J Bone Miner Res 2003; 18: 1932–41. 2 Fahrleitner-Pammer A, et al. Osteoporosis Int 2011; 22: 2709–19. 3 Neer RM, et al. N Engl J Med 2001; 344: 1434–41.

FORSTEO®
Teriparatid Injektion

Lilly

News-Screen Orthopädie

E. Pieler-Bruha

■ The Flow Patterns of Caudal Epidural in Upper Lumbar Spinal Pathology

Cleary M, et al. *Eur Spine J* 2011; 20: 804–7.

Abstract

Background: Epidural steroid injections are an important therapeutic modality employed by spinal surgeons in the treatment of patients with chronic low back pain with or without lumbar radiculopathy. The caudal epidural is a commonly used and well-established technique; however, little is known about the segmental level of pathology that may be addressed by this intervention. This prospective study of over 50 patients aimed to examine the spreading pattern of this technique using epidurography. The effect of variation in Trendelenburg tilt and the eradication of lumbar lordosis on the cephalic distribution of the injectate were investigated. **Methods:** 52 patients with low back pain and radiculopathy underwent caudal epidural. All had 20 ml volume injected, comprised of 5 ml contrast (Ultravist™ Schering) 2 ml Triamcinolone (Adcortyl™ Squibb) and 13 ml local anaesthetic (1 % lignocaine). Patients were randomised to either 0° or 30° of Trendelenburg tilt, as referenced from the lumbar spine. Patients were further randomised to presence or absence of lumbar lordosis, which was eradicated using a flexion device placed beneath the prone patient. A lateral image of each sacrum was obtained, to identify variations in sacral geometry particularly resistant to cephalic spread of injectate. The highest segment reached on fluoroscopy was recorded post injection. Fifty-two patients with a mean age of 50 years underwent caudal epidural. Thirty-one were in 0° head tilt, with 21 in 30° of head tilt. In each of these groups, 50 % had their lumbar lordosis flattened prior to caudal injection. **Results:** The median segmental level reached was L3, with a range from T9 to L5. Eradication of lumbar lordosis did not significantly alter cephalic spread of injectate. There was a trend for 30° tilt to extend the upper level reached by caudal injection ($p = 0.08$). There were no adverse events in this series. **Conclusion:** Caudal epidural is a reliable and relatively safe procedure for the treatment of low back pain. Pathology at L3/4 and L4/5 and L5/S1 can be approached by this technique. Although in selected cases thoracic and high lumbar levels can be reached, this is variable. If pathology at levels above L3 needs to be addressed, we propose a 30° head tilt may improve cephalic drug delivery. The caudal route is best reserved for pathology below L3.

Kommentar

Diese prospektive Studie untersuchte die epidurale Verteilung einer mit Kontrastmittel versetzten Injektionslösung bei einer Kaudalblockade. Es wurden 20 ml eines Gemisches aus 13 ml Xylocain, 5 ml Kontrastmittel und 2 ml Triamcinolon verwendet. Weiters wurden die Patienten in 2 Gruppen geteilt: 31 Patienten wurden in Horizontallagerung unter Aufhebung der

Lendenlordose infiltriert, 21 Patienten wurden in 30 Grad Trendelenburglagerung infiltriert, um zu prüfen, ob es bei Kopftieflagerung zu einem Erreichen höherer Segmente kommt. Durchschnittlich konnte mit diesem Volumen L3 erreicht werden, wobei in Einzelfällen auch höhere Segmente erreicht wurden. Das höchste Segment war TH9. Bei 3 Patienten wurde TH12 erreicht und bei je 8 Patienten L1 und L2. Bei 5 Patienten wurde nur L5 erreicht. Es kam zu keinem signifikanten Unterschied, ob eine Kopftieflagerung angewendet wurde oder nicht. Am häufigsten wurden Pathomorphologien unter L3 erreicht.

Relevanz für die Praxis

Bei einer Kaudalblockade mit 20 ml Injektionsgemisch wurden am besten Pathomorphologien bis L3 erreicht. In einzelnen Fällen wurden jedoch Segmente bis TH9 geflutet. Eine gleichzeitige Trendelenburglagerung brachte keinen signifikanten Unterschied. Aufgrund möglicher Ausschaltung höherer Segmente inklusive Zwerchfell sollte eine Kaudalblockade mit 20 ml nur unter stationärer Beobachtung mit vorhandener Intensivbetreuung stattfinden.

■ Obesity, Diabetes, and Preoperative Hyperglycemia as Predictors of Periprosthetic Joint Infection: A Single-Center Analysis of 7181 Primary Hip and Knee Replacement for Osteoarthritis

Jämsen E, et al. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94: e1011–9.

Abstract

Background: Diabetes and obesity are common in patients undergoing joint replacement. Studies analyzing the effects of diabetes and obesity on the occurrence of periprosthetic joint infection have yielded contradictory results, and the combined effects of these conditions are not known. **Methods:** The one-year incidence of periprosthetic joint infections was analyzed in a single-center series of 7181 primary hip and knee replacements (unilateral and simultaneous bilateral) performed between 2002 and 2008 to treat osteoarthritis. The data regarding periprosthetic joint infection (defined according to Centers for Disease Control and Prevention criteria) were collected from the hospital infection register and were based on prospective, active surveillance. Patients diagnosed with diabetes were identified from the registers of the Social Insurance Institution of Finland. The odds ratios (ORs) for infection and the accompanying 95 % confidence intervals (CIs) were calculated with use of binary logistic regression with adjustment for age, sex, American Society of Anesthesiologists risk score, arthroplasty site, body mass index, and diabetic status. **Results:** Fifty-two periprosthetic joint infections occurred during the first postoperative year (0.72 %; 95 % CI, 0.55 % to 0.95 %). The infection rate increased from 0.37 % (95 % CI, 0.15 % to 0.96 %) in patients with a normal body mass index to 4.66 % (95 % CI, 2.47 % to 8.62 %) in the

morbidly obese group (adjusted OR, 6.4; 95 % CI, 1.7 to 24.6). Diabetes more than doubled the periprosthetic joint infection risk independent of obesity (adjusted OR, 2.3; 95 % CI, 1.1 to 4.7). The infection rate was highest in morbidly obese patients with diabetes; this group contained fifty-one patients and periprosthetic infection developed in five (9.8 %; 95 % CI, 4.26 % to 20.98 %). In patients without a diagnosis of diabetes at the time of the surgery, there was a trend toward a higher infection rate in association with a preoperative glucose level of ≥ 6.9 mmol/L (124 mg/dL) compared with < 6.9 mmol/L. The infection rate was 1.15 % (95 % CI, 0.56 % to 2.35 %) in the former group compared with 0.28 % (95 % CI, 0.15 % to 0.53 %) in the latter, and the adjusted OR was 3.3 (95 % CI, 0.96 to 11.0). The type of diabetes medication was not associated with the infection rate. **Conclusions:** Diabetes and morbid obesity increased the risk of periprosthetic joint infection following primary hip and knee replacement. The benefits of joint replacement should be carefully weighed against the incidence of postoperative infection, especially in morbidly obese patients.

Kommentar

In dieser finnischen retrospektiven Beobachtungsstudie wurden 7181 primäre Hüft- und Kniegelenksendoprothesen nachuntersucht. Ziel der Studie war es, ein erhöhtes Vorkommen von Protheseninfektionen bei Diabetes und krankhafter Fettleibigkeit herauszufinden. Im ersten postoperativen Jahr kam es zu 52 Infekten. Das entspricht 0,72 % der Fälle. In der normalgewichtigen Gruppe betrug die Infektionsrate 0,37 %, in der krankhaft adipösen Gruppe 4,66 % (das 13-Fache). In der Diabetesgruppe gab es doppelt so viele Infektionen. In der Gruppe mit krankhafter Fettleibigkeit und Diabetes stieg die Infektionsrate sogar auf 9,8 % (das 26-Fache). Das Infektionsrisiko stieg jedoch auch bei präoperativ erhöhtem Blutzuckerspiegel (> 124) auf über das 3-Fache (1,15 %) auch ohne Diabetesdiagnose.

Relevanz für die Praxis

Bei krankhaft fettleibigen Patienten mit Diabetes stieg das postoperative Infektionsrisiko nach primärer Hüft- oder Kniegelenksendoprothese auf das 26-Fache an! Bei krankhafter Adipositas ohne Diabetes war das Infektionsrisiko um das 13-Fache erhöht. Bei krankhafter Adipositas alleine und bei Adipositas und Diabetes ist aufgrund der massiv erhöhten postoperativen Infektionsraten die Implantation einer Hüft- und Kniegelenksendoprothese nicht empfehlenswert. Eine vorherige Gewichtabnahme ist dringend angezeigt.

■ Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Pain, Pain Sensitivity, and Function in People with Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial

Vance CG, et al. *Phys Ther* 2012; 92: 898–910.

Abstract

Background: Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) is commonly used for the management of pain; however, its effects on several pain and function measures are

unclear. **Objective:** The purpose of this study was to determine the effects of high-frequency TENS (HF-TENS) and low-frequency TENS (LF-TENS) on several outcome measures (pain at rest, movement-evoked pain, and pain sensitivity) in people with knee osteoarthritis. **Methods:** The study was a double-blind, randomized clinical trial. The setting was a tertiary care center. Seventy-five participants with knee osteoarthritis (29 men and 46 women; 31–94 years of age) were assessed. Participants were randomly assigned to receive HF-TENS (100 Hz) ($n = 25$), LF-TENS (4 Hz) ($n = 25$), or placebo TENS ($n = 25$) (pulse duration = 100 microseconds; intensity = 10 % below motor threshold). The following measures were assessed before and after a single TENS treatment: cutaneous mechanical pain threshold, pressure pain threshold (PPT), heat pain threshold, heat temporal summation, Timed “Up & Go” Test (TUG), and pain intensity at rest and during the TUG. A linear mixed-model analysis of variance was used to compare differences before and after TENS and among groups (HF-TENS, LF-TENS, and placebo TENS). **Results:** Compared with placebo TENS, HF-TENS and LF-TENS increased PPT at the knee; HF-TENS also increased PPT over the tibialis anterior muscle. There was no effect on the cutaneous mechanical pain threshold, heat pain threshold, or heat temporal summation. Pain at rest and during the TUG was significantly reduced by HF-TENS, LF-TENS, and placebo TENS. **Limitations:** This study tested only a single TENS treatment. **Conclusions:** Both HF-TENS and LF-TENS increased PPT in people with knee osteoarthritis; placebo TENS had no significant effect on PPT. Cutaneous pain measures were unaffected by TENS. Subjective pain ratings at rest and during movement were similarly reduced by active TENS and placebo TENS, suggesting a strong placebo component of the effect of TENS.

Kommentar

In dieser Studie aus Iowa wurde der Effekt von TENS auf Schmerzen, Schmerzempfindlichkeit und Funktion auf die Osteoarthritis am Kniegelenk getestet. Es wurden Hochfrequenz-, Niederfrequenz- und Placebo-TENS an 75 Probanden angewendet. Es zeigte sich eine signifikante Besserung von Schmerz, Schmerzempfindlichkeit und Funktion durch HF und NF-TENS. HF-TENS zeigte auch Wirkung über den M. tibialis anterior. Das subjektive Schmerzempfinden wurde nach der Anwendung von Placebo-TENS ebenso als gebessert empfunden, aber es zeigte sich in der Placebogruppe keine gebesserte Funktion.

Relevanz für die Praxis

Bei Osteoarthritis am Kniegelenk führt insbesondere HF-TENS zu einer Besserung von Schmerz, Schmerzempfindlichkeit und Funktion. Bei der konservativen Therapie der Kniegelenksosteoarthritis sollte auch an diese Therapieoption gedacht werden.

Korrespondenzadresse:

Dr. Elisabeth Pieler-Bruha

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

■ Dairy Foods and Osteoporosis: An Example of Assessing the Health-Economic Impact of Food Products

Lötters FJ, et al. *Osteoporos Int* 2012 [Epub ahead of print].

Abstract

Osteoporosis has become a major health concern, carrying a substantial burden in terms of health outcomes and costs. We constructed a model to quantify the potential effect of an additional intake of calcium from dairy foods on the risk of osteoporotic fracture, taking a health economics perspective.

Introduction: This study seeks, first, to estimate the impact of an increased dairy consumption on reducing the burden of osteoporosis in terms of health outcomes and costs, and, second, to contribute to a generic methodology for assessing the health-economic outcomes of food products. **Methods:** We constructed a model that generated the number of hip fractures that potentially can be prevented with dairy foods intakes, and then calculated costs avoided, considering the healthcare costs of hip fractures and the costs of additional dairy foods, as well as the number of disability-adjusted life years (DALYs) lost due to hip fractures associated with low nutritional calcium intake. Separate analyses were done for The Netherlands, France, and Sweden, three countries with different levels of dairy products consumption. **Results:** The number of hip fractures that may potentially be prevented each year with additional dairy products was highest in France (2,023), followed by Sweden (455) and The Netherlands (132). The yearly number of DALYs lost was 6,263 for France, 1,246 for Sweden, and 374 for The Netherlands. The corresponding total costs that might potentially be avoided are about 129 million, 34 million, and 6 million Euros, in these countries, respectively. **Conclusions:** This study quantified the potential nutrition economic impact of increased dairy consumption on osteoporotic fractures, building connections between the fields of nutrition and health economics. Future research should further collect longitudinal population data for documenting the net benefits of increasing dairy consumption on bone health and on the related utilization of health-care resources.

Kommentar

Die Zufuhr von Kalzium über Milchprodukte stellt eine weitverbreitete und vielfach empfohlene Möglichkeit der Kalziumgabe dar. Die Vielfalt der Milchprodukte inklusive laktosearmer bzw. -freier Milchprodukte ermöglicht eine regelmäßige Kalziumzufuhr auch unter Berücksichtigung von einer möglichen Laktoseunverträglichkeit, die in Österreich bei etwa 20–25 % der Bevölkerung vorliegt. Mit dem vorliegenden Artikel wird erstmalig der ökonomische Nutzen einer vermehrten Zufuhr von Milchprodukten über ein Rechenmodell für Länder mit unterschiedlicher Konsumation von Milchprodukten vorgestellt. Der größte Nutzen an Kosteneinsparungen sowie auch Gewinn an „disability-adjusted life years“ (DALYs) ergab sich

für Personen > 70 Jahre. Die länderspezifischen Unterschiede erklären sich zum einen durch die aktuell unterschiedlich ausgeprägte Kalziumzufuhr mit der landesüblichen Diät und zum anderen durch die unterschiedlichen Folgekosten nach einer Hüftfraktur berechnet auf Länderbasis.

Praxisrelevanz

Kalziumzufuhr über Milchprodukte hat nach den vorliegenden Studienergebnissen nicht nur einen positiven Effekt im Sinne des therapeutischen Managements zur Prävention von Frakturen bei Osteoporose, sondern auch einen positiven ökonomischen Effekt. Diese Ergebnisse einer gesamtökonomischen Sicht können somit als zusätzliches Argument für vermehrte Anstrengungen zur Prävention von osteoporotischen Frakturen durch verstärkte Zufuhr von Milchprodukten angeführt werden.

■ Falls and Fractures in Patients Chronically Treated with Antiepileptic Drugs

Shiek Ahmad B, et al. *Neurology* 2012; 79: 145–51.

Abstract

Objective: To evaluate fractures and falls in epilepsy patients taking antiepileptic drugs (AED) and to assess their awareness of AED-related bone health, falls, and fracture risk. **Methods:** A cross-sectional study was conducted in epilepsy patients taking AEDs and in nonepileptic non-AED users. Information on falls and fracture history was collected. **Results:** A total of 150 AED users were compared with 506 non-AED users. Users had greater odds of fracture at spine (odds ratio [OR] 3.92; confidence interval [CI] 1.08–14.16; $p = 0.037$), clavicle (OR 3.75; CI 1.24–11.34; $p = 0.019$), and ankle sites (OR 2.34; CI 1.01–5.42; $p = 0.048$), increased odds for osteoporosis (OR 4.62; CI 1.40–15.30; $p = 0.012$), and fracture occasions (OR 2.64; CI 1.29–5.43; $p = 0.008$). We estimate that with every year of AED use the odds of fractures increase by 4–6 %, or 40 % per decade for any fracture (OR 1.40; CI 1.02–1.91) and 60 % for seizure-related fractures (OR 1.63; CI 1.10–2.37). Non-seizure-related fractures (69 % of cumulative fractures) occurred more than seizure-related fractures during therapy. Female users, compared to female nonusers, had more non-seizure falls (31 % vs 17 %, $p = 0.027$) and multiple falls (18 % vs 5 %, $p = 0.028$) in the preceding year. Fewer than 30 % of epilepsy patients knew of the association of AED use with increased risk for fractures, decreased bone mineral density, or falls. **Conclusions:** Epilepsy patients taking AEDs had a higher risk of fractures, which was highest in those with longer-term AED exposure. Female AED users had a higher prevalence of falls than matched nonusers. Awareness among epilepsy patients regarding risks of falling and fractures was low.

Kommentar

Patienten mit langfristiger Einnahme von Antiepileptika weisen ein erhöhtes Risiko für Osteoporose, Stürze und Frakturen auf. Nur ein Teil der Frakturen ist mit epileptischen Anfällen assoziiert. Mit zunehmender zeitlicher Länge der Einnahme von Antiepileptika steigt auch das Risiko für Frakturen. Die vorliegende Studie weist auch auf das geringe Bewusstsein bei Patienten betreffend den Zusammenhängen zwischen Antiepileptikaeinnahme und Osteoporoseentwicklung sowie dem damit gesteigerten Frakturrisiko hin.

Praxisrelevanz

Die Zusammenhänge zwischen langfristiger Antiepileptikaeinnahme, Osteoporoseentwicklung, gesteigerten Sturzfrequenzen und vermehrten Frakturen ist in der Literatur bekannt, dennoch scheinen betroffene Patienten dahingehend unzureichend informiert zu sein. Vermehrte Patientenaufklärung zu diesen Zusammenhängen und gezielte osteologische Abklärung und Betreuung bei Patienten mit langfristiger Antiepileptikaeinnahme sollten angestrebt werden.

■ Incidence of Osteonecrosis of the Jaw Among Users of Bisphosphonates with Selected Cancers or Osteoporosis

Tennis P, et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 810–7.

Abstract

Purpose: To quantify the incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) by bisphosphonate exposure among two cohorts of patients. **Methods:** In a retrospective cohort study, we identified cohort members via health insurance claim diagnosis codes and identified potential cases of ONJ that were confirmed with medical record review. One cohort included patients aged ≥ 40 years with breast or prostate cancer or multiple myeloma; the other cohort included men aged ≥ 60 years and women ≥ 50 years with osteoporosis. For each cohort, we calculated sex- and age-standardized incidence of ONJ by exposure to oral bisphosphonates and intravenous bisphosphonates. **Results:** In the cancer cohort ($n = 46,542$), sex- and age-standardized incidence of ONJ ($n = 26$ probable or possible cases) adjusted for abstraction proportion was 0.29 per 1000 person-years (95 % confidence interval [CI], 0.07–0.52) among those unexposed to bisphosphonates and 5.3 (95 % CI, 1.9–8.7) after intravenous bisphospho-

nate use. Controlling for covariates, the rate ratio for intravenous use versus no use was 8.8 (95 % CI, 2.0–38). Patients with multiple myeloma had a rate 4.5 times that of patients with breast cancer. In the osteoporosis cohort ($n = 31,244$), sex- and age-standardized ONJ ($n = 11$ probable or possible cases) incidence was 0.26 per 1000 person-years (95 % CI, 0.06–0.47) among those unexposed to bisphosphonate and 0.15 (95 % CI, 0.00–0.36) after oral bisphosphonate use. **Conclusion:** Among patients with selected cancers, incidence of ONJ was higher among those with multiple myeloma and users of intravenous bisphosphonates.

Kommentar

Obwohl gemessen an der Anzahl der Bisphosphonatgaben selten, stellt die Osteonekrose des Kiefers (ONJ) eine ernste Nebenwirkung in der Behandlung mit Bisphosphonaten dar. Die Abschätzung der Größenordnungen, mit denen eine ONJ in den einzelnen Patientengruppen auftritt, ist von klinischer Relevanz in der Risikoabschätzung betreffend dieser schwerwiegenden Komplikation einer Bisphosphonattherapie. Die vorgestellte Studie mit 46.542 Patienten in der Karzinomgruppe und 31.244 Patienten in der Osteoporosegruppe zeigt, dass insbesondere das multiple Myelom die höchste Rate von ONJ in der Gruppe von Patienten mit Malignomen aufweist. Patienten mit Osteoporose, die im Vergleich zu Patienten mit Malignomen Bisphosphonate in deutlich geringerer Dosis und Frequenz erhalten, weisen eine deutlich niedrigere Rate an ONJ auf.

Praxisrelevanz

Die Studie bestätigt schon bekannte Daten, dass insbesondere Patienten mit Malignomen und regelmäßiger, hochdosierter Bisphosphonattherapie eine Gefährdung betreffend ONJ aufweisen. Auch die intravenöse Gabe von Bisphosphonaten scheint mit einer höheren Rate an ONJ belegt zu sein. Eine kritische Evaluation von Risikofaktoren für ONJ und deren Beseitigung vor Bisphosphonatgabe, vor allem bei Tumorpatienten, ist folglich zu empfehlen.

Korrespondenzadresse:

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

Fachkurzinformation zu Seite 147:

CAL-D-VITA® – Kautabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Kautablette enthält Kalzium 600 mg als Calciumcarbonat 1500 mg, Colecalciferol (Vitamin D3) 400 I.E. (äquivalent zu 10 Mikrogramm). Sonstige Bestandteile: Aspartam (E951) 6 mg, Saccharose 3 mg. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol, Povidon, Talkum, Magnesiumstearat, Aspartam (E951), Wasserfreie Citronensäure, Aromastoff (Orangenaroma), α -Tocopherol, Nahrungsfette, Fischgelatine, Maisstärke, Saccharose. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mineralstoffe, ATC-Code: A12AX. **Anwendungsgebiete:** Korrektur von kombinierten Vitamin-D- und Kalziummangelzuständen bei älteren Patienten. Vitamin-D- und Kalzium-Supplementierung als Zusatz zu einer spezifischen Osteoporosebehandlung bei Patienten, bei denen ein kombinierter Vitamin-D- und Kalziummangel diagnostiziert wurde oder ein hohes Risiko für solche Mangelzustände besteht. **Gegenanzeigen:** Hyperkalzämie, schwere Hyperkalzurie, Nierensteine, Langzeitimmobilisation in Kombination mit Hyperkalzurie und/oder Hyperkalzämie, Hypervitaminose D, Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Austria Ges.m.b.H, Herbststraße 6–10, 1160 Wien. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu 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: Oktober 2007

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Tocilizumab (TCZ) Monotherapy is Superior to Adalimumab (ADA) Monotherapy in Reducing Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA): 24-Week Data from the Phase 4 ADACTA Trial

Gabay C et al. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (Suppl 3): 152.

Etwa ein Drittel der RA-Patienten, welche Biologika bekommen, erhält diese als Monotherapie (ohne andere DMARDs) [1, 2]. TCZ, ein Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor, wurde bereits als Monotherapie untersucht [3], aber noch nie im direkten Vergleich mit einem TNF- α -Blocker.

Das Ziel war die Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von TCZ im Vergleich zum TNF- α -Blocker ADA bei RA-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (DAS28 > 5,1).

ADACTA ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde 24-Wochen-Studie der Phase IV, in welcher die Reduktion der Symptome bei Monotherapie mit TCZ bzw. ADA verglichen wurde, und zwar bei Patienten mit einer mehr als 6 Monate andauernden RA, welche entweder Methotrexat- (MTX-) intolerant waren oder für welche eine weitere Be-

handlung mit MTX nicht angebracht war. Die Zuteilung der Patienten zu den Studienarmen erfolgte randomisiert: 8 mg/kg i.v. TCZ alle 4 Wochen bzw. 40 mg ADA s.c. alle 2 Wochen für 24 Wochen (mit jeweils Placebo). Der primäre Endpunkt war die durchschnittliche Veränderung des DAS28 nach 24 Wochen gegenüber der Baseline (BL).

Die Intent-to-treat-Population umfasste 325 Patienten (TCZ: 163; ADA: 162). Die BL-Merkmale waren ähnlich (Ø Alter: 54,4 bzw. 53,3 Jahre; Ø RA-Dauer: 7,3 bzw. 6,3 Jahre; Ø DAS28: 6,72 bzw. 6,76).

Wirksamkeit nach 24 Wochen

Die durchschnittliche Veränderung des DAS28 war bei TCZ (Ø 3,3) signifikant größer als bei ADA (Ø 1,8). Ein numerischer Unterschied zugunsten TCZ gegenüber ADA hinsichtlich geschwollener und druckschmerzempfindlicher Gelenke sowie ESR und bei einer umfassenden Beurteilung des Patienten konnte bereits nach 8 Wochen festgestellt werden. Statistische Signifikanz zugunsten von TCZ wurde auch bei der DAS28-Remission und „low disease activity“ (LDA; jeweils $p < 0,0001$) sowie bei den ACR20/50/70-Ansprechraten erreicht (jeweils $p < 0,01$).

Sicherheit

Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse (AE) war in beiden Gruppen ähnlich

(TCZ: 82,1 %; ADA: 82,7 %), ebenso wie schwerwiegende AEs (TCZ: 11,7 %; ADA: 9,9 %) und ebensolche Infektionen (TCZ: 3,1 %; ADA: 3,1 %). Veränderungen bei den Laborwerten, inklusive Transaminase, LDL-Erhöhungen und Reduktion der Neutrophilen, traten in beiden Armen auf, mit einem höheren Anteil an abnormalen Werten im TCZ-Arm.

Konklusion

Die TCZ-Monotherapie war jener mit ADA hinsichtlich Symptomreduktion von RA bei MTX-intoleranten Patienten bzw. bei Patienten, bei welchen die MTX-Behandlung unangebracht oder uneffektiv war, überlegen. Insgesamt stimmte das Sicherheitsprofil bei beiden medikamentösen Behandlungen mit früheren Daten überein.

Literatur:

1. Yazici Y, Shi N, John A. Utilization of biologic agents in rheumatoid arthritis in the United States: analysis of prescribing patterns in 16,752 newly diagnosed patients and patients new to biologic therapy. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008; 66: 77–85.
2. Solimann MM, Ashcroft DM, Watson KD, et al.; British Society for Rheumatology Biologics Register. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 583–9.
3. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 88–96.

Fachkurzinformation zum nebenstehenden Inserat:

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. RoActemra ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter 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. **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: Juli 2012



MANCHMAL IST WENIGER MEHR ...

DIE
MONO-
THERAPIE

 **RoACTEMRA®**
tocilizumab

Fachkurzinformation siehe Seite 138

Osteoporose: Das anabole Fenster offen halten

L. Rohrmoser

„Es ist schwierig, über Medikationen vorzutragen, die man als hervorragend einordnet – das Zeug wirkt einfach gut, da gibt es keine Zweifel –, aber dann treten die Politiker auf und machen einen Strich durch die Rechnung“, so begann **Univ.-Prof. Dr. Dieter Felsenberg**, Charité, Berlin, seinen Vortrag „Parathormon: Optionen einer Therapieindikation“ beim Satellitensymposium von Nycomed/Takeda im Rahmen des Osteoporoseforums 2012. Er bezieht sich dabei auf die Einschränkungen bei der Erstattung von Parathormonen und deren Analoga: „Das ist eine politische und keine medizinische Entscheidung.“

Parathormon 1-84 (Preotact®) ist offiziell „zur Behandlung der Osteoporose von Patientinnen in der Postmenopause mit einem hohen Risiko für Frakturen“ und für 24 Monate Therapie zugelassen. Diese Zulassung beruhte auf mehreren Studien. In der doppelblinden, placebokontrollierten und randomisierten TOP-Studie [1], die an über 2500 postmenopausalen Frauen Preotact® mit Placebo verglich, fand sich nach 18 Monaten Therapie eine um 58 % reduzierte Inzidenz vertebraler Frakturen ($p = 0,001$). Lagen keine prävalenten Frakturen vor ($n = 1049$ in der Verum- und 1010 in der Placebogruppe), betrug die Reduktion sogar 68 % ($p = 0,006$).

Wie sich Preotact® in der Praxis bewährt, ermittelt die noch nicht publizierte PACE-Studie. Diese Phase-IV-Studie umfasst 1000 Patienten und wird an zahlreichen Zentren in 8 europäischen Ländern von Griechenland bis Irland durchgeführt, wobei die beteiligten österreichischen Zentren außergewöhnlich viele Patienten rekrutieren konnten, wie **OA Dr. Christian Muschitz**, KH der Barmherzigen Schwestern, Wien, in seinem Vortrag stolz anmerkt. Die Studie befasst sich nicht zuletzt mit der Lebensqualität der Patienten.

Was bisher gesagt werden kann, fasst Muschitz so zusammen: „Fast alle Patienten sind durch die Osteoporose schwer behindert, die Zahl der einer PTH-Therapie vorhergehenden Frakturen variiert sehr stark und leider gibt es in Europa noch kein einheitliches System der Verschreibungs- und Erstattungsregeln.“

Patientencompliance fördern

„Anhand der Knochenmarker kann nicht nur die Effektivität der Therapie beobachtet werden, sie helfen auch, die Patienten bei der Stange zu halten“, erklärt Muschitz. Aufbau- und Abbaumarker können erklärt und damit die Wirksamkeit der Therapie belegt werden. „Ich vergleiche das mit Diabetespatienten“, so Muschitz. „Die müssen sich auch täglich Spritzen setzen.“ Wichtig ist dabei auch eine engmaschige Führung. „Wir sehen die Patienten alle 2–3 Monate“, stellt OA Muschitz fest. Und wie beim Diabetespatienten regelmäßiger der HbA_{1c}-Wert kontrolliert wird, so können bei Osteoporosepatienten die Knochenmarker betrachtet werden. „Ich denke, dass es Sinn macht“, so Muschitz, „auch wenn manche Krankenkassen restriktiv sind.“

In Muschitz' Augen sind β -Crosslaps (CTx) die idealen Monitoringparameter, da sie sehr sensitive Knochenresorptionsmarker sind, also durch die quantitative Bestimmung der Abbauprodukte der Knochenmatrix die Aktivität der Osteoklasten gut überwachen. Umgekehrt ist Prokollagen Typ 1 aminoterminaler Peptid (P1NP) ein guter Marker für den Knochenaufbau durch die Osteoblastenaktivität an der Matrix.

Bei der antiresorptiven Therapie fallen zwar die CTx-Werte schnell ab, aber schon nach etwa 3 Monaten auch die P1NP-Werte [2]. Bei anaboler Therapie mit Parathormon steigen die Knochenanbaumarker steil an, nach mehreren Monaten beginnen jedoch die Knochenabbaumarker nachzuziehen und nach etwa 2 Jahren ist das anabole Fenster wieder geschlossen [3].

Sequenzielle Therapie

Kein Wunder, dass sequenzielle Therapien untersucht werden. In einer Arbeit der Gruppe um Black [4], der bekannten, ebenfalls doppelblinden, placebokontrollierten und randomisierten PaTH-Studie, erhielten 238 postmenopausale osteoporotische Frauen entweder 1 Jahr PTH, gefolgt von 1 Jahr Alendronat oder Placebo, 1 Jahr PTH plus Alendronat, gefolgt von 1 Jahr Alendronat, oder 2 Jahre Alendronat. Die erfolgreichste Therapie

hinsichtlich der Knochendichte („total spine“) war dabei jene mit Alendronat in Folge von PTH, die am wenigsten erfolgreiche (erwartungsgemäß) jene mit Placebo. Der Unterschied zwischen der Gruppe mit der Kombination im ersten Jahr und jener, die durchgehend Alendronat erhielt, war gering.

Eine kurzfristigere Form der sequenziellen Therapie versuchten Cosmann et al. [5]. Sie gaben PTH 1-84 und Alendronat im 3-monatigen Wechsel. Felsenberg: „Da kommen wir zu den gleichen Ergebnissen wie bei durchgehender Parathormongabe. Das wäre zumindest eine Überlegung, die Therapiedauer mit Parathormon zu verlängern, wenn ich schon eine auf 24 Monate eingeschränkte Therapie habe.“

In einem von Muschitz vorgestellten Vergleich von PTH 1-84 und Strontiumranelat anhand der Knochenmarker [6] fand sich ein steiler Anstieg des P1NP unter PTH 1-84, während unter Strontiumranelat die Werte annähernd gleich blieben, aber nicht abfielen, wie es unter einer Bisphosphonattherapie geschehen wäre. Entsprechend reagierten auch die „bone-specific alkaline phosphatase“- (BALP-) Werte. Der Serumkalziumspiegel blieb in beiden Gruppen $< 2,7$ mmol/l. Muschitz: „Die gefürchtete Hyperkalzämie ist ein Gespenst, dass meiner Meinung nach übertrieben diskutiert worden ist.“

First und Second Line

Soll Parathormon 1-84 also als First-line-Therapie eingesetzt werden? Felsenberg dazu: „Ich setze es – unabhängig von den Einschränkungen – bei schwerer manifester, postmenopausaler Osteoporose mit multiplen vertebralen Frakturen und bei kurzfristiger Frakturentwicklung, also zwei oder mehr Wirbelkörperbrüchen innerhalb von 6 Monaten, als First-line-Therapie ein.“ Weiters nennt Felsenberg kortisoninduzierte, manifeste Osteoporose – unabhängig vom BMD-Wert – und Unverträglichkeit anderer Osteoporosemedikamente. Parathormon als Second-line-Therapie empfiehlt Felsenberg bei weiteren Frakturen oder weiterem Knochendichteverlust unter der Primärtherapie. „Zur Sequenztherapie gibt es noch

wenig Daten“, so Felsenberg, „aber für den Therapieversuch sollte es reichen.“

Eine Parathormongabe kann auch bei der Frakturheilung helfen, wie an 65 Patientinnen mit Beckenfrakturen festgestellt wurde [7]. 21 Patientinnen davon erhielten innerhalb der ersten 3 Tage nach Fraktur Parathormon. Schmerzreduktion und „timed up & go“ waren unter Parathormontherapie ebenso signifikant besser wie die Frakturheilungszeit 7,8 Wochen in der Verum- vs. 12,6 Wochen in der Placebogruppe betrug. „Das müsste jede Versicherung freuen“, merkt Felsenberg an. Übrigens gäbe es auch Hinweise auf eine verbesserte Knochenheilung durch Parathormontherapie bei Hypophosphatasie und Ermüdungsfrakturen sowie bei Kieferosteonekrose ohne Tumoranamnese.

Hinschauen und Anpassen – die Praxis

Anhand eines konkreten Falles gab **Dr. Maya Thun**, Wilhelminenspital, Wien, einige wichtige Anregungen für die Praxis. Sie beschrieb eine > 70-jährige Patientin, die vom Hausarzt wegen zunehmender Rückenschmerzen, welche auf Schmerzmittel nur schlecht ansprachen, überwiesen wurde. Die Patientin fühlte sich in der Pflege ihres kranken Mannes behindert. In der Untersuchung fiel ein ausgeprägter Rundrücken auf. Die Patientin konnte sich an kein Trauma erinnern. In der Anamnese war die Osteoporose schon seit 15 Jahren bekannt und die Patientin nahm aufgrund von Osteoporosefällen in der Familie Bisphosphonate, Kalzium und Vitamin D sehr konsequent ein. Zwei Monate vor der Überweisung war ein Lungenröntgen wegen Pneumonieverdacht durchgeführt worden. Auf diesem Bild zeigte sich eine generalisierte Osteoporose mit Keilwirbelbildung und Deckenplatteneinbrüchen, was im

Röntgenbefund jedoch nicht erwähnt wurde.

„Die Unterdiagnose von Wirbelkörperfrakturen ist ein weltweites Problem“, erklärt Thun und verweist dabei auf die IMPACT-Studie [8], bei der in bis zu 40 % der Befunde niedergelassener Radiologen vorhandene Wirbelkörperfrakturen nicht erwähnt wurden.

„Wirbelkörperfrakturen sind keine Lapalie“, betont Thun. „Patientinnen mit vertebralen Frakturen haben ein 5-fach erhöhtes Risiko für neue Wirbelkörperfrakturen und ein doppelt so hohes Risiko für Schenkelhalsfrakturen. Eine von 5 Frauen mit Wirbelkörperfraktur wird innerhalb 1 Jahres eine weitere Wirbelkörperfraktur erleiden.“ Dazu kommen eine erhöhtes Mortalitätsrisiko und eine beeinträchtigte Lebensqualität.

Trotz der Compliance war bei der oben vorgestellten Patientin der Vitamin-D-Spiegel mit 12 ng/ml sehr niedrig und konsekutiv, der Parathormonspiegel mit 70 ng/ml erhöht. Der Kalziumspiegel lag ebenso wie andere Laborparameter im Normbereich. In der Folge wurde nach Aufsättigung des Vitamin-D-Spiegels durch Substitution und dadurch Normalisierung des Parathormonspiegels mit einer knochenanabolen Therapie mit Preotact® begonnen. Zusätzlich erhielt die Patientin eine Rückenorthese. Die angepasste Strategie war erfolgreich, die Patientin konnte wieder schmerzfrei ihren Gatten pflegen.

Thun: „Es ist wichtig, die Therapien auch auf ihre Effektivität zu überprüfen und eventuell den Mut zum Therapiewechsel zu haben. Wie oft sehen wir Patienten, die unter laufender Bisphosphonattherapie Frakturen haben, und die Therapie wird einfach fortgeführt? Und wir dürfen

uns nicht auf Befunde anderer verlassen, sondern müssen uns Röntgenbilder selbst ansehen.“ Darüber hinaus macht sie darauf aufmerksam, dass die Knochendichtemessung bei ausgeprägter Osteoporose falsch-positiv sein kann!

Quelle: Satellitensymposium von Nycomed/Takeda, 11. Mai 2012, 20. Osteoporoseforum 2012, St. Wolfgang

Literatur:

1. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al.; Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 326–39.
2. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effects of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 153–61.
3. Rubin MR, Bilezikian JP. The anabolic effects of parathyroid hormone therapy. *Clin Geriatr Med* 2003; 19: 415–32.
4. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al.; PaTH Study Investigators. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 555–65.
5. Cosman F, Nieves J, Zion M, et al. Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. *N Engl J Med* 2005; 353: 566–75.
6. Quesada-Gómez JM, Muschitz C, Gómez-Reino J, et al. The effect of PTH(1-84) or strontium ranelate on bone formation markers in postmenopausal women with primary osteoporosis: results of a randomized, open-label clinical trial. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2529–37.
7. Peichl P, Holzer LA, Maier R, et al. Parathyroid hormone 1-84 accelerates fracture-healing in pubic bones of elderly osteoporotic women. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93: 1583–7.
8. Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, et al.; IMPACT Study Group. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 557–63.

Weitere Informationen:

*Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Mag. Alexandra Hammer
EURO PLAZA, Gebäude F
A-1120 Wien, Technologiestraße 5
E-Mail: alexandra.hammer@takeda.com*

Das e-JOURNAL

Bestellen Sie Ihr kostenloses Online-Abo unter

<http://www.kup.at/gratis-abo.html>



Krause & Pachernegg

Alle Ausgaben ab 2012 stehen auch im Downloadcenter zur Verfügung

www.kup.at/download/mineralstoffwechsel

(Passwort/Benutzername: mineralstoffwechsel)

Strontiumranelat in der Osteoporosetherapie

■ Optimaler Frakturschutz ist eine Frage der Knochenstruktur

Ziel der Osteoporosetherapie ist es, Frakturen zu verhindern. In der Osteoporose kommt es nicht nur zu einem Verlust der trabekulären Anteile des Knochens, sondern auch zu einer Reduktion der kortikalen Kompartimente, was das Frakturrisiko drastisch erhöht.

Beim diesjährigen Osteoporoseforum in St. Wolfgang berichtete **OA Dr. Christian Muschitz** (KH der Barmherzigen Schwestern, Wien) im Rahmen eines Satellitensymposiums zum Thema: „Optimaler Frakturschutz – Eine Frage der Knochenstruktur“ über die aktuellsten Daten zu Protelos® (Strontiumranelat) und seiner Wirkung auf den Knochen [1].

■ Dualer Wirkmechanismus

Der duale Wirkmechanismus von Strontiumranelat (Protelos®) bedeutet, dass einerseits der Knochenabbau gebremst und

andererseits der Knochenaufbau gefördert wird [2]. Sowohl Knochenmarker als auch Biopsiedaten belegen diesen Wirkmechanismus (Abb. 1) [3].

■ Knochenaufbau: Größte Biopsiestudie

OA Muschitz präsentierte die größte je durchgeführte gepaarte Knochenbiopsiestudie an 268 Patienten. In einem Vergleich zwischen einer Strontiumranelat- vs. Alendronattherapie konnte festgestellt werden, dass der Anteil an mineralisierter Knochenoberfläche (MS/BS) unter Strontiumranelat signifikant höher war als unter Alendronattherapie. Dies war sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten ($p < 0,001$) der Fall [3].

■ Knochenqualität

Rizzoli et al. untersuchten 88 Osteoporosepatientinnen mittels HR-pQCT (Xtreme CT), um die Wirkung von Strontiumranelat vs. Alendronat (70 mg/w) auf den Knochen zu verglei-

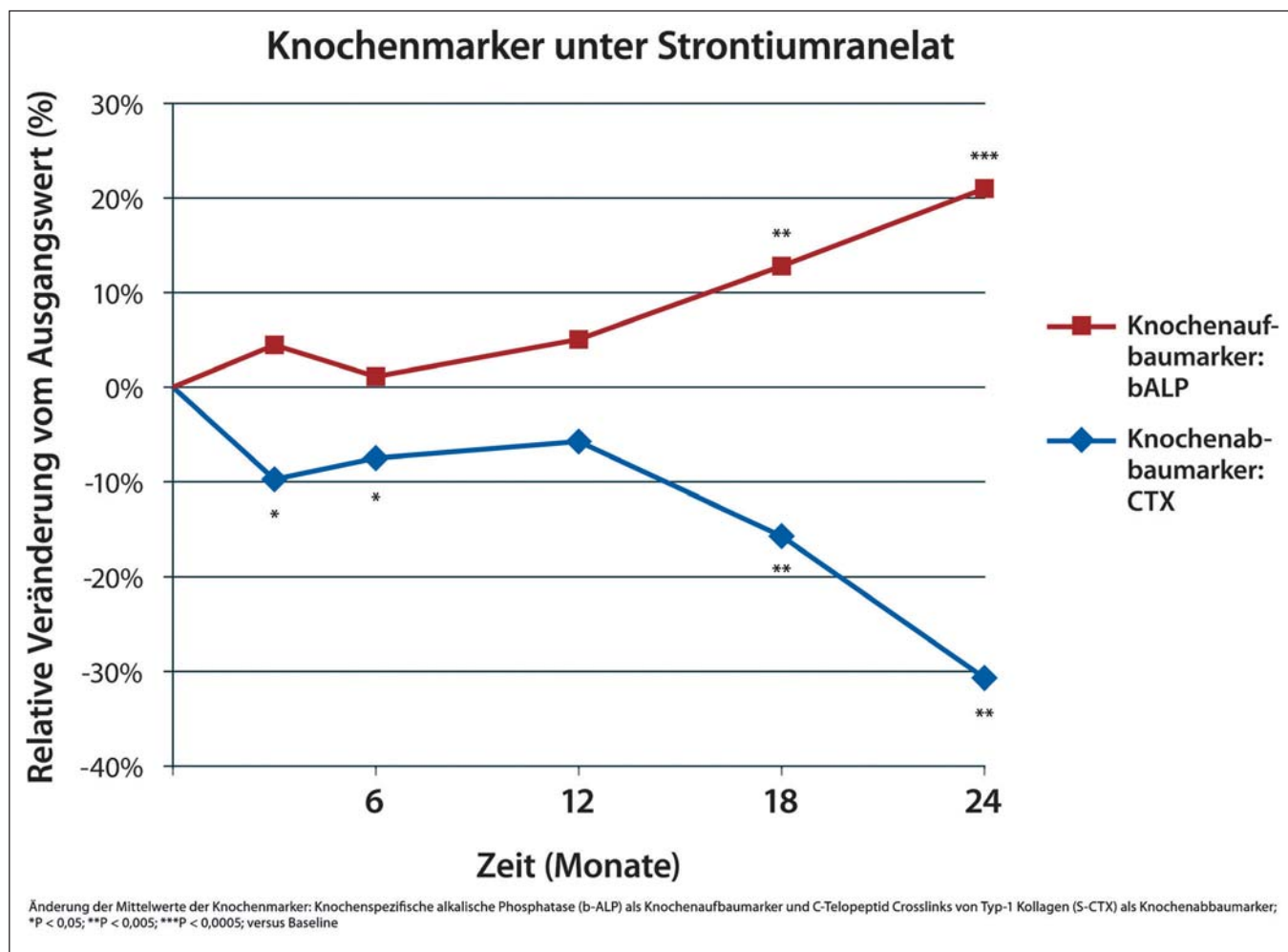


Abbildung 1: Knochenmarker unter Strontiumranelattherapie. Mod. nach [4].

chen [5]. Die Ergebnisse zeigten deutlich, dass die kortikale Dicke unter Strontiumranelat wesentlich stärker ansteigt als unter dem Bisphosphonat Alendronat. Weiters konnte nach 6-monatiger Bisphosphonattherapie festgestellt werden, dass die Knochendicke ein Plateau erreicht hatte. Bei einer Therapie mit Strontiumranelat hingegen stieg die Kortikalisdicke des Knochens nahezu linear an. Ein ähnliches Bild zeigte sich beim trabekulären Knochenvolumen. Unter Bisphosphonattherapie nahm das trabekuläre Knochenvolumen zunächst ab. Bei einer Strontiumranelattherapie konnte wiederum ein schneller linearer Anstieg verzeichnet werden, der Anstieg war unter Strontiumranelat signifikant stärker.

Zum Einbau von Strontium in den Knochen erklärte OA Muschitz Folgendes: „Strontium wird zwar zu 1–2 % in den neugeschaffenen – und nur in den neugeschaffenen – Knochen eingebaut, das hat aber keinen Einfluss auf die Mineralisierung, die Kollagenstruktur oder die Mikrostruktur des Knochens“ [6, 7].

■ Sicherheitsprofil

OA Muschitz präsentierte detaillierte Informationen zur Sicherheit von Strontiumranelat. Konkret ging er auf die rezente Auswertungsstudie der Pharmakovigilanzdaten in Frankreich ein, die der Überprüfung der Sicherheit von Strontiumranelat durch die EMA zugrunde lag. Dabei wurden Daten von 301.951 Patientinnen, die im Zeitraum von Jänner 2006 bis März 2009 mit Strontiumranelat behandelt wurden, analysiert. Von diesen 301.951 Patientinnen wurden 102 venöse Thromboembolien (VTE) gemeldet (das entspricht ca. 0,03 %). Die EMA beschloss, die ohnehin bereits bekannten und in der Fachinformation als Warnhinweis geführten VTEs nun als Kontraindikation zu kommunizieren. Laut EMA Press Release wird Protelos® nach wie vor als wichtiges Osteoporosetherapeutikum angesehen, es überwiegt bei Strontiumranelat der Nutzen das Risiko [8, 9].

■ Langzeitdaten

Osteoporose ist eine Erkrankung, die dauerhaft behandelt werden muss. Bei der Langzeittherapie (10 Jahre) mit Strontiumranelat stieg die lumbale BMD fast linear an. Zudem kam es durch Strontiumranelat zu einer relativen Risikoreduktion für vertebrale Frakturen um 35 %, für nicht-vertebrale Frakturen um 38 %. Die Langzeitdaten bestätigten das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Strontiumranelat [10].

■ Weniger Frakturen

OA Muschitz stellte fest: „Was wirklich in der Osteoporosetherapie zählt, ist die Frakturreduktion.“ Zahlreiche Studien – unter anderem die großen Zulassungsstudien SOTI und TROPPOS (6500 postmenopausale Frauen) – konnten zeigen, dass mit einer Strontiumranelattherapie das Risiko für Frakturen gesenkt werden konnte. Sowohl das Risiko für vertebrale (– 41 %; $p < 0,01$; NNT = 9) [2, 11] als auch für nicht-vertebrale Frakturen (– 16 %; $p = 0,04$) [12] wurde durch Stronti-

umranelat signifikant gegenüber Placebo gesenkt. Das Risiko für Hüftfrakturen bei Hochrisikopatienten wurde mit Strontiumranelat um 36 % gegenüber Placebo gesenkt ($p < 0,05$; NNT = 48) [11, 12].

■ Therapiedauer

In „Arznei und Vernunft 2010“ wird empfohlen, die Therapie mit Bisphosphonaten nach 3–5 Jahren hinsichtlich Fortführung der Therapie neu zu evaluieren. OA Muschitz selbst spricht für eine Sequenztherapie: „Wenn ein Patient nach 3–5 Jahren Therapie mit Bisphosphonaten immer noch ein Frakturrisiko hat, dessen BMD nicht ausreichend gestiegen ist, und prävalente Frakturen in der Anamnese vorliegen, soll Strontiumranelat gegeben werden. Denn Strontiumranelat hat Daten, die zeigen, dass es eine optimale Anschlusstherapie nach Bisphosphonattherapie ist.“

Anhand eines Fallberichts demonstrierte OA Muschitz die Wirksamkeit von Strontiumranelat nach Bisphosphonaten. Fünf gepaarte Biopsien wurden einer Patientin über den Therapiezeitraum entnommen. Während der 4-jährigen Bisphosphonattherapie kam es nach einer anfänglichen Verbesserung zu einer eindeutigen Verschlechterung folgender Parameter: der Marker bAP, der morphometrischen Parameter BV/TV und der Connectivity Density (ConnD). Durch die Umstellung auf Strontiumranelat kam es wieder zu einer sichtbaren Verbesserung dieser Parameter [13].

In der Studie von Busse et al. wurde ebenfalls anhand von Biopsien bestätigt, dass es nach antiresorptiver Therapie mittels Strontiumranelattherapie zu einem Anstieg des Knochenvolumens um 30 % sowie zu einer Zunahme der Trabekeldicke kommt [14]. Ein weiterer Beweis dafür, dass Strontiumranelat nach Bisphosphonattherapie den Knochenstoffwechsel wieder ankurbelt, so Muschitz.

■ Fazit

Mit Strontiumranelat steht eine Therapie zur Verfügung, die den Knochenabbau bremst und gleichzeitig den Knochenaufbau fördert [2, 3, 5]. Zudem hat Strontiumranelat gute Langzeitdaten zur Sicherheit und Verträglichkeit [10]. Da Strontiumranelat die Knochenqualität verbessert [4] und das Risiko für Frakturen reduziert [11], ist es eine hervorragende Wahl in der Osteoporosetherapie, so Muschitz.

Quelle:

Satellitensymposium von Servier „Optimaler Frakturschutz – Eine Frage der Knochenstruktur“, 12. Mai 2012, 20. Osteoporoseforum, St. Wolfgang (Vorsitz: Univ.-Doz. Dr. Astrid Fahrleitner-Pammer)

Weitere Informationen:

Servier Austria GmbH
Mag. Christine Prieler
A-1070 Wien, Mariahilfer Straße 20/5
Internet: www.servier.at

Literatur:

1. Fachinformation Protelos®
2. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 359: 459–68.
3. Chavassieux P, Brixen K, Zerbin C, et al. Bone formation is significantly greater in women on strontium ranelate than in those on alendronate after 6 and 12 months of treatment: histomorphometric analysis from a large randomized controlled trial. *Abstract. Osteoporos Int* 2011; 22 (Suppl 1): S104.
4. Rizzoli R, Chapurlat RD, Laroche JM, et al. Effects of strontium ranelate and alendronate on bone microstructure in women with osteoporosis. Results of a 2-year study. *Osteoporos Int* 2012; 23: 305–15.
5. Rizzoli R, Laroche M, Krieg MA, et al. Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1341–8.
6. 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.
7. Boivin G, Farlay D, Khebbab MT, et al. In osteoporotic women treated with strontium ranelate, strontium is located in bone formed during treatment with a maintained degree of mineralization. *Osteoporos Int* 2010; 21: 667–77.
8. Jonville-Bera AP, Autret-Leca E. Ranelate de strontium (Protelos®): effets indésirables rapportés en France. *Presse Med* 2011; 40: e453–e462.
9. EMA Press Release, 16. März 2012. EMA/CHMP/185175/2012
10. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1115–22.
11. Ringe JD, Doherty JG. Absolute risk reduction in osteoporosis: assessing treatment efficacy by number needed to treat. *Rheumatology Int* 2010; 30: 863–9.
12. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816–22.
13. Jobke B, Burghardt AJ, Burkhard M, et al. Trabecular reorganization in consecutive iliac crest biopsies when switching from bisphosphonate to strontium ranelate treatment. *PLoS One* 2011; 6: e23638.
14. Busse B, Jobke B, Hahn M, et al. Effects of strontium ranelate administration on bisphosphonate-altered hydroxyapatite: Matrix incorporation of strontium is accompanied by changes in mineralization and microstructure. *Acta Biomaterialia* 2010; 6: 4513–21.

Fachkurzinformation zur 4. Umschlagseite:

Bezeichnung: PROTELOS 2 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jeder Beutel enthält 2 g Ranelicsäure, Distroniumsals. Sonstiger Bestandteil: enthält ebenfalls 20 mg Aspartam (E951). **Hilfsstoffe:** Aspartam (E951), Maltodextrin, Mannitol (Ph.Eur.) (E421). **Anwendungsgebiete:** Protelos wird angewendet bei Erwachsenen. Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zur Reduktion des Risikos von Wirbelsäulen- und Hüftfrakturen (siehe Abschnitt 5.1). Behandlung der Osteoporose bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Akute venöse Thromboembolien (VTE) oder VTE in der Vorgeschichte, einschließlich tiefer Venenthrombose und Lungenembolie. Vorübergehende oder dauerhafte Immobilisierung aufgrund von z. B. postoperativer oder sonstiger längerer Bettruhe. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen – Andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und Mineralisation, ATC-Code: M05BX03. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, Frankreich. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

IBANDRONSÄURE SANDOZ®

3 mg/3 ml-Injektionslösung

Starke Wirkung! Starke Knochen!

Die erste und einzige i.v. Spritze gegen
Osteoporose in der GREEN BOX²



Fachkurzinformation siehe Seite 123

¹ Eisman JA, et al. *J Rheumatol* 2008;35:488-497; ² Erstattungskodex, Stand Juli 2012

- ➔ jetzt als 1st-Line ohne orale Vortherapie
- ➔ einmal pro Quartal
- ➔ kosteneffiziente Therapie mit umfassender Compliance-Kontrolle

 **SANDOZ**
Eine gesunde Entscheidung

Neue ELISA-Tests von Biomedica: Innovative Immunoassays für die klinische Forschung im Bereich des Knochen- und Mineralstoffwechsels

Experten für Knochenstoffwechselerkrankungen steht ab sofort eine Reihe von optimierten Immunoassays für klinische und Grundlagenforschung zur Verfügung.

Entwickelt und produziert wurden sie von Biomedica und ihrem strategischen Entwicklungspartner BDF.

Die in humanen Proben validierten ELISA-Tests für „free soluble“ RANKL und das CE-zertifizierte Kit für Osteoprotegerin erlauben die Bestimmung von sRANKL und OPG. Dabei ermöglichen die hochsensitiven Assays die Messung von Patientenproben im Referenzbereich.

Mit dem FGF23- (C-terminal) ELISA kann FGF23, das als Leitparameter für renale Erkrankungen vielfach beschrieben ist, im Serum und im EDTA-Plasma gemessen werden. Das C-terminale Fragment, das in diesem Test erfasst wird, ist nach der Probenabnahme stabil, sodass eine routinemäßige Blutabnahme möglich wird.

Ein neuer Endostatin-ELISA kann für Untersuchungen im Bereich der Angiogenese oder der Tumorsuppression eingesetzt werden.

Gemeinsam mit bereits erfolgreich eingesetzten Assays, wie den bewährten ELISAs für Sclerostin und DKK-1, steht nun eine Palette von Kits zur Verfügung, die es erlaubt, verschiedene interessante Biomarker und deren Korrelation mit klinischen Symptomen zu untersuchen. Die Auswahl der Biomarker, also der klinisch relevanten Moleküle, wurde nach neuesten Erkenntnissen der metabolischen Prozesse im Menschen ausgewählt.

„Wir freuen uns über diese Erfolge“, so Prof. Wolfgang Woloszczuk, Gründer und wissenschaftlicher Leiter der BDF, „und wir werden weiter an vorderster Front der Biomarker-Forschung hochsensitive und relevante Immunoassays entwickeln und der Expertenwelt anbieten.“

BDF

BDF (Biomarker Design Forschungs GmbH) ist ein österreichisches Forschungs- und Entwicklungsunternehmen, das sich auf die Entwicklung innovativer Immunoassays für die Bereiche Knochenmetabolismus sowie kardiovaskuläre und renale Erkrankungen spezialisiert hat. Mit einem Team von 10 Experten hat BDF in den vergangenen Jahren über 20 Assays und mehrere internationale Patente erfolgreich entwickelt und gemeinsam mit dem strategi-

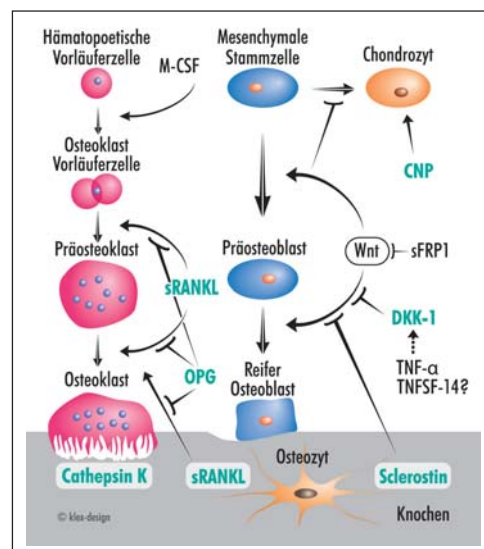


Abbildung 1: Wnt-Signalweg in der Regulation der Osteoblasten- und Osteoklastendifferenzierung

schen Kooperationspartner Biomedica produziert und global vertrieben.

BDF ist Partner mehrerer aktueller EU-Forschungsprojekte und kooperiert mit nationalen und internationalen akademischen Partnern. Eine weitere Spezialität von BDF sind Entwicklungen von immunologischen Messverfahren in unüblichen Matrices, wie z. B. Kerosin oder Diesel. Ein erfolgreicher Assay wird weltweit im Flugverkehr eingesetzt.

Biomedica

Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG wurde 1978 in Wien gegründet und hat sich zu einem erfolgreichen internationalen Distributionsunternehmen für In-vitro-Diagnostik und für Medizinprodukte entwickelt. Mit Tochterunternehmen in 13 Ländern Zentraleuropas und auf dem Balkan und einer breiten Palette hochwertiger Produkte unterstützt Biomedica mit seinen 250 Mitarbeitern zahlreiche Spitäler und Laboratorien in dieser Region.

Weitere Informationen:

Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG
A-1210 Wien, Divischgasse 4
E-Mail: export@bmgrp.at
Internet: www.bmgrp.com

Die ELISA-Produktpalette von Biomedica – Bereich Knochenstoffwechsel

Neu	Free soluble RANKL ELISA (BI-20462)	Hochsensitiver Assay ermöglicht die Messung von Patientenproben im Referenzbereich! Induziert die Osteoklastogenese – entscheidender Faktor bei der Entstehung von Progesteron induziertem Brustkrebs.
Neu	OPG ELISA (BI-20403)	Tagestest! Inhibiert die Osteoklastogenese – Marker der vaskulären Kalzifizierung.
Neu	FGF23 (C-terminal) ELISA (BI-20702)	Messung im Serum und Plasma möglich! Regulator des Phosphat- und Vitamin-D-Stoffwechsels – beteiligt in Erkrankungen mit Hypophosphatämien.
Neu	Endostatin ELISA (BI-20742)	Hochsensitiver Assay! Angiogenese Inhibitor – Rolle als Tumorsuppressor – erhöhte Werte bei Patienten mit koronaren Herzerkrankungen und chronischen Nierenerkrankungen.
	Sclerostin ELISA (BI-20492)	Meist publizierter Sclerostin ELISA! WNT-Antagonist – Inhibitor der Knochenformation – von Osteozyten gebildet. Prognose von Frakturrisiko – positive Korrelation mit der Knochendichte – erhöht bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.
	DKK-1 ELISA (BI-20412)	Kleines Probenvolumen! WNT-Antagonist – Inhibitor der Knochenformation – Bedeutung in rheumatoider Arthritis, Spondylitis ankylosans und multiplem Myelom.
	Cathepsin K ELISA (BI-20432)	Weiter Messbereich! Osteoklasten-Nebenprodukt – Umsatzmarker.

BIOMEDICA
BIOMEDICA
GRUPPE

BIOMEDICA IMMUNOASSAYS
SETTING THE STANDARD FOR CLINICAL RESEARCH

Kongresse Veranstaltungen

- 7.–10. November 2012; Aula der Wissenschaften, Wien:** Allgemeinmedizin Update Refresher.
Wissenschaftliche Gesamtleitung: Univ.-Prof. Dr. Günter Krejs, Graz.
Kooperationspartner: Österreichische Gesellschaft für Innere Medizin.
Zertifizierung: 32 DFP-Punkte.
Weitere Informationen und Anmeldung: Forum für medizinische Fortbildung – FomF GmbH, A-2500 Baden bei Wien, Braitnerstraße 87/6 – Postfach 134; Tel.: +43/2252/263 263 10, Fax: +43/2252/263 263 40, E-Mail: info@fomf.at; www.fomf.at
- 9. November 2012; 8.30–16.00 Uhr; Wiener Rathaus, Nordbuffet:** Fortbildungsveranstaltung „Management der Osteoporose 2012“.
Veranstalter: Krankenhaus Hietzing, Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation. Österreichische Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel.
Wissenschaftliche Gesamtleitung: Prim.^a Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Elisabeth Preisinger.
Die Fortbildung ist für das DFP der ÖÄK approbiert. Keine Teilnahmegebühr.
Information: MedEvent; Tel.: +43/1/545 38 10, E-Mail: medevent@medevent.cc; www.medevent.cc
- 27. November – 1. Dezember 2012; Aula der Wissenschaften, Wien:** Innere Medizin Update Refresher.
Wissenschaftliche Gesamtleitung: Univ.-Prof. Dr. Günter Krejs, Graz.
Kooperationspartner: Österreichische Gesellschaft für Innere Medizin.
Zertifizierung: 40 DFP-Punkte.
Weitere Informationen und Anmeldung: Forum für medizinische Fortbildung – FomF GmbH, A-2500 Baden bei Wien, Braitnerstraße 87/6 – Postfach 134; Tel.: +43/2252/263 263 10, Fax: +43/2252/263 263 40, E-Mail: info@fomf.at; www.fomf.at

Osteopenie – Osteoporose: Vorsorge mit Rückgrat!

- Bei Vitamin D- und Kalzium-Mangelzustand
- als Zusatz zur spezifischen Osteoporose-Behandlung
- Österreichs Marktführer im Kalzium/Vitamin D-Markt*)



Cal-D-Vita®
Kautabletten

OP II kassenfrei

*) IMS, DPMÖ 2011, A12A, Einheiten und Euro

Fachkurzinformation siehe Seite 137



Hilfreiche Therapiebegleitung mit Abbott Care

Das Patientenservice-Programm Abbott Care bietet Menschen mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen Informationen und Unterstützung im Alltag. Der Umgang mit der Erkrankung fällt vielen Menschen leichter, wenn sie mehr darüber erfahren und verstehen, was in ihrem Körper vor sich geht. An dieser Stelle setzt das Patientenservice-Programm „Abbott Care“ an. Es bietet nützliche Informationen und kostenfreie Services, die helfen, das Leben mit der Erkrankung leichter zu meistern.



Um den Bedürfnissen Betroffener bestmöglich gerecht zu werden, haben Ärzte, Krankenschwestern und Patientenorganisationen gemeinsam mit dem Team von Abbott Care das Programm überarbeitet und optimiert. Abbott Care informiert umfassend zu entzündlichem Rheuma (wie rheumatoide Arthritis, Psoriasis Arthritis, Morbus Bechterew und Kinder- und Jugendrheuma), zu entzündlichen Darmerkrankungen (wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) und zu Psoriasis. Das Patientenservice-Programm bietet Betroffenen eine Stütze im Umgang mit der Erkrankung. Es kann das Arztgespräch allerdings nicht ersetzen. Vielmehr versteht sich Abbott Care als Therapiebegleitung.

Wissenswertes auf www.abbott-care.at

Mit Abbott Care erhalten Menschen mit einer chronisch-entzündlichen Erkrankung auf sie zugeschnittene Informationen, wertvolle Tipps und Hilfsmittel für den Alltag. Auf der Webseite www.abbott-care.at können alle Interessierten zahlreiche Informationen zur Erkrankung und deren Behandlungsmöglichkeiten abrufen. Video-Clips und Illustrationen fördern das Verstehen der Erkrankung. Darüber hinaus bietet die Webseite Links zu weiterführenden Informationen und Selbsthilfegruppen. Alle Teilnehmer des Programms erhalten kostenlose Patientenbroschüren

zu Themen wie Ernährung, Sport und Reisen.

Serviceline für registrierte Teilnehmer

Mit der Abbott Care Serviceline steht ein persönlicher Ansprechpartner zur Betreuung von Betroffenen zur Verfügung. Die Serviceline ist werktags von 8.00 bis 20.00 Uhr verfügbar und mit medizinisch geschultem Personal besetzt. Betroffene werden im Umgang mit ihrer Erkrankung unterstützt. Nach Wunsch wird der Patient von der Serviceline kontaktiert, auch die Erinnerung an Arztbesuche oder an die Therapie wird angeboten.

Viele Patienten nutzen die Serviceline zum persönlichen Austausch und zur Problembewältigung. Die Serviceline steht registrierten Teilnehmern des Abbott Care Patientenservice-Programms kostenlos unter der Nummer 0800/588 80 31 zur Verfügung.

Anmeldung zu Abbott Care

Die Anmeldung zum Abbott Care Patientenservice-Programm erfolgt über ein Anmeldeformular samt Antwortkuvert. Diese können in Ordinationen und Ambulanzen aufgelegt werden. Die Unterlagen können aber auch über die kostenlose Serviceline angefordert werden. Damit Abbott Care maßgeschneiderte Informationen liefern kann, ist es wichtig, dass Betroffene Auskunft über Alter,

Geschlecht und Indikation geben. Diese Daten werden vertraulich gehandhabt und können bei Abmeldung jederzeit wieder gelöscht werden.

Nach erfolgreicher Registrierung erhält jeder Teilnehmer ein attraktives Startpaket mit Informationsmaterialien und kleinen Hilfsmitteln, die im Alltag unterstützen. Interessierte erhalten zudem vierteljährlich einen Newsletter zu ausgewählten Themen und mit wertvollen Tipps.

Abbott Care auch für Ihre Patienten

Lassen Sie sich von Ihrem Abbott-Kundenbetreuer genauere Details zu diesem Service geben oder machen Sie sich selbst ein Bild auf www.abbott-care.at. Denn nicht nur Ihre Patienten, sondern auch Sie als behandelnde Ärztin/behandelnder Arzt können von Abbott Care z. B. durch die angebotenen Compliance-fördernden Maßnahmen, die Beantwortung häufiger Patientenfragen und die für Sie damit verbundene Zeitersparnis etc. profitieren.

Weitere Informationen:


Abbott Care Austria
Monika Seidl
Adherence Managerin
Tel.: +43/664/608 38 111

Fachkurzinformation siehe Seite 114

Pantip® Pantoprazol – Magenschutz leicht gemacht

Die Refluxkrankheit nimmt immer mehr zu – der Schweregrad korreliert mit den Parametern des metabolischen Syndroms. Damit benötigen immer mehr Patienten rasch wirksame Protonenpumpeninhibitoren (PPI) [1]. Und hier überzeugt Pantip® (Pantoprazol) aus der Gruppe der Protonenpumpenhemmer nicht nur die Verschreiber, sondern vor allem auch die Patienten.

Pantip® auf einen Blick [2]

- Pantip® reduziert die Bildung der Magensäure schnell und effektiv.
- Prävention und Behandlung des Refluxösophagitis und aller damit verbundenen Symptome wie z. B. Sodbrennen, Schluckschmerz, Säureregurgitation.
- Vorbeugung von Magen-Darm-Geschwüren während einer Behandlung mit Schmerzmitteln aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR).

- Behandlung eines Magengeschwürs.
- Behandlung eines Zwölffingerdarmgeschwürs.
- Langzeitbehandlung von Erkrankungen, die mit einer Überproduktion von Magensäure einhergehen.

Pantip® mit dem ökonomischen Preisvorteil!

Neben Wirksamkeit und Qualität von Arzneimitteln sind aber auch ökonomische Aspekte entscheidend. Als preisgünstige PPI-Alternative bietet Pantip® neben der 7-Stück- und 14-Stück-Packung auch die ökonomische Monatspackung zu 30 Stück. Dadurch sparen die Patienten in der Langzeittherapie Rezeptgebühren.

Literatur:

1. Krejs GJ. Säure-assoziierte Erkrankungen 2009. Arzt & Praxis 2009; 63: 260.
2. Für weitere Angaben zu den Indikationen von Pantip® 20 mg bzw. Pantip® 40 mg magensaftresistente Tabletten siehe Fachinformation.

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

G.L. Pharma GmbH

Dr. Hugo Leodolter

A-1160 Wien, Arnethgasse 3

E-Mail: hugo.leodolter@gl-pharma.at

Pantip®
Pantoprazol



Fachkurzinformation zu Covercorner auf der 1. Umschlagseite:

Pantip 20 mg-magensaftresistente Tabletten, Pantip 40 mg-magensaftresistente Tabletten. Zusammensetzung: Eine magensaftresistente Tablette enthält Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat entsprechend 20 mg Pantoprazol. Eine magensaftresistente Tablette enthält Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat entsprechend 40 mg Pantoprazol. **Sonstige Bestandteile:** *Tablettenkern:* Maltitol (E965), Crospovidon, Carmellose Natrium, Calciumstearat, Natriumcarbonat. *Tablettenüberzug:* Polyvinylalkohol, Talkum, Titandioxid (E171), Macrogol, Lecithin, Eisenoxid-gelb (E172), Natriumcarbonat, Methacrylsäure-ethylacrylat-Copolymer (1:1), Natriumdodecylsulfat, Polysorbat 80, Triethylcitrat. **Anwendungsgebiete:** 20 mg: Zur Behandlung der milden Refluxkrankheit und damit verbundener Symptome (z. B. Sodbrennen, Säureregurgitation, Schluckschmerz). Langzeittherapie und Prävention der Refluxösophagitis. Prävention von gastrointestinalen Ulcera, die durch nichtselektive, nichtsteroidale antientzündliche Substanzen (NSAID) induziert werden, bei Risikopatienten, die eine andauernde NSAID-Therapie benötigen. 40 mg: Zur Kombinationstherapie für die Eradikation von *Helicobacter pylori* mit zwei geeigneten Antibiotika bei Patienten mit peptischem Ulcus. *Ulcus duodeni. Ulcus ventriculi.* Moderate und schwere Refluxösophagitis. Zollinger-Ellison-Syndrom und andere pathologisch hypersekretorische Zustände. **Gegenanzeigen:** Pantip 20 mg- und 40 mg-magensaftresistente Tabletten dürfen nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe von Pantip 20 mg- und 40 mg-magensaftresistente Tabletten. Pantoprazol sollte, wie andere Protonenpumpenhemmer, nicht zusammen mit Atazanavir verabreicht werden. Pantip 40 mg-magensaftresistente Tabletten dürfen nicht zur Kombinationstherapie zur Eradikation von *Helicobacter pylori* bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Leberinsuffizienz oder renal Dysfunktion angewendet werden, da zur Zeit noch keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit dafür vorliegen. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpeninhibitor. ATC-Code: A02BC02. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 20 mg: 14 und 30 Stück. 40 mg: 7, 14 und 30 Stück. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen! **Stand der Information:** Februar 2012

Fachkurzinformation zu Seite II:

Bezeichnung des Arzneimittels: Alendronsäure „Interpharm“ 70 mg einmal wöchentlich-Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Tablette enthält 70 mg Alendronsäure (als Natriumalendronat-Trihydrat). **Sonstige Bestandteile:** jede Tablette enthält 142,64 Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Therapie der postmenopausalen Osteoporose. Alendronsäure vermindert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mikrokristalline Zellulose; Lactose-Monohydrat; Croscarmellose-Natrium; Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** Interpharm ProduktionsgmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate, zur Behandlung von Knochenkrankungen. ATC-Code: M05BA04. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Überdosierung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. ALE0003. **Stand der Information:** Februar 2011

* Holick MF, et al. Evaluation, treatment and prevention of Vitamin D Deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011 July; 96 (7): 1911–30.

Forsteo®-Einschulung und Patientenbetreuung

Um den Patienten und auch den Ärzten die nötige Unterstützung für eine 2-jährige Forsteo®-Therapie zu bieten, hat Lilly ein Patientencompliance-Programm entwickelt, das weit über das Setzen des Pens hinausgeht.

Ein Schulungsteam aus diplomierten Krankenschwestern/Pflegern steht in ganz Österreich bereit, um die Forsteo®-Patienten von Beginn an durch die Therapie zu begleiten. Die Einschulung kann sowohl im Krankenhaus als auch zu Hause erfolgen. Für den Arzt genügt ein Telefonat mit dem zuständigen Teammitglied, das die Termine mit den Patienten vereinbart.

Die Patienten erhalten ein Forsteo®-Starter-Kit, bestehend aus einer Kühltasche, zwei Kühlelementen, der kleinen Hartschalenbox für den Forsteo®-Pen und einem Patiententagebuch in Kalenderform, sodass die Patienten die Verabreichung jeden Tag abhaken können und in

regelmäßigen Abständen an ein neues Rezept erinnert werden.

DGKS Agnes Loidl, zuständig für Tirol: „Die Schulung zu Hause wird in Tirol sehr gern angenommen. Das hat sicherlich auch mit der geographischen Lage zu tun – viele Menschen in Tirol leben in recht entlegenen Regionen. Besonders ältere Patienten ohne Führerschein genießen es, zu Hause aufgesucht zu werden.“

Die erste Einschulung erfolgt mit einem mit Kochsalzlösung gefüllten Übungspen und einem Übungsball bis zur ersten „echten“ Spritze. Dazu kommt Beratung zu wichtigen Fragen rund um die Osteoporose, wie Sturzprophylaxe, Bewegung und Ernährung. Danach werden die Patienten nach einem Tag, einer Woche, einem Monat und drei Monaten kontaktiert, um eventuelle Probleme und Fragen klären zu können. Die Patienten erhalten auch eine Visitenkarte des Schulenden und können bei Fragen von sich aus anrufen.

Das Schulungsteam besteht aus Werner Klaus (Vorarlberg, 0680/302 55 23),

Agnes Loidl (Tirol, 0676/344 83 23), Rosemarie Forstenpointner (Sbg., OÖ Süd, 0650/411 72 82), Anna Höfurtherner (Sbg. Nord, OÖ West, 0699/110 712 18), Martin Obereder (OÖ Nord, 0664/202 85 57), Isabella Haidinger (Linz, OÖ Nord, 0676/777 77 01), Gertrude Maurer (Steyr, OÖ Süd, 0650/303 05 25), Angelika Wöntner (Steyr, OÖ Süd, 0650/930 00 01), Hildegard Mischkulnig (Kärnten, 0650/262 26 42), Mag. Brigitte Unterberger (NÖ Süd, K, 0664/388 11 09), Astrid Pletzer (NÖ, 0676/325 26 03), Claudia Fruhmam (Steiermark, 0664/430 34 71) und Susanna Arugu (Wien, 0699/188 927 77). Weitere Informationen und ein Folder zu den Schulungen sind auch bei Lilly erhältlich.

Entgeltliche Einschaltung – mit freundlicher Unterstützung der Eli Lilly Ges.m.b.H.

Weitere Informationen:

Eli Lilly Austria Ges.m.b.H.

Ursula Kejda

A-1030 Wien, Kölblgasse 8–10

E-Mail: kejda_ursula@lilly.com

ATFRT00223 Juli 2012

Fachkurzinformation zu Seite 133:

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 extravertebraler 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 Hypercalcämie. 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. **Pharmako-therapeutische 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 Information: März 2010

* Holick MF, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1911–30.

Fachkurzinformation zu Seite 107:

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 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:** November 2011

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 benützt 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 unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

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



Österreichische
Ärztezeitung
Die Zeitschrift der Ärztinnen und Ärzte

DFP-Literaturstudium

**Wissen in
brillanter
Qualität**



„MEIN KNOCHEN LEBT!“



PROTELOS®
Täglich an den Knochen denken

Fachkurzinformation siehe Seite 145

