

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

Kurze Historie der Knochendichtemessung

P. Burckhardt

Quantitativer Ultraschall

R. Barkmann

**The Discriminatory Capacity of BMD Measurements
by DXL at the Calcaneus and DXA at the Hip and
Spine Including Clinical Risk Factors to Detecting
Patients with Vertebral Fractures**

C. Muschitz, H. P. Dimai, R. Kocijan, A. Kaider, H. Resch

Hochauflösende CT-Densitometrie

J. Patsch

Quantitative Computertomographie (QCT)

C. Krestan, M. Gruber

RUBRIKEN

Mitteilungen der Gesellschaften

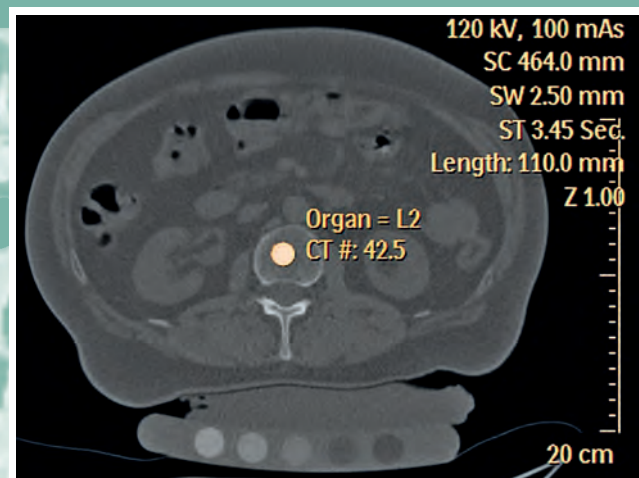
News-Screen

Kongressberichte

Aktuelles

Für Sie gelesen

Pharma-News



Member of the



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



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie



PROT/Sujet Sept. 2011



PROTELOS[®]

Täglich an den Knochen denken

Fachkurzinformation siehe Seite 41



Inhalt

Editorial H. Dimai	41
Kurze Historie der Knochendichtemessung P. Burckhardt	42
Quantitativer Ultraschall R. Barkmann	46
The Discriminatory Capacity of BMD Measurements by DXL at the Calcaneus and DXA at the Hip and Spine Including Clinical Risk Factors to Detecting Patients with Vertebral Fractures C. Muschitz, H. P. Dimai, R. Kocijan, A. Kaider, H. Resch	52
Hochauflösende CT-Densitometrie J. Patsch	57
Quantitative Computertomographie (QCT) C. Krestan, M. Gruber	59
RUBRIKEN	
Mitteilungen der Gesellschaften	66
News-Screen	
Orthopädie – E. Pieler-Bruha	68
Osteologie – P. Mikosch	70
Kongressberichte	
Osteoporosetherapie im Wandel: Die kortikale Knochenstruktur im Fokus	72
Die vielen Gesichter der schweren Osteoporose	74
Osteoporose – Es geht noch besser	75
Aktuelles	77
Für Sie gelesen	81
Pharma-News	84
Impressum	87
Titelbild: QCT-Messung an der LWS bei einer 67-jährigen Patientin; ROI in LWK 2 (trabekulär). Aus: C. Krestan, M. Gruber, Quantitative Computertomographie (QCT), S. 59, 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
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

MABTHERA®
RITUXIMAB
GPA & MPA

• *mindestens gleich
wirksam wie CYC¹*

• *nach Relapse
wirksamer als CYC¹*

Remissionsinduktion bei ANCA-Vaskulitis

NEU

* Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und mikroskopische Polyangiitis (MPA)

Referenz: (1) Stone JH et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. New Engl J Med 2010;363:221-232.

Fachkurzinformation siehe Seite 56



Editorial

Die Diagnostik der Osteoporose beruht traditionell auf mehreren Säulen, von denen eine der wichtigsten die Knochendichtemessung darstellt. Dem Wunsch entsprechend, die Osteoporose möglichst früh zu erkennen sowie die Wirksamkeit einer Therapie messen zu können, wurden seit den 1960er-Jahren zahlreiche Methoden entwickelt, die die Knochendichte bzw. den Mineralgehalt messen können.

Das vorliegende Themenheft „Stellenwert der Knochendichtemessung“ bietet einen guten Überblick über verschiedene Methoden der Knochendichtemessung und ich freue mich, Beiträge von namhaften europäischen Fachleuten vorstellen zu dürfen. So erhalten wir in der sehr instruktiven „Kurzen Historie der Knochendichtemessung“ von **Prof. Peter Burckhardt** aus Lausanne eine Aufstellung der Entwicklung jener Techniken, die eine breite Anwendung in Praxis und Forschung erfahren. Er unterstreicht, dass mittels der Knochendichtemessung die Erfassung des Frakturrisikos ermöglicht wurde – eine Voraussetzung dafür, dass die WHO im Jahr 1994 die Osteoporose als Krankheit anerkannte.

Über den „Quantitativen Ultraschall“ berichtet **Dr. Reinhard Barkmann** aus Kiel, wobei unter anderem daran erinnert wird, dass die Vorhersagekraft einer QUS-Messung am Fersenbein hinsichtlich Hüftfraktur vergleichbar ist mit derjenigen einer DXA-Messung an der Hüfte.

Kollege **Dr. Christian Muschitz** stellt anhand einer rezent durchgeführten Studie die Einsatzmöglichkeit einer Weiterentwicklung der peripheren DXA-Methode in Kombination mit Lasertechnologie vor.

Hauptsächlich in der klinisch-experimentellen Forschung kommt die hochauflösende CT-Densitometrie (HR-pQCT) zur Anwendung. Frau **Dr. Janina Patsch**, AKH Wien, stellt diese Technik vor, die vielleicht in Zukunft eine breitere Anwendung finden könnte, da es Hinweise gibt, dass die HR-pQCT anderen Techniken in der Erfassung von Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko überlegen sein könnte. Die Möglichkeit, nun auch detailliert Veränderungen an der Kortikalis darstellen zu können, ist ein weiterer faszinierender Aspekt dieser Technologie.

Ein weiteres etabliertes Verfahren zur Knochendichtemessung insbesondere für spezielle Fragestellungen ist die quantitative Computertomographie, die eine 3-dimensionale Messung darstellt. Das Verfahren der QCT wird von **PD Dr. Christian Krestan** aus dem AKH Wien vorgestellt.

Wie wichtig die Früherkennung und adäquate Behandlung von Osteoporose ist, unterstreicht auch das kürzlich in *Osteoporosis International* erschienene Update der Leitlinie von ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis) und IOF (International Osteoporosis Foundation) [1].

Ich danke den Autorinnen und Autoren für ihre hochwertigen Beiträge und wünsche Ihnen, liebe Leserinnen und Leser, eine lehrreiche, spannende und anregende Lektüre!

Vizektor Univ.-Prof. Dr. Hans Dimai, Medizinische Universität Graz
Gast-Editor

Literatur:

1. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al.; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2013; 24: 23–57.



Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite:

Bezeichnung: PROTELOS 2 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jeder Beutel enthält 2 g Ranelicssäure, Distrontiumsals. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: enthält ebenfalls 20 mg Aspartam (E951). **Hilfsstoffe:** Aspartam (E951), Maltodextrin, Mannitol (Ph. Eur.) (E 421). **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 erwachsenen Männern mit erhöhtem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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. Protelos® sollte nicht bei Patienten mit einer Vorgeschichte von venösen Thromboembolien verschrieben werden. Die Therapie muss vorübergehend eingestellt werden, wenn der Patient ein Risiko aufweist oder immobil ist, zum Beispiel während eines operativen Eingriffs, und wieder begonnen werden, sobald der Patient wieder mobil ist. Bei Patienten über 80 Jahren soll das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung individuell beurteilt werden. Im Falle eines Hautausschlags soll die Behandlung umgehend und definitiv gestoppt werden. Aufgrund mangelnder Sicherheitsdaten bei Patienten mit schweren Nierenschäden, wird Protelos® bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min nicht empfohlen. Die gesamten Vorsichtsmaßnahmen zur Anwendung entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

Kurze Historie der Knochendichtemessung

P. Burckhardt

Kurzfassung: Das Bedürfnis, den Schweregrad einer Osteoporose quantifizieren zu können, führte zur Entwicklung verschiedener Methoden zur Messung der Knochendichte. Dies reicht von der Verwendung von Röntgenbildern zum Einsatz von Gamma-Photonenstrahlen, Röntgenstrahlen und Ultraschall. Damit wurden nicht nur präzise Messungen der Knochendichte möglich, welche eine breite Verwendung in Forschung und Klinik fanden, sondern es wurde auch möglich, das Frakturrisiko zu erfassen, die Osteoporose zu definieren und deren Anerkennung durch die Welt-

gesundheitsorganisation zu erreichen. Diese Entwicklung bedurfte aber eines halben Jahrhunderts.

Schlüsselwörter: Knochendichte, SPA, DPA, DXA, QCT, qBUS

Abstract: Short History of the Measurement of Bone Density. The need to quantify numerically the severity of osteoporosis led to the development of various methods for measuring bone density. This led from the use of radiographs to the use of gamma photon rays, roent-

gen X-rays, and ultra sound. Thereby it not only became possible to measure bone density precisely, which could largely be used in clinic and research, it also led to the assessment of fracture risk, to the definition of osteoporosis, and to its recognition by the World Health Organization. However, this development took half a century until reaching its current state. **J Miner Stoffwechs 2013; 20 (2): 42–5.**

Key words: bone density, SPA, DPA, DXA, QCT, qBUS

■ Einleitung

In der Zeit, wo nur Fluor zur medikamentösen Behandlung der Osteoporose zur Verfügung stand, konnte eine Osteoporose erst in fortgeschrittenem Stadium mittels einer qualitativen Beurteilung von Röntgenbildern diagnostiziert werden. Diese wurden aber erst bei Vorliegen von Schmerzen verordnet und nicht als Screening für Osteoporose. Damals ergab erst das Vorliegen einer atraumatischen, röntgenologisch erkennbaren Wirbelkörperfraktur die sichere Diagnose. Der Wunsch, die Osteoporose früher zu erkennen und die Wirksamkeit einer Therapie am Knochen messen zu können, machte die Einführung der Single-Photon Absorptiometry (SPA) als strahlungsarme Methode hoch willkommen, sowie auch diejenige der QCT als diagnostisches Mittel zur Knochendichtemessung. Es wurden weiterhin zahlreiche Methoden entwickelt, welche die Knochendichte bzw. den Mineralgehalt des Skelettes oder bestimmter Skelettabschnitte messen konnten. Diese Entwicklung verfolgte hauptsächlich drei parallele Linien:

1. Die erste Linie betraf die Entwicklung wenig strahlenbelastender und leicht durchführbarer Methoden für Diagnose und Screening, nämlich die Entwicklung von SPA, DPA und schließlich DXA sowie von Ultraschall-Methoden.
2. Die zweite Linie prüfte verschiedene Verfahren auf ihre Aussagekraft des Frakturrisikos in Querschnitts- und Verlaufstudien. Sie umfasste fast alle Methoden und ergab schließlich DXA als Standard.
3. Die dritte Linie trachtete nach einer verfeinerten Technik, die ungeachtet ihrer Praktikabilität in der Forschung, inklusive im Tierversuch, eingesetzt werden konnte. Sie führte hauptsächlich zur peripheren quantitativen QCT und zur Mikro-QCT-Technik.

Jedes Verfahren wurde in vielen Varianten entwickelt und getestet. Darüber hier zu berichten, sprengt den Rahmen dieser „kurzen Historie“. Es werden hier auch nur diejenigen Techni-

ken aufgeführt, welche den Weg zu einer breiten Anwendung gefunden haben, jede zu ihrer Zeit. Daher werden Methoden wie die Neutronenaktivierungsanalyse oder die Photonenstreuung hier nicht erwähnt. Zudem wird in diesem historischen Artikel auf den qualitativen Vergleich der Methoden und deren Aussagekraft für Frakturrisiko-Bewertung und Verlaufskontrollen weitgehend verzichtet.

Gleichzeitig mit der Entwicklung der Messung der Knochendichte haben sich die Bildgebung des Knochengewebes und die Evaluierung der Knochenstruktur und -qualität entwickelt und verfeinert. Auch diese sind hier nicht besprochen.

■ Die konventionelle qualitative Röntgenuntersuchung (ca. 1960)

Vorerst wurden Röntgenbilder nur qualitativ beurteilt. In Abwesenheit von Wirbelkörperfrakturen konnte eine Osteoporose auf dem lateralen Bild der lumbalen Wirbelsäule an der relativ hohen Transparenz der Wirbelkörper im Vergleich zu derjenigen der intervertebralen Scheiben erkannt werden, sowie an der relativen Verstärkung der kortikalen Umrandung im Vergleich zur Spongiosa oder am Hervortreten der longitudinalen Trabekel („gekämmte“ Wirbelkörper) wegen des Abbaus der transversalen Trabekel. Das bedeutet, dass der Verlust an Knochensubstanz erst sichtbar wurde, wenn er bereits fortgeschritten war.

■ Die Quantifizierung des Röntgenbildes (ab 1960)

Eine der ersten quantitativen Methoden, publiziert 1960 [1], war die Messung der metakarpalen Kortikalis im Verhältnis zum Knochendurchmesser der Schaftmitte der 2. (oder 3., je nach Autor) proximalen Fingerphalanx (metakarpaler Index). Dabei wurde die kortikale Fläche berechnet, unter der allerdings falschen Annahme, dass der Knochen rund sei. Es konnte jedoch mit dieser Technik schon gezeigt werden, dass die Menopause einen beschleunigten Knochenverlust auslöst. Bald hatte es sich erwiesen, dass die Dicke der Kortikalis allein schon aussagekräftig war und sogar mit dem Aschengehalt (siehe

Eingelangt am 9. Jänner 2013; angenommen am 10. Jänner 2013

Aus der Klinik Hirslanden/Bois Cerf, Lausanne, Schweiz

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Peter Burckhardt, Klinik Hirslanden/Bois Cerf, CH-1009 Lausanne, Avenue d'Ouchy 31; E-Mail: p_burckhardt@bluewin.ch

Mineralgehalt) des Knochens korrelierte [2]. Es handelte sich bei dieser Methode allerdings noch um eine Messung der kortikalen Knochenmasse.

Eine eigentliche Messung der Knochendichte, die Radiogrammetrie, wurde erst 30 Jahre später entwickelt, nämlich in den 1990er-Jahren. Es handelte sich um die Ermittlung der radiologischen Dichte vornehmlich der Mittelhandknochen im Vergleich mit einer gleichzeitig aufgenommenen Referenzskala, einem Stufenkeil, oder um die Bestimmung der radiologischen Dichte auf einem konventionellen Röntgenbild, meistens der Hand, das zentral mittels einer computerisierten Apparatur evaluiert wird [3–5]. Aber der Mangel an großen, prospektiven Studien, welche die Aussagekraft dieser Methode für osteoporotische Frakturen erproben sollten, führte dazu, dass die Radiogrammetrie keine Verbreitung gefunden hat.

Dem Wunsch einer Quantifizierung der Osteoporose kam 1970 die Veröffentlichung von Singh et al. [6] entgegen, wonach der progrediente Verlust der trabekulären Struktur des proximalen Femurs in Stadien eingeteilt wurde. So einfach und nützlich diese Gradierung erschien, so befasste sie sich doch auch nur mit fortgeschrittenen Fällen. Sie stand aber in einer gewissen Beziehung zum Auftreten von Wirbelkörperfrakturen [7]. Natürlich verlor sie ihre Bedeutung mit der Einführung der DXA des Femurs.

Soweit handelte es sich noch nicht um Messungen der Knochendichte. Aber es ist doch bemerkenswert, dass die international akzeptierten Klassifizierungen der Wirbelkörperfrakturen noch immer auf der Beurteilung eines konventionellen lateralen Röntgenbildes der Wirbelsäule beruhen [8, 9].

■ Die Messung der Knochendichte mit Photonenstrahlen

Single-Photon Absorptiometry (SPA; ca. 1960)

Um die Knochendichte mit höherer Präzision zu messen, als das mit einer Röntgenaufnahme möglich war, wurde schon 1962 die Messung mit einem Photonenstrahl entwickelt, wobei hauptsächlich ^{125}I als Quelle verwendet und die Strahlenabschwächung durch den Knochen gemessen wurde [10]. Auf die Fläche bezogen ergab dies eine eigentliche Knochendichte. Diese *in vivo* gemessene Knochendichte korrelierte mit dem Knochengewicht [11]. Damit hatte die klinische Forschung endlich die Möglichkeit, die Osteoporose quantitativ zu erfassen und ihre Pathophysiologie zu untersuchen. Die Reproduzierbarkeit war derjenigen der röntgenologischen Methoden weit überlegen. Die Methode wurde an verschiedenen Orten des peripheren Skelettes eingesetzt, wobei der Unterarm die klinisch praktische Lokalisation war [12]. Lange wurde die Apparatur nur in der Forschung verwendet, bis sie schließlich in den 1980er-Jahren breit kommerzialisiert wurde. Es wurden auch alters- und geschlechtsbezogene Normalkurven erstellt. Dadurch fand die Methode mehr Verwendung, was der klinischen Forschung der Osteoporose zu einem Aufschwung verhalf. Doch die kurze Halbwertszeit der Strahlenquelle (60 Tage) erwies sich als limitierend. Die Verwendung anderer Isotope, v. a. ^{153}Gd [13], brachte zwar eine bessere Penetration, aber auch qualitative Nachteile. Auch war noch immer eine sehr ge-

naue Position des Unterarmes notwendig, um eine Reproduzierbarkeit für Verlaufsstudien zu erreichen, da das Verhältnis von spongiosen zu kortikalem Knochen distal zunimmt. Die Alternative der Messung am Fersenbein erwies sich als nicht repräsentativ genug für den Knochen der Wirbelkörper und des proximalen Femurs [14]. Es bestand deutlich die Notwendigkeit, den trabekulären Knochen messen zu können, dessen frühzeitiger Abbau nach der Menopause schon 1971 erkannt worden war [15].

Dual-Photon Absorptiometry (DPA; ca. 1980)

Die Technik der SPA wurde bereits in den 1960er-Jahren verbessert durch die Verwendung von Gamma-Photonenstrahlen mit zwei verschiedenen Energie-Niveaus; die eine hauptsächlich vom Knochen absorbiert, die andere hauptsächlich von den Weichteilen [13, 16]. Die Weichteile um den Knochen mussten nicht mehr konstant gehalten werden. Messungen am Femur und Gesamtkörper wurden möglich. Aber die Kommerzialisierung und die klinische Anwendung erfolgten erst in den 1970er-Jahren [17]. Es konnten klinisch relevante Resultate erhoben werden [18, 19], allerdings erst in den 1980er-Jahren, und später auch Statistiken über das Frakturrisiko. Der Gebrauch von anderen Radionukliden brachte keine verwendbaren Vorteile. Zum Beispiel emittiert zwar das Radionuklid ^{153}Gd Photonen mit zwei verschiedenen Energien, hat aber ebenfalls eine relative kurze Halbwertszeit (240 Tage), was strenge Qualitätskontrollen erfordert und auch teuer ist. Zwar wurde eine Methode mit der Dual-Photon-Technik 1987 kommerzialisiert [20], aber schließlich wurde die Verwendung von Röntgenstrahlen bevorzugt, was zur Entwicklung und Einführung der DXA führte.

■ Die Knochendichtemessung mit Röntgenstrahlen

Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA oder DXA)

Bereits 1963 wurden Röntgenstrahlen mit zwei verschiedenen Energiespektren (2-Spektren-Röntgen-Absorptiometrie) an der Lendenwirbelsäule eingesetzt [21], aber bis zur Kommerzialisierung einer entsprechenden Apparatur dauerte es bis 1987. Mit dem Einsatz von Röntgenstrahlen war das Problem der kurzlebigen Strahlenquelle behoben und die DPA verlor damit ihren Platz. Dazu wurde es möglich, auch das axiale Skelett zu untersuchen. Das Prinzip der DPA konnte insofern übernommen werden, als dass wiederum die Strahlenquelle und der Detektor einander gegenüber angebracht wurden. Zudem wurden dank schnell alternierender Filterung zwei verschiedene Strahlenenergien benutzt. Zugleich wurde auch die Messung präziser und bedurfte wegen der höheren Strahlenintensität weniger Zeit. Die DXA wurde die Standardmethode zur Messung der Knochendichte an der lumbalen Wirbelsäule und am proximalen Femur [22]. Auch am Unterarm wurde die Methode eingesetzt [23]. Sie gestattete die Erhebung von Referenzwerten und die Errechnung des prädiktiven Frakturrisikos. Das erlaubte, aufgrund des mit jeder Knochendichte verbundenen Frakturrisikos die Osteoporose als Knochendichte, welche unter einem bestimmten Schwellenwert liegt, zu definieren. Dank der Definition konnte die Osteoporose 1994 von der Weltgesundheitsorganisation endlich als Krankheit anerkannt werden

[24], was natürlich für Klinik und Forschung große Erleichterungen brachte.

Die Reproduzierbarkeit der DXA gestattet auch individuelle Verlaufskontrollen, was einer breiten klinischen Verwendung die Türen öffnete. Die Perfektionierung der Methode konnte jedoch nicht verhindern, dass die Überlagerung der häufigen degenerativen Verkalkungen der Wirbelsäule und der Aorta bei älteren Patienten die Resultate an der lumbalen Wirbelsäule mit zunehmendem Alter fälschlicherweise erhöht. Mit Einführung der Frakturrisiko-Formel FRAX, welche nur auf der in allen Altersgruppen messbaren Knochendichte am Schenkelhals beruht, ist die DXA-Methode seit 2007 noch mehr zum internationalen Standardverfahren geworden [25].

Neuerdings wurde im Rahmen der DXA eine Strukturanalyse eingeführt („trabecular bone score“ [TBS]), welche in Beziehung zur mechanischen Belastbarkeit der Wirbelkörper steht und damit die DXA-Messung um einen zusätzlichen, klinisch relevanten Parameter bereichert, ohne eine zusätzliche Untersuchung durchführen zu müssen [26].

QCT

Die Einrichtung von CT-Scannern für die Messung der Knochendichte in den Wirbelkörpern war ein wesentlicher Fortschritt, der parallel zur Verbesserung der DPA erfolgte [27, 28]. Die Analyse der Schnitte erlaubte auch, die Spongiosa isoliert zu messen und klinisch relevante Resultate zu erheben, obschon die Variabilität des Markfettes eine signifikante Fehlerquelle darstellt [29]. Aber die Resultate sind für andere Teile des Skeletts wenig repräsentativ. Die Technik wurde in den frühen 1980er-Jahren in der Klinik weit verwendet. Ihre Aussagekraft für das vertebrale Frakturrisiko, und auch für nicht-vertebrale Frakturen, wurde vor allem in Querschnittsstudien geprüft. Aber die hohen Kosten der Apparatur und die hohe Strahlenbelastung erlaubten nicht, diese Technik in der klinischen Routine zu verwenden. Mit der zunehmenden Verbreitung der schließlich dominierenden Methode DXA ist die relative teure und bestrahlende QCT als diagnostisches Verfahren in der Klinik weitgehend verlassen worden.

pQCT

Schon 1979 wurde eine periphere QCT-Technik in einer klinischen Studie eingesetzt [30]. Aber erst 1985 wurde eine entsprechende Apparatur kommerzialisiert [31], welche dank ihrer besonders hohen Präzision für klinische Verlaufsstudien verwendet werden konnte [32]. Der relativ hohe Preis und die internationale Standardisierung der DXA-Messungen beschränkten die Anwendung dieser Methode hauptsächlich auf Forschungszentren.

■ Die Ultraschallmethoden

Die als letzte eingeführte, äußerst praktische Methode der quantitativen Ultraschalluntersuchung wurde bereits 1984 entwickelt [33]. Erst in den 1990er-Jahren wurde sie zunehmend für die Diagnose der Osteoporose eingesetzt [34–36]. Dabei wurden die Geschwindigkeit („speed of sound“ [SOS]) des Ultraschalls im Knochen und die Abschwächung durch den Knochen („bone ultrasound attenuation“ [BUA]) gemessen, wobei

beide Parameter in einem „stiffness index“ und ähnlichen Parametern vereint wurden. Die Methode brachte den gewaltigen Vorteil, keine Strahlenquelle und nur ein kleines, leicht transportables Gerät zu benötigen. Natürlich mussten auch hier technische Hürden überwunden werden, etwa ob der Ultraschall durch Wasserbad oder mittels Kontaktgel an den Knochen gebracht wurde. Die Messungen werden hauptsächlich am Kalkaneus durchgeführt, aber auch an Tibia, Patella, Fingern und neuerdings auch an der Hüfte [37]. Dabei haben sich die Finger bei älteren Patienten wegen der häufigen degenerativen Veränderungen als unbrauchbar erwiesen. Die Ultraschallmessung korreliert nicht nur mit der Knochendichte, sondern auch mit der Richtung der Knochenbälkchen, dem Verhältnis zwischen trabekulärem und kortikalem Knochen und der Zusammensetzung von unorganischen und organischen Komponenten des Knochens. Ihre Korrelation mit den DXA-Resultaten ist relativ schwach, was zeigt, dass sie andere Eigenschaften des Knochens misst. Sie ist jedoch für die mechanische Festigkeit gleich bedeutend wie die Knochendichte, da beide Methoden in langzeitigen, prospektiven Hüftfraktur-Studien vergleichbare prädiktive Aussagekraft hatten [38, 39]. Deswegen hat die Ultraschalluntersuchung ihren Platz als billige, leicht anwendbare diagnostische Methode gewonnen. Dies führte aber auch gleich zu einem Wildwuchs und Missbrauch, wo zum Beispiel die Resultate in T-Scores ausgedrückt und auf die diagnostische Schwelle von –2,5 bezogen worden sind, welche sich aber nur auf die DXA-Methode bezieht. Aus diesem Grund musste 2008 die ISCD eine Richtlinie publizieren [40] und dazu ermahnen, dass die Ultraschall-Methode dem Screening zugewiesen wird und nur dann diagnostisch verwendet werden soll, wenn keine DXA zur Verfügung steht, nicht aber bei individuellen Verlaufskontrollen.

■ Schlussfolgerung

Der Wunsch, die Knochenmasse und deren Mineralgehalt messen zu können, hat über ein halbes Jahrhundert zur Entwicklung genauer und breit anwendbarer Methoden geführt und damit die Diagnose der Osteoporose und die Erfassung ihres Verlaufs ermöglicht, abgesehen von der Ermittlung vertiefter Kenntnisse über Epidemiologie und Pathophysiologie. Vor allem aber hat die Messung der Knochendichte erlaubt, das Frakturrisiko zu erfassen, was wiederum die WHO ermutigte, die Osteoporose zu definieren und als Krankheit anzuerkennen.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Barnett E, Nordin BE. The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach. *Clin Radiol* 1960; 11: 166–74.
2. Exton-Smith AN, Millard PH, Payne PR, et al. Method for measurement quantity of bone. *Lancet* 1969; 2: 1153–4.
3. Cosman F, Herrington B, Himmelstein S, et al. Radiographic absorptiometry: a simple method for determining bone mass. *Osteoporos Int* 1991; 2: 34–8.
4. Matsumoto C, Kushida K, Yamazaki K, et al. Metacarpal bone mass in normal and osteoporotic Japanese women using computed X-ray densitometry. *Calcif Tissue Int* 1994; 55: 324–9.
5. Derisquebourg T, Dubois P, Devogelaer JP, et al. Automated computerized radiogrammetry of the second metacarpal and its correlation with absorptiometry of the forearm and spine. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 461–5.
6. Singh M, Nagrath AR, Maini PS. Changes in trabecular pattern of the upper end of femur as an index of osteoporosis. *J Bone Joint Surg Am* 1970; 52: 457–67.

7. Singh M, Riggs BL, Beabout JW, et al. Femoral trabecular-pattern index for evaluation of spinal osteoporosis. *Ann Intern Med* 1972; 77: 63–7.
8. Eastell R, Cedel SL, Wahner HW, et al. Classification of vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 207–15.
9. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137–48.
10. Cameron JR, Sorenson J. Measurement of bone mineral in vivo: an improved method. *Science* 1963; 142: 230–2.
11. Mazess RB, Cameron JR, O'Connor R, et al. Accuracy of bone mineral content. *Science* 1964; 145: 388–9.
12. Sorenson JA, Cameron JR. A reliable in vivo measurement of bone-mineral content. *J Bone Joint Surg Am* 1967; 49: 481–97.
13. Mazess RB, Ort M, Judy P, et al. Absorptiometric bone mineral determination using ¹⁵³Gd. In: Cameron JR (ed). *Proceedings of bone measurement conference*. USAEC Division of Technical Information Extension, Springfield, Va, 1970; 308–12.
14. Nilas L, Borg J, Gotfredsen A, et al. Comparison of single- and dual-photon absorptiometry in postmenopausal bone mineral loss. *J Nucl Med* 1985; 26: 1257–62.
15. Nordin BE. Clinical significance and pathogenesis of osteoporosis. *Br Med J* 1971; 1: 571–6.
16. Reed GW. The assessment of bone mineralization from the relative transmission of ²⁴¹Am and ¹³⁷Cs radiations. *Phys Med Biol* 1966; 11: 174.
17. Madsen M, Peppler W, Mazess RB. Vertebral and total body mineral content by dual photon absorptiometry. *Calcif Tissue Res* 1976; 21 (Suppl): 361–4.
18. Dunn WL, Wahner HW, Riggs BL. Measurement of bone mineral content in human vertebrae and hip by dual photon absorptiometry. *Radiology* 1980; 136: 485–7.
19. Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis. *J Clin Invest* 1981; 67: 328–35.
20. Stein JA, Lazewatsky JL, Hochberg AM. Dual energy X-ray bone densitometer incorporation an internal reference system. *Radiology* 1987; 165: 313.
21. Oeser H, Krokowski E. Quantitative analysis of inorganic substances in the body. A method using x rays of different qualities. *Br J Radiol* 1963; 36: 274–9.
22. Mazess RB, Wahner HM. Nuclear medicine and densitometry. In: Riggs BL, Melton LJ 3rd (eds). *Osteoporosis, aetiology, diagnosis and management*. Raven Press, New York, 1988; 251–95.
23. Kollerup G, Sorensen HA. Bone mass in the forearm by dual energy X-ray densitometry. In: Proc. 3rd International Symposium on Osteoporosis Oct 14–18, 1990; 736–8.
24. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. Geneva, World Health Organisation, 1994. WHO Technical Report Series, No 843.
25. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK, 2007.
26. Porthuad L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone* 2008; 42: 775–87.
27. Cann CE, Genant HK. Precise measurement of vertebral mineral content using computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1980; 4: 493–500.
28. Genant HK, Cann CE, Ettinger B, et al. Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Ann Intern Med* 1982; 97: 699–705.
29. Mazess RB. Errors in measuring trabecular bone by computed tomography due to marrow and bone composition. *Calcif Tissue Int* 1983; 35: 148–52.
30. Frost HM. Treatment of osteoporosis by manipulation of coherent bone cell populations. *Clin Orthop Rel Res* 1979; 143: 227–44.
31. Schneider P, Berger P, Moll E. Getrennte Messung von Kompakta und Spongiosadichte mit einem Transversal-Rotations-scanner. *Fortschr Roentgenstr* 1985; 143: 178–82.
32. Rueggsegger P, Durand E, Dambacher MA. Localization of regional forearm bone loss from high resolution computed tomographic images. *Osteoporos Int* 1991; 1: 76–80.
33. Langton CM, Palmer SB, Porter RW. The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone. *Eng Med* 1984; 13: 89–91.
34. Jergas M, Köster O. Ultraschallverfahren in der Diagnostik der Osteoporose. *Ultraschall Med* 1993; 14: 136–43.
35. Kaufman JJ, Einhorn TA. Perspectives: Ultrasound assessment of bone. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 517–25.
36. Lees B, Stevenson JC. Preliminary evaluation of a new ultrasound bone densitometer. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 149–52.
37. Barkmann R, Dencks S, Laugier P, et al. Femur ultrasound (FemUS) – first clinical results on hip fracture discrimination and estimation of femoral BMD. *Osteoporos Int* 2010; 21: 969–76.
38. Bauer DC, Glüer CC, Cauley JA, et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1997; 157: 629–34.
39. Krieg MA, Cornuz J, Ruffieux C, et al. Prediction of hip fracture risk by quantitative ultrasound in more than 7000 Swiss women > or =70 years of age: comparison of three technologically different bone ultrasound devices in the SEMOF study. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1457–63.
40. Krieg MA, Barkmann R, Gonnelli S, et al. Quantitative ultrasound in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2008; 11: 163–87.

ENBREL® Für eine erfolgreiche RA-Behandlung

WIRKPRINZIP

- der einzige lösliche TNF- α Rezeptor¹

FLEXIBILITÄT

- in 5 verschiedenen Darreichungsformen erhältlich¹
- Kurze Halbwertszeit von ca. 3 Tagen¹

WIRKSAMKEIT

- Stabile Wirkung über mehr als 10 Jahre belegt²
- für Kinder mit JIA ab 2 Jahren zugelassen¹

1. Enbrel® Fachinformation

2. Weinblatt ME et al., Safety and Efficacy of Etanercept beyond 10 Years of Therapy in North American Patients with Early and Long-Standing Rheumatoid Arthritis. *Arth. Care Research* 2011; 63: 373–382.



Quantitativer Ultraschall

R. Barkmann

Kurzfassung: Methoden des quantitativen Ultraschalls (QUS) sind parametrische Verfahren zur Bestimmung von Knocheneigenschaften mittels Analyse von Schallwellen nach Durchquerung des Knochens oder eines Teils davon. Dabei existieren verschiedene Verfahren, je nach Art des Knochens und der Durchschallungsrichtung. Die Quertransmission durch den Kalkaneus hat sich als bestes Verfahren zur Prädiktion osteoporotischer Frakturen erwiesen, mit einer mit der DXA vergleichbaren Prädiktionskraft. Solange es aber noch keine Studien über die medikamentöse Frakturvermeidung in einer Patientengruppe gibt, die ihre Therapieempfehlung anhand von QUS-Kriterien erhalten hat, kann keine Therapie anhand einer QUS-Messung ohne DXA-Messung empfohlen werden. QUS am Kalkaneus korreliert stark mit der Knochendichte am selben Messort, aber schwach mit der Dichte an anderen Messorten wie dem Femur oder der Wirbelsäule, wes-

halb auch keine Diagnose der Osteoporose mit QUS möglich ist. Neuere Entwicklungen zielen auf die Messung des proximalen Femurs, insbesondere des Schenkelhalses, und auf die Bestimmung von Knochenfestigkeitsparametern, die mit einer Knochendichtemessung nicht erfassbar sind.

Schlüsselwörter: quantitativer Ultraschall, Frakturprädiktion, Knochenmaterialeigenschaften

Abstract: Quantitative Ultrasound. Methods of quantitative ultrasound (QUS) are parametric approaches for determining properties of bone by means of analysis of sound waves after traversing of the bone or a part thereof. There are different procedures depending on the kind of bone and direction of transmission. Transverse transition through the calcaneus has been found as the best method for the prediction of osteo-

porotic fractures, with a predictive power comparable to DXA. As long as no studies on the drug-mediated fracture reduction in a group of patients who received their treatment recommendations based on QUS criteria have been performed, no therapy using a QUS measurement without DXA measurement is recommended. QUS at the calcaneus is highly correlated with DXA at the same site but weakly with the density of other measurement sites such as the femur or the spine, so no diagnosis of osteoporosis with QUS is possible. Newer developments are focusing on measurement of the proximal femur, especially of the neck, and on the determination of bone strength parameters, which are not detectable with bone densitometry. **J Miner Stoffwechs 2013; 20 (2): 46–50.**

Key words: quantitative ultrasound, fracture prediction, bone material properties

■ Einleitung

Jeder Arzt kennt „den Ultraschall“ als bildgebende Methode mittels reflektierter Ultraschallwellen. Und er lernt auch, dass Knochen nicht schallbar sind. Wo liegen also die Unterschiede zwischen der Sonographie und dem quantitativen Ultraschall (QUS)? Zunächst haben beide Methoden natürlich eine Gemeinsamkeit: Es wird die Ausbreitung akustischer Wellen im Körper ausgenutzt. Anders als Röntgenstrahlen, die ebenso wie Lichtwellen, Mikrowellen oder Gammastrahlen eine Form elektromagnetischer Wellen sind, entstehen Schallwellen aus Dichteänderungen in einem Medium; Dichteänderungen, die sich fortpflanzen, reflektiert werden können und sich auf dem Weg verändern. Dies sind Eigenschaften, die sowohl zur Bildgebung in der Sonographie als auch zur Parametrisierung beim QUS benutzt werden.

Mit Ultraschall bezeichnet man Schallwellen mit einer Frequenz oberhalb von 20 kHz, in etwa oberhalb des menschlichen Hörbereichs. Ihre Ausbreitungsgeschwindigkeit hängt von Eigenschaften des durchschallten Mediums ab, wobei Festkörper wie die Knochen eine höhere Schallgeschwindigkeit aufweisen als weiche Organe. Unterschiede in der Schallgeschwindigkeit und in der Dichte verschiedener Organe und Körperregionen sind verantwortlich für die Reflexionen, die in der Sonographie für die Bilderstellung genutzt werden. Wegen der höheren Schallgeschwindigkeit und Dichte im Knochen wird ein großer Teil des Schalls an der Knochenoberfläche reflektiert, sodass die

Sonographie in der Tat nicht für die Untersuchung des Knocheninneren geeignet ist. Es müssen also andere Messmethoden zum Einsatz kommen.

■ Was messen wir eigentlich mit quantitativem Ultraschall?

Anders als bei der Sonographie benutzen die klinischen QUS-Geräte getrennte Schallwandler als Sender und Empfänger. Auch werden keine Bilder zur Diagnostik erzeugt, in einigen Geräten aber zur Kontrolle der Positionierung oder Definition der Messregion. QUS-Methoden sind parametrisch, d. h. dass aus der Veränderung der Schallwelle quantitative Variablen berechnet werden, welche in Beziehung zu Knocheneigenschaften wie Dichte, Struktur oder Festigkeit stehen. Wegen der starken Schwächung hochfrequenter Schallwellen im Knochen ist der nutzbare Frequenzbereich beschränkt, mit einer Obergrenze bei 2 MHz.

Die Schallausbreitung im Skelett hängt stark von der Art des Knochens ab; sie ist in der Kompakta von Röhrenknochen anders als im trabekulären Knochen. Daraus resultieren auch unterschiedliche Messgeräte mit unterschiedlichen Messparametern, die je nach Messort auch verschiedene Knocheneigenschaften reflektieren. Diesem Umstand muss man bei der Frage, welche Knocheneigenschaften Einfluss auf die QUS-Variablen haben, Rechnung tragen [1]. Abbildung 1 zeigt Geräte der am weitesten verbreiteten Verfahren: die Quertransmission durch den Kalkaneus (Abb. 1a), die Quertransmission durch die Fingerphalangen (Abb. 1b) und die axiale Transmission am Radius (Abb. 1c).

Die stärkste Verbreitung hat die Quertransmission durch den Kalkaneus, welcher überwiegend aus trabekulärem Gewebe

Eingelangt am 26. Jänner 2013; angenommen am 28. Jänner 2013

Aus der Sektion Biomedizinische Bildgebung, Klinik für Diagnostische Radiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. Reinhard Barkmann, Sektion Biomedizinische Bildgebung, Klinik für Diagnostische Radiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, D-24118 Kiel, Am Botanischen Garten 14; E-Mail: barkmann@rad.uni-kiel.de

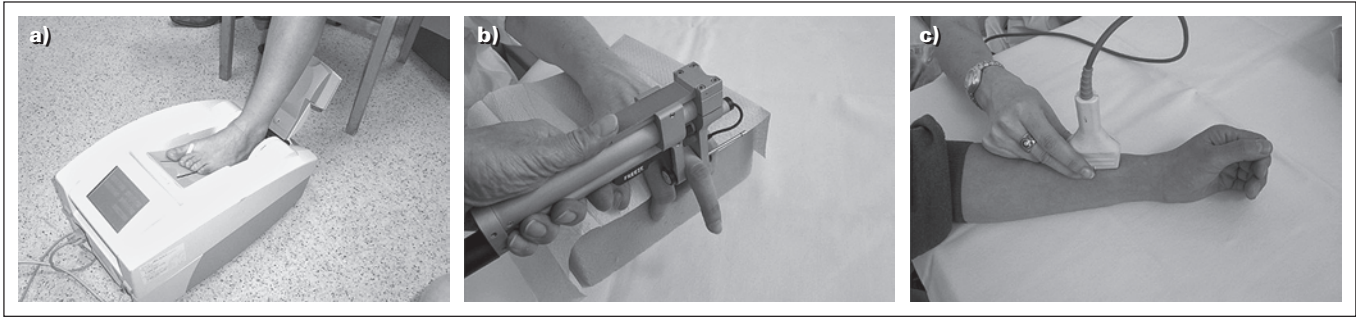


Abbildung 1: Geräte des quantitativen Ultraschalls. (a) Quertransmission durch den Kalkaneus; (b) Quertransmission durch die Fingerphalangen; (c) axiale Transmission am Radius.

besteht. Hier wird die Schalleitung in medio-lateraler Richtung durch den Knochen mithilfe zweier sich gegenüberstehender Wandler – einem Sender und einem Empfänger – gemessen. Messgrößen sind Schallgeschwindigkeit und frequenzabhängige Schwächung. Die Schallgeschwindigkeit („speed of sound“ [SOS]), die Geschwindigkeit, mit der die Welle den Knochen durchquert, hängt überwiegend vom Verhältnis von Knochenvolumen zu Markvolumen ab. Die Schwächung der Welle wird zusätzlich beeinflusst von der Streuung an der Trabekelstruktur und der Absorption im Medium. Im trabekulären Knochen steigt die Schwächung stark mit der Frequenz an. In logarithmischem Maßstab (Einheit: dB) über der Frequenz aufgetragen, ergibt sich näherungsweise eine Gerade, deren Steigung sich als gut geeignete Variable für die Charakterisierung des Knochens erwiesen hat (Breitband-Ultraschallabschwächung [BUA], Einheit: dB/MHz). Daneben gibt es noch Parameter, die aus der Kombination von SOS und BUA berechnet werden (Stiffness, QUI).

Abbildung 2 zeigt bei postmenopausalen Frauen (Alter 61–86) eine recht gute Korrelation zwischen QUS und peripherer DXA am Kalkaneus mit $R^2 = 0,68$ (OPUS-Daten [2]). Man kann also sagen, dass die QUS-Variablen am Kalkaneus in erster Linie die Knochendichte (mit der DXA gemessene Flächendichte) wiedergeben. Wie viel des Restfehlers in der Korrelation der beiden Messwerte am Kalkaneus den noch verbleibenden Unterschieden in der ausgewerteten Messregion oder den Unterschieden in der Messmethodik geschuldet ist, ist noch unklar. Neben der Dichteabhängigkeit gibt es auch eine Abhängigkeit der Ultraschallausbreitung von der trabekulären Struktur. So

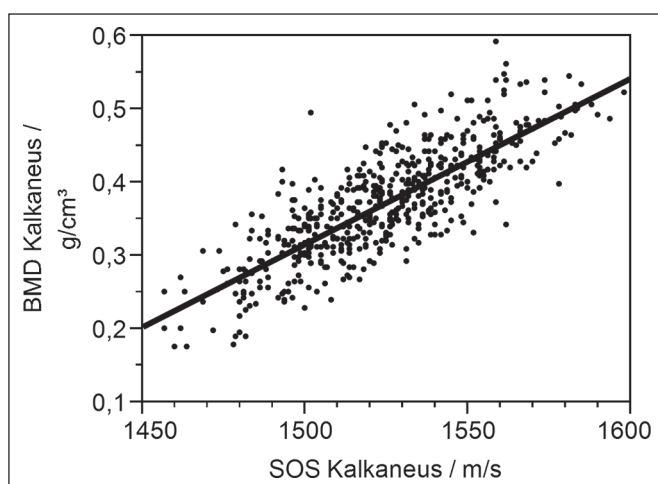


Abbildung 2: Korrelation zwischen Knochendichte und Schallgeschwindigkeit am Kalkaneus bei postmenopausalen Frauen [2].

ist die Ausbreitung anders in Vorzugsrichtung der Trabekel als senkrecht dazu, was in unterschiedlichen Werten der Ultraschallvariablen resultiert. *In vivo* lässt sich der Kalkaneus allerdings nur in medio-lateraler Richtung durchschallen. In dieser Richtung sind Knochendichte und Struktur jedoch stark korreliert, sodass kaum ein zusätzlicher Einfluss durch Strukturvariabilitäten über den Dichteinfluss hinaus messbar ist [3].

Die Schallausbreitung in der Kompakta hängt von der lamellaren, porösen Struktur sowie von der äußeren Geometrie ab. Klinisch eingesetzt werden zwei grundsätzlich unterschiedliche Verfahren: die Quertransmission durch die Fingerphalangen und die axiale Transmission am Schaft von Röhrenknochen (Tibia, Radius, Phalangen). Bei der transversalen Transmission durch die Fingerphalangen stehen sich ähnlich wie beim Kalkaneus zwei Schallwandler gegenüber (Abb. 1b) und es wird die Veränderung der Schallwelle nach Transmission durch die Phalanx ausgewertet. Die Ultraschallparameter hängen überwiegend von der kortikalen Querschnittsfläche und Porosität ab [4]. Endostale Resorption, z. B. bei rheumatischen Erkrankungen [5], und Zunahme der Porosität ändern deswegen die Messwerte, aber auch das Knochenwachstum lässt sich gut verfolgen [6, 7].

Die axiale Transmission bezeichnet eine Welle, die längs der Achse langer Knochen läuft [8]. Ein Vorteil in der Handhabung dieser Methode ist die Applikation eines Wandlerarrays an einer Seite des Knochens (z. B. Radius, Phalanx oder Tibia), die Messorte müssen also nicht von zwei Seiten zugänglich sein. Vom Sender wird eine Schallwelle durch das Weichgewebe in den Knochen emittiert. Ein Teil dieser Welle bewegt sich parallel zur Oberfläche durch die Kortikalis und sendet dabei wieder dauernd Schallanteile ins Weichteil zurück, welche dann von verschiedenen Empfängerzellen aufgenommen werden. Durch geschickte Anordnung mehrerer Wandler im Array und Kenntnis der Gesetze der Schallausbreitung lässt sich die Schallgeschwindigkeit im Knochen selbst berechnen [9]. Abbildung 1c zeigt die Applikation eines Wandlerarrays am Radius. Ausführlichere Beschreibungen der verschiedenen Methoden finden sich in [1, 10].

■ Klinische Anwendungen des QUS

Für die Diagnostik einer Osteoporose lässt sich QUS nicht einsetzen, da die T-Werte der QUS-Methoden nicht mit denen der axialen DXA vergleichbar sind und somit die WHO-Klassifikation nicht anwendbar ist [11]. Die verschiedenen QUS-Ge-

räte zeigen unterschiedliche, altersabhängige Verminderungen der Messwerte, auch wenn die Resultate in T-Scores umgerechnet werden. Je nach Methode würden unterschiedlich große Bevölkerungsanteile einen T-Wert $< -2,5$ besitzen und als osteoporotisch eingestuft werden. Es gab Versuche, dieses Problem durch Berechnung äquivalenter T-Werte zu umgehen, die dann zumindest zu einer vergleichbaren Prävalenz der Osteoporose führen. Da allerdings, wie in Abbildung 3 illustriert, die Korrelationen zwischen QUS am Kalkaneus und der DXA an den zentralen Messorten lumbale Wirbelsäule und proximales Femur nur moderat sind (OPUS-Daten [2]), würde überwiegend ein anderes Kollektiv als osteoporotisch eingestuft werden, in der das Frakturrisiko nicht notwendigerweise gleich dem in der nach WHO-Kriterium ausgewählten Gruppe ist. Das ist übrigens nicht nur ein Problem des QUS, sondern aller Methoden, die an peripheren Messorten eingesetzt werden.

Abbildung 3 zeigt die Korrelationen zwischen QUS am Kalkaneus und DXA an der lumbalen Wirbelsäule ($R^2 = 0,15$) und am proximalen Femur ($R^2 = 0,030$) bei postmenopausalen Frauen.

In der offiziellen Position der International Society for Clinical Densitometry (ISCD) zum quantitativen Ultraschall im Osteoporosemanagement [11] wird die Fähigkeit des QUS zur Frakturprädiktion für postmenopausale Frauen (alle osteoporotischen Frakturen) und für Männer > 65 (nur nicht-vertebrale Frakturen) als gesichert bejaht, allerdings nur für den Kalkaneus

als Messort und nur für Geräte, die in prospektiven Studien validiert wurden oder zu validierten Geräten äquivalente Messergebnisse aufweisen. Dabei ist die allgemeine Frakturprädiktion genauso gut wie bei der zentralen DXA. Für die anderen Methoden ist die Datenlage zu unsicher bzw. war die Frakturprädiktion schlechter.

Zwar lässt sich QUS nicht zur Diagnose der Osteoporose einsetzen, aber wegen der guten Eignung zur Frakturprädiktion stellt sich die Frage, ob QUS nicht statt der DXA zur Initiierung einer Therapie herangezogen werden kann. Dazu kommt, dass viele Fachgesellschaften dazu übergegangen sind, nicht das reine WHO-Kriterium zu verwenden, sondern aus Knochendichte, Alter und weiteren Risikofaktoren das 10-Jahres-Frakturrisiko zu errechnen [12] und dieses für eine Therapieempfehlung heranzuziehen [13]. Hier offenbart sich allerdings eine erhebliche Lücke in der Studienlage für den QUS. Da üblicherweise eine niedrige Knochendichte Einschlusskriterium in Studien zur Wirkung einer Pharmakotherapie war, ist deren Wirkung für Patienten mit niedrigen DXA-Werten belegt, aber nicht für Patienten mit niedrigen QUS-Werten [11]. Zwar ist es unwahrscheinlich, dass nicht auch letztere von einer Therapie profitieren, solange aber keine entsprechenden Daten vorliegen, dürfte es keine evidenzbasierten Empfehlungen für den Einsatz des QUS in diesem Szenario geben.

In der aktuellen Fassung der Leitlinien empfiehlt der Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften, kurz Dachverband Osteologie (DVO), die Durchführung einer Basisdiagnostik aller Personen, bei denen anhand ihres klinischen Risikoprofils eine hohe Frakturrate (ein 20%iges oder höheres Risiko, in den nächsten 10 Jahren eine Wirbelkörper- und/oder proximale Femurfraktur zu erleiden) zu erwarten ist, basierend auf Alter und Frakturstatus sowie weiteren Risikofaktoren (Untergewicht, Nikotinkonsum, multiple Stürze, Immobilität). Knochendichtemessverfahren (DXA, QCT, QUS) sind für die Indikation zur Basisdiagnostik ausdrücklich nicht aufgeführt. Außerhalb dieser Risikoprofile wird derzeit vom DVO, von wenigen Ausnahmen abgesehen, keine Basisdiagnostik empfohlen. Allerdings bietet sich in diesem Rahmen doch eine Möglichkeit, QUS am Kalkaneus einzusetzen, und zwar zur Empfehlung für eine Basisdiagnostik, wenn das mit QUS ermittelte Frakturrisiko über 20 % liegt. Tabelle 1 zeigt für verschiedene Altersbereiche die Schwellenwerte für die Empfehlung einer Basisdiagnostik [13]. Statt der T-Werte benutzt man hier die Z-Werte, die unterschritten werden müssen. Da für Männer keine ausreichenden Daten vorliegen, gilt diese Empfehlung nur für Frauen. Ab einem Alter von 70 Jahren ist das Risiko altersbedingt bereits $> 20\%$, sodass kein weiteres Kriterium erfüllt sein muss.

Um höhere Untersuchungskosten zu vermeiden, wird allerdings nicht empfohlen, diese Messungen zur Ermittlung der Indikation zur Basisdiagnostik durchzuführen, sondern nur als Option, um vorliegende Untersuchungsergebnisse zu interpretieren.

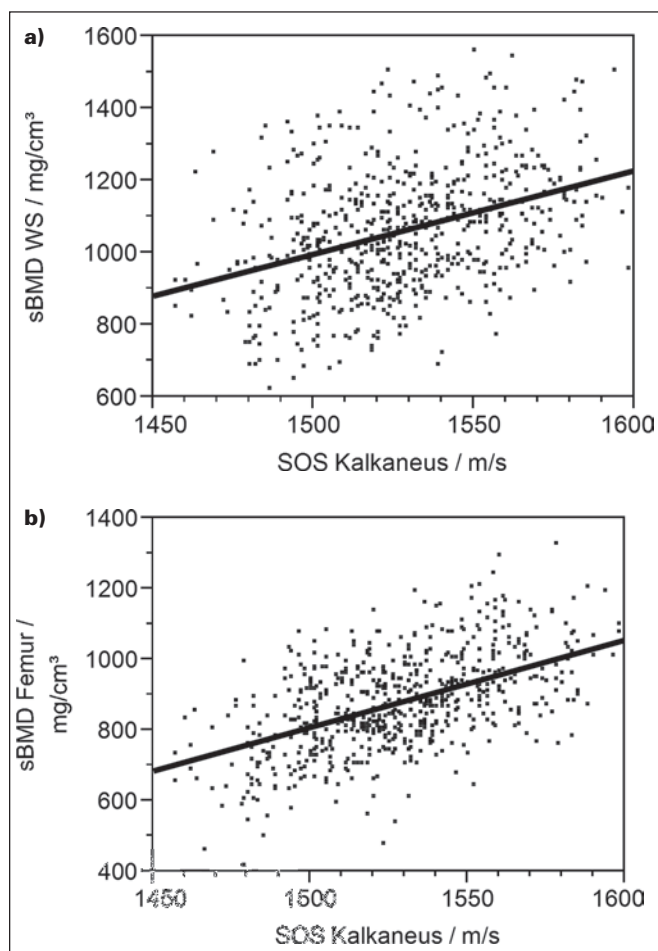


Abbildung 3: Korrelation zwischen Knochendichte an lumbaler Wirbelsäule und proximalem Femur und der Schallgeschwindigkeit am Kalkaneus bei postmenopausalen Frauen [2].

Tabelle 1: Z-Werte, bei deren Unterschreitung eine Basisdiagnostik empfohlen werden kann

Lebensalter in Jahren	50–54	55–59	60–64	65–69
Z-Werte	$< -2,7$	$< -2,0$	$< -1,2$	$< -0,5$

Zur Basisdiagnostik und vor eventuellem Beginn einer medikamentösen Therapie gehört eine Knochendensitometrie mit der DXA. Nur in folgenden Ausnahmefällen kann eine QUS-Messung sinnvoll sein, und zwar bei Hochrisikopatienten,

1. bei denen nur unter erschwerten Bedingungen eine DXA-Messung durchgeführt werden kann, als Vortest vor einer DXA-Untersuchung im Falle eines hohen Gesamtrisikos, oder
2. die eine typische Wirbelkörperfraktur aufweisen und bei denen keine Möglichkeit einer DXA-Messung besteht, mit unmittelbarer therapeutischer Konsequenz bei hohem Gesamtrisiko.

Allerdings sind die T-Werte dieser Messverfahren bezüglich der Risikoabschätzung nicht auf die T-Werte der DXA übertragbar. Stattdessen werden die Z-Scores in Abhängigkeit vom Alter des Patienten und standardisierten Risikogradienten des Gerätes ausgerechnet, bei deren Unterschreiten ein hohes Frakturrisiko besteht. Entsprechende Tabellen sind in der Langfassung der Richtlinien aufgeführt [14].

■ Neuere Entwicklungen

Wegen ihrer nur moderaten Korrelation lassen sich Studienergebnisse der zentralen DXA nicht auf Ergebnisse peripherer QUS-Messungen übertragen. Bei direkter Messung an diesen Messorten könnte man allerdings eine verbesserte Korrelation erwarten. Durchschallung der Wirbelsäule oder der Hüfte ist jedoch schwierig wegen des im Strahlengang liegenden Weichgewebes, welches wesentlich dickere und inhomogenere Schichten bildet als das den Kalkaneus umgebende Gewebe. Wegen des intestinalen Gasgehaltes lässt sich eine einfache Durchschallung der lumbalen Wirbelsäule nicht realisieren. Trotz dieser Schwierigkeiten haben wir einen QUS-Scanner für Messungen am proximalen Femur entwickelt [15] und in einer kleinen Studie klinisch erprobt [16]. Abbildung 4 zeigt ein mit dem Ultraschallscanner erzeugtes Durchschallungsbild im Vergleich mit einem DXA-Bild. Ausgewertet wurden eine Region im Trochanter major und zwei Regionen im Schaft. Ähnlich wie bei der DXA wurden Signale, die neben dem Knochen nur Weichteile durchlaufen, zur Korrektur des Weichteileinflusses benutzt. So konnte eine Korrelation von $R^2 = 0,72$ zwischen QUS und DXA erreicht werden, bei einer vergleich-

baren Frakturdiskriminierung. Der erste Aufbau war noch recht groß und unhandlich. Zurzeit wird die Methodik überarbeitet, um ein handlicheres, klinisch einsetzbares Gerät zu erstellen.

Weiteres Forschungsthema ist die Durchschallung des Schenkelhalses. Da Schenkelhalsfrakturen schlechter als pertrochanträre Frakturen mit DXA vorhergesagt werden können, könnte QUS möglicherweise zusätzliche Informationen über das Frakturrisiko liefern. Ultraschallwellen laufen nicht nur durch die Mitte des Schenkelhalses, sondern werden auch durch die Kortikalis geleitet. Abbildung 5 zeigt zwei Momentaufnahmen dieser Durchschallung, erstellt mit einer Simulationssoftware [17]. Die Schallwelle bewegt sich dabei von links nach rechts und teilt sich auf in eine direkte Welle (DW) durch die Mitte des Halses und zwei geführte Wellen durch beide Hälften der Kortikalis (GW). Mit einem Empfängerarray lassen sich diese Wellen separieren und getrennt auswerten, sodass spezifische Kortikaliseigenschaften gemessen werden können.

Als Objekt wurde ein Schnitt durch den Schenkelhals benutzt, welcher mit akustischer Mikroskopie (SAM) aufgenommen wurde. Mit dieser Methode lassen sich hochaufgelöste, 2-dimensionale Abbildungen der akustischen Impedanz erzeugen, womit sowohl die heterogen verteilten elastischen Parameter der Kortikalis als auch die Mikrostruktur wie die Porenverteilung ermittelt werden können [18, 19]. Mithilfe der SAM konnte auch ein Modell entwickelt werden, welches Struktur- und Elastizitätsparameter mit der auch *in vivo* messbaren, axialen Transmission verknüpft [20]. Einerseits konnten so die Parameter identifiziert werden, welche die Schallgeschwindigkeit bei der axialen Transmission beeinflussen, andererseits hilft dies bei der Entwicklung von Methoden, Knochenparameter wie Porosität und Kortikalisdicke separat abzuschätzen [21, 22]. Die Schallausbreitung in der Kortikalis ist komplex, da sich verschiedene Ausbreitungsmodi überlagern. Neuere Forschung beschäftigt sich mit der Separation dieser Ausbreitungsmodi unter Verwendung komplexer Schallwandlerarrays und verfeinerter Signalanalyse [23].

In Netzwerken europäischer Forschungsinstitutionen wird daran gearbeitet, Eigenschaften zu messen, die unabhängig von der Knochendichte eine Bedeutung für die Knochenfestigkeit haben und damit einen Beitrag für eine verbesserte Frakturrisikobestimmung liefern können. Die Bestimmung gewebspezifischer Parameter über die Knochendichte hinaus kann einen Beitrag zur verbesserten Charakterisierung der Knochen-

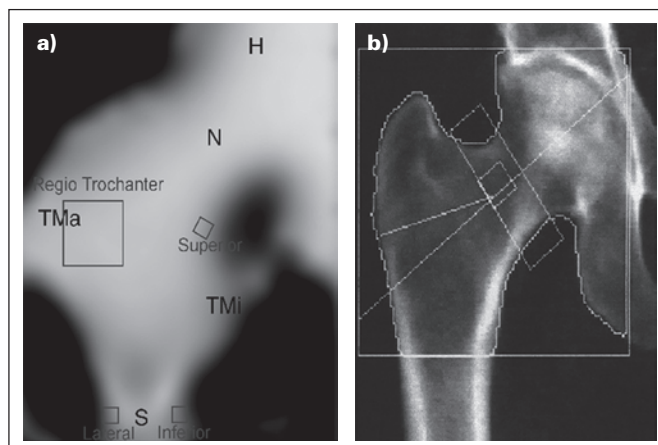


Abbildung 4: (a) Durchschallungsbild und (b) DXA-Bild eines proximalen Femurs

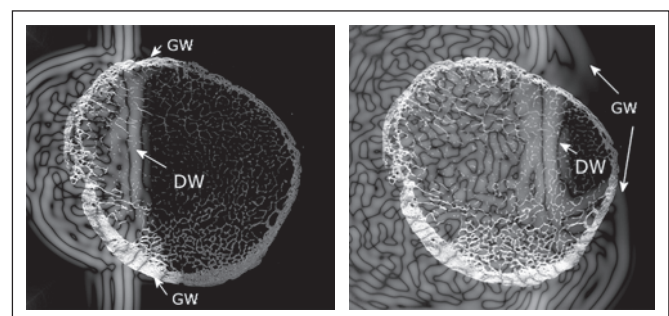


Abbildung 5: Zwei Momentaufnahmen der Durchschallung des Schenkelhalses von links nach rechts (Simulation). Die direkte Welle (DW) bewegt sich durch die Mitte des Knochens. Zwei geführte Wellen (GW) werden durch beide Seiten der Kortikalis geleitet.

fragilität liefern. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Risikogradienten zwischen Frakturrisiko und Knochendichte verändert sind, zum Beispiel bei Pathologien jenseits der Osteoporose (z. B. Diabetes) oder bei anabolen oder antiresorptiven Therapien. Die Entwicklung multimodaler und modellbasierter Ansätze und ihre Umsetzung in am Menschen einsetzbare Verfahren ist Forschungsthema in europäischen Netzwerken wie dem deutsch-französischen Forschungsnetzwerk „Ultrasound-based Assessment of Bone“ (ULAB) und dem vom deutschen BMBF geförderten Netzwerk von Ostseeanrainerstaaten „Quantitative Imaging of Functional Competence of the Musculoskeletal System“ (Quimus).

■ Relevanz für die Praxis

Quantitativer Ultraschall am Kalkaneus ist eine gute Methode zur Bestimmung des osteoporotischen Frakturrisikos, wird aber wegen ungenügender Studienlage nicht als Kriterium für einen Therapiebeginn ohne DXA-Messung empfohlen. In Ausnahmefällen kann QUS als Vortest vor einer DXA-Messung herangezogen werden, wenn nur unter erschwerten Bedingungen eine DXA-Messung durchgeführt werden kann. Bei Patienten mit einer typischen Wirbelkörperfraktur, bei denen keine DXA-Messung durchgeführt werden kann, kann QUS bei hohem Risiko zum Therapieentscheid herangezogen werden. Sollte bereits ein QUS-Befund vorliegen, kann dieser unter Umständen als Indikation für eine Basisdiagnostik genommen werden. Wie in diesen Einzelfällen vorgegangen werden kann, ist in der Langfassung der Leitlinien beschrieben.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Barkmann R, Heller M, Glüer CC. Methoden der in vivo-Ultraschallmesstechnik am Skelett: Grundlagen und technische Realisierung. *J Miner Stoffwechs* 1999; 6: 22–7.
2. Glüer CC, Eastell R, Reid DM, et al. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 782–93.
3. Nicholson PH, Müller R, Lowet G, et al. Do quantitative ultrasound measurements reflect structure independently of density in human vertebral cancellous bone? *Bone* 1998; 23: 425–31.
4. Barkmann R, Lüsse S, Stampa B, et al. Assessment of the geometry of human finger phalanges using quantitative ultrasound in vivo. *Osteoporos Int* 2000; 11: 745–55.
5. Rösen P, Barkmann R, Ullrich S, et al. Assessment of phalangeal bone loss in patients with rheumatoid arthritis by quantitative ultrasound. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 670–7.
6. Barkmann R, Rohrschneider W, Vierling M, et al. German pediatric reference data for quantitative transverse transmission ultrasound of finger phalanges. *Osteoporos Int* 2002; 13: 55–61.
7. Baroncelli GI, Federico G, Vignolo M, et al. Cross-sectional reference data for phalangeal quantitative ultrasound from early childhood to young-adulthood according to gender, age, skeletal growth, and pubertal development. *Bone* 2006; 39: 159–73.
8. Nicholson PH, Moilanen P, Kärkkäinen T, et al. Guided ultrasonic waves in long bones: modelling, experiment and in vivo application. *Physiol Meas* 2002; 23: 755–68.
9. Barkmann R, Kantorovich E, Singal C, et al. A new method for quantitative ultrasound measurements at multiple skeletal sites: first results of precision and fracture discrimination. *J Clin Densitom* 2000; 3: 1–7.
10. Njeh C, Hans D, Fuerst T, et al. (eds). *Quantitative Ultrasound*. Martin Dunitz, London, 1999.
11. Krieg MA, Barkmann R, Gonnelli S, et al. Quantitative ultrasound in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2008; 11: 163–87.
12. Cauley JA, El-Hajj Fuleihan G, Arabi A, et al.; FRAX[®] Position Conference Members. Official Positions for FRAX[®] clinical regarding international differences from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX[®]. *J Clin Densitom* 2011; 14: 240–62.
13. Dachverband Osteologie e. V. DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. *Osteologie* 2009; 18: 304–28.
14. Pfeilschifter J. Evidenzbasierte Konsensus-Osteoporose-Leitlinie. Schattauer, Stuttgart, 2006.
15. Barkmann R, Laugier P, Moser U, et al. In vivo measurements of ultrasound transmission through the human proximal femur. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34: 1186–90.
16. Barkmann R, Dencks S, Laugier P, et al. Femur ultrasound (FemUS) – first clinical results on hip fracture discrimination and estimation of femoral BMD. *Osteoporos Int* 2010; 21: 969–76.
17. Bossy E, Talmant M, Laugier P. Effect of bone cortical thickness on velocity measurements using ultrasonic axial transmission: a 2D simulation study. *J Acoust Soc Am* 2002; 112: 297–307.
18. Malo MK, Rohrbach D, Isaksson H, et al. Longitudinal elastic properties and porosity of cortical bone tissue vary with age in human proximal femur. *Bone* 2013; 53: 451–8.
19. Raum K, Rohrbach D, Laugier P, et al. Knochenqualität jenseits von Knochenmineraldichte. *Osteologie* 2010; 19: 217–24.
20. Raum K, Leguérney I, Chandelier F, et al. Bone microstructure and elastic tissue properties are reflected in QUS axial transmission measurements. *Ultrasound Med Biol* 2005; 31: 1225–35.
21. Grondin J, Grimal Q, Yamamoto K, et al. Relative contributions of porosity and mineralized matrix properties to the bulk axial ultrasonic wave velocity in human cortical bone. *Ultrasonics* 2012; 52: 467–71.
22. Moilanen P. Ultrasonic guided waves in bone. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2008; 55: 1277–86.
23. Minonzio J-G, Talmant M, Laugier P. Guided wave phase velocity measurement using multi-emitter and multi-receiver arrays in the axial transmission configuration. *J Acoust Soc Am* 2010; 127: 2913–9.

Fachkurzinformation zum nebenstehenden Inserat:

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.

Referenzen:

1. Boyle WJ et al. *Nature* 2003; 423: 337–342.
2. Kostenuik PJ et al. *Current Opinion in Pharmacology* 2005; 5: 618–625.
3. Boyd S et al. *Bone* 2011; 48 (Suppl 2): 182, #PP264-T 4.
4. Cummings SR et al. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8): 756–6. 5. Data on file, Amgen.

* signifikante Frakturdektion an allen gemessenen Stellen

Stand der Information: Februar 2013

*Osteoklasten stoppen, bevor sie
den Knochen abbauen^{1,2}*



Über 13.000
Prolia®-Patientinnen
in Österreich
Über 350.000
in Europa⁵

PROLIA® - Starker Frakturschutz im gesamten Skelett^{4,*}

Mit dem Plus an kortikaler Wirksamkeit³

Gelbe Box
(RE1)

AMGEN®



prolia®
denosumab

STARKER FRAKTURSCHUTZ

The Discriminatory Capacity of BMD Measurements by DXL at the Calcaneus and DXA at the Hip and Spine Including Clinical Risk Factors to Detecting Patients with Vertebral Fractures

C. Muschitz¹, H. P. Dimai², R. Kocijan¹, A. Kaider³, H. Resch¹

Abstract: *Purpose:* Osteoporotic fracture risk depends on bone mineral density (BMD) and clinical risk factors (CRF). DXA of spine/hip is considered gold standard for BMD assessment, but due to degenerative conditions particularly among the older population, assessment of BMD at the lumbar spine has been shown to be of limited significance. Portable calcaneal DXL (dual X-ray technology and laser) can be an easily obtainable alternative.

Methods: Vertebral fractures were evaluated in a baseline analysis of 588 females and males (median age 64.4, range 17.6–93.1 years) comparing BMD measurements by DXL or DXA and CRF with/without BMD. 160 had radiologically verified vertebral fractures. Area under the ROC curves (AUC) were calculated.

Results: AUC for detection of vertebral fractures was comparable for DXL at calcaneus and DXA at femoral neck (DXL 0.665, DXA 0.670). Odds ratio for prevalent vertebral fracture was generally weak for DXA femoral neck (0.613) and DXL (0.521). Combining BMD and CRF, a prognostic improvement in case of DXA at femoral neck (AUC 0.869, $p = 0.02$), DXL at calcaneus (AUC 0.869, $p = 0.059$), and DXA at total hip (AUC 0.861, $p = 0.06$) was observed.

Conclusions: DXL was similarly sensitive compared with DXA for identification of subjects with vertebral fragility fractures, and combination of

CRF with BMD by DXL or DXA further increased the discriminatory capacity for detection of patients susceptible to vertebral fracture.

Key words: vertebral fractures, DXA spine/hip, DXL calcaneus, clinical risk factors

Kurzfassung: Die diskriminatorische Schärfe von BMD-Messungen mittels DXL am Kalkaneus und DXA an der Hüfte und an der Wirbelsäule inklusive klinischer Risikofaktoren zur Erfassung von Patienten mit vertebralem Frakturrisiko. *Einleitung:* Das osteoporotische Frakturrisiko wird durch Knochenmineraldichte (BMD) und klinische Risikofaktoren („clinical risk factors“ [CRF]) determiniert. DXA („dual X-ray absorptiometry“) Messungen an der Hüfte und an der LWS gelten als Goldstandard für die BMD-Bestimmung. Diese Messungen sind häufig aufgrund degenerativer Veränderungen – vor allem bei älteren Personen – nicht verwertbar. Ein transportables DXL- („dual X-ray technology and laser“) Gerät mit Messort am Kalkaneus kann eine Alternative darstellen.

Methoden: In dieser Studie wurden an 588 unbehandelten Frauen und Männern (mittleres Alter 64,4, Altersspanne 17,6–93,1 Jahre) am gleichen Tag sowohl mittels DXA-Technik die BMD der Hüfte/LWS als auch mittels DXL die BMD

am Kalkaneus bestimmt. Zusätzlich wurden die CRFs erhoben. 160 Patienten hatten radiologisch verifizierte Wirbelkörperfrakturen. Zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität wurden AUC-Kurven („area under the ROC curves“) berechnet.

Resultate: Die AUC zum Nachweis von vertebralem Frakturrisiko war für DXA am Schenkelhals und für DXL am Kalkaneus vergleichbar (DXL 0,665, DXA 0,670). Die AUC für CRFs ohne BMD-Messungen war mit einem Wert von 0,805 deutlich den alleinigen BMD-Messungen überlegen. Die Kombination von BMD und CRF führte zu einer Verbesserung der prognostischen Vorhersage: DXA Schenkelhals und CRF: AUC 0,869, $p = 0,002$; DXL Kalkaneus und CRF: AUC 0,869, $p = 0,059$.

Konklusion: Bei Patienten mit vertebralem Frakturrisiko sind BMD-Messungen mittels DXL am Kalkaneus vergleichbar zu BMD-Messungen mittels DXA am Schenkelhals, die den Goldstandard darstellen. Die Kombination aus CRF und BMD-Messungen führt zu einer Verbesserung der Vorhersagewahrscheinlichkeit, um Patienten mit Wirbelkörperfrakturen klinisch zu erfassen. **J Miner Stoffwechs 2013; 20 (2): 52–6.**

Schlüsselwörter: vertebrale Frakturen, DXA Wirbelsäule/Hüfte, DXL Kalkaneus, klinische Risikofaktoren

■ Introduction

An increasing median age of populations worldwide is responsible for a major increase in the incidence of osteoporosis and its consequences in postmenopausal women and men [1]. Despite its prevalence, osteoporosis is frequently diagnosed with delay and many patients still remain untreated. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem and the proportion of these fractures in females and males that go unrecognized is up to 30–45 %. Furthermore, clinically diagnosed thoracic or lumbar vertebral fractures can be regarded as a risk factor for subsequent, long-term morbidity in women and for mortality and increased fracture incidence in both genders [2–4].

Received and accepted on January 22, 2013

From the ¹Medical Department II, St. Vincent Hospital, Vienna, the ²Division of Endocrinology and Nuclear Medicine, Medical University of Graz, and the ³Center for Medical Statistics, Informatics and Intelligent Systems, Medical University of Vienna

Correspondence to: Christian Muschitz, MD, Medical Department II with osteology, rheumatology and gastroenterology – The Vinforce Study Group, St. Vincent Hospital, Academic Teaching Hospital of Medical University of Vienna, A-1060 Vienna, Stumpergasse 12, Austria; e-mail: christian.muschitz@bhs.at

Low bone mineral density (BMD) is a strong predictor of fragility fractures [5–7]. Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) of the spine and hip is considered gold standard for assessment of BMD and diagnosis of osteoporosis according to the WHO criteria. Clinical assessment of fracture risk should depend on the presence of clinical risk factors (CRF) and BMD values [8].

Alternative methods such as BMD measurement of the calcaneus, which would be less prone to degenerative alterations, would offer an attractive alternative [9]. Calcaneal bone is similar in structure to the vertebrae and it consists mainly of trabecular bone (up to 90 %) [8]. In comparison to conventional DXA, the DXL device (Calscan® DXL) is a portable trolley, easy to use, and less expensive. In addition, these measurements are less time-consuming (taking about one minute), effective radiation dose is low ($< 0.2 \mu\text{Sv}$), and even immobile patients or patients with problems in positioning the hip can be scanned. Consequently, misclassification of bone and soft tissue can be reduced. Several studies suggest that BMD measurements with Calscan® DXL may well reflect the actual bone status [9–13].

A distinction should be made between the diagnosis of osteoporosis solely based on BMD and the assessment of future frac-

ture risk. In addition, some clinical risk factors (CRF) provide extra information to BMD and could, therefore, be used to enhance risk prediction with BMD. CRF are an integral part of a calculation tool which has been developed to assess an individual 10-year fracture risk (FRAX[®]) for categorising individuals into risk groups according to their individual fracture risk and setting intervention thresholds [14, 15].

The hypothesis of this study was to test if BMD measurements of different skeletal sites and through different techniques have different abilities to discriminate between subjects with osteoporosis and/or prevalent osteoporotic vertebral fractures.

■ Objectives

The aim was to investigate the impact of CRF alone or in combination with DXA and DXL measurements on the capacity of detecting these patients.

The primary objectives of this study were to compare the ability of two different techniques of BMD measurements (DXA and DXL) by ROC curves at different skeletal sites with regard to sensitivity and to identify patients with vertebral fractures.

Secondary objectives were the calculation of ROC curves of clinical risk factors with or without BMD measurements at different skeletal sites and the identification of significant CRF in our study population.

■ Methods

Patients

Between July 2009 and June 2010, 2789 Caucasian outpatient female (n = 2287) and male (n = 502) subjects were referred

for evaluation of osteoporosis to a specialised tertiary referral bone centre in Vienna, Austria. In this manuscript, baseline characteristics of the study population of a pre-planned 5-year follow-up study are presented. Patients with high-trauma fractures, premenopausal women, patients with malignancies, or immobile individuals were excluded from the analysis as well as subjects who had previously received any specific osteoporosis treatment except calcium and/or vitamin D. All subjects had a complete clinical work-up, including medical history, spinal X-ray (anterior-posterior + lateral), and laboratory testing. Furthermore, circulating serum levels of calcium, phosphorus, 25-hydroxyvitamin D, and intact parathyroid hormone (iPTH) were measured. The participant disposition is shown in Figure 1.

Clinical Risk Factors (CRF)

At baseline, CRF according to the FRAX[®] algorithm were collected for each individual [15].

Fractures

All patient self-reported fractures were verified by medical history and former doctor's letters. Fragility fractures were defined as any fall from standing or lower height.

X-Ray

Digital spine X-rays scans with a special bone software application for enhanced delineation of osseal structures of each subject were assessed and vertebral fractures were evaluated by two experienced and certified radiologists using a semi-quantitative technique [16].

Assessment of BMD

BMD of total hip, femoral neck, and lumbar spine were measured using a DXA scanner (iDXA[®], GE Healthcare Lunar, Madison, WI, USA). BMD assessments of the calcaneus were performed by DXL (Calscan[®]; Demetech AB; Taby, Sweden). Both measurements were performed consecutively by the same well-trained and International Osteoporosis Foundation/International Society for Clinical Densitometry- (IOF-ISCD-) certified technician.

The manufacturers' reference databases on female and male Caucasian subjects were used for both devices [17].

Statistical Analyses

Comparison of age, weight, and BMI between groups of patients was performed by using a two-sample t-test. Osteoporosis was defined as T-score ≤ -2.5 SD, osteopenia as T-score ≤ -1.0 SD and > -2.5 SD. T-scores > -1.0 SD were considered as normal values for DXA and DXL. Using this classification, the McNemar test was used to test for statistically significant differences in the detection of osteoporosis.

Sensitivities, specificities, and receiver operating characteristic (ROC) curves were calculated to describe the accuracy of the BMD measurements with regard to the probability

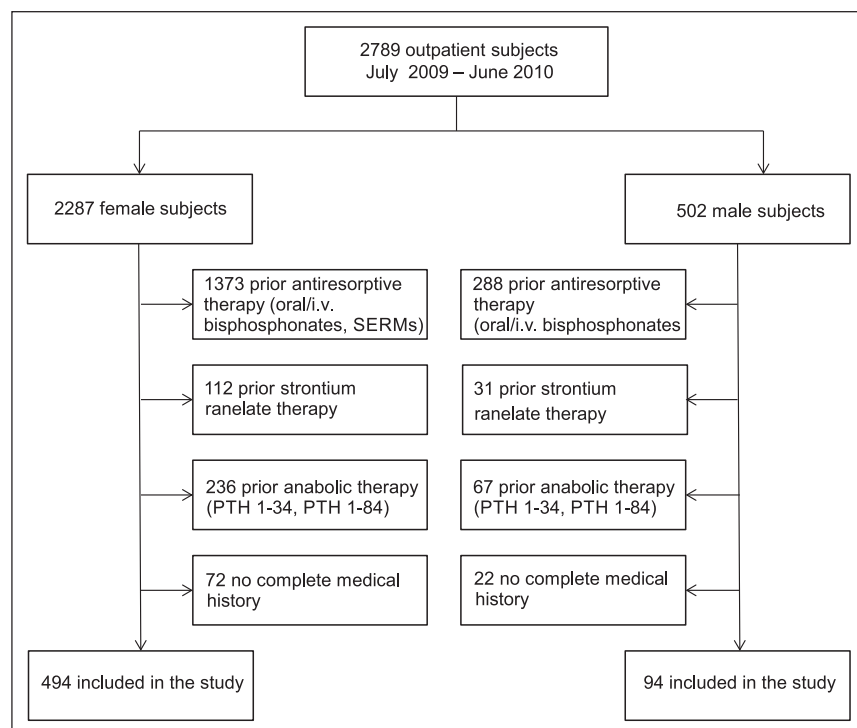


Figure 1: Patient flow diagram

Table 1: (a–c) Baseline characteristics of all patients of the analysis (n = 588) including age, BMI, gender, vertebral fracture status, and BMD measurements expressed as T-scores. Detection rates for subjects with T-scores < –2.5 were higher for DXL compared with DXA spine or hip (p < 0.0001).

a)	Women (n = 494)	Men (n = 94)						
Median age [years], (range)	68.9 (17.6–93.1)	62.8 (25.5–90.2)						
Mean BMI [g/cm²], ± SD	25.4 ± 5.1	25.5 ± 4.2						
Without vertebral fracture, n (%)	364 (74 %)	64 (68 %)						
With vertebral fracture, n (%)	130 (26 %)	30 (32 %)						
1 vertebral fracture	72 (83 %)	15 (17 %)						
2 vertebral fractures	43 (83 %)	9 (17 %)						
≥ 3 vertebral fractures	15 (71 %)	6 (29 %)						
b)	DXL (n = 588)	DXA femoral neck (n = 566)	DXA total hip (n = 569)	DXA L1–L4 (n = 539)				
T-score > −1.0	93 (16 %)	149 (26 %)	194 (34 %)	140 (26 %)				
T-score −1.0 to −2.5	291 (49 %)	317 (56 %)	285 (50 %)	274 (51 %)				
T-score < −2.5	204 (35 %)	100 (18 %)	90 (16 %)	125 (23 %)				
c)	DXL (n = 588)	DXA femoral neck (n = 566)	DXA total hip (n = 569)	DXA L1–L4 (n = 539)				
	No fx	Vert fx	No fx	Vert fx	No fx	Vert fx	No fx	Vert fx
T-score > −1.0	84 (20 %)	9 (6 %)	137 (33 %)	12 (8 %)	169 (40 %)	25 (17 %)	120 (30 %)	20 (14 %)
T-score −1.0 to −2.5	223 (52 %)	68 (42 %)	211 (51 %)	106 (71 %)	193 (46 %)	92 (61 %)	191 (48 %)	83 (60 %)
T-score < −2.5	121 (28 %)	83 (52 %)	68 (16 %)	32 (21 %)	57 (14 %)	33 (22 %)	89 (22 %)	36 (26 %)
Total	428 (73 %)	160 (27 %)	416 (74 %)	150 (26 %)	419 (74 %)	150 (26 %)	400 (74 %)	139 (26 %)
No fx: no vertebral fracture, Vert fx: vertebral fracture.								

No fx: no vertebral fracture, Vert fx: vertebral fracture.

of vertebral fractures. The area under the ROC curves (AUROC) of different DXL and DXA measurements were compared.

All p-values are results of two-sided tests and p-values < 0.05 were taken to indicate statistical significance.

Results

Patient Characteristics

588 subjects were included in the analysis, 494 postmenopausal women and 94 men. Median age of the participants was different, 62.8 (range: 25.5–90.2) and 68.9 (17.6–93.1) years for males and females, respectively. At least one prevalent vertebral fracture identified by X-ray was detected in 160 (27 %) subjects. 40 % were clinical vertebral fractures, 60 % were morphometric vertebral fractures. Amongst these 160 patients there were 87 (54 %) patients with 1 vertebral fracture, 52 (33 %) patients with 2 vertebral fractures, and 21 (13 %) patients with

Table 2: Patient characteristics of individuals with/without vertebral fractures at baseline

	With vertebral fractures (n = 160)	Without vertebral fractures (n = 428)	P-value
Gender [% female; % male]	81/19	85/15	
Median age [years], (range)	74.4 (17.6–92.9)	65.7 (37.5–93.1)	< 0.0001
Mean weight [kg] ± SD	70.5 ± 14.7	67.9 ± 14.7	0.067
Mean BMI [g/cm ²] ± SD	26.5 ± 5.2	25.0 ± 4.9	0.002
Clinical risk factors, n (%)			
Fragility fracture	97 (60)	33 (8)	
Hip fracture of a parent	9 (26)	26 (6)	
Currently smoking	18 (27)	49 (11)	
Rheumatoid arthritis	7 (28)	18 (4)	
Corticosteroids	6 (25)	18 (4)	
Alcohol intake > 3 units/day	10 (45)	12 (3)	
Secondary osteoporosis	18 (27)	48 (11)	

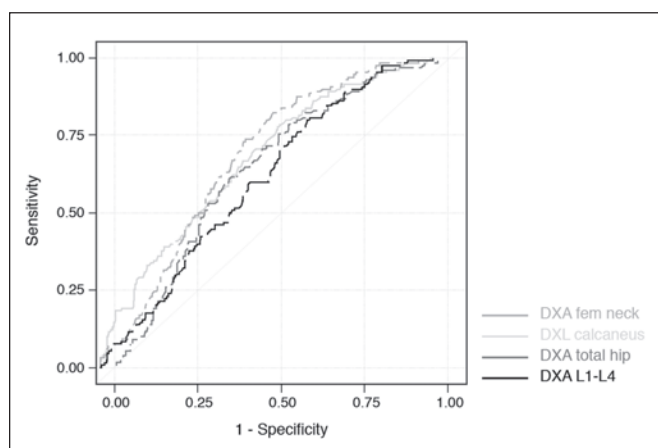


Figure 2: Receiver operating characteristic (ROC) curves of all BMD measurements: DXA femoral neck = 0.670, DXL calcaneus = 0.665, DXA total hip = 0.661, DXA lumbar spine = 0.598; p = 0.04 for comparison of DXA at lumbar spine and DXL at calcaneus.

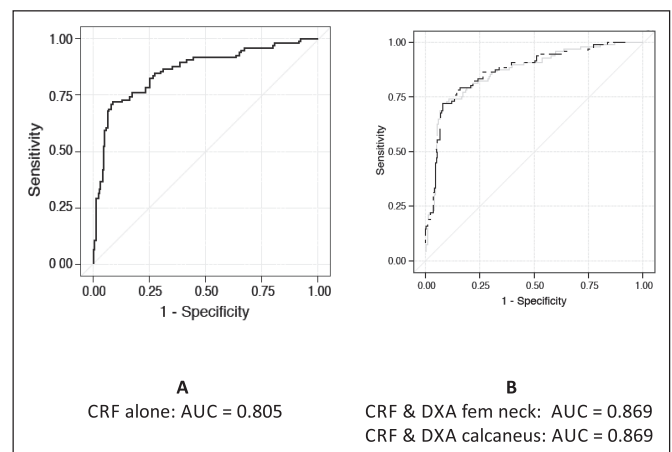


Figure 3: Delineation of improvement in prediction of fracture by combination of BMD measurement with CRF according to the FRAX®; AUC for DXA = BMD femoral neck; AUC for DXL = BMD calcaneus; graphs show different BMD measurements; (A) ROC of CRF without BMD measurement, (B) ROC curves of CRF and BMD measurements (DXA femoral neck/DXL calcaneus).

≥ 3 vertebral fractures (Table 1). In general, these patients were older (74.4 [range: 37.5–93.1] vs. 65.7 [17.6–92.9] years; $p < 0.0001$) and had a higher body mass index (BMI; 26.5 ± 5.2 vs 25.0 ± 4.9 g/cm²; $p = 0.002$) compared with subjects without vertebral fractures (Table 2). Among our patients with vertebral fractures there were 130 females (81 %) and 30 males (19 %). These percentages are in line with the gender distribution of the female and male study population (84 % females vs. 16 % males). More than 60 % (97/160 patients) of all fractures were fragility fractures and not related to any adequate trauma. Clinical signs in these patients were sudden or chronically persistent back pain. Fragility fracture and alcohol intake of > 3 units per day were the most discriminating risk factors in patients with prevalent fractures.

BMD Measurements and Detection Frequency

Subjects with normal BMD, osteopenia, and osteoporosis were identified by BMD measurements (g/cm²) and by calculation of T-scores at different locations according to each manufacturer's database.

Detection frequency of subjects with a T-score of < -2.5 was higher with DXL compared with DXA. These differences were statistically significant for all comparisons of DXL and DXA ($p < 0.0001$). The detection frequency of osteopenic subjects was comparable for all measurements.

ROC Analysis

For the estimation of sensitivity and specificity of calcaneal DXL and DXA at different sites, ROC curves were calculated. ROC analysis of BMD showed a best performance for DXA at the femoral neck (AUC: 0.670), followed by DXL at the calcaneus (AUC: 0.665), and DXA at the total hip (AUC: 0.661). Compared with these tests, DXA of lumbar spine had the lowest sensitivity according to ROC (AUC: 0.598). The difference between DXA of the lumbar spine and DXL at the calcaneus was statistically significant ($p = 0.04$; Figures 2, 3A).

Discussion

In the current study, DXA, the gold standard for BMD measurement, was most sensitive when measured at the femoral neck, whereas measurement at the lumbar spine had a very low ability to detect patients with vertebral fragility fractures [18–20]. In contrast to clinical studies with highly selected patients, a mixed and untreated population was recruited into this study, thus reflecting a situation of daily practice.

Using diagnostic categories as suggested by the WHO (normal BMD, osteopenia, osteoporosis) we discovered that the number of patients classified as osteoporotic was comparable among the different methods of BMD measurements. These findings are supported by previously published clinical studies on heel DXL. Therefore, calcaneal DXL might be an effective alternative to conventional DXA measurements, especially in geographical regions where DXA is not available or in situations in which DXA scans might not be feasible, eg, for immobile patients or patients with severe osteoarthroses.

Regarding the identification of subjects with prevalent vertebral fractures, low BMD determined by DXA at the femoral

neck and by DXL at the calcaneus generally are superior compared to measurements at the lumbar spine. However, when BMD measurements were solely considered, their sensitivity and specificity were only moderate. Therefore, only BMD measurement, regardless of the method applied, is a not very reliable means in identifying subjects with increased vertebral fractures.

In contrast to this, presence or absence of CRF had a much higher discriminative ability compared with BMD measurements [21].

One of the limitations of this study is its retrospective design. Another limitation is the relatively small number of 588 female and male subjects included in this study. Therefore the discriminatory ability with regard to hip fractures could not be analyzed in this study, due to the low number of cases. On the other hand our population represents a homogenous collective of patients. However, a prospective study of > 4000 Swedish women demonstrated that prediction of hip fractures is feasible by calcaneal DXL [22].

Results from this study underline that BMD measurement is a necessary and useful tool in determining patients with fractures. Both DXA and DXL scans proved to provide feasible data although the detection rates for osteoporotic BMD measurements expressed as a T-score of < -2.5 were significantly higher for calcaneal DXL compared with DXA of spine or hip.

In conclusion, none of the BMD measurements alone is comparable to the discriminative power of the CRF alone. Our data demonstrate that BMD measurements by DXA at the femoral neck or DXL at the calcaneus are comparable with regard to identifying patients with prevalent vertebral fractures. Therefore DXL measurements might be a feasible, cheaper, and easily transportable alternative in regions where DXA is not available.

Conflict of Interest

The authors state no conflict of interest.

This study was not supported by any grant or pharmaceutical company. Vinforce receives academic funding grants.

The full study including more analyses is published in Osteoporosis International 2013: Muschitz C, Dimai HP, Kocijan R, et al. The discriminatory capacity of BMD measurements by DXA and dual X-ray and laser (DXL) at the calcaneus including clinical risk factors for detecting patients with vertebral fractures. Osteoporos Int 2013; DOI: 10.1007/s00198-013-2266-0.

References:

1. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. Bone 2006; 38 (Suppl 1): S4–S9.
2. 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.
3. Hasserijs R, Karlsson MK, Jónsson B, et al. Long-term morbidity and mortality after a clinically diagnosed vertebral fracture in the elderly – a 12- and 22-year follow up of 257 patients. Calcif Tissue Int 2005; 76: 235–42.
4. Hasserijs R, Karlsson MK, Nilsson BE, et al; European Vertebral Osteoporosis Study. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 in-

dividuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2003; 14: 61–8.

5. Ismail AA, Pye SR, Cockerill WC, et al. Incidence of limb fracture across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 2002; 13: 565–71.

6. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 767–73.

7. Schott AM, Cormier C, Hans D, et al. How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *Osteoporos Int* 1998; 8: 247–54.

8. Kanis J. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929–36.

9. Khaw KT, Reeve J, Luben R, et al. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet* 2004; 363: 197–202.

10. Kullenberg R, Hanson B, Sandberg R, et al. Comprehensive osteoporosis management with easy access to bone mineral density measurements. *J Eval Clin Pract* 2006; 12: 675–81.

11. Kullenberg R, Falch JA. Prevalence of osteoporosis using bone mineral measurements at the calcaneus by dual X-ray and laser (DXL). *Osteoporos Int* 2003; 14: 823–7.

12. Söderpalm AC, Kullenberg R, Swolin-Eide D. The relationship between dual energy X-ray absorptiometry (DXA) and DXA with laser (DXL) measurements in children. *J Clin Densitom* 2008; 11: 555–60.

13. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. *Mediterranean Osteoporosis Study*. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1802–15.

14. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35: 375–82.

15. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX® and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385–97.

16. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137–48.

17. Kullenberg R. Reference database for dual X-ray and laser Calscan bone densitometer. *J Clin Densitom* 2003; 6: 367–72.

18. De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al. Body mass index as a predictor of fracture

risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1330–8.

19. Melton LJ 3rd, Thamer M, Ray NF, et al. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 16–23.

20. Muschitz C, Patsch J, Buchinger E, et al. Prevalence of vertebral fracture in elderly men and women with osteopenia. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121: 528–36.

21. De Laet C, Oden A, Johansson H, et al. The impact of the use of multiple risk indicators for fracture on case-finding strategies: a mathematical approach. *Osteoporos Int* 2005; 16: 313–8.

22. Brismar TB, Janszky I, Toft IL. Calcaneal BMD obtained by dual x-ray and laser predicts future hip fractures – a prospective study on 4 398 swedish women. *J Osteoporos* 2010; 2010: 875647.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 40:

MabThera® 100 mg (10 mg/ml) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. MabThera® 500 mg (10 mg/ml) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jeder Milliliter enthält 10 mg Rituximab. Jede Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch enthält 100 mg/500 mg Rituximab. Rituximab ist ein gentechnisch hergestellter monoklonaler chimärer Antikörper (Maus/Mensch), ein glykosyliertes Immunglobulin. Seine konstanten Bereiche bestehen aus humanem IgG1, die variablen Bereiche aus murinen leichten und schweren Kettensequenzen. Der Antikörper wird in einer Zellkultur aus Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) hergestellt und durch Affinitäts- und Ionenaustauscher-Chromatographie gereinigt, einschließlich spezifischer Schritte zur Virusinaktivierung und -entfernung. **Anwendungsgebiete:** MabThera wird bei Erwachsenen für die folgenden Anwendungsgebiete angewendet: Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV angezeigt. Eine MabThera Erhaltungstherapie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben. MabThera ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben. MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt. Chronische lymphatische Leukämie (CLL): MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt. Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich MabThera behandelt wurden oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit MabThera in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Für weitere Informationen siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“. Rheumatoide Arthritis: MabThera in Kombination mit Methotrexat ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis angezeigt, die ungenügend auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit Tumornekrosefaktor- (TNF-) Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Es konnte gezeigt werden, dass MabThera in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren Gelenkschädigung vermindert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert. Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis. MabThera in Kombination mit Glukokortikoiden wird angewendet zur Induktion einer Remission bei erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenerische Granulomatose) (GPA) und mikroskopischer Polyangiitis (MPA). **Gegenanzeigen:** Gegenanzeigen beim Non-Hodgkin-Lymphom und bei der chronischen lymphatischen Leukämie: – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Maus-Proteine. – Aktive, schwere Infektionen (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). – Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr. Gegenanzeigen bei rheumatoider Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis: – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Maus-Proteine. – Aktive, schwere Infektionen (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). – Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr. – Schwere Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klasse IV) oder schwere, unkontrollierte Herzerkrankungen (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ bezüglich anderer kardiovaskulärer Erkrankungen). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumcitrat, Polysorbat 80, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Salzsäure, 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:** Monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC02. 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:** April 2013

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 45:

Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 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 Etanercept, eine Fertigspritze enthält 25 mg/50 mg Etanercept, ein Fertigpen enthält 50mg 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), Sacrose und Trometamol. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. *Enbrel 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen:* Sacrose, 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, Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen:* Rheumatoide Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica), Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans), Plaque-Psoriasis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. *Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:* juvenile idiopathische Arthritis, 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. **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:** Dezember 2012

Hochauflösende CT-Densitometrie

J. Patsch

Kurzfassung: Die hochauflösende periphere quantitative Computertomographie (HR-pQCT) ist eine nicht-invasive Bildgebungstechnik, die in der klinischen und translationellen Knochenforschung zum Einsatz kommt. Neben der getrennten Quantifizierung von kortikaler und trabekulärer Knochenmineraldichte können auch Mikrostrukturparameter und Knochengeometrie volumetrisch erfasst werden. Dichtemessungen erscheinen stabiler gegenüber leichten Bewegungsartefakten als Strukturbestimmungen, was für die Planung von longitudinalen Studien wichtig sein kann.

Schlüsselwörter: HR-pQCT, Densitometrie, kortikaler Knochen, trabekulärer Knochen

Abstract: High-Resolution CT Densitometry. High-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) is a non-invasive imaging technique used in clinical and translational bone research. HR-pQCT can measure volumetric bone mineral density at the compartment level and thus provides cortical and trabe-

cular bone mineral density in addition to a global density measure that integrates both parameters. In addition, bone geometry and microstructure can be assessed at the ultradistal extremities. Density measures have been shown to be less affected by motion artefacts than structural parameters which can be relevant for the design of longitudinal HR-pQCT studies. **J Miner Stoffwechs 2013; 20 (2): 57–8.**

Key words: HR-pQCT, densitometry, cortical bone, trabecular bone

■ Einleitung

In den vergangenen Jahren hat sich die Position der hochauflösenden *In-vivo*-Bildgebung zur Erforschung von metabolischen Knochenerkrankungen zunehmend gefestigt. Hochauflösende Bildgebung des Skeletts kann sowohl mittels Computertomographie (CT) als auch Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden. Obwohl klinische Multidetektor-CT-Scanner und sogar teilweise Angiographie-Einheiten von technischer Seite zunehmend in der Lage sind, für diesen Zweck eingesetzt zu werden, stellt die HR-pQCT als dezidierte Technik weiterhin das aktuelle Zugpferd dieser Entwicklung dar. Der nachfolgende Übersichtsartikel behandelt anders als andere ähnliche Texte nicht vordergründig die Rolle dieser Techniken in der Darstellung und Quantifizierung der Knochenmikroarchitektur, sondern beschreibt spezifische Densitometrie-bezogene Aspekte der hochauflösenden Knochenbildgebung, im Speziellen der HR-pQCT.

Generell basiert jegliche Bestimmung der Knochendichte auf der Quantifikation der Absorption von Röntgenstrahlung durch knöcherne bzw. kalkdichte Strukturen. Durch den Bezug von Bildinformation auf bekannte Dichtewerte, die durch gerätespezifische Phantome vordefiniert sind, können Graustufen in Dichtewerte umgerechnet und somit zahlenmäßig dargestellt werden. Während die Magnetresonanztomographie einen wichtigen Beitrag in der hochauflösenden Darstellung der Knochenmikroarchitektur leistet, existiert bei der MRT derzeit keine Möglichkeit zur Dichtebestimmung des menschlichen Skeletts.

Während die Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) mit sehr geringer Strahlendosis Informationen über die Flächen-Knochenmineraldichte („areal bone mineral density“ [aBMD]) verschiedener Skelettregionen liefert, erfassen computertomographische Techniken den Knochen dreidimensional, daher

volumetrisch („volumetric bone mineral density“ [vBMD]). Zu letzteren volumetrischen Möglichkeiten der Knochenmineraldichtebestimmung zählen die quantitative Computertomographie (QCT), die periphere quantitative Computertomographie (pQCT) und die hochauflösende periphere quantitative Computertomographie (HR-pQCT).

■ HR-pQCT – Grundlagen

Die HR-pQCT ist eine radiologische Forschungsmodalität, die bei sehr geringer Strahlenbelastung (ca. 3 μ Sv) die Möglichkeit bietet, Geometrie, Dichte und Mikroarchitektur des peripheren Skeletts nicht-invasiv zu erfassen. In einer Scandauer von rund 3 Minuten kann somit eine Fülle von osteologischen Parametern bestimmt werden. Es bestehen Hinweise, dass die HR-pQCT anderen, allerdings besser etablierten Techniken (z. B. DXA) in der Erfassung von Patienten mit prävalenten Frakturen und somit höherem Risiko für nachfolgende Frakturen überlegen sein könnte [1, 2]. Die Methode ist allerdings derzeit nicht zur diagnostischen Nutzung jenseits von klinischen Studien zugelassen.

■ Kortikale versus trabekuläre Knochendichte

Im Gegensatz zur DXA bietet die HR-pQCT als hochauflösende, volumetrische Technik auch eine gute Möglichkeit zur Unterscheidung der kortikalen und trabekulären Knochenmineraldichte. Basis für die getrennte Quantifizierung dieser beiden Kompartimente bilden Segmentierungstechniken. Neben „threshold“-basierten Segmentierungstechniken (z. B. mitgelieferte Methode des Geräteherstellers Scanco Medical oder die CRTX-Technik laut Burghardt et al. [3]) können auch „threshold“-unabhängige Softwarepakete eingesetzt werden, um Kortex und Trabekel anschließend separat auswerten zu können [4, 5]. Die Fülle dieser verschiedenen Ansätze weist auch auf die Relevanz und gleichzeitige Schwierigkeit der korrekten Definition der kortiko-trabekulären Übergangszone hin.

Ganz allgemein wird dem kortikalen Knochen zunehmend mehr Bedeutung zugemessen als noch in den vergangenen Jahren.

Eingelangt am 25. Februar 2013; angenommen am 4. März 2013

Aus der Universitätsklinik für Radiagnostik, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. univ. Janina Patsch, PhD, Universitätsklinik für Radiagnostik, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: janina.patsch@meduniwien.ac.at

Mittels HR-pQCT lässt sich nicht nur kortikale Knochengeometrie, sondern auch kortikale Knochendichte und Porosität der distalen und ultradistalen Extremitäten bestimmen. Indirekte Hinweise auf ausgeprägte kortikale Porosität lassen sich z. B. auch durch niedrige kortikale Knochendichte erhalten [6].

■ HR-pQCT – Auch ein Densitometriegerät?

Wie bereits erwähnt, liefern HR-pQCT-Auswertungen eine Fülle von Parametern. Anders als oft angenommen werden jedoch viele der morphometrischen HR-pQCT-Parameter nicht direkt ermittelt, sondern rechnerisch aus der Knochendichte abgeleitet. Dies gilt insbesondere für das relative trabekuläre Knochenvolumen (BV/TV), Trabekeldicke (Tb.Th) und Trabekelabstand (Tb.Sp). Im Gegensatz stehen die Trabekelanzahl (Tb.N) und die Heterogenität der Knochenbälkchen, da letztere direkt aus den segmentierten, binarisierten Bilddaten quantifiziert werden [7, 8]. Unter diesem Gesichtspunkt und im Hinblick auf Bewegungsartefakte macht es also durchaus Sinn, die Basisfunktion des Geräts als peripheres Densitometer hervorzuheben [9]. HR-pQCT-basierte Knochendichtewerte weisen sowohl in mono- als auch multizentrischen Reproduzierbarkeitsstudien deutlich höhere Stabilität auf morphometrische Parameter auf [1, 10].

HR-pQCT-basierte vBMD lässt sich auch in aBMD-Werte umrechnen [11]. Die derart errechnete aBMD des ultradistalen Radius korreliert signifikant mit DXA-basierten Werten, unterschätzt die lokale Knochendichte jedoch etwas. Außerdem erfasst der Messort der HR-pQCT mit einer Scanlänge von knapp 1 cm nur einen kleinen Teil der ultradistalen Subregion einer Radius-DXA. HR-pQCT-bezogene T-Scores existieren derzeit nicht.

■ HR-pQCT – Dichteänderungen in klinischen Studien

HR-pQCT-basierte volumetrische Knochendichtemessungen sind im wesentlichen Teil jeder HR-pQCT-Studie. Obwohl die ultradistale Standardmessregion sehr trabekelreich ist und derartig strukturierte Messorte (z. B. Lendenwirbelsäule) oft ein überaus kräftiges Ansprechen auf sowohl antikatabole als auch anabole Osteoporosetherapien aufweisen, findet sich am ultradistalen Radius jedoch in den meisten HR-pQCT-Studien nur überraschend geringer oder gar kein Zuwachs an Knochendichte und Strukturparametern [12–14]. Die Ergebnisse sind jedoch letztlich nicht ganz einheitlich [15].

■ Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

- HR-pQCT: Bildgebungsmodalität mit derzeit rein wissenschaftlichem Einsatz.
- Darstellung und Quantifikation von Knochengeometrie, Knochenmineraldichte und Knochenmikroarchitektur der ultradistalen Extremitäten mit einer Auflösung von ca. 80 µm und einer Strahlendosis von ca. 3 µSv.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, et al. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6508–15.
2. Stein EM, Liu XS, Nickolas TL, et al. Abnormal microarchitecture and stiffness in postmenopausal women with ankle fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2041–8.
3. Burghardt AJ, Buie HR, Laib A, et al. Reproducibility of direct quantitative measures of cortical bone microarchitecture of the distal radius and tibia by HR-pQCT. *Bone* 2010; 47: 519–28.
4. Valentinič P, Patsch JM, Deutschmann J, et al. Automated threshold-independent cortex segmentation by 3D-texture analysis of HR-pQCT scans. *Bone* 2012; 51: 480–7.
5. Zebaze R, Ghasem-Zadeh A, Mbala A, et al. A new method of segmentation of compact-appearing, transitional and trabecular compartments and quantification of cortical porosity from high resolution peripheral quantitative computed tomographic images. *Bone* 2013; 54: 8–20.
6. Patsch JM, Burghardt AJ, Yap SP, et al. Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 313–24.
7. Hildebrand T, Rüegsegger T. A new method for the model-independent assessment of thickness in three-dimensional images. *J Microsc* 1997; 185: 67–75.
8. Laib A, Häuselmann HJ, Rüegsegger T. In vivo high resolution 3D-QCT of the human forearm. *Technol Health Care* 1998; 6: 329–37.
9. Pialat JB, Burghardt AJ, Sode M, et al. Motion artifacts in high-resolution peripheral quantitative computed tomography of wrist and ankle: usefulness of visual grading to assess image quality. *J Bone Miner Res* 2010; 25 (Suppl 1): S373.
10. Burghardt AJ, Pialat JB, Kazakia GJ, et al. Multicenter precision of cortical and trabecular bone quality measures assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 524–36.
11. Burghardt AJ, Kazakia GJ, Link TM, et al. Automated simulation of areal bone mineral density assessment in the distal radius from high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 2009; 20: 2017–24.
12. Macdonald HM, Nishiyama KK, Hanley DA, et al. Changes in trabecular and cortical bone microarchitecture at peripheral sites associated with 18 months of teriparatide therapy in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011; 22: 357–62.
13. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1886–94.
14. Burghardt AJ, Kazakia GJ, Sode M, et al. A longitudinal HR-pQCT study of alendronate treatment in postmenopausal women with low bone density: Relations among density, cortical and trabecular microarchitecture, biomechanics, and bone turnover. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2556–71.
15. Hansen S, Hauge EM, Jensen JE, et al. Differing effects of PTH 1-34, PTH 1-84 and zoledronic acid on bone microarchitecture and estimated strength in postmenopausal women with osteoporosis. An 18 month open-labeled observational study using HR-pQCT. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 736–45.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 65:

Bezeichnung des Arzneimittels: Aclasta 5 mg Infusionslösung. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Flasche mit 100 ml Lösung enthält 5 mg Zoledronsäure (als Monohydrat). Jeder ml der Lösung enthält 0,05 mg Zoledronsäure (wasserfrei), entsprechend 0,0533 mg Zoledronsäuremonohydrat. Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumcitrat, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Osteoporose • bei postmenopausalen Frauen • bei Männern mit einem erhöhten Risiko für Frakturen, einschließlich bei Patienten mit einer kürzlich erlittenen niedrigtraumatischen Hüftfraktur. Behandlung der Osteoporose in Zusammenhang mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoid-Therapie • bei postmenopausalen Frauen • bei Männern mit einem erhöhten Frakturrisiko. Behandlung von Morbus Paget des Knochens bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Bisphosphonate oder einen der sonstigen Bestandteile. – Patienten mit Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4). – Schwere Nierenfunktionsstörung mit einer Kreatinin-Clearance von < 35 ml/min (siehe Abschnitt 4.4). – Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Inhaber der Zulassung:** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Vereinigtes Königreich. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Arzneimittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate, ATC-Code: M05 BA 08. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: Februar 2012

Quantitative Computertomographie (QCT)

C. Krestan¹, M. Gruber²

Kurzfassung: Die zentrale quantitative Computertomographie ist ein etabliertes Verfahren zur Knochendichtemessung. Die QCT kann an zentralen und peripheren Messorten durchgeführt werden, wobei die wichtigste zentrale Messregion die Lendenwirbelsäule ist. Die QCT unterscheidet sich von der DXA durch eine 3-dimensionale Messung im Vergleich zur 2-dimensionalen DXA-Untersuchung.

Die T-Score-Definition der Osteoporose sollte nicht anhand von QCT-Untersuchungen verwendet werden, da ein Schwellwert von -2,5 zu einer deutlich höheren Prävalenz osteoporotischer Individuen führen würde. Stattdessen wurden Absolutwerte der Knochenmineraldichte für QCT vorgeschlagen. Die Bestimmung der Knochenmineraldichte aus Routine-CT-Untersuchungen stellt einen neuen Trend in der Osteoporosediagnostik dar.

Neben der reinen Knochenmineraldichte ist die periphere QCT – und insbesondere die HR-

(„high-resolution“-) pQCT – in der Lage, Parameter über die trabekuläre und kortikale Knochenqualität zu bestimmen. Die Untersuchungspräzision ist für periphere QCT-Verfahren größer als für zentrale Messorte, was für Verlaufskontrollen relevant ist.

Schlüsselwörter: QCT (quantitative Computertomographie), zentrale und periphere QCT, HR-pQCT, trabekuläre und kortikale Knochenmineraldichte

Abstract: QCT. Central quantitative computed tomography is an established tool to determine bone mineral density. QCT can be applied to central and peripheral sites. The most common central site is the lumbar spine. QCT is a 3-dimensional measurement, whereas DXA is a 2-dimensional investigation.

The T-score system for the definition of osteoporosis cannot be applied for QCT, as the threshold of -2.5 would lead to a much higher prevalence of osteoporotic individuals. Instead for QCT absolute values of bone mineral density are suggested. The quantification of bone mineral density from routine clinical CTs is a new trend in the diagnosis of osteoporosis.

Besides the measurement of true bone mineral density, pQCT – and especially HR-pQCT – is able to measure parameters of trabecular and cortical bone quality. The precision is higher for peripheral QCT compared to central QCT, which is relevant for longitudinal follow-up of bone mineral density. **J Miner Stoffwechs 2013; 20 (2): 59–65.**

Key words: QCT (quantitative computed tomography), central and peripheral QCT, HR-pQCT, trabecular and cortical bone mineral density

■ Einleitung

Die zentrale quantitative Computertomographie ist ein etabliertes Verfahren zur Knochendichtemessung. Die Computertomographie ist ein Schnittbildverfahren, welches auf Schwächungswerten gemessen in Hounsfield-Einheiten (HU) basiert [1]. Dabei werden die gemessenen Schwächungskoeffizienten des Gewebes mit dem von Wasser (= 0 HU) in Beziehung gesetzt. Dies geschieht nach folgender Gleichung: $HU = 1000 \times (\mu_T - \mu_W) / \mu_W$ (μ_W = linearer Abschwächungskoeffizient von Wasser, μ_T = linearer Abschwächungskoeffizient von Gewebe).

Bei der quantitativen Computertomographie werden kommerzielle CT-Scanner zur Messung der Knochenmineraldichte eingesetzt. Bei jeder Messung wird zur internen Kalibrierung ein Knochenmineraldichtephantom mitgescannt [2]. Dieses Phantom wird bei der Berechnung und Auswertung der gemessenen Dichtewerte benötigt, um einen möglichen geräteabhängigen Drift zu korrigieren.

Die quantitative Computertomographie (QCT) ist neben der Dual X-Ray Absorptiometrie (DXA) eine Standardmethode in der Osteodensitometrie. Die Knochenmineraldichtemessung mittels QCT kann an zentralen und peripheren Messorten durchgeführt werden. Die wichtigste zentrale Messregion ist die Lendenwirbelsäule (Abb. 1, 2; Tab. 1), gefolgt vom proximalen Femur. Zu den peripheren Messorten gehört der Radius und in seltenen Fällen die Tibia. Für QCT-Messungen an peripheren

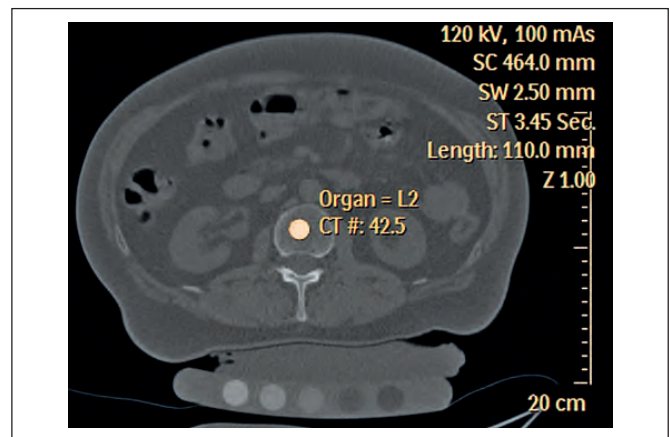


Abbildung 1: QCT-Messung an der LWS bei einer 67-jährigen Patientin; ROI in LWK 2 (trabekulär).

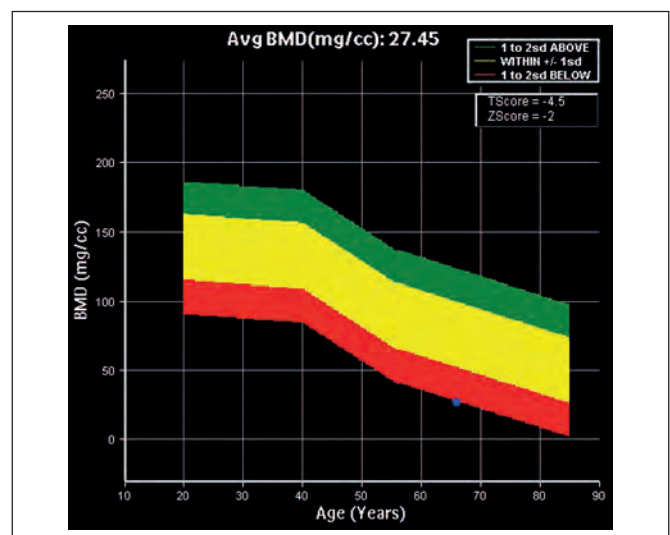


Abbildung 2: Die Interpretation der Messwerte an der LWS zeigt eine deutlich unter der Altersnorm befindliche Knochenmineraldichte an der LWS mit einem deutlich erhöhten Frakturrisiko.

Eingelangt am 8. März 2013; angenommen am 1. April 2013

Aus der ¹Abteilung für Allgemeine und Kinderradiologie und der ²Abteilung für Neuroradiologie und muskuloskelettale Radiologie, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. Christian Krestan; Abteilung für Allgemeine und Kinderradiologie, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: christian.krestan@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Die Messwerte bei der Patientin aus Abbildung 1 ergeben eine mittlere trabekuläre Knochenmineraldichte (BMD) an der LWS (L2–4) von 27 mg/cm³.

LWS	BMD	T-Score	Z-Score
L2	33,6	-4,3	-1,8
L3	17,1	-5	-2,5
L4	31,6	-4,4	-1,9
Durchschnitt	27,4	-4,5	-2

Tabelle 2: Messwerte des Patienten aus Abbildung 3

LWS	BMD	T-Score	Z-Score
L1	136,7	-0,4	2,4
L2	37,2	-4,3	-1,5
L3	50,8	-3,8	-1
L4	48,7	-3,9	-1,1
Durchschnitt	68,4	-3,1	-0,3

Messorten (pQCT), insbesondere am distalen Unterarm, wurden kompakte CT-Scanner entwickelt.

Die QCT unterscheidet sich von der DXA durch eine 3-dimensionale Messung im Vergleich zur 2-dimensionalen DXA-Untersuchung. Demzufolge wird die Knochenmineraldichte bei der QCT in mg/cm³ und bei der DXA in mg/cm² angegeben [3]. Bestimmungen der Knochenmineraldichte mit DXA haben zudem den Nachteil, dass die ermittelte Flächendichte von der Körpergröße bzw. Körpermasse abhängt. Asthenische Patienten weisen demnach eine geringere Flächendichte als normal große Personen auf, was eine Überschätzung des Frakturrisikos bewirkt [4]. Ein weiterer technischer Vorteil der QCT an der Wirbelsäule ist die Tatsache, dass arthrotische Veränderungen die trabekuläre Knochenmineraldichte an der LWS nicht beeinflussen, während die Messwerte mittels DXA fälschlich erhöht werden [5] (Abb. 3–5; Tab. 2, 3).

Die Bedeutung der QCT hat trotz der technischen Vorteile durch die flächenhafte Verbreitung der DXA-Geräte sowie deren Innovationen (Erhöhung der Scangeschwindigkeit, laterale Aufnahmen zur Frakturbestimmung an der BWS und LWS) in der vergangenen Dekade abgenommen. Trotz der technischen Vorteile der QCT wird das DXA-Verfahren weit häufiger eingesetzt, sicher auch aufgrund der vernachlässigbaren Strahlen-

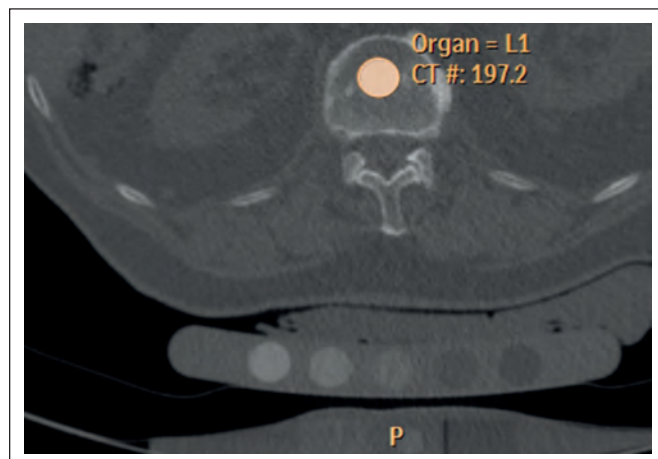


Abbildung 3: 73-jähriger Patient mit mittlerer Knochenmineraldichte an der LWS (QCT) von 68 mg/cm³ entsprechend einem erhöhten Frakturrisiko.

Tabelle 3: Ergebnisse zu Abbildung 4

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ³)	T-Score	PR	Z-Score	AM
L1	19,61	25,57	1,304	2,7	129	3,6	143
L2	16,00	21,13	1,321	2,1	121	3,1	134
L3	18,89	24,92	1,319	2,0	120	3,0	133
L4	28,76	44,56	1,549	3,7	135	4,7	150
Total	83,25	116,18	1,395	2,8	128	3,8	142

BMC: „bone mineral content“; BMD: „bone mineral density“; PR: „peak reference“; AM: „age-matched“

belastung. Referenzkollektive für weiße Frauen existieren nicht für alle Scanner, Referenzkollektive für Männer oder andere Rassen sind – wenn überhaupt – nur vereinzelt vorhanden. Die meisten klinischen Studien wurden mit der DXA durchgeführt. Deshalb ist DXA vor einer medikamentösen Osteoporosebehandlung empfohlen [6]. Für pQCT sind zwar integrierte Auswerteprotokolle vorhanden, aber die zentralen Messorte LWS und proximaler Femur haben im Vergleich zu peripheren Methoden eine größere Bedeutung für die Frakturrisikoabschätzung und die Therapiekontrolle.

Die Bestimmung der Knochenmineraldichte am proximalen Femur ist erst durch die 3D-QCT mit modernen Multidetektorscannern ermöglicht worden. Die 2D-QCT an der Hüfte mit älteren Scannern war aufgrund der niedrigen Präzision nicht möglich. Neben der Knochenmineraldichte spielt zunehmend auch die Bestimmung der Knochenqualität (Geometrie/Texturanalyse) eine Rolle [7].

■ Untersuchungsprotokoll der quantitativen Computertomographie an der LWS

Der Patient wird in Rückenlage am CT-Tisch positioniert. Das Kalibrationsphantom ist entweder im Untersuchungstisch integriert oder wird unter den Patienten gelegt. Zur Reduktion der LWS-Lordose wird eine Rolle unter die Kniekehlen gelegt. Anschließend wird ein laterales Topogramm von Th12–S1 durchgeführt. Anhand des lateralen Topogramms werden mitterverbrale Schichten mittels „Step and shoot“-Technik, z. B. 4 × 2,5 mm

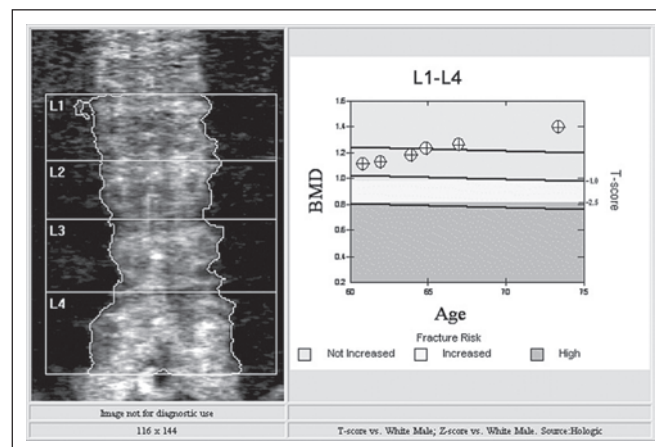


Abbildung 4: DXA an der LWS (Patient aus Abbildung 3). Es zeigt sich eine deutlich über der Altersnorm erhöhte Knochenmineraldichte mit ansteigendem T-Score im longitudinalen Verlauf ohne Osteoporosetherapie. Dies ist durch progrediente degenerative Veränderungen verursacht, somit sind die DXA-Werte an der LWS unbrauchbar.

Kollimation, durchgeführt. Die üblicherweise verwendeten Scanparameter sind 70 kV und 140 mAs. Die axialen Schichten sind normal auf die Wirbelsäulenachse zu legen. In der Regel werden 3 Wirbelkörper gemessen (L1–L3). Alternativ zur sequenziellen QCT an der LWS kann mit modernen Multidetektorgeräten eine Volumen-CT der LWS durchgeführt werden (z. B. L1–L3) [8]. Voraussetzung für Volumen-CT-Untersuchungen sind nahezu isotrope Voxelgrößen, welche aber seit Jahren bei modernen MDCT-Scannern Standard sind [9].

■ Auswertung der QCT-Daten an der LWS

Die axial generierten Schichten werden im hochauflösenden Knochenkernel rekonstruiert und danach wird mittels automatischer oder semiautomatischer Software die trabekuläre, kor-

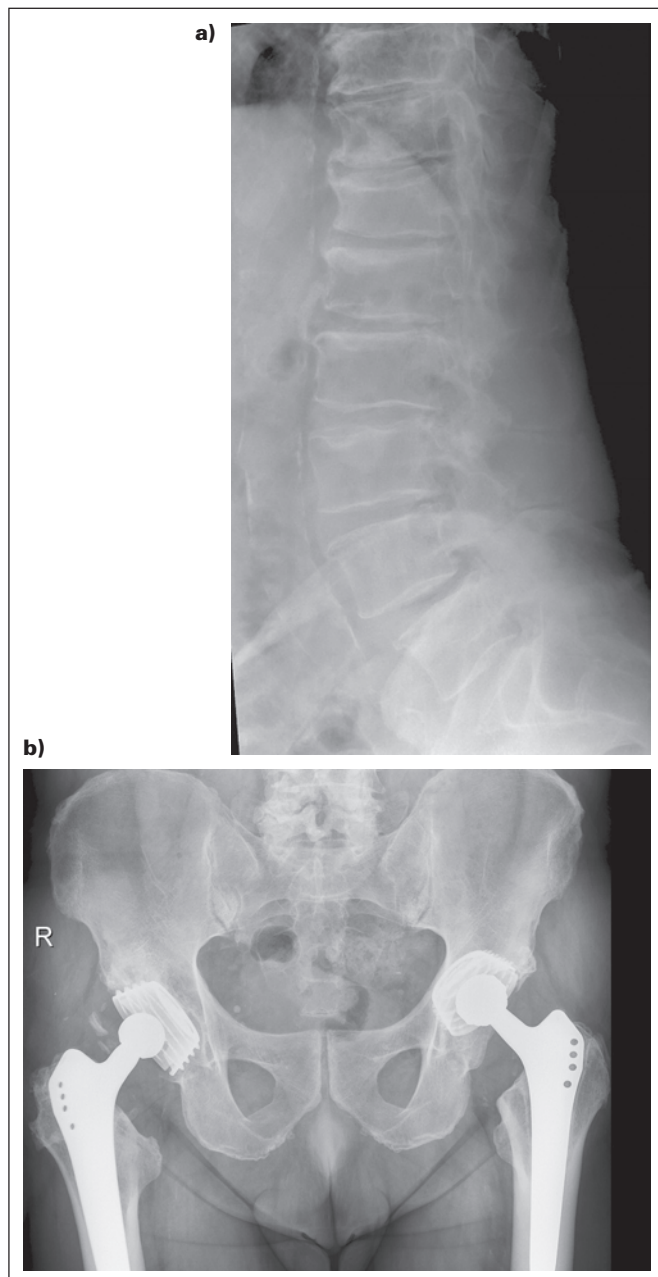


Abbildung 5: (a, b) Ausgeprägte Spondylosis deformans und multisegmentale Osteochondrosen sowie ausgeprägte Aortensklerose des Patienten aus Abbildung 3. Gleichzeitig besteht bei diesem Patienten ein Z. n. bilateraler Hüft-TEP. Somit ist die QCT an der LWS die einzige Möglichkeit einer zentralen Knochendichtebestimmung bei diesem Patienten.

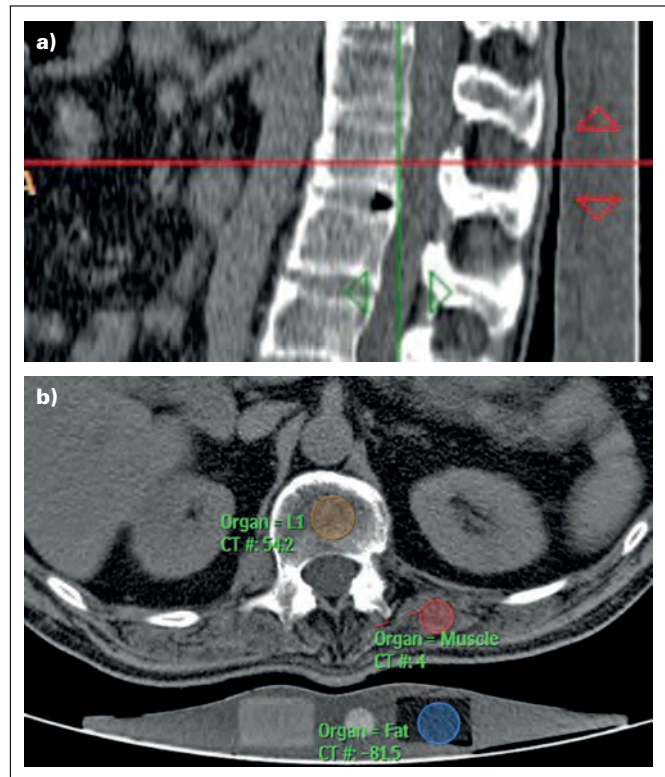


Abbildung 6: (a, b) Volumetrische QCT (Multidetektor, Single-Energy-CT) an der LWS mit gleichzeitiger Fettkorrektur und Referenzphantom mit Knochen/Muskel- und Fettäquivalent.

tikale oder integrale Knochenmineraldichte berechnet. Die Automatisierung soll den Bedienerinfluss reduzieren und die Reproduzierbarkeit erhöhen. Bei Fehlern der automatischen Auswertung kann an der CT-Workstation eine manuelle Korrektur durch den Radiologietechnologen erfolgen. Das Festkörperkalibrierungsphantom besteht aus definierten Hydroxylapatit-äquivalenten [10]. Die Berechnung der Knochenmineraldichte erfolgt im Vergleich zu den definierten Hydroxylapatit-äquivalenten. Trabekulärer Knochen hat die höchste metabolische Aktivität, Veränderungen der Knochenmineraldichte sind am trabekulären Knochen deshalb früher messbar. Die relative Robustheit der QCT-Messungen an der LWS gegenüber degenerativen Veränderungen bzw. Überlagerungen (z. B. Aortensklerose) ermöglicht eine objektive Bestimmung der trabekulären Knochenmineraldichte [9, 11]. Der Nachteil der Volumendarstellung (3D-QCT) ist die deutlich höhere Strahlenexposition im Vergleich zur sequenziellen 2D-QCT. Die Volumendarstellung soll den Einfluss der Orientierung entlang der z-Achse reduzieren (Abb. 6).

■ Interpretation der QCT-Daten

Die Messwerte werden in mg Hydroxylapatit-äquivalent/ml pro Wirbelkörper angegeben. Zusätzlich wird die gemittelte Knochenmineraldichte über 3 Wirbelkörper angeführt, ebenso T- und Z-Scores im Vergleich zu normativen Daten. Das Prinzip des T- und Z-Scores wird sowohl für die DXA als auch für die QCT verwendet. Der T-Score beschreibt die Abweichung der gemessenen Knochenmineraldichte („bone mineral density“ [BMD]) von der maximal erreichbaren Knochenmineraldichte bei jungen, gesunden Erwachsenen gemessen in Standardabweichungen (SD); $T = (BMD - BMD_{max.}) / SD_{max.}$. Die WHO

definiert die Osteoporose als einen T-Score von $< -2,5$ SD, der allerdings bei verschiedenen Scantechniken (DXA, QCT) und unterschiedlichen Messorten zu unterschiedlichen Ergebnissen führt. Diagnostische Diskrepanzen sind eine wesentliche Limitation des T-Score-Systems bei der Definition der Osteoporose [12]. Die WHO-Definition der Osteoporose bezieht sich nur auf die DXA an der LWS und nicht auf die QCT [13]. Die Limitierung der WHO-Definition hat zur Entwicklung des FRAX® („Fracture Risk Assessment Tool“) geführt. Es ist ein Rechenprogramm, das von der University of Sheffield entwickelt wurde, um das Frakturrisiko von Patienten zu evaluieren. Es basiert auf individuellen Patienten-Modellen, welche Risiken miteinbeziehen, die sich einerseits aus klinischen Risikofaktoren und andererseits aus der Knochenmineraldichte am Schenkelhals (DXA) ergeben [14]. Die Algorithmen des FRAX® errechnen die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer Fraktur. Das Resultat ergibt die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer Hüftfraktur sowie die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit irgendeiner der folgenden wichtigen osteoporotischen Frakturen: klinische Wirbelfraktur, distale Unterarmfraktur, Hüft- oder proximale Humerusfraktur.

Querschnittsstudien zeigten, dass die QCT an der LWS frakturierte von nicht frakturierten Individuen besser als die DXA unterscheiden kann [15, 16]. Dies wurde auch in einer Studie an Männern mit DISH-Syndrom nachgewiesen [17].

Ein großer Nachteil der QCT ist die limitierte Anzahl longitudinaler Studien bezüglich der Vorhersagekraft von osteoporotischen Frakturen. Zudem sollten T-Scores von QCT-Untersuchungen nicht zur Definition der Osteoporose verwendet werden, da ein Schwellwert von $-2,5$ zu einer deutlich höheren Prävalenz osteoporotischer Individuen führen würde. Stattdessen wurden Absolutwerte der Knochenmineraldichte für QCT vorgeschlagen. Eine Knochenmineraldichte von $80\text{--}110\text{ mg/cm}^3$ entspricht einer geringfügigen Erhöhung des Frakturrisikos, eine Knochenmineraldichte von $50\text{--}80\text{ mg/cm}^3$ einem mäßig erhöhten Frakturrisiko und eine Knochenmineraldichte von $< 50\text{ mg/cm}^3$ einem deutlich erhöhten Frakturrisiko [18].

■ Klinische Anwendung der axialen QCT

Wie in der Einleitung erwähnt, hat die klinische Bedeutung der axialen QCT in den vergangenen Jahren rapide abgenommen. Indikationen für die axiale QCT sind Patienten mit ausgeprägten degenerativen oder postoperativen Wirbelsäulenveränderungen oder z. B. ausgeprägter Aortensklerose. Auch für Patienten mit ausgeprägter Spondylarthrose der Lendenwirbelsäule und z. B. bilateraler Hüftendoprothese ist die QCT der LWS oft die einzige Möglichkeit, eine suffiziente Messung der Knochenmineraldichte durchzuführen [19]. Bei älteren Individuen steigt der Anteil des Fettgehaltes im Knochen und kann zu einer fälschlichen Erniedrigung der Knochenmineraldichtewerte führen. Der Fehler wird mit $10\text{--}30\%$ angegeben [20]. Analog zur Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometrie (DXA) ist es mit einer Dual-Energy-Computertomographie möglich, diesen Fettfehler zu eliminieren. Diese Möglichkeit wurde bereits – Jahre bevor klinische Dual-Energy-CT-Scanner breit verfügbar geworden sind – publiziert [21–23]. Dennoch hat sich aus klinisch-praktischen Gründen und der limitierten Verfügbarkeit dieser Scanner diese Methode zur Bestimmung der Knochenmineraldichte nicht zuletzt wegen der Tatsache, dass sich

ein Teil des Fettfehlers durch CT-Scanner-spezifische Korrekturen eliminieren lässt, nicht durchgesetzt [24].

Ein relativer Nachteil der QCT ist die deutlich höhere Strahlenexposition im Vergleich zur DXA ($20\text{ }\mu\text{Sv}$ für DXA, $60\text{ }\mu\text{Sv}$ für die 2D-QCT und bis 2 mSv für die 3D-Volumen-QCT), die allerdings bei älteren Individuen weniger ins Gewicht fällt [25].

■ Knochenmineraldichtebestimmung aus Routine-CT-Untersuchungen

Die Anzahl der jährlichen MDCT-Untersuchungen ist seit Jahren kontinuierlich ansteigend [26]. Lumbale Wirbelkörper sowie die Schenkelhalsregion sind im Scanvolumen von abdominopelvinen MDCT-Untersuchungen enthalten. Es bestehen enge Korrelationen zwischen sequenziellen QCT-Scans der LWS und Spiral-CT-Untersuchungen [27]. Mithilfe von Kalibrierungsphantomen, die routinemäßig mitgescannt werden, kann die Knochenmineraldichte an der LWS und dem Schenkelhals bestimmt werden. Die intravenöse Kontrastmittelgabe im Rahmen von Routine-Abdomen-CT-Untersuchungen führt zu einer fälschlichen Erhöhung der Knochenmineraldichte um ca. 30% . Dies wird durch die KM-Aufnahme von erythropoetischem Knochenmark hervorgerufen. Mithilfe von Konversionsfaktoren können zuverlässige Knochenmineraldichtewerte bestimmt werden [28]. Anhand der errechneten Knochenmineraldichtewerte konnten Patientinnen mit und ohne Wirbelkörperfraktur unterschieden werden [29, 30]. Auch am proximalen Femur kann die Knochenmineraldichte aus KM-verstärkten Abdomen-CT-Untersuchungen mithilfe von Konversionsfaktoren bestimmt werden (MDCT versus DXA-Konversion) [31]. Diese Methoden ermöglichen einen neuen Trend, Knochenmineraldichtebestimmungen quasi als „Nebenprodukt“ von Abdomen- bzw. Becken-CTs, die aus anderen Indikationen durchgeführt worden sind, zu generieren. So wurde eine enge Korrelation der Knochenmineraldichte an der BWS und LWS gefunden. Die Knochenmineraldichte an der BWS wurde anhand von Herz-CT-Untersuchungen zur Bestimmung der koronaren Kalklast berechnet [32]. Manche Autoren schlagen sogar ein simultanes Screening von Kolonpolypen und Osteoporose im Rahmen von Kolon-CT-Untersuchungen vor [33]. Ein Cut-off-Wert von z. B. 90 mg/cm^3 an der LWS besitzt eine Sensitivität von 100% für die Diagnose der Osteoporose und eine Spezifität von knapp 64% verglichen mit der DXA an der LWS als Referenzstandard.

■ Periphere QCT

Periphere Messorte können auch mit klinischen CT-Scannern untersucht werden. Dabei ist die Untersuchungsgeschwindigkeit höher als mit dedizierten pQCT-Geräten [34].

In der Regel werden periphere Messorte aber mit eigens dafür entwickelten, kompakten Scannern untersucht [35]. Die Auflösung mit dedizierten klinischen hochauflösenden pQCT-Scannern beträgt $40\text{--}150\text{ }\mu\text{m}$ mit isotropen Voxel bis $82\text{ }\mu\text{m}$ und ist damit um das Vielfache höher als mit klinischen CT-Scannern [36] (Abb. 7, 8). Durch die hohe Auflösung reduzieren sich Partialvolumenartefakte.

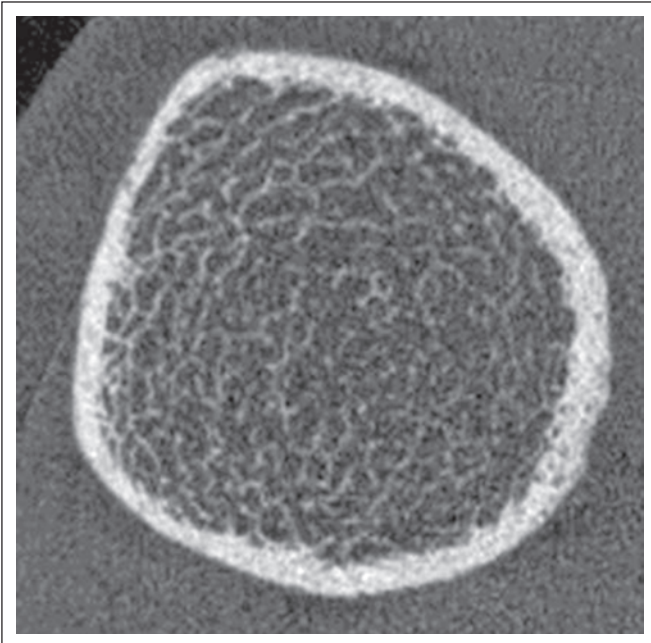


Abbildung 7: HR-pQCT an der Tibia (Xtreme-CT); gesunde 55-jährige Frau, normale Darstellung des Kortex und der Trabekel. Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Janina Patsch.

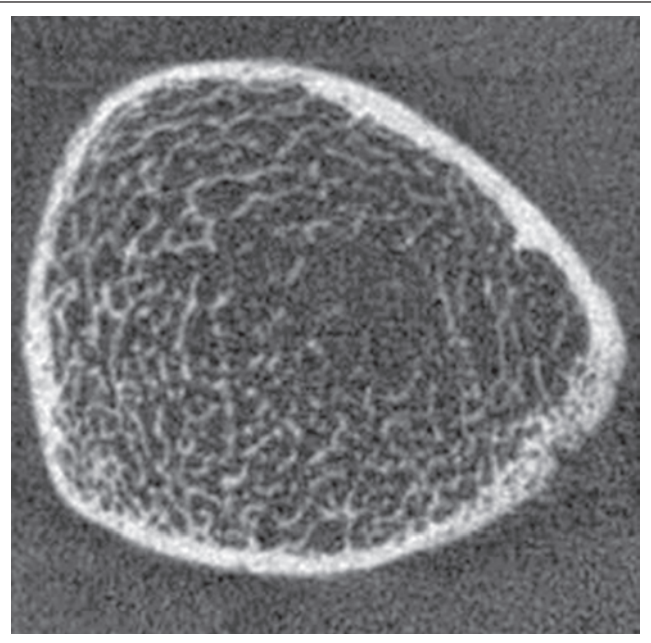


Abbildung 8: HR-pQCT an der Tibia (Xtreme-CT); postmenopausale 50-jährige Frau mit Verdünnung der Kortikalis und der Trabekel, die DXA-Untersuchung an der LWS bzw. am proximalen Femur ergab eine Osteopenie laut WHO-Definition. Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Janina Patsch.

Der häufigste Messort für die periphere QCT ist der nicht dominante Unterarm (Radius). Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, ist die Fixierung des Unterarmes in einer vorgefertigten Schiene in Pronationsstellung notwendig. Anschließend wird ein koronales Topogramm angefertigt und die Referenzlinie durch die mediale Begrenzung des distalen Radius gelegt. Die genaue Positionierung ist für die Aussagekraft von Longitudinalstudien notwendig [3]. Die Messorte am distalen Radius werden in % angegeben und davon hängt die Verteilung zwischen trabekulärem und kortikalem Knochen bei Bestimmung der integralen Knochenmineraldichte ab. Die Vergleichbarkeit der Knochenmineraldichtewerte zwischen verschiedenen Studien hängt von der Variabilität der Messorte ab, insbesondere bei Kindern [37].

Die Messgrößen an peripheren Messorten inkludieren neben der trabekulären und kortikalen die integrale Knochenmineraldichte. Zusätzlich werden folgende Parameter bestimmt: Querschnittsfläche, kortikale Dicke, kortikale Fläche, periostaler und endostaler Durchmesser.

Neben der reinen Knochenmineraldichte ist die periphere QCT und insbesondere die HR- („high-resolution“-) pQCT in der Lage, Parameter über die trabekuläre und kortikale Knochenqualität zu bestimmen. Dazu gehören Strukturindizes sowie die Anisotropie [38]. Mit der Finite-Elemente-Methode werden schließlich mechanische Eigenschaften des Knochens wie die Steifigkeit und Elastizitätsmodule berechnet [39–41].

Ein Reihe von klinischen Studien demonstrierte die Fähigkeit der peripheren HR-pQCT, postmenopausale Patientinnen mit und ohne Fraktur zu differenzieren [42, 43].

Neue Parameter wie die kortikale Porosität wurden entwickelt und sind in der Lage, Patientinnen mit erhöhtem Frakturrisiko zu selektionieren [39, 44].

■ Messgenauigkeit, Präzision und Verlaufskontrollen für die zentrale und periphere QCT

Die Messgenauigkeit beschreibt die Differenz zwischen der gemessenen und der tatsächlichen Knochenmineraldichte und wird üblicherweise durch Einäscherung des Knochenmaterials bestimmt. Fehler der Messgenauigkeit sind systematische Fehler und hängen von verschiedenen Faktoren wie dem Fettgehalt des Knochens, Partialvolumenartefakten und gewählten Schwellwerten („thresholds“) ab. Die Genauigkeitsfehler für QCT liegen zwischen 5 und 15 % [24].

Die Reproduzierbarkeit bzw. Präzision der densitometrischen Methoden beschreibt Messunterschiede bei wiederholten Untersuchungen und hängt von der Ausbildung und der Motivation des technischen Personals ab [42]. Sie wird durch den Variationskoeffizienten ausgedrückt (CV%). Man unterscheidet die kurz- und langfristige Präzision bei der Bestimmung der Knochenmineraldichte. Mit optimal ausgebildetem technischem Personal ist eine Präzision von 1–1,5 % erreichbar. Der Variationskoeffizient ist für periphere QCT-Verfahren kleiner als für zentrale Messorte [34, 45].

Verlaufskontrollen der Knochendichtemessung sollen alters- und therapieabhängige Veränderungen der Knochenmineraldichte erkennen. Die minimale, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 95 % noch nachweisbare Änderung der Knochenmineraldichte wird als „least significant change“ (LSC) bezeichnet und entspricht dem 2,8-Fachen der CV%. Die Ansprechrate ist die prozentuelle Differenz zweier Messungen der Knochenmineraldichte in einem Jahresabstand und berechnet sich nach folgender Formel: Relative Ansprechrate [%/Jahr] = $(BMD_n + 1 - BMD_n) / BMD_n$ [20]. Je kleiner die Ansprechrate, desto kürzer ist das Zeitintervall, welches zwischen zwei Messungen liegt, was als statistisch signifikanter Unterschied gewertet werden kann. Daher ist eine Methode mit höherer

Präzision besser bzw. früher geeignet, eine tatsächliche Änderung der Knochenmineraldichte zwischen zwei Messungen festzustellen.

Trabekulärer Knochen hat einen um bis zu 8-fach höheren metabolischen Umsatz als kortikaler Knochen. Da die QCT bzw. pQCT die trabekuläre Knochenmasse direkt misst, ist die Ansprechrate potenziell höher als bei DXA-Untersuchungen [46].

■ Frakturvorhersage

Der eigentliche Nutzen sämtlicher densitometrischer Methoden ist die Frakturvorhersage. Für QCT gibt es deutlich weniger Studien als für DXA, was die Frakturvorhersage betrifft. Bei postmenopausalen Patientinnen besteht eine Gleichwertigkeit zwischen QCT und DXA an der LWS für die Vorhersage von vertebrealen Frakturen [16, 26]. In der Regel ist die Frakturvorhersage für Frakturen im Bereich der Messregion besser als für andere mögliche Frakturorte. So ist die Frakturvorhersage von QCT an der LWS für Hüftfrakturen nicht ausreichend.

In einer prospektiven Studie war die Frakturvorhersage von nicht-vertebralen Frakturen (Radius) durch QCT an der LWS nicht besser als durch DXA am proximalen Femur [47], während pQCT am Radius Hüftfrakturen bei postmenopausalen Frauen mit ausreichender Genauigkeit vorhersagen kann [48].

Weitere prospektive Studien sind notwendig, um die Verwendung der QCT an der LWS für die Frakturvorhersage von nicht-vertebralen Frakturen, insbesondere an der Hüfte, zu untermauern. Auch die Datenlage für pQCT-Untersuchungen für die Vorhersagekraft von vertebrealen Frakturen muss durch prospektive Studien verbessert werden.

■ Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

Die klinische Bedeutung der QCT hat in den vergangenen Jahren deutlich abgenommen, da DXA-Geräte neue technische Features (z. B. Frakturerkennung an der BWS und LWS) bieten. Zudem sind DXA-Geräte kostengünstiger und dementsprechend leichter verfügbar. Die meisten Studien zur Frakturrisikoabschätzung und die WHO-Definition der Osteoporose beruhen auf DXA-Untersuchungen an der LWS und am proximalen Femur.

Die zentrale QCT hat jedoch einige Vorteile im Hinblick auf überlagerungsfreie Messung der trabekulären Knochenmineraldichte am Achsenskelett bei degenerativen Skelettveränderungen. Darüber hinaus gibt es Evidenz, dass die QCT an der LWS zur Einleitung einer Osteoporosetherapie verwendet werden kann. Die periphere QCT am Radius kann Frakturen an der Hüfte, aber nicht an der LWS, bei postmenopausalen Patientinnen vorhersagen. Die Datenlage für männliche Patienten ist nicht ausreichend. Aufgrund der höheren Ansprechrate der QCT an der LWS und am distalen Radius können diese Methoden auch gut zur

Verlaufskontrolle einer Therapie verwendet werden. Eine Renaissance der CT-Knochendichtemessung ergibt sich durch die Auswertung der Knochenmineraldichte aus klinischen Routine-Computertomographieuntersuchungen, die in ihrer Häufigkeit weiterhin stark zunehmen.

P-QCT inkl. HR-pQCT an peripheren Messorten ist derzeit vorwiegend in der klinischen Forschung eingesetzt und verspricht, neuartige Einblicke in die Genese und den Verlauf metabolischer Osteopathien zu gewinnen.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *Br J Radiol* 1973; 46: 1016–22.
- Cann CE, Genant HK. Precise measurement of vertebral mineral content using computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1980; 4: 493–500.
- Adams JE. Quantitative computed tomography. *Eur J Radiol* 2009; 71: 415–24.
- Link TM. Osteoporosis imaging: state of the art and advanced imaging. *Radiology* 2012; 263: 3–17.
- Guglielmi G, Floriani I, Torri V, et al. Effect of spinal degenerative changes on volumetric bone mineral density of the central skeleton as measured by quantitative computed tomography. *Acta Radiol* 2005; 46: 269–75.
- Blake GM, Fogelman I. The clinical role of dual energy X-ray absorptiometry. *Eur J Radiol* 2009; 71: 406–14.
- Bousson V, Le Bras A, Roqueplan F, et al. Volumetric quantitative computed tomography of the proximal femur: relationships linking geometric and densitometric variables to bone strength. Role for compact bone. *Osteoporos Int* 2006; 17: 855–64.
- Lang TF, Li J, Harris ST, et al. Assessment of vertebral bone mineral density using volumetric quantitative CT. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 130–7.
- Flohr T, Tietzsch T, Bruder H, et al. New technical developments in multislice CT – Part 1: Approaching isotropic resolution with sub-millimeter 16-slice scanning. *Rofo* 2002; 174: 839–45.
- Kalender WA, Suess C. A new calibration phantom for quantitative computed tomography. *Med Phys* 1987; 14: 863–6.
- Guglielmi G, Lang TF. Quantitative computed tomography. *Semin Musculoskelet Radiol* 2002; 6: 219–27.
- Faulkner KG, von Stetten E, Miller P. Discordance in patient classification using T-scores. *J Clin Densitom* 1999; 2: 343–50.
- Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994; 4: 368–81.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21 (Suppl 2): S407–S413.
- Bergot C, Laval-Jeantet AM, Hutchinson K, et al. A comparison of spinal quantitative computed tomography with dual energy X-ray absorptiometry in European women with vertebral and nonvertebral fractures. *Calcif Tissue Int* 2001; 68: 74–82.
- Yu W, Glüer CC, Grampp S, et al. Spinal bone mineral assessment in postmenopausal women: a comparison between dual X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 1995; 5: 433–9.
- Diederichs G, Engelken F, Marshall LM, et al. Osteoporotic fractures in Men Research Group. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): relation to vertebral fractures and bone density. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1789–97.
- Felsenberg D, Gowin W. [Bone densitometry by dual energy methods]. *Radiologie* 1999; 39: 186–93.
- Yu W, Glüer CC, Fuerst T, et al. Influence of degenerative joint disease on spinal bone mineral measurements in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 169–74.
- Engelke K. Quantitative Computertomographie. *J Miner Stoffwechs* 2002; 9 (4): 22–31.
- Genant HK, Boyd D. Quantitative bone mineral analysis using dual energy computed tomography. *Invest Radiol* 1977; 12: 545–51.
- Goodsitt MM, Johnson RH, Chesnut CH 3rd. A new set of calibration standards for estimating the fat and mineral content of vertebrae via dual energy QCT. *Bone Miner* 1991; 13: 217–33.
- Link J, Zwaan M, Weiss HD, et al. [The initial results of lumbar dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) compared to double-energy quantitative computed tomography (DE-QCT)]. *Rofo* 1993; 158: 475–8.
- Glüer CC, Genant HK. Impact of marrow fat on accuracy of quantitative CT. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13: 1023–35.
- Brenner DJ, Elliston CD. Estimated radiation risks potentially associated with full-body CT screening. *Radiology* 2004; 232: 735–8.
- Ito M, Hayashi K, Ishida Y, et al. Discrimination of spinal fracture with various bone mineral measurements. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 11–5.

27. Link TM, Koppers BB, Licht T, et al. In vitro and in vivo spiral CT to determine bone mineral density: initial experience in patients at risk for osteoporosis. *Radiology* 2004; 231: 805–11.
28. Bauer JS, Henning TD, Müller D, et al. Volumetric quantitative CT of the spine and hip derived from contrast-enhanced MDCT: conversion factors. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1294–301.
29. Baum T, Müller D, Dobritz M, et al. Converted lumbar BMD values derived from sagittal reformations of contrast-enhanced MDCT predict incidental osteoporotic vertebral fractures. *Calcif Tissue Int* 2012; 90: 481–7.
30. Baum T, Müller D, Dobritz M, et al. BMD measurements of the spine derived from sagittal reformations of contrast-enhanced MDCT without dedicated software. *Eur J Radiol* 2011; 80: e140–e145.
31. Gruber M, Bauer JS, Dobritz M, et al. Bone mineral density measurements of the proximal femur from routine contrast-enhanced MDCT data sets correlate with dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur Radiol* 2013; 23: 505–12.
32. Budoff MJ, Hamirani YS, Gao YL, et al. Measurement of thoracic bone mineral density with quantitative CT. *Radiology* 2010; 257: 434–40.
33. Pickhardt PJ, Lee LJ, del Rio AM, et al. Simultaneous screening for osteoporosis at CT colonography: bone mineral density assessment using MDCT attenuation techniques compared with the DXA reference standard. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2194–203.
34. Engelke K, Libanati C, Liu Y, et al. Quantitative computed tomography (QCT) of the forearm using general purpose spiral whole-body CT scanners: accuracy, precision and comparison with dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Bone* 2009; 45: 110–8.
35. Schneider P, Butz S, Allolio B, et al. Multicenter German reference data base for peripheral quantitative computer tomography. *Technol Health Care* 1995; 3: 69–73.
36. Burrows M, Liu D, Perdios A, et al. Assessing bone microstructure at the distal radius in children and adolescents using HR-pQCT: a methodological pilot study. *J Clin Densitom* 2010; 13: 451–5.
37. Zemel B, Bass S, Binkley T, et al. Peripheral quantitative computed tomography in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2008; 11: 59–74.
38. Waldt S, Meier N, Renger B, et al. [The texture-analysis of high-resolution computed tomograms as an additional procedure in osteoporosis diagnosis: in-vitro studies on vertebral segments]. *Rofo* 1999; 171: 136–42.
39. Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz AV, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5045–55.
40. Burghardt AJ, Kazakia GJ, Link TM, et al. Automated simulation of areal bone mineral density assessment in the distal radius from high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 2009; 20: 2017–24.
41. Burrows M, Liu D, Moore S, et al. Bone microstructure at the distal tibia provides a strength advantage to males in late puberty: an HR-pQCT study. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1423–32.
42. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, et al. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6508–15.
43. Szulc P, Boutroy S, Vileyphiou N, et al. Cross-sectional analysis of the association between fragility fractures and bone microarchitecture in older men: the STRAMBO study. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1358–67.
44. Burghardt AJ, Kazakia GJ, Ramachandran S, et al. Age- and gender-related differences in the geometric properties and biomechanical significance of intracortical porosity in the distal radius and tibia. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 983–93.
45. Glüer CC, Blake G, Lu Y, et al. Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporos Int* 1995; 5: 262–70.
46. Takada M, Engelke K, Hagiwara S, et al. Accuracy and precision study in vitro for peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 1996; 6: 207–12.
47. Mackey DC, Eby JG, Harris F, et al.; Health, Aging, and Body Composition Study Group. Prediction of clinical non-spine fractures in older black and white men and women with volumetric BMD of the spine and areal BMD of the hip: the Health, Aging, and Body Composition Study*. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1862–8.
48. Engelke K, Adams JE, Armbricht G, et al. Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2008; 11: 123–62.

MEHR WERT BEI OSTEOPOROSE

100% Jahrescompliance¹⁾
durch 1x jährliche Anwendung¹⁾
plus kontinuierliches Coaching durch den
OSTEOPOROSE THERAPIEASSISTENTEN
sind MEHR WERT.

NOVARTIS

ACLASTA® – das erste
parenterale Bisphosphonat
in der Grünen Box!²⁾



Aclasta®
Infusionslösung
5 mg Zoledronsäure
1 Infusion. 1 Jahr Osteoprotektion.

1. ACLASTA® Fachinformation 2/2012

2) IND – Neuer EKO Text seit 1.7.2013:

Patientinnen und Patienten mit Knochenbruchkrankheit (Osteoporose) mit hohem Frakturrisiko oder vorhergegangenen Frakturen nach inadäquatem Trauma. Bei M. Paget des Skeletts: Erstverordnung und Kontrollen durch entsprechende Fachabteilung.

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel (ÖGKM)

Präsident: Univ.-Prof. Dr. Peter Pietschmann
Schriftführerin: Univ.-Prof. Dr. Katharina Kersch-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.kersch-schindl@meduniwien.ac.at, Homepage: www.oegkm.at



Liebe Kolleginnen und Kollegen!

- Das 21. Osteoporoseforum in St. Wolfgang (25.–27.4.2013) war sehr gut besucht und durch viele interessante Vorträge gekennzeichnet. Herzlichen Dank an Doz. Dr. Astrid Fahrleitner-Pammer und Prim. Dr. Peter Bernecker, die dieses Osteoporoseforum gewohnt perfekt organisierten!
- Im Rahmen des Osteoporoseforums wurde Frau Mag. Ursula Föger-Samwald die Urkunde des Felix-Bronner-Dissertationsstipendiums überreicht. Herzlichen Glückwunsch!
- Der Entwurf des Updates der DVO-Leitlinien wird demnächst im Internet erscheinen; Kommentare können dann abgegeben werden.
- Informationen zur weiteren Kongressplanung:
 - 26.–29.9.2013: 44. ÖGIM-Jahrestagung (Salzburg)
 - 4.–7.10.2013: ASBMR Annual Meeting (Baltimore)
 - 16.11.2013: Herbsttagung der ÖGKM (Wien). Die Deadline für die Abstracteinreichung ist der 1.7.2013.
 - 28.–30.11.2013: Jahrestagung der ÖGR (Wien)

Liebe Grüße,
Katharina Kersch-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 Kolleginnen und Kollegen!

Die diesmaligen Mitteilungen der Magnesiumgesellschaft sind in Kompaktversion aufbereitet, um die Situation zum gegenwärtigen Zeitpunkt auf „einen Blick“ darzustellen:

Wie in früheren Mitteilungen angedeutet/angekündigt, wird sich im angemessenen Zeitraum, d. h. wahrscheinlich im Verlaufsjahre, folgende Neustrukturierung ergeben: Die nationalen Magnesiumgesellschaften, welche jahrzehntelang erfolgreiche Arbeit geleistet haben, werden zwar autonom bleiben, in Bezug auf Veranstaltungen (Kongresse, Symposien etc.) aber gemeinsame Aktivitäten setzen, z. B. europäische Meetings. Die internationalen Magnesiumkongresse hingegen werden gemeinsam in Akkordanz mit der Internationalen Gesellschaft für Magnesiumforschung (SDRM) aufbereitet/abgewickelt werden.

Ich werde Sie diesbezüglich auf dem Laufenden halten, wünsche Ihnen zunächst einmal aber einen schönen und erholsamen Sommer!

Alles Gute und Liebe, herzlichst,

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



Liebe Kolleginnen!

Liebe Kollegen!

Das Magnesiumforum Bad Radkersburg hat in Zusammenarbeit mit dem Thermenland sowie dem Institut für Psychologie der Universität Graz nun eine Studie über Thermalwasserwirkung durchgeführt, wobei Kortisolspiegel im Speichel, bei einer Untergruppe auch Magnesium, gemessen wurden. Inwieweit diese Parameter nun aussagen, wie gestresst oder entspannt ein Kurgast oder Patient ist, werden die Ergebnisse zeigen.

Ich werde in der nächsten Ausgabe mehr darüber berichten und darf Ihnen auf diesem Weg eine schöne erholsame Sommerzeit wünschen.

Mit kollegialen Grüßen aus der Südoststeiermark!

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

Prim. Dr. B. Zirm

JETZT WEITERE INFOS ZU
FORSTEO® ANFORDERN:
knochenaufbau@lilly.com

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 %¹
- FORSTEO® reduziert das Risiko für multiple vertebrale Frakturen um 77 %¹
- FORSTEO® reduziert das Risiko neuer schwerer vertebraler Frakturen um 90 %³

REFERENZEN: 1 Jiang 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

■ Range of Motion Loss After Cervical Laminoplasty: A Prospective Study with Minimum 5-Year Follow-Up Data

Hyun SJ, et al. *Spine J* 2013; 13: 384–90.

Abstract

Background: Although numerous studies have reported on the loss of flexion-extension range of motion (ROM) associated with laminoplasty, few have reported on the time course of this loss of motion for a long-term follow-up period. **Purpose:** We previously reported our early data on postlaminoplasty cervical ROM. In this article, we describe our minimum 5-year follow-up data to identify the time-dependent change in ROM after cervical laminoplasty. **Study design:** A prospective cohort study. **Patient sample:** The procedure was performed in 23 patients. Eighteen patients with a minimum 5-year follow-up were included in the study. **Outcome measures:** The time-dependent neck ROM changes observed in the neutral, flexion, and extension radiographs were used to measure the radiological outcome. The Japanese Orthopaedic Association classification and a numerical rating scale of axial neck pain and arm pain were used to evaluate clinical outcome. **Methods:** Twenty-three patients who received unilateral open-door laminoplasties, including miniplate fixation over three levels, were serially evaluated at regular set intervals postoperatively. Eighteen patients with a minimum 5-year follow-up were included in the study. The mean follow-up period was 68.1 months (range, 60–78 months). Nine patients had ossification of posterior longitudinal ligament (OPLL) and nine patients had cervical spondylotic myelopathy (CSM). Enrolled patients were divided into subgroups (OPLL vs. CSM; autofusion vs. nonautofusion) to compare the ROM between the groups. We evaluated the time-dependent neck ROM changes by taking neutral, flexion, and extension radiographs preoperatively and at 1, 3, 6, 9, 12, 18, and 24 months postoperatively. Follow-up radiographs were taken annually after a 2-year follow-up. **Results:** The preoperative and 1-, 3-, 6-, 12-, 24-, 36-, 48-, and 60-month postoperative ROM figures were $39.9 \pm 11.2^\circ$, $35.0 \pm 9.2^\circ$, $33.0 \pm 11.0^\circ$, $30.1 \pm 10.4^\circ$, $25.8 \pm 13.1^\circ$, $24.7 \pm 10.0^\circ$, $23.8 \pm 6.5^\circ$, $24.6 \pm 8.3^\circ$, and $23.6 \pm 9.4^\circ$, respectively, and at the most recent follow-up, ROM was $24.5 \pm 10.1^\circ$. Thus, the mean ROM decreased by $15.4 \pm 8.4^\circ$ (38.5 %) by the last follow-up ($p < .0001$). In the OPLL group, we observed a more limited cervical ROM than in the CSM group (47.2 % vs. 72.7 %). As expected, in the laminar autofusion group, the ROM decreased significantly (55.6 % decrease), whereas in the nonautofusion group, the ROM decreased less significantly (13.4 % decrease) at the last follow-up. Postoperative axial pain did not correlate with the cervical ROM. **Conclusions:** These results suggest that the loss of cervical ROM after laminoplasty is time-dependent, and patients with OPLL and laminar autofusion had less ROM. Postlaminoplasty ROM reduction can recover after several years, unless laminar autofusion occurs.

Kommentar

In dieser koreanisch-amerikanischen prospektiven Kohortenstudie wurde der Verlust an Beweglichkeit der Halswirbelsäule nach einer unilateralen Opendoor-Laminoplastie mit Miniplate-Fixation über 3 Level untersucht. Nachdem die Lamina einseitig durchtrennt wurde, erfolgte anschließend eine Fixation mit einer Miniplatte. Es wurden 23 Patienten auf eine solche Weise operiert und 18 davon konnten 5 Jahre nachbeobachtet werden. In dieser Zeit wurden 8 Funktionsaufnahmen der HWS durchgeführt. Es zeigte sich eine durchschnittliche Verschlechterung der Beweglichkeit von ca. 40 % vom Ausgangswert. Bei einigen kam es zu noch schlechteren Ergebnissen (72,7 %) durch die Ausbildung einer Autofusion. Die Verschlechterung der Beweglichkeit nahm von Jahr zu Jahr deutlich zu.

Relevanz für die Praxis

Bei einer zervikalen Myelopathie oder schweren neurologischen Ausfällen durch eine zervikale Spinalkanalstenose ist nach wie vor eine Laminektomie notwendig, der Patient sollte jedoch auf eine zu erwartende Verschlechterung der Beweglichkeit seiner HWS von 40–70 % hingewiesen werden.

■ Antibiotic Treatment in Patients with Chronic Low Back Pain and Vertebral Bone Edema (Modic Type 1 Changes): A Double-Blind Randomized Clinical Controlled Trial of Efficacy

Albert HB, et al. *Eur Spine J* 2013; 22: 697–707.

Abstract

Purpose: Modic type 1 changes/bone edema in the vertebrae are present in 6 % of the general population and 35–40 % of the low back pain population. It is strongly associated with low back pain. The aim was to test the efficacy of antibiotic treatment in patients with chronic low back pain (> 6 months) and Modic type 1 changes (bone edema). **Methods:** The study was a double-blind RCT with 162 patients whose only known illness was chronic LBP of greater than 6 months duration occurring after a previous disc herniation and who also had bone edema demonstrated as Modic type 1 changes in the vertebrae adjacent to the previous herniation. Patients were randomized to either 100 days of antibiotic treatment (Bio-clavid) or placebo and were blindly evaluated at baseline, end of treatment and at 1-year follow-up. **Outcome measures:** Primary outcome, disease-specific disability, lumbar pain. Secondary outcome leg pain, number of hours with pain last 4 weeks, global perceived health, EQ-5D thermometer, days with sick leave, bothersomeness, constant pain, magnetic resonance image (MRI). **Results:** 144 of the 162 original patients were evaluated at 1-year follow-up. The two groups

were similar at baseline. The antibiotic group improved highly statistically significantly on all outcome measures and improvement continued from 100 days follow-up until 1-year follow-up. At baseline, 100 days follow-up, 1-year follow-up the disease-specific disability-RMDQ changed: antibiotic 15, 11, 5.7; placebo 15, 14, 14. Leg pain: antibiotics 5.3, 3.0, 1.4; placebo 4.0, 4.3, 4.3. Lumbar pain: antibiotics 6.7, 5.0, 3.7; placebo 6.3, 6.3, 6.3. For the outcome measures, where a clinically important effect size was defined, improvements exceeded the thresholds, and a trend towards a dose-response relationship with double dose antibiotics being more efficacious. **Conclusions:** The antibiotic protocol in this study was significantly more effective for this group of patients (CLBP associated with Modic I) than placebo in all the primary and secondary outcomes.

Kommentar

In dieser dänischen Studie wurde das Ansprechen auf Antibiotika von Modic-I-Veränderungen in der unteren Lendenwirbelsäule untersucht. Es wurden 144 Patienten ohne Voroperationen der Lendenwirbelsäule 100 Tage lang mit Amoxicillin plus Clavulansäure behandelt und nach 1 Jahr nachuntersucht. Die Antibiotikagruppe profitierte signifikant in allen Parametern. Weiters schien eine doppelte Dosis effektiver zu sein. In einer früheren Arbeit von Sterling wurde intraoperativ das Bandscheibenmaterial um Modic-I-Veränderungen bakteriologisch untersucht und eine Infektion mit Anaerobiern (*Propionibacterium acnes* und *Corynebacterium propinquum*) in 53 % der Fälle gefunden.

Relevanz für die Praxis

Nach den Ergebnissen von Albert könnten Modic-I-Veränderungen in der unteren LWS auch Frühfolge einer bakteriellen Besiedelung der angrenzenden Bandscheibe sein. Eine 100-tägige Antibiotikagabe brachte eine signifikante Besserung aller Parameter im Vergleich zur Placebogruppe. Bei therapieresistenten Knochenmarködemen in der unteren LWS könnte ein Therapieversuch mit Langzeitantibiose über 100 Tage eine Therapieoption sein.

■ Effect of Exercise and Weight Loss in People Who Have Hip Osteoarthritis and Are Overweight or Obese: A Prospective Cohort Study

Paans N, et al. *Phys Ther* 2013; 93: 137–46.

Abstract

Background: Osteoarthritis (OA) is the most common joint disorder in the world and is recognized as a substantial

source of disability. For people with OA of the knee, exercise in combination with weight loss is a proven, effective, conservative treatment option, yet evidence is lacking for people with hip OA. **Objective:** The aim of this study was to obtain preliminary evidence of the effect of a program of exercise in combination with weight loss on physical function in people who have hip OA and are overweight or obese. **Design:** This investigation was a prospective cohort study. **Methods:** Thirty-five people who were 25 years or older, had clinical and radiological evidence of hip OA, and were overweight or obese (body mass index of $> 25 \text{ kg/m}^2$) were included. They participated in an 8-month program of exercise in combination with weight loss. A body mass index of 40 kg/m^2 was used as the upper limit. The primary outcome was self-reported physical function, as measured with a subscale of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index. Secondary outcome measures included pain and walking tests as quantitative measures of function. **Results:** Participation in the combination program resulted in a 32.6 % improvement in self-reported physical function after 8 months, a finding that could be considered clinically relevant. Significant improvements also were seen in pain and on walking tests. **Limitations:** The lack of a control group was a limitation of this study. **Conclusions:** This appears to be the first study investigating the effect of exercise and weight loss as a combination treatment in people with hip OA. The results provide preliminary evidence that this combination treatment is effective in people with hip OA.

Kommentar

In dieser kleinen Beobachtungsstudie wurde wieder einmal der positive Effekt von Gewichtsabnahme und körperlicher Ertüchtigung auf Hüftgelenksarthrosen beschrieben. Die Patienten fühlten sich nach 8 Monaten um ein Drittel besser und es fanden sich signifikante Verbesserungen bei Schmerz und Gehstrecke.

Relevanz für die Praxis

Wir sollten als Orthopäden nicht aufgeben, die Patienten zu Gewichtsabnahme und körperlicher Ertüchtigung zu motivieren, auch wenn es mit der Zeit immer sinnloser erscheint.

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

■ Iron Overload Accelerates Bone Loss in Healthy Postmenopausal Women and Middle-Aged Men: A 3-Year Retrospective Longitudinal Study

Kim BJ, et al. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 2279–90.

Abstract

Despite extensive experimental and animal evidence about the detrimental effects of iron and its overload on bone metabolism, there have been no clinical studies relating iron stores to bone loss, especially in nonpathologic conditions. In the present study, we performed a large longitudinal study to evaluate serum ferritin concentrations in relation to annualized changes in bone mineral density (BMD) in healthy Koreans. A total of 1729 subjects (940 postmenopausal women and 789 middle-aged men) aged 40 years or older who had undergone comprehensive routine health examinations with an average 3 years of follow-up were enrolled. BMD in proximal femur sites (ie, the total femur, femur neck, and trochanter) was measured with dual-energy X-ray absorptiometry using the same equipment at baseline and follow-up. The mean age of women and men in this study was 55.8 ± 6.0 years and 55.5 ± 7.8 years, respectively, and serum ferritin levels were significantly higher in men than in women ($p < 0.001$). The overall mean annualized rates of bone loss in the total femur, femur neck, and trochanter were -1.14 ± 6.0 %/year, -1.17 ± 7.8 %/year, and -1.51 ± 7.8 %/year, respectively, in women, and -0.27 ± 6.0 %/year, -0.34 ± 7.8 %/year, and -0.41 ± 7.8 %/year, respectively, in men. After adjustment for potential confounders, the rates of bone loss in all proximal femur sites in both genders were significantly accelerated in a dose-response fashion across increasing ferritin quartile categories (p for trend = 0.043 to < 0.001). Consistently, compared with subjects in the lowest ferritin quartile category, those in the third and/or highest ferritin quartile category showed significantly faster bone loss in the total femur and femur neck in both genders ($p = 0.023$ to < 0.001). In conclusion, these data provide the first clinical evidence that increased total body iron stores could be an independent risk factor for accelerated bone loss, even in healthy populations.

Kommentar

Eine Eisenüberladung ist ein bekannter Risikofaktor für Osteoporose. Die zugrunde liegenden Pathomechanismen durch Eisen beruhen auf einer Hemmung der Osteoblastendifferenzierung. Des Weiteren könnten auch eine Aktivierung der Osteoklastogenese und Osteoklastenaktivität, vermittelt über erhöhte „Receptor Activator of Nuclear Factor κ -B Ligand“- (RANKL-) Spiegel, sowie oxidativer Stress eine Rolle spielen. Mit der vorliegenden Studie konnte erstmalig klinisch an einem großen Patientenkollektiv gezeigt werden, dass die Höhe von Ferritinspiegeln mit der Rate an jährlichem Knochenverlust eine positive Korrelation aufweist.

Praxisrelevanz

Aus osteologischer Sicht sollte folglich auch dem Eisenstoffwechsel bei der Abklärung von Osteoporose Aufmerksamkeit geschenkt werden. Zustände mit Eisenüberladung sollten vermieden bzw. abgeklärt werden – einschließlich einer möglicherweise damit assoziierten Osteoporose.

■ Risk Factors for Osteoporosis in Crohn's Disease: Infliximab, Corticosteroids, Body Mass Index, and Age of Onset

Azzopardi N, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1173–8.

Abstract

Background: We analyzed the characteristics associated with increased risk of osteoporosis in patients with Crohn's disease in Malta. **Methods:** Eighty-three patients with histologically and endoscopically confirmed Crohn's disease underwent a DEXA bone density scan and their phenotypic characteristics were analyzed. **Results:** There was a significant association between body mass index and bone mineral density ($P = 0.004$) and a significant difference in the T scores of patients according to age at diagnosis (Montreal Classification: $P = 0.0006$) with patients diagnosed < 17 years ($n = 13$) having lower T scores than those diagnosed at older age groups ($n = 70$). There was a significant difference between the T scores of patients on infliximab ($n = 33$) and those not on biological therapy ($n = 50$, $P = 0.0058$). Patients with high cumulative corticosteroid doses (> 10 mg/d for > 3 mo, $n = 18$) had lower bone mineral densities than patients who received smaller corticosteroid doses ($P = 0.013$). There was however no significant difference in the T scores of patients according to disease location ($P = 0.18$), disease type ($P = 0.64$), gender ($P = 0.30$), and history of ileal resection ($P = 0.68$). There was also no significant correlation between disease duration and T scores (hip) ($P = 0.61$). **Conclusions:** Low body mass index, early disease onset, high corticosteroid doses, and anti-tumor necrosis factor- α therapy are associated with increased risk of osteoporosis. Lower T scores in patients on infliximab occur as patients receiving this therapy have more severe inflammation, which is associated with elevated osteoclastogenic factors, rather than as a side-effect of the anti-tumor necrosis factor- α therapy.

Kommentar

Die Studie zeigte, dass das Auftreten einer Osteoporose bei Mb. Crohn bei niedrigem Körpergewicht, frühem Erkrankungsbeginn, hohen kumulativen Kortisondosen und hoher Entzündungsaktivität, die regelmäßig eine Biologikatherapie mit TNF- α -Blockern erforderlich macht, assoziiert ist. Diese Darstellung von speziellen Faktoren, die bei Mb. Crohn die Gefährdung betreffend Osteoporose steigern, erscheint von klinischer Re-

levanz, da dadurch spezielle Subgruppen bei Patienten mit Mb. Crohn herausgefiltert werden können, die einer erhöhten Aufmerksamkeit mit einer gezielten osteologischen Abklärung und Betreuung bedürfen.

Praxisrelevanz

Mb.-Crohn-Patienten, die die genannten Risikofaktoren (niedriges Körpergewicht, früher Erkrankungsbeginn, hohe kumulative Kortisondosen, hohe Entzündungsaktivität bzw. notwendige TNF- α -Blocker-Therapie) aufweisen, sollten konsequent osteologisch betreut werden.

■ Teriparatide for Idiopathic Osteoporosis in Premenopausal Women: A Pilot Study

Cohen A, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1971–81.

Abstract

Context: Premenopausal women with idiopathic osteoporosis (IOP) have abnormal cortical and trabecular bone microarchitecture. **Objective:** The purpose of this study was to test the hypotheses that teriparatide increases bone mineral density (BMD) and bone formation and improves trabecular microarchitecture and stiffness in women with IOP. **Design:** This was an open-label pilot study. **Setting:** The setting was a tertiary care referral center. **Patients:** Participants were 21 premenopausal women with unexplained fragility fractures or low BMD. **Intervention:** Teriparatide was administered at 20 μ g daily for 18 to 24 months. **Main outcome measures:** The primary endpoint was within-subject percent change in lumbar spine BMD. Secondary endpoints included percent change in hip and forearm BMD, transiliac biopsy parameters (trabecular bone volume, microarchitecture, stiffness, and adipocytes), serum N-terminal propeptide of procollagen type 1 (P1NP), and C-telopeptide. **Results:** BMD increased at the spine (10.8 ± 8.3 % [SD]), total hip (6.2 ± 5.6 %), and femoral neck (7.6 ± 3.4 %) (all $P < 0.001$). Serum P1NP doubled by 1 month, peaked at 6 months, and returned to baseline by 18 to 24 months. Transiliac biopsies demonstrated significant increases in cortical width and porosity and trabecular bone volume and number increased, mirrored by a 71 % increase in trabecular bone stiffness ($P < 0.02$ – 0.001). Adipocyte area, perimeter, and volume/marrow volume decreased, with no change in adipocyte number. Four women had no increase in BMD and a blunted, delayed increase in serum P1NP. Nonresponders had markedly lower baseline bone formation rate (0.002 ± 0.001 vs 0.011 ± 0.006 mm²/mm/y; $P < 0.001$) and higher serum IGF-1

(208 ± 54 vs 157 ± 44 ng/mL; $P = 0.03$). **Conclusions:** Teriparatide was associated with increased spine and hip BMD and improved trabecular microarchitecture and stiffness at the iliac crest in the majority of women with IOP.

Kommentar

Daten zur Behandlung von prämenopausalen Patientinnen mit idiopathischer Osteoporose sind nur spärlich vorhanden. Für den Kliniker stellt sich bei diesen Patientinnen auch regelmäßig die Frage, mit welchen osteologischen Therapeutika sinnvoll behandelt werden kann. Gerade für die weit verbreiteten Bisphosphonate stehen als Argumente gegen eine Behandlung bei diesen jungen Patientinnen die unklare Langzeitwirkung dieser Medikamente mit potenzieller Teratogenität und potenziell negativen Auswirkungen auf das wachsende kindliche Skelett, sollte eine Gravidität eintreten. Die vorliegende Studie konnte an einer kleinen Gruppe von prämenopausalen Frauen mit idiopathischer Osteoporose ($n = 21$) zeigen, dass eine Behandlung mit Teriparatid 20 μ g täglich s.c. über die Dauer von 18–24 Monaten positive Effekte auf die Knochendichte, die trabekuläre Mikroarchitektur sowie einen zeitlich begrenzten Anstieg der Knochenformation bei den meisten Patientinnen ergab. Ein schlechtes Therapieansprechen war mit niedrigen Knochenformationsmarkern vor Therapiebeginn assoziiert.

Praxisrelevanz

Teriparatid bietet sich auf der Basis der Ergebnisse dieser Pilotstudie als eine mögliche „Off-label“-Therapieoption bei prämenopausalen Patientinnen mit idiopathischer Osteoporose an. Diese Therapieoption ist mit einer optimierten Kalzium- und Vitaminzufuhr, ausreichender körperlicher Aktivität, Nikotin- und Alkoholkarenz sowie der Vermeidung von Untergewicht zu setzen. Als Einschränkung bzw. Risiko für die Therapieoption mit Teriparatid ist jedoch gerade bei prämenopausalen Patientinnen das potenzielle, wenn auch geringe Risiko eines Osteosarkoms anzuführen. Bei der Therapieentscheidung für Teriparatid sollte dies berücksichtigt und kritisch mit den betroffenen Patientinnen diskutiert werden.

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

Kongressbericht: Osteoporosetherapie im Wandel: Die kortikale Knochenstruktur im Fokus

St. Wolfgang – Auch der Knochenstoffwechsel ist einem physiologischen Alterungs- und Umbauprozess ausgeliefert. „Kurz nach der Menopause kommt es durch den Östrogenabfall zu einem schnellen Verlust vor allem des trabekulären Knochens“, beschreibt Univ.-Prof. Dr. Peter Pietschmann, Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung der Medizinischen Universität (MU) Wien, und derzeit Präsident der ÖGKM, bei einem Symposium [1] in St. Wolfgang. „Ab dem 65. Lebensjahr wird hingegen vor allem, ab dem 80. Lebensjahr nahezu ausschließlich kortikaler Knochen [2] abgebaut.“ Diese altersabhängigen Umbauprozesse spiegeln sich auch in der exponentiellen Zunahme von Schenkelhalsfrakturen bei Frauen im höheren Lebensalter wider, einem Knochen mit überwiegend kortikalen Strukturen.

■ Beide Knochenkompartimente medikamentös beeinflussen

Um das Frakturrisiko an allen osteoporotischen Prädispositionsstellen zu verringern, sollen Medikamente idealerweise beide Knochenkompartimente beeinflussen können. Zumindest für den RANK-Ligand-Inhibitor Denosumab liegen diesbezüglich positive Studiendaten vor, wie Pietschmann erläutert: „Die Substanz zirkuliert nach subkutaner Applikation kontinuierlich im Blut und der extrazellulären Flüssigkeit [3] und kann sowohl trabekuläre als auch kortikale Knochenanteile [4] beeinflussen.“ Denosumab hemme die Bildung, die Funktion und das Überleben der Osteoklasten, ehe sie sich an den Knochen anlagern, ergänzt Pietschmann.

Univ.-Prof. Dr. Hans-Peter Dimai, klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin, MU Graz, erinnert in seinem Referat einleitend, dass „das weitere Lebenszeitrisko [5] für so genannte ‚major osteoporotic fractures‘, also Frakturen des distalen Unterarms, des proximalen Humerus, der Hüfte und von Wirbelkörpern, bei einer 50-jährigen Frau bei knapp 50 % liegt, mit entsprechend hohen direkten und indirekten Kosten – knapp 3 % des gesamten heimischen Gesundheitsbudgets!“

Besonderes Augenmerk müsse daher dem klinischen Endpunkt Frakturreduktion gewidmet werden. Surrogatparameter wie biochemische Marker oder Veränderungen der Knochendichte würden nicht immer mit dem tatsächlichen Frakturrisiko korrelieren. „Asiatische Frauen haben beispielsweise sehr häufig einen T-Score von –2,5 oder niedriger, aber ein verhältnismäßig niedriges Frakturrisiko“, veranschaulicht Dimai.

Für Denosumab konnte die Wirksamkeit im klinischen Endpunkt Frakturreduktion in der zulassungsrelevanten FREEDOM-Studie [6] (n = 7808 postmenopausale Frauen mit Osteoporose) jedenfalls eindrucksvoll nachgewiesen werden. Nach 36 Behandlungsmonaten kam es zu einer Reduktion von neuen Wirbelkörperfrakturen um 68 %, von Hüftfrakturen um 40 % und von nichtvertebralen Frakturen um 20 %, jeweils signifikant gegenüber Placebo.

Wie im ursprünglichen Studienprotokoll vorgesehen, wurden die Patienten aus FREEDOM anschließend im Rahmen einer offenen Verlängerungsstudie weiter mit Denosumab behandelt. Dabei bestand die Möglichkeit für Patienten aus dem ursprünglichen Placeboarm, auf die Behandlung mit Denosumab zu wechseln. Für den Verumarm liegen nun Daten nach insgesamt 6 Therapiejahren vor, die unter anderem auch beim ASBMR 2012 vorgestellt wurden [7].

Schon im Surrogatmarker, der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und der Gesamthüfte, kam es zu einem weiteren, kontinuierlichen und linearen Anstieg auch in den Jahren 4–6 bei den Patienten aus der ursprünglichen Verumgruppe. „Und die Patienten aus der Placebogruppe haben natürlich hinsichtlich des Anstiegs der Knochendichte, aber auch hinsichtlich des verringerten Frakturrisikos sehr stark von dem Switch auf Denosumab profitiert“, so Dimai.

■ Denosumab: Aktuelle Daten zeigen anhaltende Wirksamkeit über 6 Jahre

Jene Patienten, die schon in den Jahren 1–3 mit Denosumab behandelt worden waren, profitierten weiterhin hinsichtlich des klinischen Outcomes, denn die Inzidenz beispielsweise der neuen nichtvertebralen Wirbelkörperfrakturen in den Jahren 4–6 war anhaltend niedrig. Dies sei keineswegs selbstverständlich, kommentiert Dimai, „weil Daten von anderen Substanzen zeigen, dass der Antifraktureffekt mit zunehmender Therapiedauer geringer wird.“

Welche Patienten können besonders von einer Therapie mit Denosumab (Prolia®) profitieren? **OA Dr. Maya Thun**, Konsiliarinternistin am Wilhelminenspital der Stadt Wien, bekräftigt einleitend, dass die Substanz für nahezu alle postmenopausalen Frauen mit einem erhöhten osteoporotischen Frakturrisiko geeignet sei [8]. Dank der nur zweimal jährlichen subkutanen Verabreichung seien Compliance-, Schluck- und Malabsorptionsprobleme oder Magen-/Darmbeschwerden nicht relevant. Auch bei eingeschränkter Nierenfunktion, wie sie insbesondere im höheren Lebensalter häufig zu beobachten ist, sei keine Dosisanpassung erforderlich [8]. Im Gegenteil: „Die Nierenfunktion hat keinen Einfluss auf die Frakturrisikoreduktion oder die Steigerung der Knochendichte unter Denosumab“ [9]. Die Verträglichkeit von Denosumab sei gut, so Thun: „Insbesondere wurden in der FREEDOM-Studie und ihrer Verlängerung keine erhöhten Raten von Infektionen oder Malignomen beobachtet.“

Literatur:

1. Wissenschaftliches Symposium „Osteoporosetherapie im Wandel: kortikale Knochenstruktur im Fokus“ im Rahmen des 21. Osteoporoseforums am 26.04.2013 in St. Wolfgang.
2. Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, et al. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet* 2010; 375: 1729–36.
3. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011; 48: 677–92.
4. Kostenuik PJ, Nguyen HQ, McCabe J, et al. Denosumab, a fully human monoclonal

antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL. J Bone Miner Res 2009; 24: 182–95.

5. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. Osteoporos Int 2005; 16 (Suppl 2): S3–S7.

6. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al.; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361: 756–65.

7. Brown JP, Bone HG, Chapurlat R, et al. Six years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the first three years of the FREEDOM extension. American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, Chicago, IL, 2008; Presentation Number L8.

8. Veröffentlichte Prolia-Fachinformation.

9. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. J Bone Miner Res 2011; 26: 1829–35.

Weitere Informationen:

Amgen GmbH

A-1040 Wien, Prinz-Eugen-Straße 8–10

E-Mail: medinfo-at@amgen.com

Denosumab: Handelsname Prolia® (Fa. Amgen und GSK), in der gelben Box (RE1) des Erstattungskodex verschreibbar.

Mit freundlicher Unterstützung von Amgen & GSK (DMB-AUT-AMG-309-2013-April-P). Fachkurzinformation auf Seite 50.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 1. und 4. 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 Ulkus. 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 renaler 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

medi

Spinomed® – das Original

Von der DVO-Leitlinie empfohlene
Orthese zur Aufrichtung der
Wirbelsäule*

Die Abnahme des Kyphosewinkels entspricht
der Wirbelsäulenaufrichtung.

Die Kontrollgruppe wurde nach 6 Monaten
ebenfalls mit Spinomed versorgt.

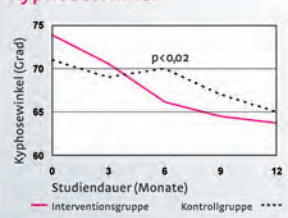
Rezeptierung

Rückenorthese Spinomed II

Pos. 31013.016

In Österreich tariflich gelistet
Facharzt

Kyphosewinkel



*Spinomed®: Pfeifer M, Begerow B, Minne HW:
„Die Wirkungen einer neu entwickelten Rücken-
orthese auf Körperhaltung, Rumpfmuskelkraft und
Lebensqualität bei Frauen mit postmenopausaler
Osteoporose.“
Am J Phys Med Rehabil 2004; 83: Seite 177-186.

Besuchen Sie die Osteoporose App – zum Download
im App Store oder über den QR-Code.



Kongressbericht:

Die vielen Gesichter der schweren Osteoporose

Die Osteoporose ist eine vielschichtige Erkrankung, die in zahlreiche Fachdisziplinen – von der Inneren Medizin über die Orthopädie bis hin zur Gynäkologie – reicht. Allen gemeinsam ist jedoch, dass Schmerz – insbesondere Rückenschmerz – eines der Schlüsselsymptome ist, das an das mögliche Vorliegen einer Osteoporose denken lassen sollte. Anlässlich eines Symposiums im Rahmen der 21. Osteoporosetagung in St. Wolfgang diskutierten Vertreter der Gynäkologie, der Orthopädie sowie der Inneren Medizin anhand von Kasuistiken jeweils fachspezifische Aspekte der Osteoporose.

Eine 71-jährige Patientin wird mit akuter, ausgeprägter Schmerzsymptomatik mit Rundrückenbildung bei ihrem Gynäkologen vorstellig. In der Röntgenaufnahme zeigen sich multiple Wirbelkörperfrakturen. Die Anamnese ergibt keine zuvor bestehenden Schmerzen und keine osteoporosespezifische Vortherapie. Grundsätzlich besteht für die Therapie der Osteoporose die Option einer antiresorptiven oder einer knochenanabolen Therapie. „Für diese Patientin mit multiplen Wirbelkörperfrakturen kommt für mich nur eine osteoanabole Behandlung infrage, da der weitere Bestandschutz mit Antiresorptiva nicht ausreichend ist“, erklärt **Prof. Dr. Peyman Hadji**, Leiter des Schwerpunkts Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie, Marburg (D).

Die Rationale für solches Handeln stammt aus dem „Fracture Prevention Trial“, in dem mit dem Parathormon (PTH) Teriparatid (TPTD) das Risiko für neue mittelschwere bis schwere Frakturen im Vergleich zu Placebo um 90 % gesenkt werden konnte [1]. In einer Subgruppenanalyse konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die Therapie mit TPTD das Auftreten neuer vertebraler Frakturen unabhängig von der Anzahl und dem Schweregrad der vorbestehenden Frakturen reduziert [2]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine direkte Vergleichsstudie, in der die Inzidenz von vertebralen Frakturen bei Patienten mit manifester Osteoporose und vorbestehenden vertebralen Frakturen unter TPTD signifikant stärker reduziert werden konnte als unter Risedronat [3].

■ Glukokortikoid-induzierte Osteoporose (GIOP)

„Glukokortikoide haben für den Knochen definitiv eine destruktive Wirkung“, sagt **Prim. Univ.-Prof. Dr. Ludwig Erlacher**, 2. Med. Abt. im SMZ Süd, Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien. So fördern sie einerseits die Apoptose der Osteoblasten und Osteozyten und stimulieren andererseits die Osteoklasten. „PTH fördert direkt die Osteoblasten, weshalb es pathophysiologisch sinnvoll ist, bei GIOP dieses knochenanabole Medikament einzusetzen“, folgert Erlacher. In einer Vergleichsstudie konnte gezeigt werden, dass PTH sowohl bei postmenopausalen Frauen als auch bei Männern die Knochendichte signifikant stärker steigert als die Vergleichssubstanz Alendronat [4]. So empfiehlt auch die Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie zur Prophylaxe und Therapie der GIOP Teriparatid als mögliche Alternative zu Bisphosphonaten. Bei einer notwendigen Glukokortikoidtherapie von $\geq 7,5$ mg Prednisolon-

äquivalent über ≥ 3 Monate bei > 50 -Jährigen sollte eine spezifische Therapie von Anfang an erfolgen [5].

Die einfachste Methode, um Risikopatienten zu identifizieren, ist die Ermittlung von vorbestehenden Frakturen, da ein direkter Zusammenhang zwischen vertebralen Vorfrakturen und dem Risiko, eine weitere Fraktur zu erleiden, besteht [6]. „Wir verfügen damit über eine Möglichkeit, einen Hochrisiko-Patienten einfach zu definieren und so die Subgruppe herauszufiltern, die wir primär mit einer spezifischen knochenanabolen Therapie behandeln sollten“, schließt Erlacher.

■ Stratifizierung des Frakturrisikos

Schmerz ist das häufigste Symptom der orthopädischen Konsultation. Ursachen für chronische Schmerzen bei Osteoporose können Knochenstrukturschwäche mit Überlastung, Knochenödeme oder Stressfrakturen sein. Akute Schmerzen bei Osteoporose sind hingegen meist mit Frakturen assoziiert. Osteoporose kann jedoch auch gemeinsam mit Arthrose und Gewebedegeneration auftreten. „Wir müssen nun als Orthopäden eine Risikostratifizierung dahingehend durchführen, wann bei einem Patienten mit einer Lumbalgie ein erhöhtes Frakturrisiko besteht“, fordert **Univ.-Prof. Dr. Stefan Nehrer**, Leiter des Zentrums für Regenerative Medizin und Orthopädie, Donau-Universität Krems. Ein valides Mittel dazu ist der FRAX, der zur Einschätzung des Frakturrisikos neben der Knochendichte Parameter wie Raucherstatus, Ernährungsstatus, Vorfrakturen, Kortisonmedikation u. v. m. heranzieht.

Wie die Praxis zeigt, sind Frakturen auch unter antiresorptiver Therapie möglich. Nehrer macht darauf aufmerksam, dass nicht die Knochenmineraldichte alleine, sondern wesentliche strukturelle Morphologie für die Festigkeit des Knochens verantwortlich ist. „Therapiewechsel bei Therapieresistenz oder Auftreten neuer Faktoren ist daher von Bedeutung“, schließt Nehrer.

Quelle: Eli Lilly Satellitensymposium im Rahmen der 21. Osteoporosetagung, 27. April 2013, St. Wolfgang

Autor: Mag. Harald Leitner

Literatur:

1. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434–41.
2. Gallagher JC, Haynatski G, Fowler S. Calcitriol therapy reduces falls and fractures in elderly women. *Calcif Tissue Int* 2003; 72: S334.
3. Hadji P, Zanchetta JR, Russo L, et al. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2012; 23: 2141–50.
4. Langdahl BL, Marin F, Shane E, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int* 2009; 20: 2095–104.
5. Rintelen B, Bobacz K, Höfle G, et al. Empfehlungen der Arbeitsgruppe Osteologie zur Prophylaxe und Therapie der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose. *Wien Klin Wochenschr* 2011; 123: 1–12.
6. Siris ES, Genant HK, Laster AJ, et al. Enhanced prediction of fracture risk combining vertebral fracture status and BMD. *Osteoporos Int* 2007; 18: 761–70.

Weitere Informationen:

Eli Lilly Austria Ges.m.b.H.

Ursula Kejda

A-1030 Wien, Kölblgasse 8–10

E-Mail: kejda_ursula@lilly.com

Fachkurzinformation siehe Seite 80

ATFRT00290

Entgeltliche
Einschaltung

Kongressbericht: Osteoporose – Es geht noch besser

Klinische Studien zeigen, dass Zoledronat hinsichtlich der Reduktion des Frakturrisikos zu den potentesten anti-osteoporotischen Substanzen zählt. Im Rahmen des 21. Osteoporoseforums 2013 in St. Wolfgang diskutierten Experten über den Stellenwert der Zoledronsäure sowie mögliche Therapieansätze der Zukunft.

Für die Therapie der Osteoporose steht heute eine Vielzahl an Medikamenten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. „Betrachtet man die Studiendaten zu potenten Osteoporose-Therapeutika, so entsteht der Eindruck, wir haben eine Schwelle der Wirksamkeit erreicht“, sagt **Prim. Univ.-Prof. Dr. Ludwig Erlacher**, 2. Med. Abt. im SMZ Süd, Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien. Vergleicht man etwa die Frakturdaten zum monoklonalen Antikörper Denosumab mit jenen des Bisphosphonats Zoledronsäure, so zeigt sich, dass unter beiden Substanzen Reduktionen der vertebralen Frakturraten zwischen 68 und 70 % und der Hüftfrakturraten zwischen 40 und 41 % erzielt werden können [1, 2]. „Wir sind damit sehr gut, aber geht es noch besser“, stellt Erlacher angesichts dieser Zahlen die Frage nach Optimierungsmöglichkeiten in der Osteoporose-Behandlung.



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Ludwig Erlacher

■ Reduktion der Mortalität

„Die HORIZON-Studie [2] hat uns beeindruckend gezeigt, wozu ein Therapeutikum wie Zoledronat 5 mg einmal jährlich hinsichtlich der Reduktion des Frakturrisikos in der Lage ist“, so **Univ.-Prof. Dr. Hans-Peter Dimai**, Univ.-Klinik f. Innere Medizin, Graz. Hinsichtlich der relativen Reduktion des Frakturrisikos ist Zoledronat vergleichbar mit anderen Osteoporose-Medikamenten, wobei jede Substanz allerdings auch Alleinstellungsmerkmale aufweist. So ist Zoledronat bislang die einzige Substanz, die in einer adäquat designten Studie, dem HORIZON-RFT („Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid 5 mg Once Yearly – Recurrent Fracture Trial“), hinsichtlich ihres Effektes bei Personen untersucht wurde, die bereits eine Hüftfraktur erlitten hatten [3]. „Dass sich das Frakturrisiko bei diesen Patienten mit enorm hohem Risiko signifikant senken lässt, ist von hoher klinischer Relevanz, da gerade jene Patienten, die bereits eine Hüftfraktur erlitten haben, ein vielfach erhöhtes Risiko für jegliche weitere Form einer osteoporotischen Fraktur haben“, betont Dimai. Darüber hinaus konnte im HORIZON-RFT der Nachweis erbracht werden, dass in diesem Patientenkollektiv durch Zoledronat 5 mg einmal jährlich die Mortalität über einen Zeitraum von 3 Jahren im Vergleich zu Placebo um 28 % signifikant gesenkt werden kann ($p = 0,01$).



Univ.-Prof.
Dr. Hans-Peter Dimai

■ Osteoporose des Mannes

Osteoporose wird häufig als Erkrankung der postmenopausalen Frau angesehen. So liegt das Risiko, eine osteoporosebedingte Fraktur zu erleiden, bei Frauen über dem 50. Lebensjahr bei 46,4 %. Männer dieser Altersgruppe weisen ein Lebenszeit-Frakturrisiko von nicht zu vernachlässigenden 22,4 % auf (schwedische Daten) [4], wobei diese Frakturen mit einer deutlich höheren Mortalität assoziiert sind als beim weiblichen Geschlecht [5].

Studien mit adäquatem Design und ausreichender Teilnehmerzahl betreffs der Wirksamkeit von Osteoporose-Therapien beim Mann sind rar. Eine Ausnahme stellt hier eine 2012 publizierte Studie dar, in der an 1199 Männer untersucht worden war, ob Zoledronat 5 mg das Frakturrisiko beim männlichen Geschlecht signifikant reduzieren kann [6]. Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 50 und 85 Jahren, ein T-Score $\leq -1,5$ sowie das Vorliegen von 1–3 milden bis moderaten Wirbelkörper-Frakturen beziehungsweise ein T-Score $\leq -2,5$, wenn keine Frakturen bestanden. Milde vertebrale Fraktur bedeutet definitionsgemäß eine Höhenabnahme des Wirbelkörpers zwischen 20 und 25 %, eine moderate Wirbelkörperfraktur liegt bei einem Höhenverlust von 25–40 % vor [7].

Die Auswertung der Daten hat ergeben, dass, ähnlich wie bei weiblichen Osteoporosepatienten, Zoledronat 5 mg einmal jährlich sowohl Frakturraten als auch Surrogatparameter positiv beeinflusst. So erreichte etwa der Resorptionsmarker β -CTX 3 Monate nach Zoledronatgabe mit einem Minus von 69,8 % vom Ausgangswert seinen tiefsten Wert, stieg dann bis zur zweiten Applikation auf –47,9 % vom Ausgangswert an, um weitere 3 Monate nach Verabreichung wieder an seinem Tiefpunkt anzukommen. Ein ähnliches Bild zeigt der Formationsmarker Serum-PINP. „Erwartungsgemäß steigt innerhalb von 2 Jahren auch die Knochenmineraldichte“, berichtet Dimai. Die Ergebnisse hinsichtlich der Surrogatparameter spiegeln sich auch in den Frakturdaten wider. Auch bei einem männlichen Kollektiv war Zoledronat 5 mg in der Lage, das relative Risiko für vertebrale Frakturen über 24 Monate im Vergleich zu Placebo um 67 % zu senken ($p = 0,002$).

■ Wirksam über 6 Jahre

„Für den klinischen Alltag ist es wichtig, etwas über die Langzeitanwendbarkeit eines Produktes zu wissen“, fordert Dimai. Für Zoledronat liegen seit vergangenem Jahr die Daten einer Extensionsstudie der HORIZON-Studie vor [8]. Dabei wurden Patienten aus dem Verum-Arm der HORIZON-Studie randomisiert und erhielten für weitere 3 Jahre entweder Placebo oder Zoledronat 5 mg. Es konnte gezeigt werden, dass die Knochenmineraldichte (KMD) bei jenen Patienten, die über den gesamten Zeitraum mit Zoledronat behandelt worden waren, auch in den Jahren 4–6 noch weiter anstieg. Bei jenen Patienten, die in der Extensionsphase nur noch Placebo erhalten hat-

ten, nahm die KMD bereits im ersten Jahr nach der Umstellung geringfügig ab, wobei sie sich auf einem Niveau einpendelte, das weit über dem Ausgangswert lag.

Besonders erfreut zeigt sich Dimai, dass die Reduktion des vertebralen Frakturrisikos durch Zoledronsäure auch über den langen Zeitraum von 6 Jahren aufrecht erhalten blieb. Bezüglich der KMD war die Reaktion nicht ganz so deutlich. Ab etwa dem 4. Jahr der Therapie blieb die KMD am Schenkelhals unverändert. „Das Frakturrisiko für nichtvertebrale Frakturen bleibt jedoch auch in den Jahren 4–6 im Wesentlichen unverändert“, berichtet Dimai.

Von besonderem Interesse ist laut Dimai eine Publikation, in der die gepoolten Daten von Studienteilnehmern der Zulassungsstudie (HORIZON-PTF) und der HORIZON-RFT analysiert worden waren, die nur eine einzige Infusion von Zoledronat 5 mg erhalten hatten [9]. Dabei zeigte sich auch nach 3 Jahren ein signifikant höherer KMD-Wert als in der Placebogruppe. Dimai: „Bemerkenswert ist, dass eine einzige Infusion mit Zoledronat zu einer hochsignifikanten Abnahme der Frakturinzidenz für alle klinischen Frakturen nach einem, zwei und auch noch nach drei Jahren führt.“

Der Vergleich verfügbarer Substanzen zur Behandlung der Osteoporose zeigt, dass sich Zoledronat mit Denosumab, Ibandronat und Teriparatid in einer Spitzengruppe findet, die das Risiko für vertebrale Frakturen in einem Ausmaß von 62–70 % reduziert [10]. „Es hat den Anschein, als hätten wir damit einen Plafond erreicht. Mehr und besser geht nicht“, so Dimai. Allerdings ist eine Reihe neuer Substanzen wie etwa ein Antikörper gegen Sclerostin oder einer gegen Dickkopf-1 (Dkk-1) in Entwicklung, die möglicherweise noch bessere Therapieoptionen als die bisher verfügbaren darstellen werden.

■ Komplexe Regulation

Knochen ist ein lebendes Gewebe, das sich in einem ständigen Umbauprozess befindet. Dieser spielt sich im Rahmen der „basic multicellular unit“ ab, in der Osteoblasten für den Knochenauf- und Osteoklasten für den Knochenabbau verantwortlich sind, wobei komplexe Regulationsvorgänge für die nötige Balance sorgen. „Die Kommunikation zwischen Osteoblasten und Osteoklasten erfolgt dabei über die Freisetzung von TGF- β 1 aus der Knochenmatrix, und andererseits gibt es eine direkte Zell-Zell-Interaktion über Rezeptor und Ligand“, erklärt **Prof. Reinhard Gruber**, Leiter des Labors für Orale Zellbiologie, Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern (CH). Darüber hinaus spielen parakrine Faktoren sowie Veränderungen der Oberfläche eine Rolle.



Prof. Reinhard Gruber

„Zoledronat ist derzeit das potenteste Bisphosphonat bezogen auf deren Bindung an Hydroxylapatit und deren Hemmung der Farnesyl-Pyrophosphat-Synthetase“, so Gruber. Im Knochenumbau kommt es durch Zoledronat zu einer Verlangsamung, wobei die in den Umbauzonen verbleibenden Osteoblasten weiter aktiv sind – trotz der starken Hemmung der Aktivität und Lebensdauer der Osteoklasten. Darüber hinaus sind Bisphosphonate in der Lage, die Lebensdauer von Osteozyten zu verlängern [11–13].

Neue – noch experimentelle – Therapieansätze in der Osteologie befassen sich etwa mit der Blockade von Cathepsin K, wodurch die Resorptionsfähigkeit des Osteoklasten reduziert wird, oder mit der Hemmung von Sclerostin, das von den Osteozyten produziert wird, wodurch die Knochenneubildung gefördert wird [14].

Quelle: Novartis Satellitensymposium im Rahmen der 21. Osteoporosetagung, 26. April 2013, St. Wolfgang

Autor: Mag. Harald Leitner

Literatur:

1. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al.; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–65.
2. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al.; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–22.
3. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al.; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357: 1799–809.
4. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16 (Suppl 2): S3–S7.
5. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353: 878–82.
6. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1714–23.
7. Initiative Arznei & Vernunft. Osteoporose. 3. Aufl. Mai 2010.
8. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012; 27: 243–54.
9. Reid IR, Black DM, Eastell R, et al.; HORIZON Pivotal Fracture Trial and HORIZON Recurrent Fracture Trial Steering Committees. Reduction in the risk of clinical fractures after a single dose of zoledronic acid 5 milligrams. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 557–63.
10. Reginster JY. Antifracture efficacy of currently available therapies for postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 2011; 71: 65–78.
11. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006; 38: 617–27.
12. Bellido T, Plotkin LI. Novel actions of bisphosphonates in bone: preservation of osteoblast and osteocyte viability. *Bone* 2001; 49: 50–5.
13. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296: 235–42.
14. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011; 377: 1276–87.

Weitere Informationen:

Novartis Pharma GmbH
A-1020 Wien, Stella-Klein-Loew-Weg 17
Internet: www.novartis.com

Aktuelles: Rheuma trifft Knochen

Dr. Claudia Uhlig

Rheumatoide Arthritis (RA) hat über die Zerstörung des gelenknahen Knochens hinaus generalisierte Auswirkungen auf das gesamte Skelett. Im Rahmen einer österreichweiten Vortragsreihe gaben Rheumatologen und Osteoporose-spezialisten einen Überblick über die Effekte von RA und Osteoporose auf den Knochenstoffwechsel und die therapeutischen Konsequenzen.

Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) haben in allen Altersklassen ein erhöhtes Osteoporoserisiko und damit ein erhöhtes Frakturrisiko. Verantwortlich dafür sind in erster Linie die bei RA freigesetzten proinflammatorischen Zytokine. Aber auch eine Kortikosteroidtherapie, Vitamin-D-Mangel und Inaktivität tragen wesentlich zu diesem Problem bei.

Das physiologische Gleichgewicht zwischen Knochenauf- und -abbau ist durch das „Coupling“ von Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität gewährleistet. Dabei spielen RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand) und OPG (Osteoprotegerin) eine zentrale Rolle. Bei RA erhöhen aktivierte T-Zellen und Glukokortikoide das Verhältnis von RANKL zu OPG und fördern die Knochenresorption. Proinflammatorische Zytokine beeinträchtigen den Knochenstoffwechsel in unterschiedlicher Weise. So steigert TNF- α die Knochenresorption und hemmt die Knochenneubildung durch verstärkte Expression von RANKL, Überexpression von DKK-1 und Verminderung von OPG. RANKL erhöht die Osteoklastenaktivität, OPG hemmt die Osteoklastenaktivität und auch verschiedene Interleukine haben unterschiedliche Effekte auf die Osteoklasten [1].

■ Das Osteoporoserisiko von Patienten mit RA abklären

80 % aller osteoporotischen Frakturen sind non-vertebral und für 90 % der osteoporosebedingten Morbidität und Mortalität verantwortlich [2]. Innerhalb von 5 Jahren entwickelt ein Drittel aller RA-Patienten vertebrale bzw. nicht-vertebrale Frakturen (OSTRA-Kohorte) [3]. Die diagnostische Abklärung von Patienten mit RA muss daher eine Knochendichtebestimmung und eine Evaluierung des Frakturrisikos beinhalten [4]. Mit dem FRAX-Score kann bei Patienten höheren Alters das Frakturrisiko besser abgeschätzt werden als durch die alleinige Verwendung der T-Score-Werte. In Österreich besteht derzeit eine Therapieindikation bei einem T-Wert von $-2,5$ oder darunter (an LWS und/oder Hüfte). Generell wird ein 10-Jahres-Frakturrisiko > 20 % als interventionsbedürftig angesehen [5]. Bei jüngeren Patienten ist der FRAX-Score nur bedingt geeignet und die Therapieindikation sollte vom Vorliegen relevanter klinischer Risikofaktoren abhängig gemacht werden, zu denen auch die RA (RR = 1,95) und die systemische Glukokortikoidtherapie (RR = 2,31) gehören [5].

■ Kortison und Knochenstoffwechsel

Beim systemischen Einsatz von Steroiden ist zu beachten, dass Kortison bereits in geringer Dosierung die Knochenneubildung

hemmt und die Knochenresorption fördert. Die Folge ist ein initial sehr rascher Knochenverlust. Schon innerhalb der ersten 6–12 Monate können bis zu 12 % der Knochenmineraldichte („bone mineral density“ [BMD]) verloren gehen; danach muss immer noch mit einem jährlichen BMD-Verlust von 2–5 % gerechnet werden [6].

Die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose ist die häufigste sekundäre Osteoporoseform [7], was auch auf den breiten Einsatz von Glukokortikoiden zurückzuführen ist. Etwa 0,5–0,9 % der europäischen Bevölkerung erhalten eine Glukokortikoid-Langzeittherapie [8], ca. 30–50 % von ihnen erleiden im Laufe ihres Lebens eine osteoporotische Fraktur [9]. Betroffen sind Frauen und Männer jeden Alters.

■ Verbesserung des Knochenstoffwechsels bei RA

Die Datenlage zu den Interventionsmöglichkeiten zur Verbesserung des Knochenstoffwechsels bei RA umfasst in erster Linie Studien mit Surrogatparametern wie BMD oder Knochenanbaumarke-
r als Endpunkte. Methotrexat scheint keine ungünstigen Auswirkungen auf den Knochen zu haben [10].

Von TNF- α -Blockern ist aufgrund der antiinflammatorischen Wirkung prinzipiell ein günstiger Effekt auf den Knochenstoffwechsel zu erwarten. Die Datenlage ist für diese Biologikagruppe am umfangreichsten. Einige Untersuchungen ergaben eine Zunahme der BMD, einige eine Abnahme der BMD und andere keinen Effekt [10, 11]. Bei Patienten mit Spondylarthritis wurde ein Anstieg der BMD unter Therapie mit TNF- α -Blockern nachgewiesen [11]. In einer Studie wurde mit dem RANKL-Antagonisten Denosumab ein signifikanter BMD-Anstieg im Vergleich zu Placebo erzielt [12]. Für die IL-1-Blockade wurde wie auch für Etanercept ein günstiger Effekt auf die Knochenresorptionsmarker gezeigt [13]. Die IL-6-Blockade mit Tocilizumab führte in einer Untersuchung zu einer Steigerung der Knochenanbaumarke-
r [14].

Teriparatid hat einen komplementären Effekt zu TNF- α -Blockern, da es sowohl die katabole als auch die anabole Seite des Knochenstoffwechsels adressiert [11]. Im Tiermodell wurde durch Kombination eines TNF- α -Blockers mit Teriparatid eine Knochenneubildung erzielt [15]. Bei Patienten mit Glukokortikoid-induzierter Osteoporose und hohem Frakturrisiko erhöhte Teriparatid die BMD deutlicher als Alendronat und senkte dabei das Risiko für neue vertebrale Frakturen signifikant (0,6 % vs. 6,1 %; $p = 0,004$) [16].

Die Aussagekraft von Knochenstoffwechselmarkern bezüglich des Effekts antirheumatischer Therapien auf den Knochen ist fraglich. Klinisch sind sie derzeit von eingeschränkter Relevanz. Marker wie Osteocalcin, Kollagenpropeptide, PYD, DPD, NTX, CTX-I und CTX-MMP korrelieren aber mit den Markern für die Aktivität der RA (DAS, BASDAI, Rheumafaktor) [17].

■ Zusammenfassung

Sowohl antirheumatische Therapeutika, wie z. B. Kortikosteroide, als auch die rheumatischen Erkrankungen *per se* können einen negativen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben. Moderne Biologika (z. B. Etanercept) zeigen günstige Effekte auf die Knochendichte [11]. Parathormon (Teriparatid) zeigt bei Patienten mit RA in Bezug auf den Knochenstoffwechsel einen komplementären Effekt zu TNF- α -Blockern und hat einen hohen Stellenwert bei der Behandlung dieser Patienten mit hohem Frakturrisiko, speziell wenn es unter laufender Therapie mit Antiresorptiva zu neuerlichen Frakturen kommt [11].

In der Betreuung von Patienten mit RA ist es entscheidend, die Knochendichte und das Frakturrisiko regelmäßig zu kontrollieren und die Therapie entsprechend anzupassen.

Literatur:

1. Neumann E. Molekulare Mechanismen der Osteoporose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. *Akt Rheumatol* 2012; 37: 254–9.
2. Augat P, Schorlemmer S. The role of cortical bone and its microstructure in bone strength. *Age Ageing* 2006; 35 (Suppl 2): ii27–ii31.
3. Vis M, Haavardsholm EA, Bøyesen P, et al. High incidence of vertebral and non-vertebral fractures in the OSTRAL cohort study: a 5-year follow-up study in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2413–9.
4. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int* 2011; 22: 421–33.
5. Leitlinie „Osteoporose – Knochenbruch-Krankheit“. 3. Aufl. *Arznei & Vernunft*, Wien, 2010.
6. Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1061–6.
7. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 144–9.
8. Gourlay M, Franceschini N, Sheyn Y. Prevention and treatment strategies for glucocorticoid-induced osteoporotic fractures. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 144–53.
9. Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 135–57, vii.
10. Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, et al. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs on nonvertebral fracture risk in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 789–96.
11. Ricciardi BF, Paul J, Kim A, et al. Osteoporosis drug therapy strategies in the setting of disease-modifying agents for autoimmune disease. *Osteoporos Int* 2013; 24: 423–32.
12. Dore RK, Hurd E, Palmer W, et al. Denosumab increases bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: 12-month results. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (Suppl 1): S59, Abstract 1208.
13. Charatcharoenwitthaya N, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Effect of blockade of TNF-alpha and interleukin-1 action on bone resorption in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 724–9.
14. Karsdal MA, Schett G, Emery P, et al. IL-6 receptor inhibition positively modulates bone balance in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy: biochemical marker analysis of bone metabolism in the tocilizumab RADIATE study (NCT00106522). *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42: 131–9.
15. Redlich K, Görtz B, Hayer S, et al. Repair of local bone erosions and reversal of systemic bone loss upon therapy with anti-tumor necrosis factor in combination with osteoprotegerin or parathyroid hormone in tumor necrosis factor-mediated arthritis. *Am J Pathol* 2004; 164: 543–55.
16. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028–39.
17. Coiffier G, Bouvard B, Chopin F, et al. Common bone turnover markers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: A literature review. *J Bone Spine* 2012 [Epub ahead of print].
18. Bultink IE, Vis M, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Inflammatory rheumatic disorders and bone. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 224–30.
19. Sambrook PN, Geusens P. The epidemiology of osteoporosis and fractures in ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012; 4: 287–92.
20. Forsblad D'Elia H, Larsen A, Waltbrand E, et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 617–23.
21. Binder NB, Puchner A, Niederreiter B, et al. Tumor necrosis factor-inhibiting therapy preferentially targets bone destruction but not synovial inflammation in a tumor necrosis factor-driven model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 608–17.

■ Kommentare

Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig, Schilddrüsen – Endokrinologie – Osteoporoseinstitut in Graz: „Eine Glukokortikoidtherapie erhöht sowohl das Risiko für vertebrale als auch für nicht-vertebrale Frakturen. Es gibt keine sichere Dosis. Daher sollte eine möglichst niedrige Glukokortikoiddosis gewählt und auf eine ausreichende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D geachtet werden. Therapie der ersten Wahl bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose sind Bisphosphonate. Bei hohem Frakturrisiko ist der Einsatz von Teriparatid zu erwägen.“

Univ.-Doz. Dr. Astrid Fahrleitner-Pammer, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universität Graz: „Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises stören per se den Knochenstoffwechsel. Das Problem wird durch eine systemische Kortikosteroidtherapie aggraviert, die Osteoblasten sind in der Funktion gestört. Teriparatid reaktiviert die Knochenneubildung und verringert dadurch das Risiko von Patienten mit Glukokortikoid-induzierter Osteoporose für neue Frakturen effektiver als Alendronat; weniger als 1 % der mit Teriparatid behandelten Patienten erlitten eine neue Fraktur“ [16].

OÄ Dr. Claudia Götsch, Univ.-Klinik für Innere Medizin 1, Medizinische Universität Innsbruck: „In unterschiedlichen Studien zeigt sich bei bis zu 68 % der Patienten mit systemischem Lupus erythematoses eine Osteoporose. Die Hälfte der Patienten mit rheumatoider Arthritis leidet unter Osteoporose; das Risiko dieser Patienten, eine Wirbelfraktur zu erleiden, ist ebenso wie das von Patienten mit ankylosierender Spondylitis 6–7-fach erhöht! Die Mortalität von Patienten mit rheumatoider Arthritis und Wirbelfrakturen ist drastisch erhöht. Die Behandlung der jeweiligen Grunderkrankung ist essenziell; eine darüber hinausgehende osteoporosespezifische Therapie wäre bei vielen Patienten indiziert, erfolgt aber sehr oft nicht“ [18].

Univ.-Prof. Dr. Winfried Graninger, Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Universität Graz: „Zwischen rheumatoider Arthritis bzw. Spondylarthritiden und Osteoporose besteht ein enger Zusammenhang, der in der Praxis oft übersehen wird. So bleiben beispielsweise Wirbelkörperfrakturen bei Patienten mit Morbus Bechterew als Ursache für den Rückenschmerz oft unerkannt. Dabei liegt die Prävalenz der Osteoporose bei diesen Patienten bei 35 % [19]. Patienten unter Therapie mit Methotrexat oder TNF- α -Blockern sollten Kalzium, Vitamin D und ein Bisphosphonat erhalten.“

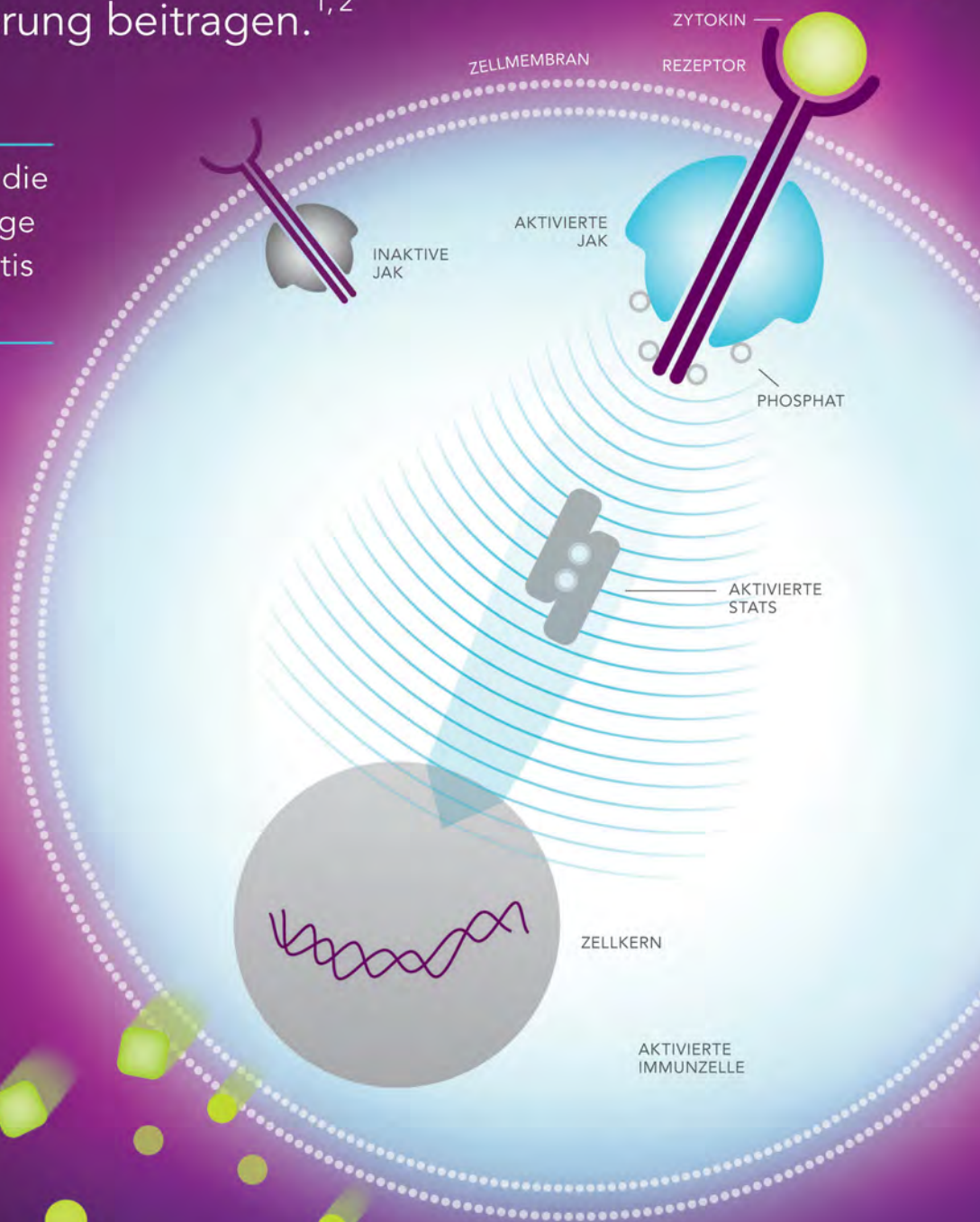
Univ.-Prof. Dr. Manfred Herold, Univ.-Klinik für Innere Medizin VI, Universität Innsbruck: „Die chronische Entzündung im Rahmen der rheumatoiden Arthritis führt zu einer lokalen und generalisierten Gelenkschädigung. Die radiographische Gelenkdestruktion bei postmenopausaler RA ist eng mit der generalisierten Osteoporose assoziiert [20]. Daher sollten bei Patienten mit RA die Knochendichte und das Frakturrisiko bestimmt werden. Biologika blockieren den Knochenabbau auch bei fehlendem Effekt auf die Synovitis [21]. Diese beiden Effekte sind entkoppelt.“

OA Dr. Christian Muschitz, II. Medizinische Abteilung, KH Barmherzige Schwestern Wien: „Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sind klinische Risikofaktoren für Osteo-

Bei rheumatoider Arthritis werden über **JAK-Signalwege** pro-inflammatorische Proteine (z.B. Zytokine und Chemokine) stimuliert, die zu anhaltender Entzündung und Gelenkzerstörung beitragen.^{1, 2}

Erfahren Sie mehr über die Rolle der JAK-Signalwege bei rheumatoider Arthritis auf JAKpathways.com

JAK
SIGNALWEGE
IN AKTION



Literaturhinweise: 1. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev.* 2009;228(1):273-287. 2. Molnnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(6):429-442.



© 2012 Pfizer Corporation Austria Gesellschaft m.b.H. SPE-006-12/1/04.10.2012

porose und Fragilitätsfrakturen. DMARDs („disease-modifying antirheumatic drugs“) und TNF- α -Blocker haben positive Effekte auf die Knochenmineraldichte und auf Knochenumbau-marker. Mit antiresorptiven und osteoinduktiven Therapie konnten in Studien knochenprotektive Effekte erzielt werden.“

OÄ Dr. Ulrike Stuby, Abteilung für Rheumatologie, 2. Medizinische Abteilung, AKH Linz: „Biologika, speziell TNF- α -Blocker, wirken bei den verschiedenen entzündlich rheumatischen Erkrankungen in vielfältiger und unterschiedlicher Weise auf den Knochen. Bei rheumatoider Arthritis wirken TNF- α -Blocker strukturmодifizierend und hemmen so die Destruktion. Bei Spondylarthritiden hemmen TNF- α -Blocker die Entzündungsaktivität, aber nicht die radiographische Progression. Es wird heute davon ausgegangen, dass TNF- α -Blocker auch eine positive Wirkung auf den systemischen Knochenstoffwechsel und damit auf die Knochenmineraldichte haben.“

OÄ Dr. Maya Thun, Osteoporoseambulanz, Wilhelminenspital der Stadt Wien: „Der Knochen ist ein fachübergreifendes Aufgabengebiet für Rheumatologen, Osteologen, Gynäkologen, Orthopäden und Unfallchirurgen. Jeder Arzt, der postmenopausale Frauen oder Frauen mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder Frakturen betreut, sollte sich auch Gedanken über den Knochen machen und Medikamente einsetzen, die die Entzündung hemmen und die Frakturheilung unterstützen.“

Korrespondenzadresse:

Dr. Claudia Uhler
Medizinjournalistin
E-Mail: c.uhler@gmx.at

ENB-036-13/1/12.04.2013
Entgeltliche Einschaltung

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 67:

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 rPTH (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. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit einem hohen Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). Bei postmenopausalen Frauen wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz vertebraler und extraverbraler Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen, nachgewiesen. Behandlung der mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoidtherapie assoziierten Osteoporose bei Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; – Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6); – Vorbestehende Hyperkalzämie; – Schwere Niereninsuffizienz; – Metabolische Knochenkrankheiten (einschließlich Hyperparathyreoidismus und Paget-Krankheit) mit Ausnahme der primären Osteoporose oder der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose; – Ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase; – Vorausgegangene Strahlentherapie mit externer Strahlenquelle oder implantierter Strahlenquelle, bei der das Skelett im Strahlenfeld lag; – Patienten mit malignen Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen dürfen nicht mit Teriparatid behandelt werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Parathormon und -Analoga, ATC-Code: H05 AA02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Eisessig, wasserfreies Natriumacetat, Mannitol, Metacresol, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und/oder Natriumhydroxid-Lösung können zur pH-Einstellung verwendet werden. **Inhaber der Zulassung:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL 3991 RA Houten, Niederlande. Rezept und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** März 2010

Fachkurzinformation zum PR-Text auf Seite 84:

Osteoviva 150 mg-Filtabletten. Zusammensetzung: Eine Filtablette enthält Ibandronsäure-Natrium Monohydrat entsprechend 150 mg Ibandronsäure. **Sonstige Bestandteile:** *Tablettenkern:* Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon (Typ A), hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumstearylfumarat. *Tablettenüberzug:* Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum. **Anwendungsgebiete:** Osteoviva wird angewendet bei Frauen. Zur 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:** Osteoviva 150 mg-Filtabletten dürfen nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe von Osteoviva 150 mg-Filtabletten, bei Hypokalzämie, Missbildungen der Speiseröhre, wie eine Stenose oder Achalasie, die die ösophageale Leerung verzögern, und bei Unvermögen, für mindestens 60 Minuten zu stehen oder aufrecht zu sitzen. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate. ATC-Code: M05BA06. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 1 und 3 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 2013

Ibandronsäure Osteoviva 3 mg-Injektionslösung. Zusammensetzung: Eine Fertigspritze mit 3 ml Injektionslösung enthält 3 mg Ibandronsäure (entsprechend 3,375 mg Ibandronsäure, Mononatriumsalz 1 H₂O). Die Konzentration an Ibandronsäure in der Injektionslösung beträgt 1 mg pro ml. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium (weniger als 1 mmol pro Dosis). **Sonstige Bestandteile:** Natriumchlorid, Natriumhydroxid (E524) (zur pH-Wert-Einstellung), Eisessig (E260), Natriumacetat 3 H₂O, Wasser für Injektionszwecke. **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:** – Überempfindlichkeit gegen Ibandronsäure oder einen der sonstigen Bestandteile; – Hypokalzämie. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate. ATC-Code: M05BA06. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** Fertigspritzen (3 ml) aus farblosem Glas der Klasse I mit 3 ml Injektionslösung. Packungen mit 1 Fertigspritze und 1 Injektionsnadel oder 4 Fertigspritzen und 4 Injektionsnadeln oder 5 Fertigspritzen und 5 Injektionsnadeln. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. 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:** April 2012

Für Sie gelesen

■ A Large Prospective European Cohort Study of Patients Treated with Strontium Ranelate and Followed up over 3 Years

Audran M, Jacob FJ, Palacios S, et al. *Rheumatol Int* 2013 [Epub ahead of print].

Ziele

Osteoporose ist eine chronische Erkrankung und sollte daher dauerhaft behandelt werden. Aus diesem Grund ist die Sicherheit der Therapie maßgeblich. Weiters sollte die Behandlung von dem Patienten gut angenommen werden, um die höchstmögliche Adhärenz und Persistenz zu erreichen.

Die Sicherheit und Persistenz können in der allgemeinen Bevölkerung nicht in vollem Umfang ausgewertet werden, weil Patienten in randomisierten kontrollierten Studien („randomized controlled trials“ [RCTs]) zwangsläufig ausgewählt werden. Das Ziel dieser Studie war, die Langzeitverträglichkeit und -persistenz der osteoporotischen Bevölkerung im Alltag zu untersuchen.

Design

Siehe Abbildung 1.

Einschlusskriterien

Alle postmenopausalen Frauen, die einen Prüfarzt konsultierten und eine Therapie für postmenopausale Osteoporose erhielten, wurden in diesem retrospektiven Register berücksichtigt.

Zu Studienbeginn wurden die demographischen Charakteristika, die Osteoporose-Parameter sowie die medizinische und therapeutische Vorgeschichte dokumentiert.

Während der 3-jährigen Nachuntersuchungszeit wurden Daten bezüglich osteoporotischer Frakturen, Adhärenz (Therapietreue) und Verträglichkeit (mittels Fragebogen) sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) überprüft. Weiters wurde die Persistenz (Wahrscheinlichkeit, dass Patienten die Therapie einhalten) nach 12, 24 und 32 Monaten analysiert.

Ergebnisse

Von den 32.446 Patienten der Studienpopulation wurden 12.702 (39 %) mit Protelos® behandelt und davon 12.046 (95 %) über einen Zeitraum von 3 Jahren nachuntersucht, wobei die durchschnittliche Nachuntersuchungsdauer 32 Monate betrug. Das Durchschnittsalter der Protelos®-Gruppe betrug 69 Jahre, wo-

bei die Mehrheit (63 %) zwischen 60 und 80 Jahren alt war, und 17 % waren ≥ 80 Jahre.

Die Persistenz mit Protelos® war 80 % nach einem Jahr, 68 % nach 2 Jahren und 64 % nach 32 Monaten; die Adhärenz lag bei 80 %. Die Hauptgründe eines Therapieabbruchs waren widrige Umstände (10%) und Überdross mit der Therapieeinnahme (10 %). Die meisten Patienten waren mit ihrer Behandlung (93 %) und ihrer Dosierfrequenz (89 %) zufrieden.

Während der Nachuntersuchungsperiode erlitten 7,4 % eine neue Fraktur. Bei 55 Patienten traten akute venöse Thromboembolien (VTEs) auf (0,5 %, 2,1/1000 Patienten-Jahre). Mehr als die Hälfte dieser Patienten (56 %) hatte allerdings einen oder mehrere Risikofaktoren für venöse Thromboembolien, wie VTEs in der Vorgeschichte oder Immobilität.

Es gab keinen Fall von DRESS, Steven-Johnson oder TEN.

Schlussfolgerungen

Diese Studie ist die größte Beobachtungsstudie, die jemals mit Protelos®-Patienten (12.702) durchgeführt wurde. Die eingeschlossenen Patienten hatten Ausgangskriterien, die typisch für Patienten mit postmenopausaler Osteoporose waren und vergleichbar mit anderen Studien in diesem Bereich sind. Das Follow-up über einen Zeitraum von 32 Monaten deutet auf gute Adhärenz und Persistenz hin und bestätigt das gute Sicherheitsprofil von Protelos® im Management der postmenopausalen Osteoporose. Beachtenswert ist, dass die Rate von venösen Thromboembolien ähnlich der Restpopulation mit ähnlichem Alter ist.

Weitere Informationen:

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

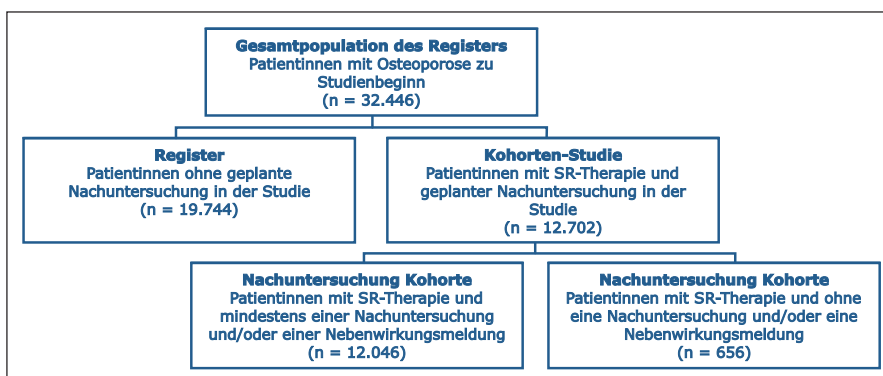


Abbildung 1: Studiendesign. Adaptiert nach: [Audran M, et al. *Rheumatol Int* 2013].

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ MabThera bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden – jetzt auch in Europa zugelassen

Nachdem der monoklonale Antikörper Rituximab (RTX; MabThera) in Kombination mit Glukokortikoiden im April 2011 von der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA zur Behandlung der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und der Mikroskopischen Polyangiitis (MPA) zugelassen wurde, hatte Roche im April 2012 bei der europäischen Arzneimittelagentur EMA die erweiterte Zulassung von RTX in Kombination mit Glukokortikoiden für ANCA-assoziierte Vaskulitiden bei Erwachsenen beantragt. Das Zulassungsgesuch stützte sich dabei auf die positiven Ergebnisse der US-amerikanischen Studie RAVE (Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis) [1]. Am 22. April 2013 wurde MabThera unter EMA/CHMP/166944/2013 für eine neue Indikation zugelassen:

„MabThera in Kombination mit Glukokortikoiden wird angewendet zur Induktion einer Remission bei erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenersche Granulomatose) (GPA) und mikroskopischer Polyangiitis (MPA).“

Damit ist MabThera nun in Europa, neben der Behandlung der Indikationen Non-Hodgkin-Lymphom, chronische lymphatische Leukämie und rheumatoide Arthritis, auch zur Behandlung der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und der Mikroskopischen Polyangiitis (MPA) zugelassen.

ANCA-assoziierte Vaskulitiden

GPA und MPA gehören zur Gruppe der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Diese seltenen Autoimmunerkrankungen sind durch eine nekrotisierende Entzündung der kleinen Gefäße gekennzeichnet. Bei der GPA manifestieren sich die klinischen Symptome vor allem an den oberen und unteren Atemwegen, bei der MPA sind vor allem die Nieren, aber auch die unteren Atemwege betroffen. Der häufig schwere Krankheitsverlauf geht bei beiden oft mit einer nekrotisierenden Glomerulonephritis einher, es kann jedoch

auch jedes andere Organ betroffen sein. Die Ursachen für diese Autoimmunerkrankungen sind noch weitgehend ungeklärt, bei vielen Patienten sind jedoch antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) gegen Proteinase 3 (bei GPA) bzw. Myeloperoxidase (bei MPA) im Serum nachweisbar.

Therapieoptionen

Cyclophosphamid (CYC) und Glukokortikoide gelten seit fast 40 Jahren als Standardtherapie zur Remissionsinduktion, womit die früher letale Krankheit mit guten Erfolgsaussichten unter Kontrolle und in Remission gehalten werden kann. Allerdings ist diese Langzeittherapie nebenwirkungs- und risikoreich, weshalb Alternativtherapien gesucht wurden. Eine solche Alternative mit einem neuen Wirkansatz bietet MabThera: B-Lymphozyten spielen eine bedeutende Rolle in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen und somit auch bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden [2]. Rituximab (RTX) ist ein monoklonaler Antikörper, der hochspezifisch an CD20-positive B-Zellen bindet und diese eliminiert. Diese medikamentöse Therapieoption bietet, wie die Ergebnisse der RAVE-Studie zeigen, eine mit einer Cyclophosphamid-basierten Therapie vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit.

RAVE-Studie

Die Hypothese der RAVE-Studie war, dass eine Behandlung mit Rituximab plus Glukokortikoide einer Behandlung mit Cyclophosphamid (CYC) und Glukokortikoiden hinsichtlich der Remissionsinduktion nicht unterlegen ist und ein Ausschleichen von Prednisolon in einem Zeitraum von 6 Monaten möglich wäre.

An der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie nahmen insgesamt 197 Patienten mit entweder neu diagnostizierter oder rezidivierender (Verhältnis 1:1) GPA oder MPA teil, wobei die Ausgangsdaten in beiden Behandlungsarmen ähnlich waren. Die Patienten erhielten entweder RTX (375 mg/m² wöchentlich 4 Wochen lang) oder CYC täglich oral (2 mg/kg KG), jeweils gemeinsam mit Steroiden: 1–3 Dosen zu je 1000 mg Methylprednisolon i.v., anschließend 1 mg/kg

KG Prednisolon oral. Durch rasche Steroid-Reduktion erhielten Patienten mit Remission ohne erneute Krankheitszeichen nach 5 Monaten kein Steroid mehr. Patienten mit CYC, die eine Remission zwischen Monat 3 und 6 erreicht hatten, konnten auf Azathioprin (2 mg/kg KG/d) umgestellt werden. In der RTX-Gruppe bestand die Erhaltungstherapie aus Placebo.

64 % der Patienten der Rituximab-Gruppe und 53 % der CYC-Gruppe ($p = 0,09$) erreichten den primären Endpunkt, der als Remission ohne weitere Steroidtherapie nach 6 Monaten und einem BVAS von 0 definiert war. RAVE zeigt somit, dass RTX sehr effektiv eine Remission induzieren kann und CYC nicht unterlegen ist („noninferiority trial“). Bei rezidivierender Erkrankung war Rituximab statistisch signifikant wirksamer als das Cyclophosphamid-Regime: 67 % in der Rituximab-Gruppe, aber nur 42 % der Patienten in der Kontrollgruppe erreichten den primären Endpunkt ($p = 0,01$). Rituximab war auch bei Patienten mit schwerer Nierenbeteiligung oder alveolären Blutungen CYC ebenbürtig.

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf, wobei dies bei 14 % der Patienten unter RTX und 17 % der Patienten unter CYC zum Therapieabbruch führte. Einige unerwünschte Ereignisse wurden gesondert ausgewertet (z. B. Tod, Tumorbildung, Blutbildstörungen, Schlaganfall). Sie traten bei Patienten, die mit RTX behandelt wurden, insgesamt signifikant seltener auf als bei denen, die eine CYC-Therapie erhielten (22 % vs. 33 %; $p = 0,01$).

RITUXVAS-Studie

In der nicht verblindeten RITUXVAS-Studie [3], die ausschließlich Patienten mit aktiver, neu diagnostizierter ANCA-assoziiierter Vaskulitis mit renaler Manifestation einschloss, wurden 44 Patienten 3:1 randomisiert (RTX-Gruppe: 33, Kontrollgruppe: 11). Die Patienten des RTX-Armes erhielten RTX im gleichen Regime wie bei RAVE und zusätzlich CYC i.v. (15 mg/kg) mit der 1. und 3. RTX-Gabe (anschließend kein Azathioprin) oder in der Kontrollgruppe CYC i.v. (15 mg/kg) 3–6 Monate lang im Abstand von zunächst 2, später 3 Wochen bis zur

Remission (mind. 6, max. 10 Infusionen) gefolgt von Azathioprin (2 mg/kg KG/d) zur Remissionserhaltung. In den beiden Gruppen war das Steroidregime gleich, gegenüber der RAVE-Studie wurden die Steroide jedoch langsamer reduziert, sodass die Patienten nach 6 Monaten noch 5 mg Prednisolon erhielten.

Primärer Endpunkt war die Remission nach 12 Monaten und schwere unerwünschte Ereignisse. Wie in der RAVE-Studie induzierte RTX Remissionen in einem ähnlichen Ausmaß (im Median nach 3 Monaten; 76 % in der RTX-Gruppe vs. 82 % in der Kontrollgruppe). Die Rate schwerer UAW (überwiegend Infektionen) war in der RTX-Gruppe (42 % der Patienten) vergleichbar mit der Kontrollgruppe (36 %).

Conclusio

Was bereits früher nichtkontrollierte Studien nahelegten [4, 5], und was vor allem durch die RAVE-Studie bestätigt wurde, ist, dass RTX zur Remissionsinduktion bei ANCA-assoziiierter Vaskulitis geeignet und dem CYC-Regime nicht unter-

legen ist. Bei rezidivierenden Patienten nach einer CYC-Therapie ist RTX sogar signifikant wirksamer. Die Verträglichkeit von RTX und die Häufigkeit von UAW ist mit CYC oral vergleichbar. Der nicht vorhandene Unterschied hinsichtlich der Nebenwirkungen wird damit erklärt, dass die Studiendauer von nur 6 Monaten möglicherweise zu kurz war, um typische CYC-assoziierte Nebenwirkungen zu erfassen, und dass die genaue Patientenüberwachung das Auftreten gewisser Nebenwirkungen von CYC (wie Leukopenien) verhindert haben könnte.

Offen bleibt nach der RAVE-Studie die Frage nach einer neuerlichen RTX-Therapie. Da nach 9–12 Monaten mit einer Rückkehr der B-Zellen im peripheren Blut zu rechnen ist, braucht es längere Beobachtungszeiträume (mind. 18 Monate), um den Nutzen und die Risiken der gegen CD20 gerichteten Therapie einschätzen zu können. Da das Verschwinden von ANCA unter Therapie nicht mit dem Erreichen des primären klinischen Endpunkts korreliert, stellt sich die Frage, ob sowohl RTX wie CYC ihre klini-

sche Wirksamkeit über die Antikörperunterdrückung hinaus noch weiteren Mechanismen verdanken.

Mit der Zulassung von MabThera steht nun somit zur Behandlung der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und der Mikroskopischen Polyangiitis (MPA) erstmals nach beinahe 40 Jahren eine neue Therapieoption zur Verfügung.

Literatur:

1. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221–32.
2. Martin F, Chan AC. Pathogenic roles of B cells in human autoimmunity; insights from the clinic. *Immunity* 2004; 20: 517–27.
3. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 211–20.
4. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, et al. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 180–7.
5. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, et al. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 262–8.

MAB-08/5.13

Einladung zur Fortbildungsveranstaltung

MANAGEMENT

DER OSTEOPOROSE 2013

Donnerstag, 17. Oktober 2013

8.30 – 13.00 Uhr

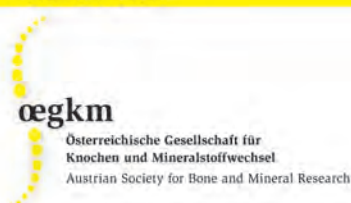
Wiener Rathaus, Nordbuffet

Wissenschaftliche Veranstaltung anlässlich des 12. Wiener Osteoporosetages
Wiener Rathaus, Festsaal

Die Fortbildung ist für das DFP der ÖÄK approbiert
Keine Teilnahmegebühr!



VERANSTALTER:



medservices
gesundheit kommunizieren und veranstalten

INFORMATION & ANMELDUNG:

MedServices
Tiefendorfergasse 7/24
1140 Wien
Tel. +43 1 911 53 38
Mobil +43 664 533 888 9
E-Mail info@medservices.at

Osteoviva® – Ein knochenhartes Kraftpaket

Stärken Sie mit der Osteoviva®-Monatstablette und -Quartalspritze die Therapietreue und Knochen Ihrer Patienten!

In den Industriestaaten zählt Osteoporose zu den häufigsten Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates. Laut Österreichischem Osteoporosebericht sind in Österreich etwa 740.000 über 50-Jährige betroffen, davon 617.000 Frauen. Etwa 16.500 Personen erleiden jährlich eine Hüftfraktur. Osteoporotische Frakturen zu verhindern bedeutet, persönliches Leid zu verhindern und Kosten zu sparen. Bisphosphonate sind, zusammen mit einer Kalzium- und Vitamin-D-Ergänzung sowie physikalischem Training und Sturzprävention, die standardmäßige First-line-Therapie der Osteoporose. Sie haben Antifrakturwirksamkeit bewiesen und sind jene Mittel, die sich bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose bestens bewährt haben [1].

Die Therapietreue ist das größte Problem bei der Behandlung von Osteoporose-Patienten

Eine hohe Compliance ist einer der wesentlichen Faktoren im Management der Osteoporose. Die tägliche bzw. wöchentliche Einnahme von Bisphosphonaten ist mit einer relativ hohen Abbruchrate verbunden. Dies sei problematisch, weil die Knochendichte umso stärker zunimmt und die Frakturrate umso geringer ist, je besser die Compliance ist [2].

Entscheiden Sie sich für die höhere Wirkpotenz!

Die Ibandronsäure ist ein Vertreter der modernsten Generation in der Gruppe der Aminobisphosphonate und hat aufgrund der hohen relativen Wirkpotenz eine besonders starke antiosteolytische Wirkung [3].

Osteoviva®: Optimieren Sie die Osteoporose-therapie mit der Monatstablette und der Quartalspritze

Die vorteilhafte Option mit nur einer Tablette im Monat (Osteoviva® 150 mg Filmtablette) oder nur 4 i.v. Fertigspritzen im Jahr (Ibandronsäure Osteoviva® 3 mg Fer-

tigspritze) einen kontinuierlichen Fraktur-schutz zu gewährleisten, kann die Therapieentscheidung erleichtern.

Die Osteoviva®-Monatstablette und die Osteoviva®-Quartalspritze überzeugen mit der höheren Wirkpotenz, der verbesserten Compliance und der besonders ökonomischen Verfügbarkeit!

Literatur:

1. Preisinger E, Muschitz C, Nagel-Albustin K. Management der Osteoporose. ÖAZ 2012; 20: 24–35.
2. Warriner Ah, Curtis JR. Adherence to osteoporosis treatments: room for improvement. Curr Opin Rheumatol 2009; 21: 356–62.
3. Bartl R, von Tresckow E, Bartl C. Bisphosphonat-Manual. Wirkungen, Indikationen, Strategien. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2006.

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

G.L. Pharma GmbH

Dr. med. Hugo Leodolter

A-1160 Wien, Arnethgasse 3

Tel.: 01/485 35 05-625

Fax: 01/485 35 05-393

E-Mail:

hugo.leodolter@gl-pharma.at

Fachkurzinformation siehe Seite 80



Cal-D-Vita®-Kautabletten reduzieren nachweislich das Sturz- und Bruchrisiko

1,43 Millionen Menschen sind in Österreich derzeit über 65 Jahre alt [1]. Nach Schätzungen der WHO wird sich dieser Anteil bis 2025 verdoppeln [2]. Auch die Anzahl an Oberschenkelhalsfrakturen wird von derzeit rund 16.000 pro Jahr laufend weiter ansteigen. 90 % dieser Verletzungen sind allerdings nicht durch Unfälle bedingt, sondern auf Osteoporose zurückzuführen [3] – viele davon könnten durch einfache Präventionsmaßnahmen verhindert werden. Zahlreiche Studien zeigen klar, dass das Bruch- und Sturzrisiko durch die rechtzeitige Einnahme von Kalzium und Vitamin D erheblich verringert werden kann.

Die regelmäßige Einnahme von Präparaten zur Kalzium- und Vitamin-D-Substitution führt nachweislich zu verbesserter Knochendichte und weniger Frakturen [4]. Mit der Empfehlung zu Knochendichtemessung und vermehrter Aufklärung können Ärzte einen entscheidenden Beitrag zur Lebensqualität ihrer Patienten leisten.

Cal-D-Vita-Kautabletten werden angewendet zur Korrektur von kombinierten Vitamin-D- und Kalziummangelzuständen bei älteren Patienten sowie zur 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. Die Dosierung beträgt 1–2 Kautabletten täglich.

Studienbelegt: Verbesserte Muskelkraft durch Vitamin D senkt Sturzrisiko [5]

In die doppelblinde, randomisierte Studie wurden 122 weibliche Patienten zwischen 63 und 99 Jahren eingeschlossen. Die Studienteilnehmerinnen erhielten über einen Zeitraum von 12 Wochen entwe-

der 1200 mg Kalzium (Gruppe Kalzium) oder die gleiche Menge Kalzium sowie zusätzlich 800 IE Cholecalciferol (Gruppe Kalzium + Vitamin D). Neben dem Sturzrisiko wurde als sekundärer Outcome-Parameter die Veränderung der Muskelkraft der Teilnehmerinnen gemessen. Das Ergebnis: Eine einmalige Intervention mit Vitamin D + Kalzium über einen Zeitraum von 3 Monaten reduziert das Sturzrisiko um 49 % gegenüber einer alleinigen Gabe von Kalzium. Menschen, die im Vorfeld der Studie häufiger gestürzt waren, schienen am meisten von der Einnahme zu profitieren. Der Einfluss des Vitamin D wird im Rahmen der Studie in erster Linie über die dokumentierte Verbesserung der Muskelkraft erklärt.

Besseres Standgleichgewicht – weniger Stürze [6]

Auch eine weitere Studie dokumentiert beispielhaft den Benefit von Vitamin D. Pfeifer et al. gingen von der Hypothese aus, dass unzureichende Vitamin-D-Versorgung negative Auswirkungen auf das Standgleichgewicht zur Folge hat.

Dieses Risiko könnte durch Vitamin-D-Supplementation maßgeblich reduziert werden. Gemessen wurde die so genannte Körperschwankung („body sway“), wobei Verschiebungen des Körpers in frontaler und sagittaler Richtung aufgezeichnet wurden. Die 148 ausschließlich weiblichen Studienteilnehmerinnen waren im Alter von 74 Jahren (± 1). Auch in dieser Studie wurden entweder 1200 mg Kalzium pro Tag oder 1200 mg Kalzium und 800 IE Vitamin D gegeben. Die Stürze und Frakturen wurden im Zeitraum von einem Jahr beobachtet. In der Kalzium-Monogruppe stürzten 28 % der Teilnehmerinnen mindestens einmal innerhalb dieses Zeitraumes, während es in der Vitamin-D-Kalzium-Gruppe bei nur 16 % der Teilnehmerinnen zu einem Sturz kam.

Cal-D-Vita leistet Beitrag zur Lebensqualität

Aus diesen und weiteren Studien geht klar hervor, dass eine rechtzeitige Sub-

stitution mit Kalzium und Vitamin D in der Lage ist, die Frakturhäufigkeit vor allem in Risikogruppen erheblich zu senken. Cal-D-Vita als Nummer 1 in der Verordnung leistet damit einen entscheidenden Beitrag zur Lebensqualität der älteren Bevölkerung.

Rechtzeitige Aufklärung unterstützt Compliance

Kalzium und Vitamin D sollten bei Indikation ein Leben lang neben der Basistherapie eingenommen werden. Um die Compliance zu gewährleisten, ist die rechtzeitige Aufklärung der Patienten entscheidend. Viele Menschen sehen Osteoporose nach wie vor als Teil eines natürlichen Alterungsprozesses. Aufgeklärte Patienten, denen das Ausmaß der Risikoreduktion durch Kalzium und Vitamin D bewusst ist, sind weit eher bereit, diese Substanzen regelmäßig einzunehmen. Der Geschmack ist für Patienten ebenfalls ein entscheidendes Kriterium und unterstützt maßgeblich die Therapie-treue.

Literatur:

1. Statistik Austria, Jahresdurchschnittsbevölkerung 2011; http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/bevoelkerungsstruktur/bevoelkerung_nach_alter_geschlecht/index.html [letzter Zugriff: 13. Mai 2013].
2. <http://www.who.int/topics/ageing/en/> [letzter Zugriff: 13. Mai 2013].
3. <http://www.osteoporose.co.at/haeufigkeit.html> [letzter Zugriff: 13. Mai 2013].
4. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670–6.
5. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 343–51.
6. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1113–8.

Weitere Informationen:

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Bayer HealthCare/Consumer Care

Marianne Howegger

A-1160 Wien, Herbststraße 6–10

Tel.: +43 1 71146-2743

E-Mail: marianne.howegger@bayer.com

Rheumatoide Arthritis: Remission ist das Ziel

Weniger als ein geschwollenes oder schmerzhaftes Gelenk ist heute das Behandlungsziel bei der rheumatoiden Arthritis. Auch bei Patienten mit moderater Krankheitsaktivität kann eine Biologikatherapie notwendig sein, um dieses Ziel zu erreichen.

ACR und EULAR definieren die Remission als maximal ein geschwollenes oder schmerzhaftes Gelenk, CRP ≤ 1 mg/dl und ≤ 1 Punkt auf der zehnteiligen Patient-Global-Assessment-Skala [1]. Das breite therapeutische Spektrum macht es heute möglich, vielen Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) zu klinischer Remission oder zumindest zu einer geringen Krankheitsaktivität zu verhelfen.

Patienten mit moderater RA (DAS28 $\geq 3,2$ bis $\leq 5,1$ [2]) machen, wie eine Erhebung in der niedergelassenen Praxis zeigt, den größten Teil der Patienten mit RA aus [3].

Wie Conaghan et al. zeigen konnten, kommt es bei 21 % der Patienten mit moderater Krankheitsaktivität trotz Therapie mit Methotrexat (MTX) zu einem fortschreitenden Funktionsverlust [4]. Aus diesem Grund sollte auch diese Patientenpopulation adäquat behandelt werden, um das von ACR und EULAR definierte Behandlungsziel zu erreichen.

Ob eine Therapie nachhaltig erfolgreich sein wird, lässt sich frühzeitig daran ablesen, wie rasch und wie gut ein Patient auf eine konventionelle Basistherapie anspricht. Eine niedrige Krankheitsaktivität nach dreimonatiger Therapie erhöht die Chance auf eine Remission nach einem Jahr signifikant ($p < 0,0001$) [5]. Besteht hingegen auch nach einer einjäh-

rigen DMARD-Therapie immer noch eine moderate Krankheitsaktivität, dann ist die Wahrscheinlichkeit für eine Remission oder auch nur das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität nach drei Jahren gering (ERAN-Studie) [6]. Die EULAR-Leitlinien [7] betonen die Notwendigkeit einer frühzeitigen Therapie und einer konsequenten Therapieanpassung.

Der radiologischen Progression bei moderater RA entgegensteuern

Bei unzureichender Wirksamkeit eines DMARD („disease-modifying antirheumatic drug“) sollte möglichst rasch mit einer Biologika-Therapie begonnen werden. Von dieser Therapieeskalation profitieren Patienten mit moderater und mit hoher Krankheitsaktivität gleichermaßen [8].

Eine Kombination von Etanercept und MTX kann bei Patienten mit moderater Krankheitsaktivität, trotz MTX-Therapie, die radiologische Progression bremsen, wie van der Heijde et al. [9] bereits im Jahr 2009 zeigen konnten.

Die rezent publizierte PRESERVE-Studie [10] bestätigt den Erfolg einer Kombinationstherapie mit Etanercept/MTX bei Patienten mit moderater Krankheitsaktivität. Am Ende der Open-label-Phase nach 36 Wochen konnte mit Etanercept 50 mg/MTX einmal wöchentlich bei 82,0 % der Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität erreicht werden (DAS28 $\leq 3,2$), 63,6 % der Patienten waren in DAS28-Remission (DAS28 $< 2,6$). Nach der 88-wöchigen Doppelblindphase konnte bei 82,6 % der Patienten der Etanercept-Gruppe der Zustand der niedrigen Krankheitsaktivität gehalten werden, 66,7 % waren weiter in DAS28-Remission. Im Gegensatz dazu verschlechterte sich das Therapieergebnis, wenn Etanercept nach

der Open-label-Phase abgesetzt wurde. Unter Placebo/MTX waren nach 88 Wochen nur mehr 29,4 % der Patienten in Remission und nur bei 42,6 % der Patienten lag eine geringe Krankheitsaktivität vor. Der Unterschied war jeweils statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Die PRESERVE-Studie liefert wichtige Informationen über die in Studien wenig vertretene Gruppe der Patienten mit moderater Krankheitsaktivität und spricht klar für den Nutzen einer MTX/Etanercept-Kombinationstherapie bei Patienten mit moderater RA.

Literatur:

1. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al.; American College of Rheumatology; European League Against Rheumatism. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 573–86.
2. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 640–7.
3. Montag K, Gingold M, Boers A, et al. Disease-modifying anti-rheumatic drug usage, prescribing patterns and disease activity in rheumatoid arthritis patients in community-based practice. *Intern Med J* 2011; 41: 450–5.
4. Conaghan PG, Hensor EM, Keenan AM, et al.; YEAR Consortium. Persistently moderate DAS-28 is not benign: loss of function occurs in early RA despite step-up DMARD therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1894–9.
5. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, et al. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3226–35.
6. Kiely P, Walsh D, Williams R, et al.; Early Rheumatoid Arthritis Network. Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity—the early RA network (ERAN). *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 926–31.
7. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964–75.
8. Hyrich KL, Deighton C, Watson KD, et al.; BSRBR Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. Benefit of anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients with moderate disease activity. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1323–7.
9. van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, et al.; Etanercept Study Investigators. Inhibition of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with moderately active rheumatoid arthritis previously treated with monotherapy. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1113–8.
10. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 918–29.

Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria GmbH
A-1210 Wien,
Floridsdorfer Hauptstraße 1
E-Mail:
inflammatory.austria@pfizer.com
Internet: www.pfizer.at

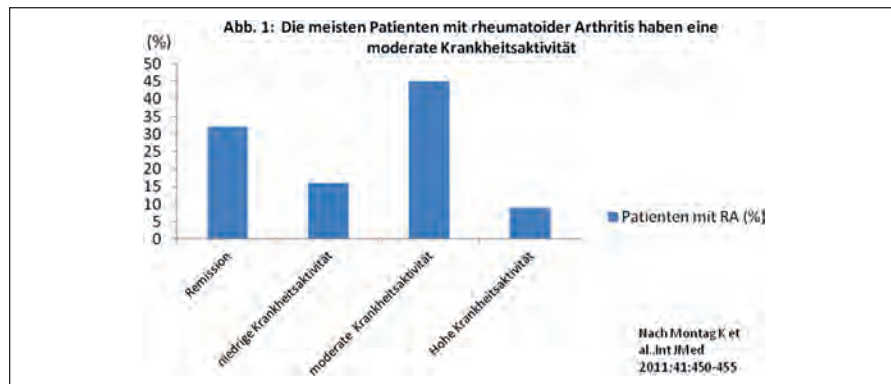


Abbildung 1: Krankheitsaktivität von 1.059 Patienten mit rheumatoider Arthritis. © Pfizer Corporation Austria GmbH.

Neuer Wirkansatz: UC-II (nativatives Kollagen) bei entzündlichen Gelenkerkrankungen

Schmerz- und Entzündungshemmung durch orale Toleranz

Erstmalig gibt es in Österreich mit Mobiflex®, einem diätetischen Lebensmittel, einen komplett neuen Wirkansatz bei entzündlichen Gelenkerkrankungen.

Mobiflex® enthält UC-II, ein natürliches Kollagenkonzentrat mit 25 % nativem Typ-II-Kollagen. UC-II hemmt die Freisetzung knorpelzerstörender Kollagenase durch Deaktivierung kollagenspezifischer T-Zellen. Nach dem Prinzip der oralen Toleranz [1] wird durch die Gabe von UC-II das darmassoziierte Lymphgewebe an das körpereigene Kollagen gewöhnt und dadurch die fehlerhafte Immunreaktion im Gelenk zurückgeschraubt. Da UC-II nicht in den Blutkreislauf gelangt, treten keine Nebeneffekte und allergischen Reaktionen auf [2].

Entscheidend für die Auslösung der oralen Toleranz ist der Erhalt der speziellen Dreifachhelix-Struktur von Kollagen

Dies gewährleistet das patentierte, nicht-enzymatische Herstellungsverfahren von

UC-II in Mobiflex® aus Hühnerknorpeln. Der Strukturerhalt ist wichtig für die Epitoperkennung in den Peyerschen Platten und den entsprechenden modulierenden Effekt auf das Immunsystem. Dieser Effekt ist nicht für denaturiertes/herkömmliches Kollagen bekannt.

Mobiflex® wurde bei Patienten mit Gonarthrose untersucht. Die Vergleichsgruppe erhielt Glukosamin/Chondroitinsulfat [3]. Im Vergleich zum Ausgangswert verringerte UC-II signifikant

- Gelenkschmerzen und Gelenksbeschwerden (WOMAC-Index) um 33 %,
- Schmerz (VAS-Score) um 40 % und
- Schmerz während Alltagsaktivitäten (Lequesne-Index) um 20 %.

Mobiflex® ist zur diätetischen Behandlung von entzündlichen Gelenkerkrankungen unter ärztlicher Aufsicht einsetzbar:

- Vermindert Schmerzen und Schwellungen klinisch nachweisbar schon nach 30 Tagen [3]
- Erhöht die Mobilität und Flexibilität der Gelenke [3]
- Nur eine kleine Filmtablette täglich
- Keine Nebeneffekte und allergischen Reaktionen bekannt [2]



Mobiflex®-Filmtabletten sind zu 30 Stück (Monatspackung) oder 60 Stück exklusiv in öffentlichen Apotheken erhältlich.

Literatur:

1. Bagchi D, Misner B, Bagchi M, et al. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory disease: a mechanistic exploration. *Int J Clin Pharmacol Res* 2002; 22: 101–10.
2. Burdock Group. Dossier in support of the Generally Recognized As Safe (GRAS) status of UC-II® as a food ingredient. Internal data, 2009.
3. Crowley DC, Lau FC, Sharma P, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci* 2009; 6: 312–21.

Weitere Informationen:

STADA Arzneimittel GmbH
Dr. med. Gabriele Hartl
1190 Wien, Muthgasse 36
Tel.: 01/367 85 850
E-Mail: hartl@stada.at

Entgeltliche Einschaltung

Impressum

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung des Knochens und Mineralstoffwechsels

Herausgeber:

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

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

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

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf.

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

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

Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4 × im Jahr.

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

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

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

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

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

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

Pantip®

Pantoprazol



Pantip

tipp!

GEROT LANNACH

(Magenschutz
in Österreich
heißt Pantip®)

GEROT LANNACH

Ihr österreichischer Partner
im Bereich Gastroenterologie

Fachkurzinformation siehe Seite 73