

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

Therapie mit Vitamin D in der Praxis

F. Raue

**FE-Simulation in der klinischen Osteoporose-
forschung: Möglichkeiten und Trends**

D. H. Pahr, P. K. Zysset

**Rheumapatienten im OP und auf der Intensivstation:
Worauf muss geachtet werden?**

B. Polster, M. Mustak

RUBRIKEN

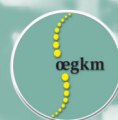
Mitteilungen der Gesellschaften

News-Screen

Aktuelles

Für Sie gelesen

Pharma-News



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Member of the



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

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

P.b.b. 02Z031108M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Preis: EUR 10,-



PASST GENAU...

... ZUR OSTEOPOROSETHERAPIE



... ZUR ALENDRONSÄURE 70 mg

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

Inhalt

Editorial	89
H. Resch	
Therapie mit Vitamin D in der Praxis	91
F. Raue	
FE-Simulation in der klinischen Osteoporoseforschung: Möglichkeiten und Trends	95
D. H. Pahr, P. K. Zysset	
Rheumapatienten im OP und auf der Intensivstation: Worauf muss geachtet werden?	102
B. Polster, M. Mustak	
 RUBRIKEN	
Mitteilungen der Gesellschaften	108
News-Screen	
Orthopädie – E. Pieler-Bruha	110
Osteologie – P. Mikosch	112
Rheumatologie – R. Lunzer	114
Aktuelles	119
Für Sie gelesen	121
Pharma-News	122
Impressum	125
Titelbild: Verknöcherung des Längsbandes bei Mb. Bechterew. Bild: KFJ – Zentralröntgeninstitut. Aus: B. Polster, M. Mustak, Rheumapatienten im OP und auf der Intensivstation: Worauf muss geachtet werden? S. 103, Abb. 3.	

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. Cernak, 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

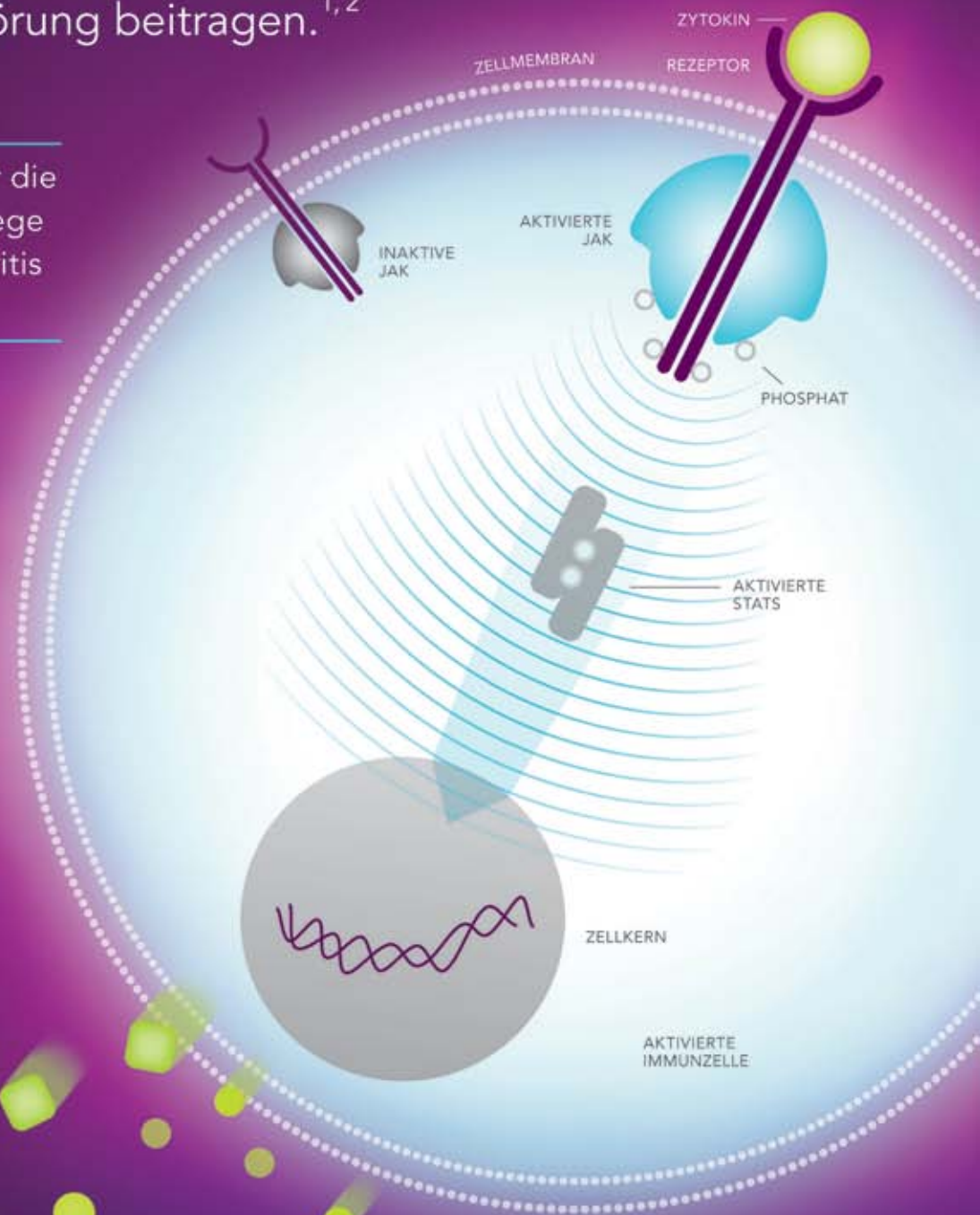
W. Marktl, Wien
E. Mur, Innsbruck
M. Ogon, Wien
M. Peterlik, Wien
J. D. Ringe, Leverkusen
Th. Rustler, Wien
St. Scharla, Bad Reichenhall

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

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. McInnes 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

Editorial

Lieber Leser!

Mitten in einem heißen Sommer verfasse ich das Editorial zur vorliegenden Auflage mit den besten Wünschen für einen noch bevorstehenden Urlaub oder der Hoffnung, dass Sie gerade aus einem sehr, sehr schönen Urlaub zurückgekommen sind.

Der osteologische Herbst ist sicherlich am meisten geprägt und gekennzeichnet durch die Entwicklung eines eigenen österreichischen osteologischen Curriculums, das letztlich ein ÖÄK-Diplom für Osteologie ermöglichen wird. Dieses Diplom garantiert nicht nur eine spezielle Fortbildung auf dem Sektor des diagnostischen und therapeutischen Managements sämtlicher metabolischer Knochen-erkrankungen, sondern soll den jeweiligen Kollegen mit Diplom als Spezialisten auf dem Gebiet auszeichnen und somit Qualitätsstandards auf diesem Gebiet sichern. In weiterer Folge wäre auch durchaus daran zu denken, in Verhandlungen mit den Krankenversicherungen zu treten, um speziellere Überweisungen und Rezepte für Second-line-Therapien zu ermöglichen und sich eventuell so auch einen Zwischenschritt zum Chefarzt und der chefärztlichen Bewilligung für unsere Patienten zu ersparen. Unser Ziel ist, dass wir dieses Diplom spätestens im nächsten Frühjahr der österreichischen Ärzteschaft anbieten können.

Nun kurz zum Inhalt der vorliegenden Ausgabe: Hier wird in einem sehr gut strukturierten Übersichts-artikel von **Prof. Dr. Friedhelm Raue** auf die Therapie mit Vitamin D im Praxisalltag Bezug genommen, der einmal mehr darauf hinweist, dass eine Vitamin-D-Supplementierung für die Allgemeinbevölkerung unter Normalbedingungen nicht notwendig ist, wenn für eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung in der Nahrung, aber auch Sonnenbestrahlung der Haut gesorgt ist. Selbstverständlich wird für die Risikogruppen ein entsprechendes Therapiekonzept mit entsprechenden Dosierungen mitgegeben.

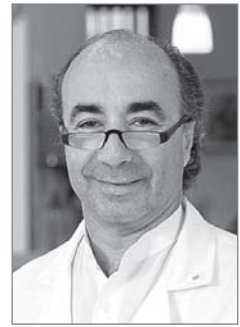
Eine vollkommen neue Möglichkeit der Darstellung von biomechanischer Belastbarkeit einzelner Knochen, und hier vornehmlich im Wirbelkörperbereich und Schenkelhals, ist durch die FE-Simulation gegeben – beschrieben im Beitrag von **Prof. Dr. Dieter H. Pahr**. Hier zeigen sich auch in eigenen Untersuchungen an Patientenkollektiven unter entsprechender Osteoporosetherapie positive Veränderungen im Sinne von vermehrter Belastbarkeit des Knochens. Inwieweit diese analytische Methodik in die Routinediagnostik Eingang haben wird, wird sich über die nächsten Jahre zeigen.

Im letzten Bericht von **Dr. Bianca Polster** wird auf die Bedeutung des rheumatologischen Managements bei operativen Eingriffen hingewiesen, wobei hier sowohl prä-, peri- als auch postoperativ höchstes Augenmerk auf diese Patienten gelegt werden muss. Drei geschlossene Fallberichte dienen zur guten Verständigkeit der Thematik.

In der Hoffnung, wieder einmal viel Interessantes für unsere Leser zusammengestellt zu haben, verbleibe ich,

Ihr

Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch
Herausgeber





Therapie mit Vitamin D in der Praxis

F. Raue

Kurzfassung: Vitamin-D-Mangel ist ein weltweites Gesundheitsproblem, besonders in den westlichen Ländern. Vitamin D wird in der Haut unter Sonneneinstrahlung gebildet und auch mit der Nahrung aufgenommen. Die Vitamin-D-Aufnahme mit der Nahrung ist häufig zu gering und die Sonnenbestrahlung variiert mit dem Breitengrad und der Jahreszeit. Der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel ist der beste Indikator der Vitamin-D-Versorgung. Vitamin-D-Spiegel von > 30 ng/ml sind optimal für die Knochengesundheit und sollten in entsprechenden Risikogruppen, wie ältere Patienten mit chronischen Erkrankungen, Immigranten, Personen mit Malabsorption und erhöhtem Verlust an Vitamin D, gemessen werden. Die Dosis der Vitamin-D-Supplementierung richtet sich nach dem Ausmaß des gemessenen Mangels, der Sonnenbestrahlung und der Ernährungsgewohnheit. 800 IE Vitamin D pro Tag können die Fall-

neigung und das Frakturrisiko vermindern; höhere Dosen scheinen häufig notwendig zu sein, um ein Optimum zu erreichen. Dosen bis 4000 IE/Tag sind sicher. Einen Vitamin-D-Mangel auszugleichen ist nützlich, einfach, billig und sicher.

Schlüsselwörter: Vitamin-D-Mangel, 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel, Osteomalazie, Vitamin-D-Gabe

Abstract: Therapy with Vitamin D. Vitamin D insufficiency or deficiency is a worldwide health problem, especially in western countries. Vitamin D is obtained from UV irradiation and limited dietary sources. Dietary intake of vitamin D is usually too low to maintain a sufficient vitamin D status and solar irradiation varies with latitude and time of year. The 25-hydroxyvitamin D level is the best indicator of vitamin D status. Levels of

> 30 ng/ml 25(OH)D are optimal for skeletal health and should be measured in risk groups including older patients with chronic disease, immigrants, and persons with specific diseases causing decreased absorption or increased loss of vitamin D. Vitamin D supplementation needed to achieve a determined 25(OH) concentration depends on baseline levels, sun exposure, and dietary habits. Although an 800-IU daily dose of vitamin D may be sufficient to prevent falls and fractures, higher doses may be required to achieve an optimal outcome. Doses up to 4000 IU/d are safe. It is useful, easy, inexpensive, and safe to prevent or treat chronic vitamin D deficiency. **J Miner Stoffwechs 2013; 20 (3): 91–4.**

Key words: vitamin D deficiency, 25-hydroxyvitamin D level, osteomalacia, vitamin D supplementation

■ Einleitung

Vor 100 Jahren wurde aus dem antirachitisch wirksamen Fischlebertran das Vitamin D als essenzieller Wirkstoff isoliert. Es ist eigentlich kein Vitamin, da es in der Haut unter Einfluss der Sonnenstrahlen (Ultraviolett-B-Strahlung) aus 7-Dehydrocholesterin als Vorstufe in einer photochemischen Reaktion gebildet werden kann. Ein gesunder Erwachsener ist in der Lage, bei entsprechender Sonnenexposition seinen Bedarf an Vitamin D durch Eigensynthese zu decken. Aufgrund äußerer Lebensumstände, verminderter Sonnenexposition (saisonale Unterschiede, Luftverschmutzung), Verwendung von Sonnenschutzcreme mit hohem Lichtschutzfaktor, Bedeckung der Haut mit Bekleidung und Alterung der Haut kommt es zu einem Vitamin-D-Mangel, der häufig nicht durch die Nahrung kompensiert wird. Die Aufnahme von Vitamin D über den Darm, z. B. aus fettem Fisch/Lebertran (Vitamin D₃, Cholecalciferol) oder Pflanzen (Vitamin D₂, Ergocalciferol), erfolgt gemeinsam mit Gallensäure, Milch und Fett, wird dann in den Chylomikronen in der Lymphe transportiert und im Plasma an das Vitamin-D-bindende Protein gebunden. Vitamin D₂ ist etwas weniger wirksam als Vitamin D₃, beide werden jedoch im Körper identisch metabolisiert. In der Leber erfolgt eine Hydroxylierung zu 25-Hydroxycholecalciferol (25[OH]D); es ist die wichtigste Vorstufe (Prohormon) und Speicherform im Körper. Die gut messbare Konzentration von 25(OH)D im Plasma ist der Indikator für den Vitamin-D-Status. Aus 25(OH)D wird in der Niere durch eine 1 α -Hydroxylase unter dem Einfluss von PTH das biologisch aktivere 1,25-Cholecalciferol (1,25[OH]D,

Vitamin-D-Hormon, Calcitriol) gebildet. Zusammen mit dem Parathormon reguliert 1,25(OH)D den Kalziumspiegel im Blut durch Einfluss auf die Parathormon-Synthese, die Knochenzellen und Darmzellen. Übertragen wird die Vitamin-D-Wirkung durch den Vitamin-D-Rezeptor, der sich in den meisten Körperzellen finden lässt. Neben der gut charakterisierten Erkrankung des Vitamin-D-Mangels mit Störung des Kalzium- und Knochenstoffwechsels (Rachitis und Osteomalazie) lässt das ubiquitäre Vorkommen des Vitamin-D-Rezeptors auf eine Reihe weiterer Funktionen schließen, die bei Vitamin-D-Mangel oder -Überschuss an Bedeutung gewinnen [1].

■ Vitamin-D-Mangel – Hypovitaminose

Bei unzureichender Vitamin-D-Versorgung über die Haut oder die Nahrung kommt es zu einem Absinken des 25(OH)D-Spiegels im Blut, mit der Folge eines Abfalls des Serum-Kalziumspiegels in den unteren Normbereich, da bei Vitamin-D-Mangel nicht ausreichend Kalzium aus dem Darm resorbiert wird. In der Folge erhöht sich der Parathormonspiegel im Blut (sekundärer, regulativer Hyperparathyreoidismus), es wird Kalzium aus dem Knochen mobilisiert, der Einbau von Kalzium in den Knochen unter 1,25(OH)D-Einfluss kommt zum Erliegen, es bildet sich reichlich unverkalktes Osteoid, der Knochen wird weich (Osteomalazie, Rachitis). Klinisch imponiert ein ausgeprägter Vitamin-D-Mangel im Erwachsenenalter mit diffusen Knochen- und Muskelschmerzen, dem „Watschelgang“, der Unmöglichkeit, Treppen zu steigen (Muskelschwäche), und dem Auftreten von Pseudofrakturen (Loosersche Umbauzonen), z. B. im Becken (Beckenringfraktur). Laborchemisch findet man neben einem erniedrigten 25(OH)D-Spiegel eine erhöhte alkalische Phosphatase, speziell der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase, und ein erhöhtes Parathormon bei einem Serum-Kalziumspiegel im unteren Normbereich (sekundärer Hyperparathyreoidismus) [2]. Diese ausgeprägte klinisch zu

Eingelangt am 12. November 2012; angenommen am 1. Dezember 2012

Aus der Endokrinologischen Gemeinschaftspraxis Heidelberg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Friedhelm Raue, Endokrinologische Gemeinschaftspraxis Heidelberg, D-69120 Heidelberg, Brückenstraße 21;
E-Mail: friedhelm.raue@raue-endokrinologie.de

Tabelle 1: Klassifikation der Vitamin-D-Versorgung und 25(OH)D-Spiegel

25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel ng/ml	nmol/l	Vitamin-D-Status	Manifestation
< 10	< 25	Schwerer Mangel	Osteomalazie
10–20	25–50	Insuffizient	Sek. Hyperparathyreoidismus
20–30	50–75	Suffizient	Geleg. sek. Hyperparathyreoidismus
30–50	75–100	Optimal	Gesund
50–70	100–150	Oberer Normbereich	Gesund
> 70	> 150	Intoxikation	Vitamin-D-Intoxikation

diagnostizierende Form des Vitamin-D-Mangels ist eher selten, dagegen finden sich häufig milde Formen mit weniger spektakulärer Klinik in bestimmten Risikogruppen:

1. Ältere Menschen: Mit zunehmendem Alter lässt die Vitamin-D-Produktion und -Speicherung in der Haut nach, verstärkt durch verminderte Zufuhr von Vitamin D in der Nahrung, verminderte Sonnenbestrahlung insbesondere im Winter und bei Heimbewohnern.
2. Gesunde Erwachsene: Am Ende des Winters haben bis zu 36 % der jungen Erwachsenen einen Vitamin-D-Mangel, bedingt durch verminderte UV-Einstrahlung, der jedoch bis Ende des Sommers wieder ausgeglichen wird (saisonale Schwankung). Immigranten aus südlicheren Ländern mit dunklerer Haut synthetisieren auch bei adäquater Sonnenbestrahlung nicht ausreichend Vitamin D.
3. Chronisch Kranke: Hospitalisierte Patienten, Patienten mit chronischen Erkrankungen, wie z. B. mit Osteoporose, rheumatischen Erkrankungen, chronischen Nierenerkrankungen (verminderte 1,25(OH)D-Produktion in der Niere), chronischen gastrointestinalen Erkrankungen (Malabsorption, gastrischer Bypass, Gastrektomie), leiden häufig unter Vitamin-D-Mangel und den osteologischen Folgen.
4. Patienten mit folgenden Medikamenten: Antiepileptika wie Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin oder Isoniazid,

Tabelle 2: Biologische Potenz von Vitamin-D-Metaboliten und -Analoga

Metabolite/ Analoga	Dosen	Wirksamkeitsdauer	Indikation
Vitamin D ₃ Cholecalciferol	1000– 4000 IE/d	1–3 Monate	Vitamin-D-Mangel
Vitamin D ₂ Ergocalciferol	2,5 µg– 5 mg/d		Hypoparathyreoidismus
25(OH)D Calcifediol	1–200 µg/d	2–6 Wochen	
Dihydroxycholecalciferol	25 µg – 1 mg/d	1–4 Wochen	Vitamin-D-Mangel, Hypoparathyreoidismus
1,25(OH)D Calcitriol	0,25–1 µg/d	1–3 Tage	Vitamin-D-Mangel bei Niereninsuffizienz, Hypoparathyreoidismus
1α(OH)D	0,5–1,0 µg/d	1–3 Tage	Vitamin-D-Mangel bei Niereninsuffizienz, Hypoparathyreoidismus

Theophyllin und Rifampin führen durch P-450-Enzym-Induktion zu einem rascheren Abbau des Vitamin D.

5. Patienten mit seltenem hereditärem Enzymdefekt (1α-Hydroxylase-Mangel) bedingt durch eine Mutation im 1-Hydroxylase-Gen und der Unmöglichkeit, aus 25(OH)D 1,25(OH)D zu synthetisieren (Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ 1). Eine noch seltenere Form ist die Vitamin-D-resistente Rachitis bedingt durch eine Mutation im Vitamin-D-Rezeptor.

Eine Bestimmung des 25(OH)D-Spiegels in dieser Risikosituation ist sinnvoll, ergänzt durch eine Serum-Kalzium-, Serum-Phosphat- und PTH-Bestimmung sowie eine Bestimmung der alkalischen Phosphatase (besser knochenspezifische alkalische Phosphatase). Der 25(OH)D-Spiegel ist umgekehrt assoziiert mit dem PTH-Spiegel; je niedriger der 25(OH)D-Spiegel, umso höher das PTH. In einer Querschnittstudie konnten bei Gesunden histomorphometrische mit biochemischen Parametern des

ACLASTA®- OSTEOPOROSE-THERAPIE PLUS MEHRWERT: NUR BEIM ORIGINAL IST EXKLUSIVES SERVICE



Ihren Aclasta®-Patientinnen geht es gut. Der Aclasta®-Therapieassistent bietet eine exklusive Begleitung: Über viele Jahre erhalten Aclasta®-Patientinnen regelmäßig wichtige Informationen und wertvolle Tipps rund um den Alltag mit Osteoporose. Ein starkes Service-Paket für mehr Lebensqualität und Compliance. Exklusiv für Ihre Aclasta®-Patientinnen.

Tabelle 3: Vitamin-D-Gaben

Vitamin-D-Gabe	Indikation
800 IE/Tag oral	Osteoporoseprävention
Bis 2000 IE/Tag oder 20.000 IE/Woche	Leichter bis mäßiger Mangel bei Osteoporose
Für 4–6 Wochen 5000–7000 IE/Tag oder 40.000–50.000 IE/Woche; nach 4–6 Wochen 20.000 IE/Woche	Osteomalazie
10.000 IE/alle 4 Wochen i.m.	Malabsorption
0,5–1,0 µg 1,25(OH) ₂ D ₃ /Tag	Eingeschränkte Nierenfunktion

Knochens mit dem 25(OH)D-Spiegel und dem PTH korreliert werden: Es zeigte sich eine optimale Mineralisation des Knochens bei 25(OH)D-Spiegeln von > 75 nmol/l (30 ng/ml) [3]. Eine Bestimmung des 1,25(OH)D ist selten notwendig, nur bei eingeschränkter Nierenfunktion und Abnahme der Aktivität der 1 α -Hydroxylase in der Niere ist eine zusätzliche 1,25(OH)D-Bestimmung sinnvoll. Der häufig milde Vitamin-D-Mangel lässt sich am 25(OH)D-Spiegel ablesen; Werte < 20 ng/ml = 50 pmol/l werden als Mangel bezeichnet (Tab. 1), Spiegel zwischen 20 und 30 ng/ml als Insuffizienz, optimale Spiegel liegen bei 30–60 ng/ml [4].

■ Pharmakologie des Vitamin D (Tab. 2)

Da Vitamin D natürlicherweise im Körper vorkommt und der Körper es selbst synthetisieren kann, sind pharmakologische Studien schwierig. Aus Studien mit toxischer Vitamin-D-Dosierung ergibt sich eine funktionelle Halbwertszeit von einigen Monaten, da Vitamin D im Fett- und Muskelgewebe gespeichert wird. Analysen mit Isotopentechnik zeigen eine Halbwertszeit von 25(OH)D im Körper von 10–14 Tagen. Im Gleichgewichtszustand wird nur ca. 25 % des Vitamin D in 25(OH)D umgewandelt, der Rest bleibt in den Vitamin-D-Speichern. Das in der Leber hydroxylierte 25(OH)D hat eine 4-fach höhere biologische Potenz als genuines Vitamin D. Das in der Niere an der Stelle 1 α hydroxylierte 1,25(OH)D-Hormon hat die kürzeste HWZ von 6 Stunden und eine 100-fach höhere

Aktivität als 25(OH)D. Während 25(OH)D in nM gemessen wird (50–150 nmol/l), liegen die 1,25(OH)D-Spiegel im pM-Bereich (50–150 pmol/l). Sowohl 1,25(OH)D als auch 25(OH)D werden durch eine weitere Hydroxylierung an Position 24 durch das Enzym 24-Hydroxylase inaktiviert und abgebaut.

■ Therapie mit Vitamin D (Tab. 3)

Vitamin D kann unter UVB-Bestrahlung in der Haut gebildet oder durch Nahrungsmittel und/oder als Supplement/Medikament aufgenommen werden. Nur in leichten Fällen mit Vitamin-D-Mangel wird der Hinweis auf eine Erhöhung der Sonnenexposition (Dauer der Sonnenbestrahlung und exponierte Körperoberfläche) und den Verzehr von Vitamin-D-haltigen Nahrungsmitteln (Fisch, mit Vitamin D angereicherte Margarine) ausreichen. In manchen Ländern werden Nahrungsmittel mit Vitamin D angereichert, z. B. Milch in den USA. Um wünschenswerte 25(OH)D-Spiegel von > 30 ng/ml zu haben, sollten Erwachsene im Schnitt 1000 IE Vitamin D/Tag bilden/aufnehmen, insbesondere Personen mit einem erhöhten Risiko für Vitamin-D-Mangel, wie Ältere, Farbige (Dunkelhäutige), Sonnenlicht meidende Personen (z. B. bei Hautkrebs) oder chronisch Kranke mit wenig Aufenthalt im Freien [5]. Die früher angegebenen Dosen von 200–600 IE/d sind sicher als zu niedrig anzusehen. Bei Gabe von 1000 IE/d kommt es im Schnitt zu einem Anstieg des 25(OH)D-Spiegels um 5–10 ng/ml.

Zwar reduzieren 800 IE/Tag Vitamin D bei älteren pflegebedürftigen Patienten das Fallrisiko um 22 % verglichen mit Placebo [6], entscheidend für die Wirksamkeit von zusätzlichen Vitamin-D-Gaben ist aber die Ausgangssituation: je größer der Vitamin-D-Mangel, umso größer der 25(OH)D-Anstieg und umso größer die Wirkung. Patienten mit optimalen 25(OH)D-Spiegeln (> 30 ng/ml) profitieren nicht von der zusätzlichen Vitamin-D-Gabe.

In einer Querschnittstudie an 1163 Patienten einer Praxis, die wegen Kalzium- und Knochenstoffwechselstörungen untersucht wurden, fand sich nur bei 20 % ein optimaler Vitamin-D-Spiegel

INKLUSIVE!



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

von > 30 ng/ml, 7 % hatten einen schweren Mangel (< 10 ng/ml). In einer Subgruppe von Patienten mit Osteoporose konnte nur durch die Gabe von > 1500 IE Vitamin D der 25(OH)D-Spiegel in den optimalen Bereich angehoben werden, entsprechend dem Anstieg von 25(OH)D fielen die PTH-Spiegel in den Normbereich. Die früher gefürchtete toxische Wirkung (Hyperkalzämie) trat bei keinem Patienten auf [7]. Dosen von 4000 IE/d gelten noch als sicher. Bei normaler Kalziumzufuhr ist auch nicht mit einer Hyperkalziurie oder Nierensteinen zu rechnen. Eine kürzlich publizierte Arbeit mit 2 Fällen einer schweren Vitamin-D-Intoxikation illustriert die toxischen Dosen (1,8 Mill. IE/d für 2 Mo) und 25(OH)D-Spiegel (1220 ng/ml), die zu maximalen Serum-Kalziumspiegeln von 3,7 mmol/l führten [8]. Nach 2 Monaten Therapie der Hyperkalzämie und Abfall des 25(OH)D auf < 400 ng/ml war der Serum-Kalziumspiegel wieder im Normbereich, eine Normalisierung des 25(OH)D-Spiegels erfolgte nach 13 Monaten.

Die Therapie einer klinisch manifesten Osteomalazie bedarf höherer Vitamin-D-Gaben zur Auffüllung der Speicher und zum Ausgleich des Verlustes. Je nach Schwere der Erkrankung können zunächst 5000–7000 IE/d oder 40.000–50.000 IE Vitamin D pro Woche für 4–6 Wochen gegeben werden, dann Reduktion auf 20.000 IE/Woche. Darunter sollten sich die klinischen (Knochenschmerzen, Muskelschmerzen), radiologischen (Heilung der Frakturen) und biochemischen (rückläufige AP und PTH) Veränderungen wieder normalisieren, ggf. ist eine Dauerbehandlung (Prophylaxe) notwendig. Zusätzliche Kalziumgaben oral 1000–2000 mg/Tag verhindern ein Absinken des Serum-Kalziumspiegels durch rasche Rekalzifikation der reichlich vorhandenen Osteoidflächen. Höhere Dosierungen oder parenterale Gaben sind selten notwendig, z. B. bei Malabsorption. Die Gabe von Vitamin-D-Abkömmlingen, wie Dihydroxycholesterol, 1 α -Hydroxycholecalciferol, ist selten notwendig. Bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion muss 1,25(OH)D eingesetzt werden, da die renale 1 α -Hydroxylierung von 25(OH)D gestört sein kann.

Höhere Einzeldosen, z. B. 500.000 IE einmal pro Jahr, sind nicht zu empfehlen, wie eine Studie an älteren Frauen gezeigt hat; es kam zur gegenteiligen Wirkung, zu mehr Stürzen und Frakturen [9].

■ Relevanz für die Praxis

Für die Allgemeinbevölkerung ist eine Vitamin-D-Supplementierung nicht notwendig, wenn für eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung mit der Nahrung und Sonnenbestrahlung der Haut gesorgt wird. Falls dies nicht möglich ist, sollte eine Vitamin-D-Supplementierung erfolgen (z. B. 800 IE/d Vitamin D).

Risikogruppen, wie ältere Patienten, chronisch Kranke, Patienten mit Osteoporose oder Patienten unter Antiepileptika, sollten mindestens 1000 IE/d Vitamin D erhalten. Sollten höhere Dosen gegeben werden, z. B. bei Osteomalazie, sollte zuvor der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel gemessen werden, um das Ausmaß des Vitamin-D-Mangels zu definieren.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357: 266–81.
- Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. N Engl J Med 2011; 364: 248–54.
- Priemel M, von Dörmann C, Klatte TO, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. J Bone Miner Res 2010; 25: 305–12.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1911–30.
- Bischoff-Ferrari HA. Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes. Adv Exp Med Biol 2008; 624: 55–71.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. N Engl J Med 2012; 367: 40–9.
- Leidig-Bruckner G, Roth HJ, Bruckner T, et al. Are commonly recommended dosages for vitamin D supplementation too low? Vitamin D status and effects of supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D levels – an observational study during clinical practice conditions. Osteoporos Int 2011; 22: 231–40.
- Araki T, Holick MF, Alfonso BD, et al. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 3603–8.
- Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 303: 1815–22.

Fachkurzinformation zur 1. Umschlagseite:

Pantip 20 mg-magensaftresistente Tabletten, Pantip 40 mg-magensaftresistente Tabletten. Zusammensetzung: Eine magensaftresistente Tablette enthält Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat entsprechend 20 mg Pantoprazol. Eine magensaftresistente Tablette enthält Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat entsprechend 40 mg Pantoprazol. **Sonstige Bestandteile:** *Tablettenkern:* Maltitol (E965), Crospovidon, Carmellose Natrium, Calciumstearat, Natriumcarbonat. *Tablettenüberzug:* Polyvinylalkohol, Talkum, Titandioxid (E171), Macrogol, Lecithin, Eisenoxid-gelb (E172), Natriumcarbonat, Methacrylsäure-ethylacrylat-Copolymer (1:1), Natriumdodecylsulfat, Polysorbat 80, Triethylcitrat. **Anwendungsgebiete:** 20 mg: Zur Behandlung der milden Refluxkrankheit und damit verbundener Symptome (z.B. Sodbrennen, Säureregurgitation, Schluckschmerz). Langzeittherapie und Prävention der Refluxösophagitis. Prävention von gastrointestinalen Ulcera, die durch nichtselektive, nichtsteroidale antientzündliche Substanzen (NSAID) induziert werden, bei Risikopatienten, die eine andauernde NSAID-Therapie benötigen. 40 mg: Zur Kombinationstherapie für die Eradikation von *Helicobacter pylori* mit zwei geeigneten Antibiotika bei Patienten mit peptischem Ulcus. *Ulcus duodeni. Ulcus ventriculi. Moderate und schwere Refluxösophagitis. Zollinger-Ellison-Syndrom und andere pathologisch hypersekretorische Zustände.* **Gegenanzeigen:** Pantip 20 mg- und 40 mg-magensaftresistente Tabletten dürfen nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe von Pantip 20 mg- und 40 mg-magensaftresistente Tabletten. Pantoprazol sollte, wie andere Protonenpumpenhemmer, nicht zusammen mit Atazanavir verabreicht werden. Pantip 40 mg-magensaftresistente Tabletten dürfen nicht zur Kombinationstherapie zur Eradikation von *Helicobacter pylori* bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Leberinsuffizienz oder 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

FE-Simulation in der klinischen Osteoporoseforschung: Möglichkeiten und Trends*

D. H. Pahr¹, P. K. Zysset²

Kurzfassung: Altersbedingte Osteoporose erhöht das Frakturrisiko. Übliche Diagnoseverfahren basieren auf DXA. Leider sind diese ungenau und erklären oft nicht die Effekte von Behandlungen. Eine neue Methode zur Bestimmung der Knochenfestigkeit beginnt derzeit, sich zu etablieren – die Finite-Elemente-Methode (FEM). Diese universelle, im Bereich der Technik weitverbreitete Methode erlaubt es, die Diagnose und den Behandlungserfolg besser voraussagen als DXA. CT-basierende FE-Modelle sind stark von der Bildauflösung abhängig. In diesem Übersichtsartikel werden drei unterschiedliche Modelltypen (μ CT, HR-pQCT, QCT) vorgestellt und die Ergebnisse von densitometrischen und FE-Analysen verglichen. Dabei waren die FE-Ergebnisse den densitometrischen immer überlegen. Darüber hinaus erlaubt die FEM die Angabe eines bio-

mechanischen Frakturrisikos. Dieser Vorteil der FE-Methode muss jedoch im Licht der höheren Röntgendosen und Betriebskosten der CT-Bildgebung betrachtet werden. Zukünftig wird die FE-Methode klinisch eine weite Verbreitung finden – die Frage ist nur wann und wie!

Schlüsselwörter: Osteoporose, Finite-Elemente-Methode, Knochenfestigkeit

Abstract: Finite Element Simulations in Clinical Osteoporosis Research. Osteoporosis leads to higher bone fracture risk and is diagnosed by DXA. Unfortunately, DXA is not a perfect surrogate of bone strength and can often not explain the effect of pharmacological treatment. Currently a new methodology to determine bone strength becomes established: the finite element method (FEM). This universal, widely accepted engineering

method allows to diagnose bone fragility and the effect of treatment better than DXA and QCT. The CT-based FE models depend highly on image resolution. In this review, three types of models are presented (μ CT, HR-pQCT, QCT) and the results of densitometric and FEM results are compared. In these cases, the FE results were always superior to densitometric ones. In addition, FE allows to determine a biomechanical fracture risk. Nevertheless, this advantage of FEM needs to be considered in the light of higher X-ray dose and service costs associated with CT imaging. In the future, FEM will be widely applied in the clinics, the question is only when and how! **J Miner Stoffwechs 2013; 20 (3): 95–100.**

Key words: osteoporosis, finite element method, bone strength

■ Einleitung

Osteoporose ist eine weitverbreitete Alterserkrankung des Knochens und führt zu einer Erhöhung des Frakturrisikos [1]. Ein Hauptgrund liegt in der Reduktion der Knochenmasse und der damit verbundenen Verminderung der Festigkeit, d. h. der Fähigkeit, Belastungen ertragen zu können. Diese Abnahme kann zu spontanen oder traumatischen Knochenbrüchen im gesamten Skelett führen, hauptsächlich aber zu Wirbel-, Ober- oder Radiusfrakturen [2].

Im klinischen Alltag erfolgt die Diagnose von Osteoporose bzw. generell die Abschätzung eines Frakturrisikos mittels Knochendichtemessung (BMD-Messung). Sowohl die weitverbreitete Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) als auch die quantitative Computertomographie (QCT) kommen zum Einsatz. Es werden flächenbezogene Knochenmineraldichten (aBMD) bestimmt, aus denen ein so genannter T-Wert (T-Score) ermittelt wird. Es handelt sich dabei um einen statistischen Wert, der den gemessenen Knochendichtewert mit dem geschlechtsbezogenen, maximalen Durchschnittswert einer jungen Referenzpopulation vergleicht. Laut WHO gilt ein T-Wert $< -2,5$ Standardabweichungen als kritischer Schwellenwert für die Diagnose einer Osteoporose.

Leider zeigen Ergebnisse von Studien (z. B. Rotterdam-Studie [3]), dass bei einer Gruppe mit nichtvertebralen Frakturen

lediglich 44 % der Frauen und 21 % der Männer einen T-Wert $< -2,5$ aufwiesen. Eine andere Studie [4] zeigte, dass der mit DXA gemessene Anstieg von aBMD die Effekte einer antiresorptiven Behandlung (Reduktion von Frakturen) kaum erklären konnte. Diese Erkenntnisse führten unter anderem auch zu einem Paradigmenwechsel von reiner Knochenmasse (Knochenquantität) hin zu Knochenqualität (Mikroarchitektur, extrazelluläre Matrix, Mikrorisse usw.) [5].

Probleme mit knochendichtebasierenden Diagnoseverfahren führten bereits vor ca. 15 Jahren zu der Einführung verbesserter Verfahren zur Bestimmung der Knochenfestigkeit basierend auf der Finite-Elemente-Methode. Diese Methode, die Anwendung in allen Ingenieursdisziplinen (Bauwesen, Maschinenbau, Flugzeugbau etc.) Anwendung findet, versucht, das mechanische Verhalten komplexer Struktur oder Materialien am Computer nachzubilden. Dabei wird der untersuchte Bereich durch kleine Teile, so genannte „Finite Elemente“, aufgebaut. Jedem Element wird ein Materialverhalten basierend auf CT-Bildern aufgeprägt und die Gesamtstruktur gebildet. Auf diese Struktur werden Lasten, z. B. von Muskeln, Sehnen, Gelenken etc., auf das Modell aufgebracht. Die FE-Software berechnet damit Verschiebungen, Steifigkeiten, Tragfähigkeit der Struktur (Festigkeit), aber auch lokale Schädigungsverteilungen. All das passiert am Computer und erlaubt es, kostengünstig Einblicke in die untersuchten Bereiche zu erhalten, die mit Experimenten, sofern diese überhaupt möglich sind, nicht oder nur schwer zugänglich wären.

Mit der Finite-Elemente-Methode berechnete ultimative Lasten zeigten im Vergleich zu tatsächlich aufgetretenen ultimativen Lasten bereits in den Anfängen gute Übereinstimmungen [6–10]. Dabei wurden *In-vitro*-Experimente von Kadavern als Vergleichswerte verwendet. Die Methode wurde aber auch erfolgreich bei *In-vivo*-Studien für die Ermittlung der Effektivität von medikamentöser Behandlung eingesetzt [11, 12]. Dabei zeigte sich eine hohe Sensitivität dieses FE-Prädiktors.

* Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Schattauer-Verlags aus: [Osteologie 2013; 22: 7–12].

Eingelangt am 19. Oktober 2012; angenommen am 27. Oktober 2012

Aus dem ¹Institut für Leichtbau und Struktur-Biomechanik, Technische Universität Wien, und dem ²Institute for Surgical Technology and Biomechanics, Universität Bern, Schweiz

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Dieter H. Pahr, Institut für Leichtbau und Struktur-Biomechanik, Technische Universität Wien, A-1040 Wien, Gußhausstraße 27–29; E-Mail: pahr@ilsb.tuwien.ac.at

Generell ist die Finite-Elemente-Methode ein Werkzeug, das sowohl die Knochenquantität als auch Größe und Form berücksichtigen kann. Die Knochenqualität wird in der FE-Methode oft als unveränderlich angenommen, weil die notwendigen Informationen wie Mikroarchitektur, Mikrorissdichte oder Kollagenstatus oft nicht erfasst werden können.

Berechtigerweise muss man FE-Modellen vorwerfen, dass es viele zu wählende Parameter gibt. Leider werden diese in der Praxis oft angepasst, damit das Modell und das Experiment übereinstimmen. Man spricht dann von „Tuning“. Dies ist der falsche Weg und erlaubt es unter anderem nicht, das Modell mit veränderten Parametern (anderer anatomischer Ort, CT-Auflösung, Lastbedingung) zu verwenden. Abhilfe schafft hier eine aufwendige Verifikation und Validierung des FE-Modells inklusive des Vergleichs mit Experimenten. Jedes neue Modell muss einerseits verifiziert werden, d. h. man muss prüfen, ob es numerisch richtig rechnet, und andererseits validiert werden, d. h. man muss prüfen, ob es mit ausreichender Genauigkeit die Realität nachbilden kann [13, 14]. Zusätzlich kann es noch notwendig werden, Eingabewerte gesondert zu messen bzw. bei angenommenen Parametern eine Sensitivitätsanalyse der Unsicherheiten vorzunehmen, um die Qualität der Voraussage bestimmen zu können.

Die mit FE berechneten ultimativen ertragbaren Lasten bzw. Knochenfestigkeiten können mit den tatsächlich auftretenden Lasten auf den Knochen (z. B. durch ein Fallen, Springen etc.) in Verbindung gebracht werden [15, 16] und man spricht vom biomechanischen Frakturrisiko θ :

$$\text{Biomechanisches Frakturrisiko } \theta = \frac{\text{Auf tretende Last}}{\text{Ultimative Last}}$$

Ist $\theta > 1$, tritt ein Bruch ein. Diese Beziehung ist zwar sehr einfach, gilt aber trotzdem gleichermaßen für alle Strukturen (z. B. Knochen). Dabei sind die auftretenden Lasten, wie bereits erwähnt, von der Aktivität abhängig und lassen sich schwer bestimmen bzw. beeinflussen. Die ultimativ ertragbaren Knochenlasten hingegen hängen von der Knochenmasse, aber auch von der Knochenqualität ab und stellen den Hauptfokus in der Behandlung dar.

Kommt man auf Finite-Elemente-Modelle zurück, sieht man, dass diese auf Computertomographie-Aufnahmen basieren. Auflösungen im Bereich von 10 μm für Biopsien (μCT), $\sim 100 \mu\text{m}$ für distale Bereiche (HR-pQCT) und $> 300 \mu\text{m}$ für sonstige anatomische Orte (QCT) stehen zur Verfügung – mit all ihren Vor-, aber auch Nachteilen. In diesem Übersichtsartikel werden Finite-Elemente-Modelle basierend auf unterschiedlichsten CT-Auflösungen vorgestellt und mit *In-vitro*-Experimenten an humanen Kadavern verglichen. Die Ergebnisse zeigen einen Abriss der Tätigkeiten der Arbeitsgruppe innerhalb der vergangenen Jahre.

Dieser Übersichtsartikel soll einen Eindruck von den Möglichkeiten der Finiten Elemente in der klinischen Osteoporoseforschung geben und aufzeigen, welches Verbesserungspotenzial hinsichtlich der Untersuchung von Alterung, Erkrankung und Behandlung von Knochen vorhanden ist. Abschließend wird auf zukünftige Trends eingegangen.

■ Methoden

Tabelle 1 zeigt einen Überblick über die verwendeten Methoden (CT, FE, EXP, DENS) sowie die Ergebnisse für verschiedene CT-Typen. Im folgenden Kapitel wird darauf im Detail eingegangen.

Computertomographie

In der vorliegenden Studie wurden drei unterschiedliche Computertomographen mit unterschiedlichen Auflösungen und Einsatzgebieten verwendet (1. Spalte in Tab. 1). Biopsien (1. Zeile) werden üblicherweise mit einem μCT gescannt (hier industrieller CT, isotrope Voxelgröße 0,015 mm). In den vergangenen Jahren wurde bei Biopsiestudien auf einen Desktop- μCT gewechselt (z. B. $\mu\text{CT}40$, Scanco Medical, AG, Schweiz, isotrope Voxelgröße 0,018 mm). Details der Studie finden sich in [17].

Von humanen Radiusschichten (2. Zeile in Tab. 1) wurden HR-pQCT-Bilder angefertigt (Xtreme CT, Scanco Medical AG, Schweiz, 0,082 mm isotrope Voxelgröße). Diese wurden nach der Probenvorbereitung in speziellen Scancontainern mit Salzlösung gescannt. Für eine ausführliche Beschreibung wird auf [18] verwiesen.

Klinische QCT-Aufnahmen wurden sowohl für humane Wirbelkörper als auch für den proximalen Femur erstellt (Brilliance64, Philips, Deutschland, Pixelgröße $0,391 \times 0,391 \text{ mm}$, Schichtdicke 0,450 mm). Diese getrennten Studien wurden unter [19, 20] veröffentlicht.

FE-Modellierung

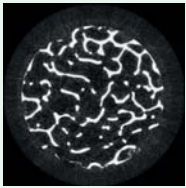
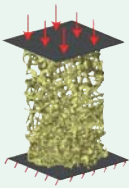
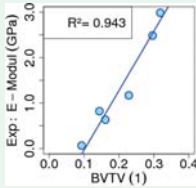
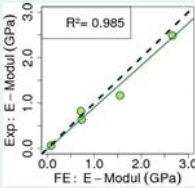
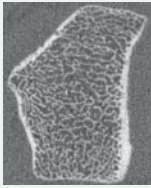
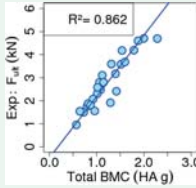
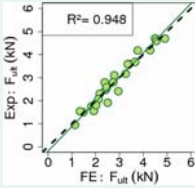
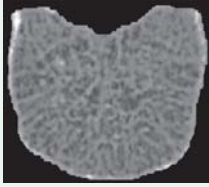
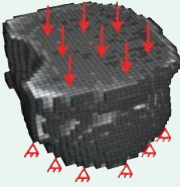
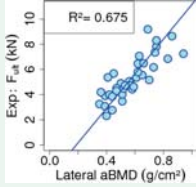
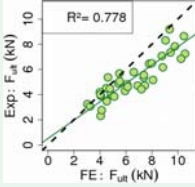
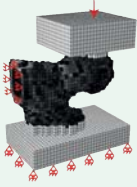
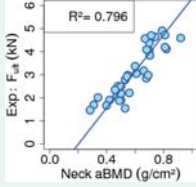
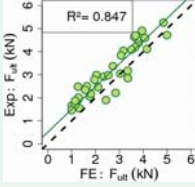
Finite-Elemente-Modelle, wie sie hier verwendet werden, benötigen als Eingabewerte:

1. Geometrie (aus CT-Bildern),
2. Materialverhalten (aus CT-Bildern mittels Kalibrierung und eventuell Vorstudien an Biopsien),
3. Last- und Randbedingungsdefinitionen (analog zu den *In-vitro*-Versuchen eventuell mit Annahmen),
4. Definition der Größe der Finiten Elemente (Netzgröße z. B. aus Vorstudien),
5. Definition allgemeiner Parameter (Analysetyp, d. h. statisch, dynamisch, linear, nicht linear).

Ziel der Modellerstellung war es hier nicht, direkt ein Abbild der Realität zu schaffen, sondern es wurde ein so genanntes konzeptionelles Modell (eine Annäherung an die Realität) geschaffen, das sowohl experimentell als auch numerisch untersucht werden konnte, um die Forderung nach einer Verifikation und Validierung des Modells sicherstellen zu können. Damit lässt sich mit akzeptabler Genauigkeit die Realität am Computer nachstellen und es können Voraussagen – durchaus auch an Patienten – getroffen werden, ohne physikalische Experimente durchführen zu müssen. Schließlich ist es nicht möglich, einem Patienten einen Knochen zu entnehmen, diesen mechanisch zu testen und danach wieder einzusetzen.

In der vorliegenden Arbeit werden zwei unterschiedliche FE-Modelltypen verwendet (2. Spalte in Tab. 1) – so genannte μFE -Modelle [21, 22] und homogenisierte (h-) FE-Modelle [8, 23]. Der wesentliche Unterschied dabei: Bei μFE -Modellen wird die trabekuläre Knochenstruktur erfasst, wobei bei hFE-Modellen diese Information gemittelt (homogenisiert) wird.

Tabelle 1: Übersicht der Scanmethoden, Modelle, Experimente, densitometrischen Ergebnisse und FE-Ergebnisse für Biopsien, Radius, Wirbelkörper und proximalen Femur.

	CT	FE	EXP	DENS vs. EXP	FE vs. EXP
μCT	a) 	b) 	c) 	m) 	n) 
HR-pQCT	d) 	e) 	f) 	o) 	p) 
QCT	g) 	h) 	i) 	q) 	r) 
QCT	j) 	k) 	l) 	s) 	t) 

Legende: CT: Computertomographie; μCT: Mikro-CT; QCT: quantitatives CT; HR-pQCT: hochauflösendes peripheres QCT; FE: Finite Elemente; EXP: Experimente; DENS: densitometrische Messung.

Bei all den vorgestellten klinischen Modellen werden einfach Bildvoxel in würfelige Finite Elemente umgewandelt, die entweder ein konstantes elastisches Materialverhalten aufweisen (im Falle von μFE) bzw. bei hFE ein knochendichteabhängiges Materialverhalten in der Form:

$$E = E_0 \rho^k$$

wobei E der E-Modul des kubischen Finiten Elementes ist, ρ die lokale Knochendichte dieses Bereiches (kalibriert aus Bild-daten) und E_0 sowie k zwei Parameter, die aus Experimenten ermittelt werden. Dieses Gesetz ist in der Literatur auch als „Power Law“ bekannt. Im Falle der hFE-Modelle wurde nicht-lineares Materialverhalten modelliert basierend auf den Schädigungsmodellen von [24]. Mehr Details zu allen Modellen finden sich in den jeweiligen Einzelarbeiten [17, 18, 20, 25].

Experimente

Zweck der Experimente ist es, die tatsächlichen Steifigkeiten bzw. ultimativen Lasten bestimmen zu können. Diese wurden so entworfen, dass experimentelle Messwerte entweder als Modellseingangsgrößen oder Vergleichswerte im Sinne der Validierung verwendet werden konnten. Alle experimentellen

Untersuchungen (3. Spalte in Tab. 1) wurden auf einer servo-hydraulischen Versuchsmaschine (Mini-Bionix, MTS System, USA) durchgeführt. In allen Fällen wurde der Prüfungsaufbau selbst entworfen und gefertigt. Details zu den Versuchen wurden in [17, 18, 20, 25] veröffentlicht.

Ergebnisse

Apparente Module von trabekulären Knochenbiopsien mittels μCT

Tabelle 1 (1. Zeile) zeigt die Vorhersagefähigkeit von Knochendichte (BV/TV) für Knochenbiopsien. Hier wurde anstelle der Knochenmineraldichte BMD die Knochendichte BV/TV verwendet, wobei beide in diesem Fall die gleiche Aussagekraft besitzen [26]. Die Prädiktion beider Methoden ist sehr gut, wobei die FE-Methode zusätzlich eine 1:1-Voraussage der experimentellen Ergebnisse erlaubt. Sehr gut lässt sich die starke Abhängigkeit des E-Moduls von der Knochendichte BV/TV erkennen. Für den hier betrachteten Bereich von 0,1–0,3 BV/TV ist eine lineare Regression ausreichend. Darüber hinaus wäre ein Power Law Fit angebracht (siehe oben).

Ultimative Last von distalen Radiuschichten mittels HR-pQCT

Die HR-pQCT-Scantechnologie ermöglicht die Aufnahme von distalen Bereichen (Radius, Tibia) innerhalb weniger Minuten. Hier wurden Radiuschichten verwendet. Ein Vergleich von vorausgesagten ultimativen Kräften (maximal aufgetretene Last im Versuch) zeigt sehr gute Ergebnisse (2. Zeile in Tab. 1). Die Variabilität kann dabei von 14 % bei der besten densitometrischen Variable (hier Knochenmineralgehalt BMC) auf 5 % vermindert werden. Bei der relativ großen Anzahl von Proben ist dies praktisch gesehen perfekt.

Weitere Untersuchungen an gesamten Radii [27] zeigten, dass

1. Colles-Frakturen mit $R^2 = 96\%$ von nur dieser Schicht vorhergesagt werden können,
2. eine ultradistale Schicht die besten Ergebnisse brachte. Somit wurde die obige Vorgehensweise an Radiuschichten als ausreichend bestätigt.

Klinisch gesehen ist der komplette Scanablauf sehr einfach und dauert bei 9 mm Schichtdicke nur wenige Minuten. Eine nachfolgende Finite-Elemente-Berechnung inklusive Auswertung kann aufgrund der Einfachheit vollautomatisch erfolgen und bringt ebenfalls innerhalb von Minuten das gewünschte Ergebnis. Die hier verwendeten Schichten weisen eine höhere Dicke (ca. 20 mm) als beim klinischen Standardprotokoll auf (9 mm). Dies bedeutet zwar mehr Aufwand, schlägt sich aber in der Genauigkeit der Ergebnisse nieder.

Zukünftig sollte eine Weiterentwicklung dieser Scantechnologie aber auch größere Schichtdicken innerhalb weniger Minuten verarbeiten können.

Ultimative Last von Wirbelkörperschichten mittels QCT

Dieser Studie liegen klinische QCT-Bilder zugrunde (3. Zeile in Tab. 1). Die beste densitometrische Variable, hier die flächenbezogene Knochenmineraldichte aBMD, wurde aus der volumetrischen BMD-Verteilung berechnet und zeigt eine moderate Korrelation mit der experimentell ermittelten ultimativen Kraft ($R^2 = 0,675$). Die biomechanische Variable war die berechnete ultimative Kraft und zeigt einen stärkeren Zusammenhang ($R^2 = 0,778$) mit der experimentell ermittelten Kraft. Auch die 1:1-Übereinstimmung ist akzeptabel, wenngleich nicht perfekt. Im Vergleich zu anderen publizierten, experimentell numerischen Studien weist diese Studie trotz hoher Probenzahl ($n = 37$) eine dennoch hohe Korrelation auf.

Ein Kritikpunkt mag das Abschneiden der Endplatten sein. Eine weitere Untersuchung [28] zeigte jedoch, dass diese Modellannahme einen sehr geringen Einfluss auf die vorausgesagte ultimative Last, aber auch auf die Schädigungsverteilung innerhalb des Wirbelkörpers besitzt. Ein abgeschnittenes konzeptionelles Modell ist sowohl im Experiment als auch in der Simulation wesentlich einfacher zu handhaben. Solche Modelle können mit sehr geringem Aufwand aus einem klinischen QCT-Datensatz erstellt werden und deren Stärke wurde vielfach auch bei anderen Studien gezeigt [11, 29–32]. Diese Studien zeigen klar: FE ist besser als QCT oder DXA für die Festigkeitsvoraussage.

Ultimative Last von Femur mittels QCT

Analog zur vorhergehenden Untersuchung wurden bei dieser Studie klinische QCT-Daten vom proximalen Femur verwendet. Dabei wurden 36 Femorapaare in zwei unterschiedlichen Belastungssituationen (Stehen und Fallen) untersucht. In Tabelle 1 (4. Zeile) wurde nur der Lastfall „Fallen“ angegeben. In der Auswertung unterschiedlicher densitometrischer Variablen zeigte sich der mittels DXA gemessene Neck-aBMD als bester Prädiktor ($R^2 = 0,769$).

Auch hier waren die Finite-Elemente-Ergebnisse mit $R^2 = 0,847$ überlegen. Außerdem gab es eine sehr gute 1:1-Übereinstimmung mit den experimentellen ultimativen Kräften.

Auch andere Literaturstellen [9, 23, 33] belegen ähnlich gute Korrelationskoeffizienten und vor allem eine Verbesserung der Voraussage mittels FE-Modellen.

■ Diskussion

Die vier vorgestellten Ergebnisse zeigen einen klaren Trend: FEM ist wesentlich besser in der Festigkeitsvoraussage als DXA und etwas besser als QCT.

Die FE-Methode ist nicht nur in der Lage, bessere Voraussagen hinsichtlich Steifigkeit und ultimativer Belastungen zu geben, sondern erlaubt auch einen Einblick in die Art und Weise des Versagens. Darüber hinaus ist diese ganz allgemein einsetzbar. Die Spanne reicht von den dargestellten Ergebnissen, über klinische Studien mit dem Fokus medikamentöser Behandlung [4, 12, 34] bis hin zum Implantatdesign, der Rehabilitationstechnik usw.

Bei der Qualität der Voraussagen erkennt man einen markanten Unterschied, je nachdem welche CT-Technologie zugrunde liegt. Modelle, bei denen die Knochenstruktur auf Trabekelniveau aufgelöst wird (1. + 2. Zeile in Tab. 1), zeigen eine nahezu perfekte Voraussage bei einer Schwankungsbreite von $< 5\%$. Klinische QCT-Aufnahmen hingegen (3. + 4. Zeile in Tab. 1) fallen weniger gut aus. Grund dafür ist der Informationsverlust, da die Knochenausrichtung bei niedriger Auflösung verloren geht. In weitere Folge ist die Bildbearbeitung schwieriger, unsicherer und ungenauer. Hier können höher auflösende Bilder Verbesserungen bringen. Dies wurde auch in einer (zu dieser Studie) parallelen Studie gezeigt. Dabei wurden die gleichen Wirbelkörper mit QCT und HR-pQCT gescannt und in beiden Fällen homogenisierte Modelle erstellt, wobei bei den HR-pQCT-Modellen die Knochenausrichtung mitmodelliert wurde. Dadurch ergab sich eine R^2 von $> 90\%$ (Paper eingereicht in JMBBM) im Gegensatz zu den hier präsentierten QCT-Modellen von den Wirbelkörperschichten mit $R^2 = 0,778$. In anderen Studien mit anderer CT-Technologie konnten ebenfalls erfolgreich Verbesserungen durch die Verwendung eines XperCT (Philips Healthcare) mit $140\ \mu\text{m}$ Auflösung demonstriert werden [35]. Eine umfangreiche Studie hinsichtlich Festigkeit steht jedoch noch aus. Klar ist aber: Bessere Bildauflösung bedeutet besseres FE-Ergebnis.

Die vorliegenden Studien befassen sich mit der Voraussagefähigkeit der Knochenfestigkeit im Sinne der ultimativen Last.

Praktisch relevant ist jedoch das Frakturrisiko. Wie in der Einleitung erwähnt: Die Definition eines biomechanischen Frakturrisikos ist notwendig.

Die Knochenfestigkeit kann sehr gut, auch *in vivo*, mit FE abgeschätzt werden, sofern die Methode eine 1:1-Voraussage liefert (daher ist DXA oder QCT hierfür nicht geeignet).

Die zweite benötigte Größe, die *in vivo* aufgebrachte Kraft, ist durchaus schwieriger zu ermitteln. Klar ist, dass diese vom Körpergewicht und der Aktivität abhängt. Eine umfangreiche Studie mit instrumentierten Implantaten gibt hier einen ersten Eindruck (<http://www.orthoload.com>). Aber auch Simulationstechniken mithilfe von muskuloskelettalen Modellen sind denkbar. Für eine klinische Anwendung eines biomechanischen Frakturrisikos müssen jedoch einfache, patientenspezifische Kräfte aufgebracht werden. Hier ist noch Forschungsarbeit notwendig.

Die Verwendung der FE-Methoden in der Klinik hängt von der Verfügbarkeit kalibrierter CT-Daten ab, obwohl der Versuch unternommen wurde, FE-Modelle auch aus DXA-Daten zu generieren [36]. Diese letzte Methode ist zurzeit in Evaluation. Für eine QCT-Untersuchung ist die Röntgendosis etwa drei Größenordnungen höher als für DXA und die Betriebskosten für QCT sind auch weitgehend höher als diejenigen für DXA. Die Wahl der Untersuchung muss im Licht der Vor- und Nachteile sorgfältig abgewogen werden. Man kann jedoch behaupten, dass sich die FE-Analyse jedenfalls dann lohnt, wenn kalibrierte CT-Daten bereits vorhanden sind.

Eine weitere Komponente bei der Einführung solcher Methoden in den klinischen Alltag sind einerseits die Berechnungsgeschwindigkeit und andererseits die Anwendbarkeit für den Mediziner. Die Berechnungszeiten bewegen sich derzeit im Bereich von Minuten und die Modelle rechnen mit neuen Prozessoren immer schneller. Hinsichtlich der Anwendbarkeit ist neben der Akzeptanz der Mediziner auch eine enge Zusammenarbeit zwischen Mediziner und biomedizinischem Techniker notwendig. Mediziner wissen, was gebraucht wird – Ingenieure wissen, wie es gemacht wird! Entsprechende Software für die Festigkeitsvoraussage existiert bereits und könnte innerhalb eines kurzen Zeitraums für die Klinik einsatzbereit sein. Wie bereits erwähnt: Die auftretenden Belastungen müssten besser erforscht werden.

Abschließend kann gesagt werden, dass die Finite-Elemente-Methode in der klinischen Forschung zukünftig eine bedeutende Rolle spielen wird. Vor 30 Jahren erkannte man z. B. die Stärke der FE-Methode im Automobilbau und heute ist sie aus diesem Industriezweig nicht mehr wegzudenken. Heute liegt es an den Medizinern, Forschung, Diagnose, aber auch Weiterentwicklungen zu entdecken, um in diesen Bereichen ähnlich gute Verbesserungen wie im Automobilbau zu erzielen.

■ Relevanz für die Praxis

Die QCT-basierte Finite-Elemente-Methode erlaubt es, die Knochenfestigkeit genauer vorauszusagen als DXA. Zukünftig wird die FE sowohl in der Diagnose sowie der Kontrolle des Behandlungserfolges, aber auch für Implantatentwicklungen ein unverzichtbares Werkzeug sein.

■ Danksagung

Die Autoren danken den zahlreichen Doktoranden, die diese Ergebnisse erzielt haben. Im Speziellen Dr. Yan Chevalier, Dr. Peter Varga und DI Enrico Dall'Ara. Herrn Enrico Dall'Ara möchten wir zusätzlich für die graphische Aufbereitung danken.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1726–33.
2. European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group, Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002; 17: 716–24.
3. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam study. *Bone* 2004; 34: 195–202.
4. Delmas PD, Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone* 2004; 34: 599–604.
5. Bouxsein ML. Bone quality: an old concept revisited. *Osteoporos Int* 2003; 14 (Suppl 5): S1–S2.
6. Faulkner KG, Cann CE, Hasegawa BH. Effect of bone distribution on vertebral strength: assessment with patient-specific nonlinear finite element analysis. *Radiology* 1991; 179: 669–74.
7. Lotz JC, Cheal EJ, Hayes WC. Fracture prediction for the proximal femur using finite element models: Part II – Nonlinear analysis. *J Biomech Eng* 1991; 113: 361–5.
8. Crawford RP, Cann CE, Teaveny TM. Finite element models predict in vitro vertebral body compressive strength better than quantitative computed tomography. *Bone* 2003; 33: 744–50.
9. Cody DD, Gross GJ, Hou FJ, et al. Femoral strength is better predicted by finite element models than QCT and DXA. *J Biomech* 1999; 32: 1013–20.
10. Pistoia W, van Rietbergen B, Lochmüller EM, et al. Image-based micro-finite-element modeling for improved distal radius strength diagnosis: moving from bench to bedside. *J Clin Densitom* 2004; 7: 153–60.
11. Keaveny TM, Donley DW, Homann PF, et al. Effects of teriparatide and alendronate on vertebral strength as assessed by finite element modeling of QCT scans in women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 149–57.
12. Grae C, Chevalier Y, Charlebois M, et al. Improvements in vertebral body strength under teriparatide treatment assessed in vivo by finite element analysis: results from the EUROFOR study. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1672–80.
13. Jones AC, Wilcox RK. Finite element analysis of the spine: towards a framework of verification, validation and sensitivity analysis. *Med Eng Phys* 2008; 30: 1287–304.
14. Anderson AE, Ellis BJ, Weiss JA. Verification, validation and sensitivity studies in computational biomechanics. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2007; 10: 171–84.
15. Hayes WC, Piazza SJ, Zysset PK. Biomechanics of fracture risk prediction of the hip and spine by quantitative computed tomography. *Radiol Clin North Am* 1991; 29: 1–18.
16. Bouxsein ML. Determinants of skeletal fragility. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 897–911.
17. Chevalier Y, Pahr D, Allmer H, et al. Validation of a voxel-based FE method for prediction of the uniaxial apparent modulus of human trabecular bone using macroscopic mechanical tests and nanoindentation. *J Biomech* 2007; 40: 3333–40.
18. Varga P, Dall'Ara E, Pahr DH, et al. Validation of an HR-pQCT-based homogenized finite element approach using mechanical testing of ultra-distal radius sections. *Biomech Model Mechanobiol* 2011; 10: 431–44.
19. Dall'Ara E, Varga P, Pahr D, et al. A calibration methodology of QCT BMD for human vertebral body with registered micro-CT images. *Med Phys* 2011; 38: 2602–8.
20. Dall'Ara E, Luisier B, Schmidt R, et al. A nonlinear QCT-based finite element model validation study for the human femur tested in two configurations in vitro. *Bone* 2013; 52: 27–38.
21. van Rietbergen B, Weinans H, Huiskes R, et al. A new method to determine trabecular bone elastic properties and loading using micromechanical finite-element models. *J Biomech* 1995; 28: 69–81.
22. MacNeil JA, Boyd SK. Accuracy of high-resolution peripheral quantitative computed tomography for measurement of bone quality. *Med Eng Phys* 2007; 29: 1096–105.
23. Keyak JH, Rossi SA, Jones KA, et al. Prediction of femoral fracture load using automated finite element modeling. *J Biomech* 1997; 31: 125–33.

24. Garcia D, Zysset PK, Charlebois M, et al. A three-dimensional elastic plastic damage constitutive law for bone tissue. *Biomech Model Mechanobiol* 2009; 8: 149–65.
25. Dall'Ara E, Pahr D, Varga P, et al. QCT-based finite element models predict human vertebral strength in vitro significantly better than simulated DEXA. *Osteoporos Int* 2012; 23: 563–72.
26. Nazarian A, Muller J, Zurakowski D, et al. Densitometric, morphometric and mechanical distributions in the human proximal femur. *J Biomech* 2007; 40: 2573–9.
27. Varga P, Pahr DH, Baumbach S, et al. HR-pQCT based FE analysis of the most distal radius section provides an improved prediction of Colles' fracture load in vitro. *Bone* 2010; 47: 982–8.
28. Maquer G, Dall'Ara E, Zysset PK. Removal of the cortical endplates has little effect on ultimate load and damage distribution in QCT-based voxel models of human lumbar vertebrae under axial compression. *J Biomech* 2012; 45: 1733–8.
29. Liebschner MA, Kopperdahl DL, Rosenberg WS, et al. Finite element modeling of the human thoracolumbar spine. *Spine* 2003; 28: 559–65.
30. Homminga J, Weinans H, Gowin W, et al. Osteoporosis changes the amount of vertebral trabecular bone at risk of fracture but not the vertebral load distribution. *Spine* 2001; 26: 1555–60.
31. Jones AC, Wilcox RK. Assessment of factors influencing finite element vertebral model predictions. *J Biomech Eng* 2007; 129: 898–903.
32. Crawford RP, Rosenberg WS, Keaveny TM. Quantitative computed tomography-based finite element models of the human lumbar vertebral body: Effect of element size on stiffness, damage, and fracture strength predictions. *J Biomech Eng* 2003; 125: 434–8.
33. Keaveny TM, Bouxsein ML. Theoretical implications of the biomechanical fracture threshold. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1541–7.
34. 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.
35. Mulder L, van Rietbergen B, Noordhoek NJ, et al. Determination of vertebral and femoral trabecular morphology and stiffness using a flat-panel C-arm-based CT approach. *Bone* 2012; 50: 200–8.
36. Luo Y, Fardous Z, Leslie WD. A preliminary dual-energy X-ray absorptiometry-based finite element model for assessing osteoporotic hip fracture risk. *Proc Inst Mech Eng H* 2011; 225: 1188–95.

Fachkurzinformation zu nebenstehendem Insetat:

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung: **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.) (E421). **Anwendungsgebiete***: Behandlung der schweren Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko zur Reduktion des Risikos von Wirbelsäulen- und Hüftfrakturen. Behandlung der schweren Osteoporose bei erwachsenen Männern mit erhöhtem Frakturrisiko. Bei einer Entscheidung Strontiumranelat zu verschreiben sollte das individuelle Patientenrisiko berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). **Dosierung und Art der Anwendung***: Die empfohlene orale Dosis liegt bei einmal täglich einem Beutel Protelos 2 g und sollte vor dem Zubettgehen eingenommen werden, vorzugsweise mindestens zwei Stunden nach dem Essen. Entsprechend der Art der Erkrankung ist Protelos zur Langzeittherapie bestimmt. Die Behandlung sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Osteoporosetherapie begonnen werden. **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. Klinisch gesicherte, aktuell bestehende oder vorausgegangene ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder cerebrovaskuläre Erkrankungen. Unkontrollierte Hypertonie. **Warnhinweise***: **Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**: Protelos wird für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/Minute nicht empfohlen; **Venöse Thromboembolien**: Protelos ist kontraindiziert bei Patienten mit venösen Thromboembolien in der Vorgeschichte und sollte bei Patienten mit Risiko für Thromboembolien mit Vorsicht angewendet werden. Bei der Behandlung von Patienten im Alter von über 80 Jahren mit Risiko für VTE sollte die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung mit Protelos neu bewertet werden. Im Fall einer Erkrankung oder Umständen, die zu einer Immobilisierung führen, sollte die Behandlung mit Protelos so bald wie möglich unterbrochen werden und es sollten adäquate Präventivmaßnahmen ergriffen werden. Die Therapie sollte nicht wieder begonnen werden, bevor die auslösenden Umstände behoben sind und der Patient vollständig mobil ist. Bei Auftreten einer Thromboembolie, sollte Protelos abgesetzt werden; **kardiale ischämische Ereignisse**: Patienten sollten vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen im Hinblick auf ihr kardiovaskuläres Risiko beurteilt werden. Patienten mit signifikanten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) sollten nur nach sorgfältiger Abwägung mit Strontiumranelat behandelt werden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn der Patient eine ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheiten oder cerebrovaskuläre Erkrankungen entwickelt bzw. die Hypertonie unkontrolliert ist. **Hautreaktionen**: Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome der Hautreaktionen informiert und diesbezüglich engmaschig überwacht werden. Bei Symptomen oder Anzeichen des Stevens-Johnson Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) (z. B. fortschreitender Hautausschlag, häufig mit Blasenbildung und Schleimhautläsionen) oder DRESS (Drug rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) (z. B. Ausschlag, Fieber, Eosinophilie und systemische Beteiligung wie z. B. Adenopathie, Hepatitis, interstitielle Nephropathie, interstitielle Lungenerkrankung) sollte die Behandlung mit Protelos unverzüglich abgebrochen werden. Das Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN ist in den ersten Behandlungswochen am größten, für DRESS üblicherweise nach 3–6 Wochen. Die besten Ergebnisse in der Behandlung von SJS, TEN oder DRESS werden durch eine frühe Diagnose und unverzügliches Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel bewirkt. Sollte nach Einnahme von Protelos ein SJS, TEN oder DRESS aufgetreten sein, darf Protelos bei diesem Patienten nicht erneut angewendet werden. Bei Patienten mit asiatischer Herkunft wurde eine höhere, jedoch immer noch seltene, Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag, SJS oder TEN berichtet; **Wechselwirkung mit Laboruntersuchungen***; **Sonstiger Bestandteil**: enthält eine Quelle für Phenylalanin. **Wechselwirkungen***: Nicht empfohlen: orale Tetrazykline, Chinolon-Antibiotika. Mit Vorsicht anwenden: Antazida. Bei der Einnahme von Strontiumranelat mit Nahrung, Milch und Milchprodukte sowie calciumhaltige Arzneimittel sollte ein mindestens zweistündiger Abstand eingehalten werden. **Fertilität***: **Schwangerschaft und Stillzeit***: Kontraindiziert. **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen***: Keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss. **Nebenwirkungen***: Häufig: Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen, Gedächtnisschwund, Myokardinfarkt, venöse Thromboembolie, Übelkeit, Diarrhoe, dünner Stuhl, Dermatitis, Ekzeme, Erhöhung der Creatinphosphokinase (CPK). Gelegentlich: Krampfanfälle. Selten: DRESS. Sehr selten: schwere Hautreaktionen: Stevens-Johnson Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (in asiatischen Ländern als „selten“ berichtet). Häufigkeit nicht bekannt: Verwirrungszustand, Schlaflosigkeit, Parästhesie, Schwindel, Vertigo, bronchiale Hyperreaktivität, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Reizungen der Mundschleimhaut (Stomatitis und/oder Ulzeration im Mundbereich), Gastroösophagealer Reflux, Dyspepsie, Obstipation, Flatulenz, Mundtrockenheit, Hepatitis, Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut (Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Angioödem), Alopezie, muskulo-skelettaler Schmerz (Muskelkrämpfe, Myalgie, Knochenschmerz, Arthralgie und Schmerzen in den Extremitäten), periphere Ödeme, Unwohlsein, Knochenmarkdepression, in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut: erhöhte Serumtransaminase-Werte, Pyrexie Eosinophilie, Lymphadenopathie. **Überdosierung***. **Eigenschaften***: Strontiumranelat in vitro steigert sowohl den Knochenaufbau in Knochengewebskulturen als auch die Replikation der Präosteoblasten und die Kollagensynthese in Knochenzellkulturen; und hemmt die Knochenresorption durch Verminderung der Osteoklastendifferenzierung und deren Resorptionsaktivität. Dies führt zu einer Neueinstellung des Gleichgewichts des Knochenumsatzes zugunsten des Knochenaufbaus. **Packungsgrößen***: Die Schachteln enthalten 7, 14, 28, 56, 84 oder 100 Beutel Protelos 2 g. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Wirkstoffgruppe***: Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenkrankheiten – 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 France. www.servier.com. **Rezeptpflichtig/Apothekenpflicht**: Verschreibungspflichtig. *Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Stand der Information: Juni 2013

PROTELOS®
Täglich an den Knochen denken



Rheumapatienten im OP und auf der Intensivstation: Worauf muss geachtet werden?

B. Polster, M. Mustak

Kurzfassung: In den vergangenen Jahren hat das Verständnis für rheumatologische Krankheitsbilder deutlich zugenommen. Dies ergibt sowohl bei geplanten als auch bei akuten Eingriffen einige prä-, peri- als auch postoperativ zu berücksichtigende Aspekte, auf die im Folgenden eingegangen wird. Besonders wichtig ist eine genaue Risikoevaluierung und damit auch -minimierung.

Schlüsselwörter: prä-, peri- und postoperatives Management von Rheumapatienten

Abstract: Patients with Rheumatoid Diseases Around Surgery and at Intensive Care Units: What Needs to be Considered? In recent years the understanding of rheumatic diseases has dramatically increased. Therefore some pre-,

peri-, and postoperative aspects, which will be discussed in the following, have to be considered – in planned as well as in acute interventions. Particularly important is an accurate risk evaluation and minimization. **J Miner Stoffwechs 2013; 20 (3): 102–7.**

Key words: pre-, peri-, and postoperative management of patients with rheumatoid diseases

■ Präoperative Aspekte

Bei Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis sollte man bedenken, dass sowohl durch die Erkrankung *per se* als auch durch die medikamentöse Therapie ein erhöhtes Operations- und auch Infektionsrisiko besteht. Sind Operationen am Bewegungsapparat erforderlich, manchmal auch an mehreren Lokalisationen, können durch gute Planung auch Kombinationseingriffe durchgeführt werden. Die wichtigsten zu berücksichtigenden Aspekte sind im Folgenden aufgelistet.

Muskuloskelettale Veränderungen

HWS

Eine Mitbeteiligung der HWS kann zu pseudobasilärer Impression, atlantoaxialer Dislokation und subaxialen Instabilitäten führen. Bei der atlantoaxialen Subluxation ist der Abstand zwischen Atlas und Dens axis auf 4–10 mm vergrößert, da der Bandapparat zwischen C1 und C2 aufgrund der chronischen Entzündung zerstört wird. Folge ist eine Instabilität, die im Rahmen einer eventuellen Dislokation durch die Intubation zu einer Rückenmarkskompression und somit zu neurologischen Schäden führen kann. Subaxiale Instabilitäten beziehen sich auf alle unter C3 auftretenden Veränderungen (Abb. 1, 2).

BWS/LWS

Kyphosen oder Skoliosen können beträchtliche Lagerungsprobleme verursachen. Beim Mb. Bechterew kommt es zudem zum Auftreten von Verknöcherungen des Längsbandes und zu Ankylosen. Dies führt unter anderem zu erschwerten Voraussetzungen bei Intubation sowie lokalen Anästhesieverfahren (Abb. 3).

HNO-Bereich

Im HNO-Bereich muss auf entzündliche Veränderungen des Temporo-Mandibulargelenks oder der Krikoarytenoid-Gelenke

im Kehlkopf geachtet werden, welche bei Intubation durch erschwerte Mundöffnung oder auch Lagerung am OP-Tisch massive Probleme verursachen können [1].

Extremitäten

Fixierte Gelenksdeformitäten bzw. Kontrakturen erschweren bestimmte Lagerungen oder machen diese gar nicht erst möglich (z. B. Schulterabduktion). Als Folge können sich Muskelatrophien bzw. Myopathien entwickeln.



Abbildung 1: Nativradiologische Veränderungen der HWS im Rahmen der CP: (A) Vergrößerte AAD mit Atlantoaxialarthritis, (B) Atlasstenose, (C) Osteochondrosen, (D) beginnende knöcherne Ankylose, (E) Instabilität mit Antelisthese, (F) Spondylarthrosen, (G) Dornfortsatzosteolysen. Aus: [Pallamar M, Friedrich M. Chronische Polyarthrit der Halswirbelsäule. J Miner Stoffwechs 2006; 13: 3–9].

Eingelangt am 16. Jänner 2013; angenommen nach Revision am 11. März 2013

Aus der Abteilung für Rheumatologie und Osteologie, SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Bianca Polster, Abteilung für Rheumatologie und Osteologie, SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, A-1100 Wien, Kundratstraße 3; E-Mail: bianca.polster@wienkav.at

Respirationstrakt

Anatomische Veränderungen, wie z. B. deutliche Skoliosen oder Verknöcherungen der Kostotransversalgelenke, können mit einer verminderten Beweglichkeit des knöchernen Thorax bzw. Steifheit der Rippen einhergehen und zu pathologischen Lungenfunktionsstörungen führen.

Systemische Erkrankungen, welche mit einer Lungenbeteiligung einhergehen, wie etwa eine granulomatöse Polyangiitis oder der systemische Lupus erythematoses, aber auch eine Vielzahl an anderen Autoimmunerkrankungen, müssen präoperativ eingehend im Hinblick auf mögliche intra- und postoperative Risiken bedacht werden. Sämtliche systemisch-rheumatischen Erkrankungen können mit interstitiellen Fibrosen sowie auch einer pulmonalen Hypertonie einhergehen [2].

Siehe Fallbericht 1.

Herz-Kreislauf-System

Etwa 40 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis weisen eine kardiale Beteiligung im Rahmen der Grunderkrankung auf, die sich durch Peri-/Myokarditis, Klappenveränderungen, intraventrikuläre Leitungsstörungen bzw. pulmonale Hypertonie äußern können. Die rheumatoide Arthritis ist mit einer 60%igen Erhöhung des Risikos eines kardiovaskulären Todes im Vergleich mit der allgemeinen Bevölkerung verknüpft [3]. Dies ist bedingt durch eine erhöhte Inzidenz an Herzinsuffizienzen, stillen Myokardinfarkten bei KHK sowie plötzlichem Herztod [4]. Allein das Risiko einer KHK ist bei diesem Patientengut um das 6-Fache erhöht.

Als Ursachen hierfür gelten chronische Entzündungsvorgänge im Körper, eine erhöhte Vulnerabilität von Plaques, eine höhere arterielle Steifheit und auch ein generell erhöhter Fi-

brinogenspiegel. Auch die oft notwendige Einnahme von Glukokortikoiden erhöht das kardiovaskuläre Risiko. Dabei spielt sowohl die tägliche Dosierung als auch die Einnahmedauer eine Rolle [5].

Oft zeigen sich in der Echokardiographie eine normale Ejektionsfraktion, jedoch deutliche Zeichen einer Linksventrikelhypertrophie, sowie eine diastolische Dysfunktion. Bei Kollagenosen ist ergänzend auf Herzrhythmusstörungen sowie das Auftreten einer Perikarditis zu achten. Auch beim Mb. Bechterew ist vor allem das Reizleitungssystem beeinträchtigt, sodass es zu Rhythmusstörungen und Blockbildern kommen kann.

Siehe Fallbericht 2.

Erwähnenswert ist eine generell erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit niedrigem BMI, was beim rheumatologischen Patienten oft der Fall ist und als „rheumatoid cachexia“ bezeichnet wird [6]. Dies ist Ausdruck eines veränderten Energie- und Eiweißstoffwechsels, bei dem es auch zu einer erhöhten Produktion entzündlicher Zytokine und TNF- α kommt. Es besteht somit ein erhöhter Ruheenergieumsatz mit Verlust der Körpermasse, aber auch mit Zunahme der Steifigkeit der Gelenke.

Blut

Eine Anämie im Rahmen der chronischen Erkrankung kann verschiedene Ursachen haben. Die Einnahme von NSAR und ein damit verbundenes gastrointestinales Blutungsrisiko ist nur einer der möglichen Gründe. Die Entzündungsvorgänge führen oft auch zu einer Reduktion des Eisenspiegels. Bei Kollagenosen kann es im Rahmen der Krankheitsaktivität auch zu hämolytischen Anämien kommen. Daher muss darauf geachtet werden, dass nicht jede Anämie transfusionspflichtig ist, oft hilft eine Etablierung bzw. Steigerung der Kortisondosis.

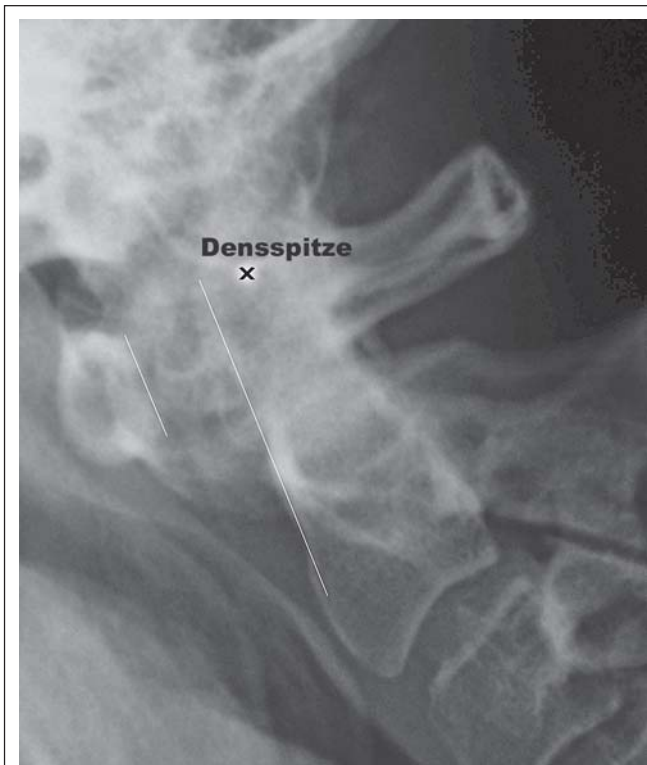


Abbildung 2: Deutliche Erweiterung der ventralen Atlantodentaldistanz. Aus: [Wanivenhaus A. Die Halswirbelsäulenproblematik beim Patienten mit rheumatoider Arthritis. J Miner Stoffwechs 2006; 13: 18–22].



Abbildung 3: Verknöcherung des Längsbandes bei Mb. Bechterew. Bild: KfJ – Zentralröntgeninstitut.

Weiters ist zu bedenken, dass eine immunsuppressive Therapie, die viele rheumatologische Patienten zur Stabilisierung ihrer Erkrankung erhalten, eine adäquate Immunantwort auf Infektionen verändern und auch *per se* zu Blutbildveränderungen führen kann. Zudem besteht bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen ein generell erhöhtes Thromboserisiko [7].

Siehe Fallbericht 3.

Niere

Ursachen einer Niereninsuffizienz beim Rheumapatienten sind vielfältig und reichen von langjährigem NSAR-Gebrauch bis hin zur Glomerulonephritis im Rahmen einer Kollagenose oder einer Amyloidose.

Gastrointestinaltrakt

Leber

Durch Hepatotoxizität etlicher Medikamente wie MTX, Cyclophosphamid oder Sulfasalazin kann es zu Fibrosen, Hepatomegalie oder Hypoalbuminämie kommen.

Pankreas

Die Bauchspeicheldrüse kann im Rahmen einer Autoimmunpankreatitis geschädigt sein.

Haut und Schleimhäute

Gerade durch lange Kortisoneinnahme kann es zu einer „Pergamenthaut“ kommen, die bei kleinsten Manipulationen verletzt wird. An druckbelasteten Stellen der Subkutis befinden sich bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eventuell auch Rheumaknoten, die man bei geplanten Eingriffen gleich mit entfernen kann, wenn diese Schmerzen verursachen und die Funktion behindern. Die Schleimhäute zeigen im Rahmen einer Sicca-Symptomatik eine erhöhte Vulnerabilität.

Aus den genannten Gründen sind oft zusätzliche präoperative Untersuchungen sinnvoll, um die Risiken während einer Operation zu minimieren. Die wichtigsten Untersuchungen sind hier zusammengestellt:

- Anamnese (v. a. Medikamente, Allergien, Probleme bei vorangegangenen OPs)
- Halsbeweglichkeit! Röntgen der HWS + Funktion (Subluxation? Instabilität? Stufenbildung?) [8]
- Laryngoskopie (Krikoarytenoid-Beteiligung?)
- Bewegungseinschränkungen bzw. Kontrakturen, die bestimmte Lagerungen unmöglich machen, Schulterabduktion?
- Hautzustand (Papierhaut?)
- Lungenröntgen (Fibrose?)
- Blutgasanalyse, Lungenfunktion (restriktive Lungenerkrankung?)
- EKG/Echokardiographie (Hypertrophie? Diastole?)
- Labor (v. a. BB, NFP, LFP, Gerinnung)

■ Perioperative Aspekte

Lagerung

Primär ist hier die Lagerung am Operationstisch zu nennen. Wie bereits erwähnt, machen eventuelle Kontrakturen unangenehme Lagerungen sehr schmerzhaft bzw. sind diese gar nicht

erst möglich. Gerade in der letzten Zeit sind spezielle Lagerungstechniken wie Vakuummatratzen mit Nussfüllung oder Lagerungskissen aus Silikon auf dem Vormarsch [9]. Ein weiteres Problem zeigt sich im Abduktionsumfang und der Beweglichkeit der Schulter, die oft den i.v. Zugang an gewohnter Stelle zu einer Herausforderung machen. Wichtig ist, auf Extrembewegungen des Kopfes in Relaxation bei bereits bekannten HWS-Instabilitäten zu verzichten. Hierfür werden Silikonschalen oder Halskrawatten verwendet. Bei Ventralflexion kann es sonst zu einer gefährlichen Myelonkompression mit unangenehmen Folgen kommen. Gerade bei Mb.-Bechterew-Patienten ist auf eine generelle Versteifung der gesamten Wirbelsäule mit ihren Folgen zu achten.

Narkose

Ein weiteres Problem ergibt sich durch die Narkose. Regionalanästhetische Verfahren sollten – sofern dies möglich ist – generell vorgezogen werden, da hierbei die Luftwege mit allen daraus folgenden Problemen unangetastet bleiben. Bei Spondylarthritiden ist dies aufgrund der Ankylose oft nicht durchführbar und somit werden regionale rückenmarksnahe Anästhesieformen oft unmöglich.

Bei Einleitung einer Narkose ist in jedem Fall zu bedenken, dass hierdurch die Muskulatur ihren Tonus verliert, somit können eventuelle HWS-Instabilitäten nicht mehr selbst ausgeglichen werden.

Intubation

Bei einer notwendigen Intubation muss gerade bei Patienten mit chronischer Polyarthritiden auf diverse HWS-Instabilitäten geachtet werden; hierzu gehören die pseudobasiläre Impression, die atlantoaxiale Dislokation und subaxiale Instabilitäten. Dem Dens axis ist besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Oft ist gerade bei Mb.-Bechterew-Patienten die für eine Intubation notwendige Überstreckung im atlanto-okzipitalen Gelenk nicht möglich. Bei einer krikoarytenoiden Beteiligung besteht weiterhin die Gefahr einer lebensbedrohlichen Obstruktion der oberen Luftwege durch die eingeschränkte Beweglichkeit der Stimmbänder [10].

Bei Kollagenosen kommt es oft durch ein sekundäres Sjögren-Syndrom zu einer bereits erwähnten erhöhten Vulnerabilität der trockenen Schleimhäute. Hierbei ist auch besonders darauf zu achten, dass Medikamente, die die Schleimproduktion weiter reduzieren (z. B. Atropin), vermieden werden sollten. Aber auch eine Mikrostomie bei Sklerodermie kann das Mundöffnen zum Einführen des Laryngoskops deutlich erschweren und sollte bereits im Vorfeld abgeklärt werden. Aufgrund dieser möglichen Probleme durch die Intubation sollte bei schwierigen Lokalbefunden eine fiberoptische Wachintubation erwogen werden. Eine gewisse Vorhersagbarkeit auf eine schwierige Intubation bietet unter anderem der Mallampati-Score.

Infektionsrisiko

Bezüglich des perioperativen Infektionsrisikos unter einer bestehenden antirheumatischen Therapie besteht derzeit eine kontroverse Studienlage. In der Annahme einer erhöhten Infektanfälligkeit sollte allerdings frühzeitig mit einer synovialis- und knochengängigen Antibiose begonnen werden. Besonderes Augenmerk ist auch auf eventuelle Infektionen mit

Zytomegalie oder Pneumozystis jirovecii zu legen. In letzterem Fall ist an eine Prophylaxe mit Lidaprim zu denken.

Umgang mit der Dauermedikation

Kortison

Bei Patienten unter einer Dauerkortisontherapie ist nach den „evidence-based recommendations“ der EULAR Kortison auch perioperativ unbedingt weiter zu verabreichen [11], sogar zusätzliches Hydrokortison zur morgendlichen Dosis, da eine Operation immer eine Stress-Situation darstellt und bei Langzeiteinnahme von Glukokortikoiden eine akute Nebenniereninsuffizienz (= Addison-Krise) droht. Dosierte wird nach dem sog. Kortison-Cover-Schema je nach Größe des Eingriffs (Tab. 1) [12].

Aufpassen muss man bei einer Gabe von Etomidat im Rahmen der Narkose, da dieses die Beta-Hydroxylase der Kortisolbiosynthese in der Nebennierenrinde hemmt, wodurch der Kortisolmangelzustand zusätzlich verstärkt wird. Dennoch sollte man nicht vergessen, dass Kortison in höheren Dosen zu einer gestörten Wundheilung führt und auch das perioperative Infektionsrisiko erhöht!

NSARs

Diese sollten präoperativ abgesetzt werden, da sie das Blutungsrisiko deutlich erhöhen, indem sie die Plättchenaggregation hemmen.

DMARDs

Patienten, die mit DMARDs behandelt werden, können und sollen diese auch perioperativ weiter einnehmen. Eine gute Kontrolle der Krankheitsaktivität trägt zu einem besseren Outcome bei – ein Absetzen kann zu einem Schub der Grunderkrankung führen!

Biologika

Generell ist das Infektionsrisiko unter Biologika erhöht, insbesondere zu Beginn der Therapie, weshalb von geplanten Operationen in den ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn abgeraten wird [13]. Nach Empfehlungen der DGRh sollten Biologika mindestens 2 Halbwertszeiten vor dem Eingriff abgesetzt und die Therapie erst nach erfolgter Wundheilung wieder begonnen werden [14]. Diesbezüglich ist jedoch immer mit dem behandelnden Rheumatologen Rücksprache zu halten, da zusätzliche individuelle Faktoren ebenfalls zu berücksichtigen sind, wie z. B. die Krankheitsdauer, ein zusätzlicher Diabetes mellitus, Alter und Geschlecht des Patienten, eventueller Alkoholkonsum sowie bereits vorangegangene Wundheilungsstörungen [15].

■ Postoperative Aspekte

Schmerzen

Besonders wichtig erscheinen hierbei die chronifizierten Schmerzen durch die Grundkrankheit, die aufgrund der akuten Einschränkung postoperativ verstärkt werden [16]. Gerade bei Patienten mit chronischer Polyarthrit ist oft eine Bolusgabe nicht ausreichend, sondern kontinuierliche regionalanästhetische Verfahren sollten den Vorzug erhalten. Patientenkontrollierte Pumpen eignen sich allerdings nicht besonders gut, da

Tabelle 1: Kortison-Cover-Schema nach Milde [12].

	Hydro-Kortison® mg zusätzlich zur morgendlichen normalen Glukokortikoiddosis	Wie lange?
Kleine Eingriffe (z. B. Hernien, Arthroskopie, Laparoskopie, Schilddrüsen-OP)	25 mg	1x bei Narkoseeinleitung
Mittelschwere Eingriffe (z. B. Hüft-TEP, abdominelle Hysterektomie, Kolonsegmentresektion)	25 mg 100 mg/d	1x bei Narkoseeinleitung > 24 h
Große Eingriffe (Kardio- und thoraxchirurgische OPs, OP nach Whipple, Proktokolektomie, Ösophagusresektion)	25 mg 100 mg/d	1x bei Narkoseeinleitung > 48–72 h

der Patient diese durch die eingeschränkte Fingerbeweglichkeit oft nicht ausreichend bedienen kann.

Ernährung

Bei Kollagenosen, die mit einer Dysphagie einhergehen, sollte frühzeitig an eine hochkalorische parenterale Ernährung gedacht werden. Durch diese Dysphagie ist auch das Risiko für eine Aspirationspneumonie erhöht!

Haut

Bei Rheumapatienten ist auch auf die erhöhte Gewebsempfindlichkeit der Haut zu achten, die oft Probleme mit Pflaster und Verbandsmaterial mit sich bringen. Sehr leicht kann es zu schmerzhaften Ablederungen der oberflächlichen Hautschichten kommen.

Wundheilung

Besonderes Augenmerk ist auf die Wundheilung zu legen, engmaschige Kontrollen sind notwendig, um eventuelle Wundheilungsstörungen frühzeitig zu entdecken. Risikofaktoren hierfür sind eine durch Schmerzen und Bewegungseinschränkung hervorgerufene mangelnde Hygiene und die bereits erwähnte erhöhte Gewebsempfindlichkeit der Haut in Kombination mit der Dauermedikation des Patienten.

Mobilisierung

Im Vordergrund nach einer Operation steht die möglichst frühzeitige Mobilisierung mithilfe der Physiotherapie, die eine zusätzliche muskuloskelettale Bewegungseinschränkung, postoperative Infekte, aber auch thromboembolische Ereignisse vermindern soll. Hier stehen auch etliche ergotherapeutische Hilfsmittel, wie z. B. die Schienenversorgung oder diverse Gehhilfen, zur Verfügung.

Ein spezielles Problem hierbei stellt das „Fatigue-Syndrom“ dar, ein Gefühl extremer Müdigkeit, Schwäche und Erschöpfung kombiniert mit verminderter Konzentrationsfähigkeit [17]. Dennoch muss auch hier auf eine Anämie als mögliche Ursache geachtet werden.

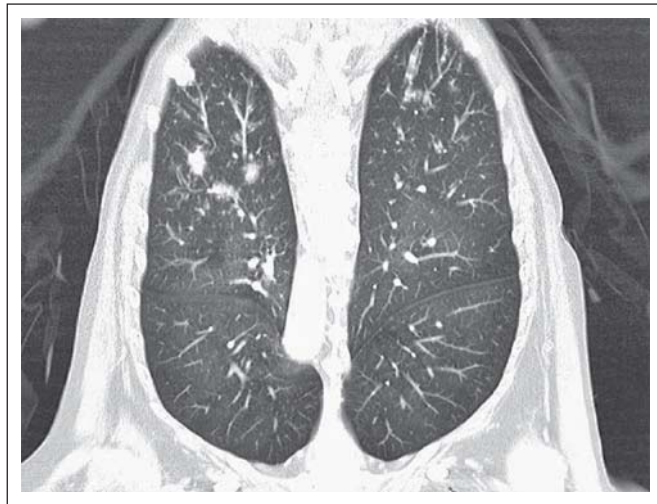


Abbildung 4: Kleinherdige Aspergillose (chronische karnifizierende *Pneumocystis jirovecii* und *Aspergillus*-Spezies), zusätzlich frischere bakterielle Pneumonie mit Lungenabszessen und nachgewiesener *Staph.-aureus*-Besiedelung. Bild: KfJ – Zentralröntgeninstitut; CT der Lunge.

■ Fallberichte

Fallbericht 1

Eine 54-jährige Frau kam im Sommer 2009 erstmals ins Krankenhaus aufgrund von Fieber und Arthralgien unklarer Genese. Im September desselben Jahres wurde eine progrediente Polyneuropathie der oberen und unteren Extremitäten diagnostiziert. Eine Nervenbiopsie wurde veranlasst, die Patientin vor Einlangen der Biopsieergebnisse entlassen.

Nur einen Monat später erfolgte eine erneute stationäre Aufnahme mit akutem Abdomen und dem Verdacht auf einen Dünndarmileus. In der anschließenden Operation konnten multiple Perforationen gefunden werden und es musste eine Dünndarmteilresektion durchgeführt werden. Es folgte ein längerer Intensivaufenthalt.

Nach der Operation wurde das Ergebnis der N.-suralis-Biopsie eingeholt. Es zeigte sich eine nekrotisierende Immunvaskulitis entsprechend einer Panarteriitis nodosa, woraufhin mit einer immunsuppressiven Therapie mit Cyclophosphamid und Azathioprin begonnen wurde, worunter die Patientin ein Jahr lang stabil blieb.

Ende 2010 erfolgte ein erneuter Schub sowie eine Therapieresistenz, es wurde mit Rituximab begonnen. Nach 2-maliger Gabe von Rituximab kam es erneut zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes, die Patientin musste stationär aufgenommen werden und verstarb auch im Rahmen dieses Aufenthalts.

In einer durchgeführten Computertomographie des Thorax zeigte sich eine kleinherdige Aspergillose zusätzlich mit einer frischen bakteriellen Pneumonie mit Lungenabszessen und nachgewiesener *Staph.-aureus*-Besiedelung.

Fallbericht 2

Eine 1988 geborene Patientin leidet unter einem SLE mit renaler Beteiligung seit 11/2009, zusätzlich besteht eine hämolytische Anämie. Bis 7/2011 erhielt sie insgesamt 6x Cyclophosphat

mid, generell besteht eine fragliche Compliance bezüglich der Medikamenteneinnahme.

Es erfolgte eine stationäre Aufnahme mit St. febrilis (CRP initial bei 30 mg/dl) und Tachykardie ($f = 150/\text{min}$). Das Lungenröntgen war suspekt auf einen Perikard- sowie Pleuraerguss, in der anschließenden Computertomographie sowie Echokardiographie zeigte sich ein hämodynamisch wirksamer Perikarderguss von $> 4 \text{ cm}$ im Rahmen einer Polyserositis bei SLE. Daraufhin wurde die Patientin auf eine Herzchirurgie zur Perikarddrainage transferiert. Insgesamt konnten 1300 ml abdrainiert werden.

Nach Rücktransfer auf unsere Abteilung wurde die Patientin antibiotisch mit Unasyn abgeschirmt und mit einer systemischen Kortisongabe 1 mg/kg KG begonnen. Daraufhin kam es zu einer deutlichen Besserung des Allgemeinzustandes, echokardiographisch bestand nur ein geringer Resterguss.

Fallbericht 3

Eine 1992 geborene Patientin mit SLE (ED 2007) mit Nierenbeteiligung, welche anfänglich unter MTX stand, wurde 2010 erstmalig an unserer Abteilung im Rahmen einer hämorrhagischen Zystitis mit zusätzlicher gram-negativer Sepsis vorstellig. Es erfolgte eine Therapie mit Cloroquin und Methylprednisolon.

3/2011 wurde bei einer Routineblutbildkontrolle eine Anämie mit einem Hb von $5,9 \text{ g/dl}$ detektiert. Die Patientin litt unter einer allgemeinen Schwäche und Müdigkeit. Im weiteren Verlauf wurde eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt, es ergab sich eine „pure red cell aplasia“ aufgrund von Antikörpern gegen rote Stammzellen im Rahmen des SLE. Es erfolgte eine intravenöse Hochdosis-Kortisontherapie sowie die einmalige Transfusion von 2 Erythrozytenkonzentraten, woraufhin sich das Blutbild dauerhaft stabilisierte.

6/2011 wurde der Patientin 2-malig Rituximab infundiert, woraufhin im Verlauf die Kortisondosis reduziert werden konnte.

■ Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

Der rheumatologische Patient erfordert prä-, peri- und postoperativ ein intensives interdisziplinäres Krankheitsmanagement, um ein optimales Outcome zu erreichen. Dies sollte gerade im Rahmen einer geplanten OP-Vorbereitung und internen Freigabe, die oftmals durch einen Allgemeinmediziner erfolgt, berücksichtigt werden. Wichtig ist hierbei immer eine Rücksprache mit dem behandelnden Rheumatologen!

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Dank

Wir danken Hr. Doz. Engelbert Deusch für die Zusammenarbeit, die anästhesiologischen Aspekte betreffend.

Literatur:

1. Peters JE, Burke CJ, Morris VH. Three cases of rheumatoid arthritis with laryngeal stridor. Clin Rheumatol 2011; 30: 723–7.
2. Schneider F, Gruden J, Tazelaar HD, et al. Pleuropulmonary pathology in patients with rheumatic disease. Arch Pathol Lab Med 2012; 136: 1242–52.
3. Meune C, Touzé E, Trinquart L, et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. Rheumatology (Oxford) 2009; 48: 1309–13.
4. Endmann E (Hrsg). Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. 8. Aufl. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2011; 363–70.
5. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. Ann Intern Med 2004; 141: 764–70.
6. Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: a complication of rheumatoid arthritis moves into the 21st century. Arthritis Res Ther 2009; 11: 108.
7. Springer J, Villa-Forte A. Thrombosis in vasculitis. Curr Opin Rheumatol 2013; 25: 19–25.
8. Lopez-Olivo MA, Andrabi TR, Palla SL, et al. Cervical spine radiographs in patients with rheumatoid arthritis undergoing anesthesia. J Clin Rheumatol 2012; 18: 61–6.
9. Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg). Interdisziplinäre Klinische Rheumatologie: Innere Medizin. Orthopädie. Immunologie. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2008; 471.
10. Bandi V, Munnur U, Braman SS. Airway problems in patients with rheumatologic disorders. Crit Care Clin 2002; 18: 749–65.
11. Hoes N, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2007; 66: 1560–7.
12. Anästhesie: Perioperative Kortisonsubstitution. Anästhesie aktuell. <http://www.anaesthesie-aktuell.com/medikation/perioperative-kortisonsubstitution/> [gesehen 17.01.2013].
13. Alten R. Perioperatives Management der medikamentösen Therapie mit Antirheumatika. Akt Rheumatol 2012; 37: 22–6.
14. Manger B, Michels H, Nusslein HG, et al. Neufassung der Empfehlungen der Kommission Pharmakotherapie der DGRh. Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Wirkstoffen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Z Rheumatol 2007; 66: 72–5.
15. Keith MP. Perspectives on rheumatoid arthritis for the orthopedic surgeon: overview of non-tumor necrosis factor biologic drugs and perioperative management. Am J Orthop (Belle Mead NJ) 2011; 40: E272–E275.
16. Edwards RR, Wasan JD, Bingham CO 3rd, et al. Enhanced reactivity to pain in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2009; 11: R61.
17. Staud R. Peripheral and central mechanisms of fatigue in inflammatory and non-inflammatory rheumatic diseases. Curr Rheumatol Rep 2012; 14: 539–48.

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.



Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Magnesiumforschung

p. A. Univ.-Prof. Dr. med. Ronald Smetana, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abt. Kardiologie,
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, Tel.: 01/40400-4614, Fax: 01/40400-4216
Homepage: www.magnesium-research.info

Sehr geehrte Damen und Herren!

Ich hoffe, Sie haben einen schönen Sommer verbracht und viel Energie für den weiteren Jahresverlauf aufbereitet.

Die Zusammenarbeit der Österreichischen und Deutschen Magnesiumgesellschaften hat bereits zur Bildung von Arbeitsgruppen geführt, welche sich vornehmlich mit der Stressforschung im klinischen Bereich unter Einschluss der Magnesiumionen-Analyse (= freies Serum-Magnesium) befassen. Die Präsentation diesbezüglicher Studien ist beim Deutsch-Österreichischen Magnesiumsymposium in Fulda vom 20.–21. September 2013 zu erwarten.

Eine wichtige Mitteilung betreffend die Website der Österreichischen Magnesiumgesellschaft: Die E-Mail-Kontaktadresse ronald.smetana@magnesium-research.info wird demnächst geändert, die neuen Angaben werden rechtzeitig bekannt gegeben.

Mit freundlichen Grüßen,

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!

Im Frühjahr dieses Jahres erfolgte eine Untersuchung bei Hobby-sportlern, die 1 Woche lang mit dem Fahrrad in unserer Region unterwegs waren. Es wurde dabei am Morgen in Ruhe sowie nach der Fahrradtour (durchschnittlich 20 km pro Tag) jeweils der Magnesiumspiegel im Blut gemessen. Dabei hatte diese Gruppe keine Magnesiummedikation sowie magnesiumfreies Mineralwasser über den Tag. Die Werte zeigten eine kontinuierliche Abnahme des Morgenspiegels, wobei die Blutspiegel nach der Fahrradtour hoch waren und sich nicht signifikant veränderten. Daraus ergibt sich das Modell, dass schon 1 Woche körperliches Training die Ruhespiegel senkt, während die Magnesiumspiegel unter der Trainingsbelastung hoch bleiben. Daraus ist ersichtlich, dass ein Verbrauch unter körperlicher Belastung gegeben ist, der durch Depots, vor allem Muskulatur, ausgeglichen wird. Interessanterweise zeigten trotz guten Trainingszustandes einige Teilnehmer gegen Ende der Woche häufiger magnesiumbedingte Waden-

krämpfe als am Anfang. Es scheint daher der Körper ein gewisses Defizit anfänglich auszugleichen, ohne Substitution durch entsprechende Nahrung und Magnesiumeinnahme sind allerdings Symptome und damit eine Mangelsituation nachweisbar. Daraus bestätigt sich auch die von unserem Forum schon seit Jahren postulierte These, dass die Magnesiummorgenspiegel in Ruhe ohne Belastung aussagekräftig sind.

Mit kollegialen Grüßen aus der Südoststeiermark!

Prim. Dr. B. Zirm

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

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!

- Die bereits zur Tradition gewordene Wissenschaftliche Herbsttagung der ÖGKM findet heuer am 16. November im TechGate Vienna statt.
- Weitere fachspezifische Veranstaltungen im Herbst dieses Jahres:
 - 26.–29. September 2013: 44. ÖGIM-Jahrestagung (Salzburg)
 - 4.–7. Oktober 2013: ASBMR Annual Meeting (Baltimore)
 - 17. Oktober 2013: Management der Osteoporose (Wien)
 - 28.–30. November 2013: Jahrestagung der ÖGR (Wien)

Liebe Grüße,
Katharina Kersch-Schindl

<http://www.oegkm.at>

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

REFERENZEN: 1. 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

■ Arm Squeeze Test: A New Clinical Test to Distinguish Neck from Shoulder Pain

Gumina S, et al. *Eur Spine J* 2013; 22: 1558–63.

Abstract

Purpose: Objective of this study is to evaluate the diagnostic values of the Arm Squeeze Test. The test consists in squeezing the middle third of the upper arm. **Methods:** 1,567 patients were included in this study. Diagnosis of cervical nerve root compression or shoulder disease was clinically formulated and confirmed with imaging before performing test. 350 healthy volunteers were recruited as controls. The test was positive when score on a VAS Scale was 3 points or higher on squeezing the middle third of the upper arm compared to acromioclavicular (AC) joint and anterolateral-subacromial area. **Results:** Patients were subdivided as follows: 903 with rotator cuff tear, 155 with shoulder adhesive capsulitis, 101 with AC joint arthropathy, 55 with calcifying tendonitis, and 48 affected by glenohumeral arthritis. The study sample included 305 patients with cervical nerve root compression from C5 to T1 with shoulder radicular pain. The test was positive in 295/305 (96.7 %) of patients with cervical nerve root compression, compared to 35/903 (3.87 %), 3/155 (1.93 %), 0/101 (0 %), 1/55 (1.81 %) and 4/48 (8.33 %) of those with rotator cuff tear, adhesive capsulitis, AC arthropathy, calcifying tendonitis and glenohumeral arthritis, respectively. A positive result was obtained in 14/350 asymptomatic subjects (4 %). If patients with cervical nerve root compression were compared to controls and patients with shoulder diseases, the test had sensitivity of 0.96 and specificity from 0.91 to 1. **Conclusions:** The Arm Squeeze Test may be useful to distinguish cervical nerve root compression from shoulder disease in case of doubtful diagnosis. A positive result to this test may lead to cervical etiology of the shoulder pain.

Kommentar

In dieser klinischen Studie wurde ein Armkompressionstest verwendet, um die Ätiologie eines Schulter-Arm-Syndroms besser abklären zu können. Es wurde das mittlere Drittel des Oberarms komprimiert und falls der entstandene Schmerz in der VAS-Skala um 3 Punkte höher war als der Druck auf das AC-Gelenk bzw. die vordere Schulterkapsel, wurde er als positiv bewertet. Es wurden 1567 Patienten untersucht, wobei 350 asymptomatisch waren, 903 eine Rotatorenmanschettenruptur hatten, 155 eine Capsulitis adhaesiva, 101 eine AC-Gelenksarthropathie, 55 eine Bursitis calcarea und 48 eine aktivierte Om-arthrose. Weitere 305 Patienten hatten eine bekannte Radikulopathie der unteren HWS. Der Test war bei 96,7 % der Patienten mit Radikulopathie der unteren HWS positiv.

Relevanz für die Praxis

Der Oberarmkompressionstest kann bei unklarem Schulter-Arm-Syndrom zur Differenzierung einer zervikalen Genese mit Nervenkompressionskomponente hilfreich sein.

■ Does Fusion Improve the Outcome After Decompressive Surgery for Lumbar Spinal Stenosis? A Two-Year Follow-up Study Involving 5390 Patients

Försth P, et al. *Bone Joint J* 2013; 95-B: 960–5.

Abstract

Whether to combine spinal decompression with fusion in patients with symptomatic lumbar spinal stenosis remains controversial. We performed a cohort study to determine the effect of the addition of fusion in terms of patient satisfaction after decompressive spinal surgery in patients with and without a degenerative spondylolisthesis. The National Swedish Register for Spine Surgery (Swespine) was used for the study. Data were obtained for all patients in the register who underwent surgery for stenosis on one or two adjacent lumbar levels. A total of 5390 patients fulfilled the inclusion criteria and completed a two-year follow-up. Using multi-variable models the results of 4259 patients who underwent decompression alone were compared with those of 1131 who underwent decompression and fusion. The consequence of having an associated spondylolisthesis in the operated segments pre-operatively was also considered. At two years there was no significant difference in patient satisfaction between the two treatment groups for any of the outcome measures, regardless of the presence of a pre-operative spondylolisthesis. Moreover, the proportion of patients who required subsequent further lumbar surgery was also similar in the two groups. In this large cohort the addition of fusion to decompression was not associated with an improved outcome.

Kommentar

In dieser großen 2-Jahres-Follow-up-Studie wurden 5390 Patienten des schwedischen Wirbelsäulenregisters nachbeobachtet, welche an der Wirbelsäule eine Dekompressionsoperation mit oder ohne Fusion erhielten. Es sollte bewiesen werden, dass bei präoperativer Spondylolisthese die Dekompression mit Fusion der alleinigen Dekompression überlegen ist. Dies konnte nicht bewiesen werden. Alle Nachuntersuchungsparameter waren in beiden Gruppen gleich. Auch die Anzahl der notwendigen Folgeoperationen war in beiden Gruppen gleich hoch.

Relevanz für die Praxis

Das 2-Jahres-Outcome nach einer Dekompressionsoperation an der Wirbelsäule mit oder ohne Fusion bei Vorliegen einer präoperativen Spondylolisthese ergibt in dieser Studie keinen Unterschied.

■ Vascular and Upper Gastrointestinal Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Meta-Analyses of Individual Participant Data from Randomised Trials

Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. *Lancet* 2013 [Epub ahead of print].

Abstract

Background: The vascular and gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including selective COX-2 inhibitors (coxibs) and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs (tNSAIDs), are not well characterised, particularly in patients at increased risk of vascular disease. We aimed to provide such information through meta-analyses of randomised trials. **Methods:** We undertook meta-analyses of 280 trials of NSAIDs versus placebo (124 513 participants, 68 342 person-years) and 474 trials of one NSAID versus another NSAID (229 296 participants, 165 456 person-years). The main outcomes were major vascular events (non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or vascular death); major coronary events (non-fatal myocardial infarction or coronary death); stroke; mortality; heart failure; and upper gastrointestinal complications (perforation, obstruction, or bleed). **Findings:** Major vascular events were increased by about a third by a coxib (rate ratio [RR] 1.37, 95 % CI 1.14–1.66; $p = 0.0009$) or diclofenac (1.41, 1.12–1.78; $p = 0.0036$), chiefly due to an increase in major coronary events (coxibs 1.76, 1.31–2.37; $p = 0.0001$; diclofenac 1.70, 1.19–2.41; $p = 0.0032$). Ibuprofen also significantly increased major coronary events (2.22, 1.10–4.48; $p = 0.0253$), but not major vascular events (1.44, 0.89–2.33). Compared with placebo, of 1000 patients allocated to a coxib or diclofenac for a year, three more had major vascular events, one of which was fatal. Naproxen did not significantly increase major vascular events (0.93, 0.69–1.27). Vascular death was increased significantly by coxibs (1.58, 99 % CI 1.00–2.49; $p = 0.0103$) and diclofenac (1.65, 0.95–2.85, $p = 0.0187$), non-significantly by ibuprofen (1.90, 0.56–6.41; $p = 0.17$), but not by naproxen (1.08, 0.48–2.47, $p = 0.80$). The proportional effects on major vascular events were in-

dependent of baseline characteristics, including vascular risk. Heart failure risk was roughly doubled by all NSAIDs. All NSAID regimens increased upper gastrointestinal complications (coxibs 1.81, 1.17–2.81, $p = 0.0070$; diclofenac 1.89, 1.16–3.09, $p = 0.0106$; ibuprofen 3.97, 2.22–7.10, $p < 0.0001$; and naproxen 4.22, 2.71–6.56, $p < 0.0001$). **Interpretation:** The vascular risks of high-dose diclofenac, and possibly ibuprofen, are comparable to coxibs, whereas high-dose naproxen is associated with less vascular risk than other NSAIDs. Although NSAIDs increase vascular and gastrointestinal risks, the size of these risks can be predicted, which could help guide clinical decision making. **Funding:** UK Medical Research Council and British Heart Foundation.

Kommentar

In der Onlineausgabe von *Lancet* wurde im Mai dieser aktuelle Review über die NSAIDs Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen und Coxibe vorgestellt. Es wurden 280 placebokontrollierte Studien eingeschlossen und 474 Vergleichsstudien von einem NSAID mit einem anderen. Diclofenac und Coxibe erhöhten das Herzinfarkt- bzw. Schlaganfallrisiko um $\frac{1}{3}$, ebenso wie Koronareignisse. Ibuprofen erhöhte koronare Komplikationen ebenso wie Diclofenac und Coxibe, jedoch nicht so ausgeprägt die Rate an Herzinfarkten und Schlaganfällen. Naproxen hatte am wenigsten tödliche Gefäßkomplikationen. Alle NSAIDs erhöhten deutlich die Rate an gastrointestinalen Komplikationen und verdoppelten die Rate an Herzinsuffizienz.

Relevanz für die Praxis

Die kardialen und gastrointestinalen Nebenwirkungen der meisten NSAIDs sind beträchtlich. Naproxen zeigte das geringste vaskuläre Komplikationsrisiko.

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

Fachkurzinformation zur 4. Umschlagseite:

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

Stand der Information: April 2013

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. Cummings SR et al. *N Engl J Med* 2009 Aug 20; 361(8): 756–6. 5. Data on file, Amgen.

* signifikante Frakturvermeidung an allen gemessenen Stellen

News-Screen Osteologie

P. Mikosch

■ Diagnostic Efficacy of Panoramic Radiography in Detection of Osteoporosis in Post-Menopausal Women with Low Bone Mineral Density

Bhatnagar S, et al. *J Clin Imaging Sci* 2013; 3: 23.

Abstract

Objective: The aim of the study was to evaluate panoramic radiograph, a commonly taken dental radiograph as a screening tool to detect early osseous changes (normal, mildly or severely eroded) of the mandibular inferior cortex and measure the mandibular cortical width (CW) in post-menopausal women and correlate it with the bone mineral density (BMD) measured by the ultrasound bone sonometer at the mid-shaft tibia region. **Materials and Methods:** The study included females between 45 years and 65 years of age in their post-menopausal stage (no menstruation for at least 6–12 months). Mandibular indices (mandibular CW and mandibular cortical shape) were evaluated from panoramic radiographs. The BMD assessment was carried out at the mid-shaft tibia region, exactly half-way between the heel and the knee joint perpendicular to the direction of the bone, using an ultrasound bone sonometer. It is a non-invasive device designed for quantitative measurement of the velocity of ultrasound waves as speed of sound in m/s, capable of measuring bone density at one or more skeletal sites. Using 1994 WHO criteria the study subjects were categorized as Group 1: Normal, Group 2: Osteopenia, Group 3: Osteoporosis. (WHO T score for tibia BMD can be used as a standard). **Results:** The diagnostic efficacy of the panoramic radiograph in detecting osseous changes in post-menopausal women with low BMD was shown to have 96 % specificity and 60 % sensitivity with mandibular cortical shape and 58 % specificity and 73 % sensitivity with mandibular CW measurement. Factorial ANOVA analysis carried out indicated a significant correlation of BMD classification with mandibular cortical shape ($F = 29.0$, $P < 0.001$, partial eta squared $[\eta(2)] = 0.85$), a non-significant correlation with mandibular CW, ($F = 1.6$, $P = 0.23$, $\eta(2) = 0.86$), and a more significant correlation with combined cortical shape and width ($F = 3.3$, $P < 0.05$, $\eta(2) = 0.70$). **Conclusion:** The study concludes that the combined mandibular cortical findings ($P < 0.05$) and mandibular cortical shape erosion alone ($P < 0.001$) on panoramic radiograph are effective indicators of osteoporosis in post-menopausal women.

Kommentar

Osteoporose stellt eine häufige Erkrankung dar, insbesondere bei postmenopausalen Frauen. Trotz der Häufigkeit von Osteoporose wird die Erkrankung zu selten und oftmals zu spät diagnostiziert. Um breite Bevölkerungsgruppen in der Diagnosefindung zu erfassen, sind Screening-Untersuchungen gefragt, die bei Verdacht auf Osteoporose die Patienten nachfolgend einer gezielteren Diagnostik zuführen. Zahnärztliche Betreu-

ung und damit verbunden eine Röntgenpanoramaaufnahme der Kieferregion findet bei großen Bevölkerungsanteilen regelmäßig statt, womit sich dieser Arztkontakt potenziell für ein Screening eignen würde. Mit der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass knöcherne Veränderungen an der Mandibula (kortikale Form und Breite der Mandibula) eine hohe Spezifität und gute Sensitivität zur frühzeitigen Erkennung von Osteoporose aufweisen.

Als Limitation der Studie ist die Korrelation mit der Knochenmineraldichte gemessen mit Ultraschall zu nennen. Die ultraschallgemessene Knochenmineraldichte ist nicht ident mit der Knochenmineraldichte gemessen mit der Osteodensitometrie (DXA) und bildet nicht die Basis für eine Klassifikation der Knochendichte nach WHO (normal, Osteopenie, Osteoporose). Ergänzen Studien mit Korrelation von Panoramaröntgen der Kieferregion mit der DXA sind zu fordern.

Praxisrelevanz

Die regelmäßige zahnärztliche Untersuchung mit einem Panoramaröntgen könnte eine einfache und breite Bevölkerungsgruppen erfassende Untersuchung sein, um damit Osteoporose frühzeitig zu erkennen. Eine entsprechende Sensibilisierung der Zahnärzte in diese Richtung wäre erforderlich, um das Panoramaröntgen betreffend möglicher Osteoporose zu beurteilen (Beurteilung kortikale Form und Breite der Mandibula) und um auffällige Patienten nachfolgend osteologisch weiter abklären zu lassen.

■ Factors Influencing the Pharmacological Management of Osteoporosis After Fragility Fracture: Results from the Ontario Osteoporosis Strategy's Fracture Clinic Screening Program

Beaton DE, et al. *Osteoporos Int* 2013 [Epub ahead of print].

Abstract

Potential mediating factors in the pathway to initiation of osteoporosis treatment following a fragility fracture were evaluated. Patients' perceived need for treatment, mediated by their perception of bone density test results, was central to treatment initiation. Interventions focusing on patients' perceptions of need and test results may improve treatment rates. **Introduction:** We tested a hypothesized pathway to osteoporosis (OP) pharmacotherapy initiation in fragility fracture patients. We hypothesized that bone mineral density (BMD) testing is strongly associated with treatment initiation and perception of BMD test results would inform patients' perceived need for treatment, which would mediate the effect between BMD testing and treatment initiation. **Methods:** A longitudinal cohort study followed patients, ≥ 50

years of age, screened for fragility fracture in 31 fracture clinics in Ontario, Canada who had no prior diagnosis of or treatment for OP. At screening, OP risk factors, baseline-patient perception of OP risk, OP knowledge, and perceived benefits of medication were reported by patients. Patients were followed up within 6 months of fracture to determine BMD testing and prescription of and adherence to first-line OP pharmacotherapy. Structural equation modeling tested the hypothesized pathway. Significance and magnitude of the coefficients and indicators of overall model fit were used to test our model. **Results:** The direct path from BMD testing to OP treatment initiation was non-significant. The pathway to treatment initiation was mediated by patients' perception of their need, which was influenced by their self-reported BMD results. Baseline fracture risk factors, knowledge of OP, and perceived benefits of treatment-predicted patient-perceived need for treatment at follow-up and initiation of OP treatment. **Conclusions:** Patient perceptions were central factors in the path to initiation of OP pharmacotherapy. Interventions to facilitate accurate patient perceptions of BMD test results and OP risk status could prove helpful in improving OP treatment initiation.

Kommentar

Diagnostik und Therapie der Osteoporose werden im klinischen Alltag unzureichend durchgeführt. Vielfältige Faktoren bedingen diese seit Langem bekannte Unterversorgung der Osteoporose. Die Studie konnte die Wahrnehmung der betroffenen Patienten von Osteoporose als einen wichtigen Faktor, der die Therapieeinleitung beeinflusst, darstellen.

Praxisrelevanz

Die Wahrnehmung von Osteoporose durch die betroffenen Patienten stellt einen wichtigen Faktor dar, der die Häufigkeit einer osteologischen Therapieeinleitung beeinflusst. Den Patienten Osteoporose mit ihren Folgen zu erklären und ihnen die DXA-Messergebnisse nahezubringen, stellt einen wichtigen Beitrag zur Therapieeinleitung dar.

■ The Prevalence of Fat-Soluble Vitamin Deficiencies and a Decreased Bone Mass in Patients with Chronic Pancreatitis

Sikkens EC, et al. *Pancreatology* 2013; 13: 238–42.

Abstract

Background/Objectives: In chronic pancreatitis, malabsorption of fat is common due to loss of exocrine function. Consequently, these patients are at risk to acquire deficiencies of the fat-soluble vitamins, which may result in a decreased bone mineral density (BMD) and the development of osteo-

penia and osteoporosis. **Methods:** We prospectively enrolled all patients diagnosed with chronic pancreatitis, who visited our outpatient clinic between March and November 2011. Data were collected regarding demographic characteristics, symptoms, and pancreatic function. Serum concentrations of vitamins A, E, K, and D were determined, and BMD was assessed by means of bone densitometry. Results were analyzed according to pancreatic function status and enzyme use, and compared to reference data, when available. **Results:** Forty patients were included (43 % female; mean age of 52). Alcohol abuse was the major cause of pancreatitis (50 %). Twenty-eight patients were exocrine insufficient (70 %), of whom 19 used pancreatic enzymes. Vitamin A, D, E, and K deficiencies were present in 3, 53, 10, and 63 % of patients, respectively. Osteopenia and osteoporosis were observed in 45 % and 10 % of patients. A decreased BMD was more frequently observed than expected, based on reference data, even in exocrine sufficient patients. **Conclusions:** Deficiencies of fat-soluble vitamins and a decreased BMD are frequently present in chronic pancreatitis, even in exocrine sufficient patients. Consequently, all patients with chronic pancreatitis should be routinely screened for fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased BMD.

Kommentar

Eine chronische Pankreatitis ist nach der vorliegenden Studie auch bei Patienten, die noch keine exokrine Pankreasinsuffizienz aufweisen, mit einem Mangelzustand an fettlöslichen Vitaminen assoziiert. Insbesondere die Vitamine D und K sind in einem hohen Prozentsatz erniedrigt. Eine Osteopenie bzw. Osteoporose war häufig bei den untersuchten Patienten vorhanden, so auch bei Patienten mit noch erhaltener exokriner Pankreasfunktion. Somit stellt eine chronische Pankreatitis für den Knochen und Knochenstoffwechsel einen Risikofaktor dar, mit dem Vitamin-D-Mangel und eine Verminderung der Knochenmineraldichte regelmäßig assoziiert sind.

Praxisrelevanz

Eine chronische Pankreatitis stellt einen relevanten Risikofaktor für Osteoporose dar. Patienten mit chronischer Pankreatitis sollten daher routinemäßig osteologisch mit Osteodensitometrie auf Osteoporose und mit Laboruntersuchungen auf einen häufig vorkommenden Vitamin-D-Mangel untersucht 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

News-Screen Rheumatologie

R. Lunzer

■ Relevant Incidence of Cervical Arthritis in Patients with Erosive Seropositive Rheumatoid Arthritis Even Today

Hagenow A, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 213–8.

Abstract

Objectives: This paper aims to investigate adherence to, and outcome of, radiographic screening of patients with rheumatoid arthritis (RA) for cervical involvement, given the availability of state of the art disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) and biological therapies. **Methods:** Cervical screening results and clinical information were obtained from the charts of 395 consecutive patients with rheumatoid arthritis who attended an academic rheumatology outpatient clinic in a 3-month interval. This sample was combined with eight patients who underwent C1–C2 fusion at the Department of Orthopaedic Surgery. **Results:** Reports on cervical spine x-ray films were not found in the charts of 67 patients (17 %), including 21 (8 %) of the 257 patients with a disease duration of ≥ 5 years. Nevertheless, 17 (7 %) of these 257 patients had an increased atlantodental distance. An additional 4 RA patients of the Department of Orthopaedics were added for a total of 21 patients with cervical arthritis, 13 of whom had no cervical symptoms. All 21 patients with cervical arthritis had erosive peripheral arthritis with at least 10 years of disease duration, and were positive for rheumatoid factor. Almost half of these patients were not under adequate DMARD therapy when cervical instability was diagnosed, and none were on biological response modifiers. **Conclusions:** Screening for cervical arthritis is still of importance, especially in patients with erosive seropositive disease. In view of the documented incidence, adherence to screening protocols was disappointing.

Kommentar

Nach wie vor ist die HWS-Beteiligung bei Patienten mit erosiver peripherer Arthritis zu beachten (auch gerne als die „fünfte“ Extremität bezeichnet). Zwar sind in den Registerdaten Hinweise zu finden, dass die HWS-Beteiligung abzunehmen scheint, aber nach 5 Jahren Krankheitsdauer sollte bei Rheumafaktor- und/oder ACPA-positiven Patienten die HWS auch radiologisch untersucht werden, bei Beschwerden selbstverständlich früher. Wie in diesem Abstract gezeigt, ist auch bei vordergründig weitgehend beschwerdefreien Patienten eine HWS-Stabilisierungs-OP notwendig geworden. Anzumerken ist auch, dass bei diesen Patienten keine „adäquate“ DMARD-Basistherapie bestand und keiner von den Patienten mit HWS-OP eine Biologikatherapie erhielt.

■ Clinical Presentation, Burden of Disease and Treatment in Young-Onset and Late-Onset Rheumatoid Arthritis: A Matched-Pairs Analysis Taking Age and Disease Duration into Account

Huscher D, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 256–62.

Abstract

Objectives: The aim of this study is to compare clinical features and treatment of young onset rheumatoid arthritis with late-onset rheumatoid arthritis. **Methods:** Nine thousand five hundred forty-one patients with rheumatoid arthritis (RA) enrolled in the national database of the German Collaborative Arthritis Centres in 2007–2009 were stratified by age at disease onset: up to 65 years (YORA), > 65 years (LORA). To enable unbiased comparisons between the two groups despite their systematic differences in age and disease duration, we performed two separate matched-pairs analyses: the impact of current age was assessed by matching YORA and LORA patients for disease duration and sex ($n = 1,550$ pairs). To identify the influence of disease duration, a second sample matched for age and sex ($n = 1,158$ pairs) was drawn. **Results:** At identical age, YORA patients had higher disease activity (DAS28), worse functional capacity and were less frequently in remission when compared with LORA patients. YORA patients also suffered more frequently from RA-related co-morbidities such as cardiovascular disease, chronic renal disease and osteoporosis. Matched for disease duration, there were no differences between the two groups concerning disease severity and remission rates, global health or pain intensity. Independent of age or disease duration, YORA patients reported more sleep disorders and fatigue. LORA patients received significantly fewer synthetic or biologic DMARDs than YORA patients. **Conclusions:** Duration of RA, rather than age, explains differences in disease burden between YORA and LORA patients. The lower prescription rates of synthetic and in particular biologic DMARDs, despite lower remission rates, indicate a potential treatment deficit in older patients.

Kommentar

Es wurden knapp 10.000 Patienten analysiert, um einen Unterschied zwischen YORA und LORA („youth-onset RA“ vs. „late-onset RA“) zu beschreiben. Bei gleichem Alter hatten YORA-Patienten höhere Krankheitsaktivität (DAS28), einen schlechteren Funktionsstatus und waren seltener in Remission als LORA-Patienten. YORA-Patienten zeigten auch häufiger RA-bezogene Komorbiditäten, wie z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Nierenerkrankung oder Osteoporose. Gemessen an der Dauer der RA-Erkrankung gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Schwere der Erkrankung und den Remissionsraten. Unabhängig von Alter oder Dauer der Erkrankung berichteten YORA-Patienten von mehr Schlafstörungen und Müdigkeit. LORA-Patienten

erhielten deutlich weniger synthetische oder biologische DMARDs als YORA-Patienten.

Fazit

Wie zu erwarten ist die Dauer der RA-Erkrankung, und nicht das Alter zu Krankheitsbeginn, das entscheidende Kriterium, welches den Unterschied in der Krankheitslast zwischen YORA- und LORA-Patienten erklärt. Die Autoren schlussfolgern, dass die niedrigeren Verschreibungsraten von synthetischen und insbesondere biologischen DMARDs trotz niedrigerer Remissionsraten auf ein mögliches Behandlungsdefizit bei älteren Patienten hindeuten.

■ The Effect of the Systemic Inflammatory Response, as Provoked by Elective Orthopaedic Surgery, on Serum Uric Acid in Patients Without Gout: A Prospective Study

Waldron JL, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 676–8.

Abstract

Objective: Acute gout is associated with a decrease in serum uric acid (SUA) that is considered to be in response to acute inflammation but it may be a feature of gout itself. We, therefore, aimed to investigate the effect of the acute systemic inflammatory response (SIR) on SUA concentrations in subjects without gout. **Methods:** SUA and urinary excretion of uric acid (UA) (expressed as fractional excretion of UA; FE_{UA}%) were measured in 30 patients before and 48 h after elective knee or hip surgery. The SIR was assessed by measuring serum CRP and urine microalbumin excretion [expressed as the albumin-creatinine ratio (ACR)] before and after surgery in the same patients. **Results:** The mean (s.d.) serum CRP increased following surgery [5.0 (5.5) vs 116.0 (81.2) mg/l; $P < 0.0001$] as did urine ACR [0.85 (1.03) vs 2.10 (2.60) mg/mmol; $P = 0.004$]. SUA decreased following surgery [312 (64) vs 282 (82) $\mu\text{mol/l}$; $P = 0.0033$] but FE_{UA}% was unchanged [6.4 (2.3) vs 7.3 (3.3) %; $P = 0.1726$]. **Conclusion:** The SIR is associated with a decrease in SUA concentrations in normouricaemic patients without gout. The decrease in SUA concentrations is not due to increased urinary excretion of UA. This study supports the notion that the decrease in SUA during acute gout is due to the associated SIR rather than gout per se.

Kommentar

Im Rahmen des akuten Gichtanfalls verunsichert immer wieder der annähernd normale Harnsäurewert im Serum. In diesem Beitrag wird der Einfluss der akuten Entzündungsreaktion (CRP und Urin-Mikroalbumin) auf die Serum-Harnsäurekonzentration bei Patienten ohne Gicht untersucht. Die Analysen erfolgten bei Patienten vor und nach elektiven operativen Eingriffen (Knie-TEP + Hüft-TEP). Es zeigt sich eine Abnahme der Serum-Harnsäurekonzentrationen nicht durch erhöhte Ausscheidung von UA. Diese Studie unterstützt die Annahme, dass der Rückgang der Serum-Harnsäure während der akuten Gichtattacke durch die damit verbundene Entzündungsreaktion erklärbar sein könnte.

■ Carotid Ultrasound Is Useful for the Cardiovascular Risk Stratification of Patients with Rheumatoid Arthritis: Results of a Population-Based Study

Corrales A, et al. *Ann Rheum Dis* 2013 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: To determine if the use of carotid ultrasonography (US) may improve the stratification of the cardiovascular (CV) risk in rheumatoid arthritis (RA). **Methods:** A set of 370 consecutive patients without history of CV events were studied to assess carotid intima-media thickness (cIMT) and plaques. As previously proposed, CV risk was calculated according to the modified EULAR systematic coronary risk evaluation (mSCORE) for RA that was adapted by the application of a multiplier factor of 1.5 in those patients fulfilling ≥ 2 of 3 specific criteria. **Results:** The mean disease duration was 9.8 years, 250 (68 %) had rheumatoid factor/anticyclic citrullinated peptide positivity and 61 (17 %) extra-articular manifestations. 43 were excluded because they had type 2 diabetes mellitus or severe chronic kidney disease. CV risk was categorised in the remaining 327 RA patients according to the mSCORE: mild (96 cases; 29.3 %), moderate (201; 61.5 %) and high/very high risk (30; 9.2 %). Only five patients were reclassified as having high/very high CV risk when the mSCORE was applied. Severe carotid US abnormalities (cIMT > 0.90 mm and/or plaques) were uncommon in patients with low mSCORE (13 %). Nevertheless, in patients with moderate mSCORE, severe carotid US abnormalities were observed in 63 % of cases. A model that included a chart mSCORE risk ≥ 5 % plus the presence of severe carotid US findings in patients with moderate mSCORE risk (≥ 1 % and < 5 %) yielded high sensitivity for high/very high CV risk (93 (95-% CI 88 to 96)). **Conclusions:** Our results support the use of carotid US in the assessment of CV risk in patients with RA.

Kommentar

In diesem Beitrag wurde bei 370 Patienten ohne (!) vorbestehende kardiovaskuläre Ereignisse die Intima-media-Dicke der Halsschlagader mit dem Ultraschall gemessen und auf Vorhandensein von Plaques untersucht. Die mittlere Krankheitsdauer lag bei knapp 10 Jahren und etwas mehr als $\frac{2}{3}$ der Arthritis-Patienten waren Rheumafaktor-positiv. Patienten mit Diabetes mellitus oder schwerer chronischer Nierenerkrankung wurden ausgeschlossen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sprechen klar dafür, dass die Ultraschalluntersuchung der Karotiden in das „Screening-Programm“ bei RA-Patienten aufzunehmen ist, um das kardiovaskuläre Risiko bei diesen Patienten besser abschätzen zu können.

■ Rituximab Versus Anti-TNF in Patients Who Previously Failed One TNF Inhibitor in an Observational Cohort

Chatzidionysiou K, et al. *Scand J Rheumatol* 2013; 42: 190–5.

Abstract

Objective: The purpose of this study was to characterize and compare responses in patients who had failed one tumour necrosis factor (TNF) inhibitor when switching to another TNF inhibitor or rituximab (RTX). **Methods:** The Stockholm TNF follow-up registry (STURE) was used. Treatment results at 6 months were analysed by the biologic used, the type of anti-TNF switch, and the reason for discontinuation (inefficacy or intolerance). **Results:** A total of 328 patients who failed an anti-TNF switched to an alternative biologic, 69 to RTX, 161 to an anti-TNF monoclonal antibody (mAb), and 98 to etanercept (ETA). Significant reductions in the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) at 6 months were observed for all groups. The mean $\pm$ SD reduction in DAS28 was 1.70 ± 1.18 for RTX, 1.40 ± 1.51 for ETA, and 0.67 ± 1.36 for mAb, the difference being statistically significant between RTX and mAb ($p < 0.0001$). For patients who had failed ETA, RTX led to significantly greater DAS28 reductions than mAb ($p = 0.01$). When the reason for discontinuation of the previous anti-TNF was intolerance or secondary inefficacy, RTX led to significantly greater DAS28 reduction compared to mAb and ETA ($p = 0.01$ and $p = 0.03$, respectively). **Conclusions:** In this observational cohort, patients who failed one anti-TNF had better overall results when treated with RTX than with a subsequent anti-TNF mAb. Having failed ETA, RTX yielded greater DAS28 reductions and European League Against Rheumatism (EULAR) responses than mAb. The advantage of RTX was most clearly seen in patients who had failed anti-TNF because of intolerance or secondary inefficacy.

Kommentar

In dieser Beobachtungskohorte zeigten Patienten, die erfolglos mit einem TNF-Blocker behandelt worden waren, ein besseres Therapieansprechen (gemessen mittels DAS28 und EULAR-Response) unter Rituximab als unter einem zweiten TNF-Blocker. Die Autoren sehen einen Vorteil für Rituximab vor allem bei Patienten, bei denen eine TNF- α -Blocker-Therapie aufgrund einer Unverträglichkeit bzw. wegen sekundärer Unwirksamkeit abgesetzt werden musste.

■ Adalimumab Added to a Treat-to-Target Strategy with Methotrexate and Intra-Articular Triamcinolone in Early Rheumatoid Arthritis Increased Remission Rates, Function and Quality of Life. The OPERA Study: An Investigator-Initiated, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial

Hørslev-Petersen K, et al. *Ann Rheum Dis* 2013 [Epub ahead of print].

Abstract

Objectives: An investigator-initiated, double-blinded, placebo-controlled, treat-to-target protocol (Clinical Trials: NCT00660647) studied if whether adalimumab added to methotrexate and intra-articular triamcinolone as first-line treatment in early rheumatoid arthritis (ERA) increased the frequency of low disease activity (DAS28CRP < 3.2) at 12 months. **Methods:** In 14 Danish hospital-based clinics, 180 disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD)-naïve ERA patients (< 6 months duration) received methotrexate 7.5 mg/week (increased to 20 mg/week within 2 months) plus adalimumab 40 mg every other week (adalimumab-group, $n = 89$) or methotrexate+placebo-adalimumab (placebo-group, $n = 91$). At all visits, triamcinolone was injected into swollen joints (max. four joints/visit). If low disease activity was not achieved, sulfasalazine 2 g/day and hydroxychloroquine 200 mg/day were added after 3 months, and open-label biologics after 6–9 months. Efficacy was assessed primarily on the proportion of patients who reached treatment target (DAS28CRP < 3.2). Secondary endpoints included DAS28CRP, remission, Health Assessment Questionnaire (HAQ), EQ-5D and SF-12. Analysis was by intention-to-treat with last observation carried forward. **Results:** Baseline characteristics were similar between groups. In the adalimumab group/placebo group the 12-month cumulative triamcinolone doses were 5.4/7.0 ml ($p = 0.08$). Triple therapy was applied in 18/27 patients ($p = 0.17$). At 12 months, DAS28CRP < 3.2 was reached in 80 %/76 % ($p = 0.65$) and DAS28CRP was 2.0 (1.7–5.2) (medians (5th/95th percentile ranges)), versus 2.6 (1.7–4.7) ($p = 0.009$). Remission rates were: DAS28CRP < 2.6 : 74 %/49 %, Clinical Disease Activity Index < 2.8 : 61 %/41 %, Simplified Disease Activity Index < 3.3 : 57 %/37 %, European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Boolean: 48 %/30 % ($0.0008 < p < 0.014$, number-needed-to-treat: 4.0–5.4). Twelve months HAQ, SF12PCS and EQ-5D improvements were most pronounced in the adalimumab group. Treatments were well tolerated. **Conclusions:** Adalimumab added to methotrexate and intra-articular triamcinolone as first-line treatment did not increase the proportion of patients who reached the DAS28CRP < 3.2 treatment target, but improved DAS28CRP, remission rates, function and quality of life in DMARD-naïve ERA.

Kommentar

Adalimumab zusätzlich zu einer Behandlung mit Methotrexat und intraartikulärem Triamcinolon als Ersttherapie bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis erhöhte zwar nicht den Anteil der Patienten, die das Ziel DAS28CRP $< 3,2$ erreichten, verbesserte aber den DAS28CRP, die Remissionsraten, den Funktionsstatus und die Lebensqualität bei diesen DMARD-naiven Patienten.

In der Adalimumab-Gruppe betrugen die kumulierten Triamcinolondosen 5,4 ml im Vergleich zu 7,0 ml in der Placebo-Gruppe. In beiden Gruppen wurden 79 vs. 74 Patienten „lokal“ ergänzend therapiert. Die Ergänzung einer intraartikulären Lokalthherapie zur medikamentösen Therapie zeigt wie bereits auch in anderen Studien (z. B. CIMESTR) hervorragende Ergebnisse.

Es wird in den nächsten Jahren sicher weiter darüber diskutiert werden, ab wann (und dann auch wie lange) die erwiesenermaßen wirksamen Biologika eingesetzt werden sollen und können (insbesondere der finanzielle Hintergrund). Aber wie oben ersichtlich, können auch mit der ergänzenden Lokalthherapie, die zwar mit mehr Zeitaufwand und erhöhtem personellem Einsatz verbunden ist, gute Ergebnisse erzielt werden.

■ Which Patients Are Most Likely to Benefit from Total Joint Arthroplasty?

Hawker GA, et al. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1243–52.

Abstract

Objective: To evaluate patient predictors of 'good outcome' following total joint arthroplasty (TJA). **Methods:** A population cohort with hip/knee arthritis (osteoarthritis, OA; inflammatory arthritis, IA) aged 55+ years was recruited (1996–98; baseline) and assessed annually (demographics, troublesome joints, health status and overall hip/knee arthritis severity [WOMAC]). Survey data were linked with administrative databases to identify primary TJAs. Good outcome was defined as a WOMAC summary score improvement $\geq$ the Minimal Important Difference (MID = 0.5 SD mean change). Logistic regression and Akaike's Information Criterion determined the optimal number of predictors and the best model of that size. Log Poisson regression determined relative risk for good outcome. **Results:** 202 individuals received a primary TJA (mean age 71.0 years; 79.7 % female; 82.7 % > 1 troublesome hip/knee; 65.8 % knee replacement). Mean WOMAC summary score improvement was 10.2 points (SD 18.05 = MID 9 points). 53.5 % experienced a good outcome. Four predictors were optimal; the best four-variable model included pre-TJA WOMAC, comorbidity, number of joints, and arthritis type (c-statistic 0.80). The probability of a good outcome was greater with worse (higher) pre-TJA WOMAC summary scores (adjusted RR 1.32 per 10-point increase, $p < 0.0001$), fewer troublesome hips/knees (adjusted RR 0.82 per joint, $p = 0.002$), OA (adjusted RR for RA 0.33, $p = 0.009$), and fewer comorbidities (adjusted RR per condition 0.88, $p = 0.01$). **Conclusions:** In an OA cohort with high prevalence of multiple troublesome joints and comorbidity, only half achieved a good TJA outcome, defined as improved pain and disability. A more comprehensive assessment of the benefits and risks of TJA is warranted.

Kommentar

Insgesamt 202 Personen erhielten erstmalig eine TEP (mittleres Alter 71,0 Jahre, 79,9 % weiblich, 82,7 % mehr als 1 betroffenes Knie/Hüfte, 65,8 % Knieersatzoperationen). Bei „nur“ 53,5 % der Patienten wurde ein gutes Ergebnis festgestellt, definiert als Verbesserung der Schmerzintensität und des Ausmaßes der Behinderung. Vier prognostische Faktoren erwiesen sich als wichtig: der WOMAC-Score vor der TEP, Begleiterkrankungen, die Zahl der betroffenen Gelenke und der Arthritis-Typ. Die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Ergebnis war größer bei schlechteren (höheren) WOMAC-Summenscores vor der TEP (adjustiertes relatives Risiko [RR] 1,32 pro 10 Punkte Anstieg; $p < 0,0001$), weniger betroffenen Hüften/

Knien (adjustiertes RR 0,82 pro Gelenk), OA (adjustiertes RR für eine rheumatoide Arthritis 0,33; $p = 0,009$) und weniger Begleiterkrankungen (adjustiertes RR pro Erkrankung 0,88; $p = 0,01$). Ein besseres Verständnis eines guten TEP-Ergebnisses und der (hohe) Erwartungsdruck der Patienten zur Verbesserung wird vor einer TEP-OP umfassendere Untersuchungen zu Nutzen und Risiken notwendig machen. Anzumerken bleibt diesbezüglich auch die zuletzt in den Medien aufgeflamnte Diskussion zwischen den guten (also teuren) und billigen (also vermeintlich schlechteren) TEPs.

■ Atypical Femur Fractures: 81 Individual Personal Histories

Schneider JP, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4324–8.

Abstract

Context: An online voluntary association of individuals who had incurred one or more atypical femur fractures (AFFs) while taking bisphosphonates for prevention or treatment of osteoporosis provided an opportunity to collect long-term histories. **Setting:** Individuals from a nationwide general community completed an anonymous survey documenting their history. **Participants:** Within a larger cadre, cases were selected where the documentation, including fracture radiographs, verified the diagnosis based on published standards. Eighty-one of this group responded to the anonymous survey. **Interventions:** We describe passively collected observational data only. **Outcome measures:** The incidence of a large number of potential variations was determined. **Results:** The mean duration of bisphosphonate treatment was 9.5 yr. Prevention was the initial indication in 68 % of the subjects; 94 % started on alendronate, 77 % reported prodromal pain, only 16 % of these were diagnosed with incident stress fractures, and 39.5 % experienced a contralateral AFF from less than 1 month to 49 months after the first. Of 71 subjects with a completed first AFF, 38 % reported delayed healing, 11 % had a complete contralateral AFF, and 22 % underwent prophylactic rodding for a contralateral stress AFF. Forty-four percent of subjects with complete AFFs were continued on a bisphosphonate after the fracture. Thirty-five percent incurred a metatarsal fracture. **Conclusions:** AFF patients experienced delayed healing, prodromal pain, and persisting risk of a contralateral and/or other fracture. Femur pain evaluation in patients on long-term bisphosphonates may facilitate early diagnosis of stress AFFs, permitting intervention, thus reducing completed and/or contralateral or other fracture risk. The details of these histories will assist in counseling regarding prognosis after an initial AFF.

Kommentar

Nach wie vor ist ungeklärt, ob eine bessere Fraktureffizienz bei fortgesetzter im Vergleich zu intermittierender Therapie mit Bisphosphonaten gegeben ist. Das Gleiche gilt auch für den Nutzen einer Umstellung auf eine andere medikamentöse Osteoporosetherapie. Bekannt ist, dass die Bisphosphonate bei einer verminderten Knochenstruktur die Knochenstatik deutlich verbessern. Aber nach einer Langzeit-Bisphosphonattherapie (~ 5 Jahre) kann sich paradoxerweise die Knochenquali-

tät (wieder) verschlechtern. Es mehrten sich in den vergangenen Jahren Fallberichte so wie hier angeführt und die damit verbundenen orthopädisch-operativen Probleme, nachdem es unter einer Langzeit-Bisphosphonattherapie ohne größeres Trauma zu ungewöhnlichen Frakturen gekommen ist, wie zum Beispiel im subtrochantären Femur-Bereich, aber auch im Bereich der Mittelfußknochen (in diesen Fallserien $\frac{1}{3}$ der Patienten!).

Assoziationen sind aber noch keine kausalen Beziehungen oder Beweise, denn die Inzidenz der atypischen Femurfrakturen hat auch ohne Bisphosphonattherapie zugenommen. Allerdings konnte eine weitaus höhere Anzahl von osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen durch Bisphosphonate vermieden werden. Eine Umstellung der Substanz nach langjähriger Bisphosphonattherapie bleibt derzeit als Alternative, aber diesbezügliche Daten fehlen. So bleibt, wie in der Medizin meist üblich, letzt-

endlich die Entscheidung bezüglich einer maßgeschneiderten Therapieempfehlung nach dem individuellen Frakturrisiko doch beim Arzt. Fragen bezüglich neuer Beschwerden in Hüfte oder Oberschenkel vor oder nach TEP sollten in die Anamnese aufgenommen werden. Interessierte warten auch auf die Daten der BILANZ-Studie aus Deutschland, wo 7000 Patienten mit langer Bisphosphonattherapie u. a. auf die Frakturrate(n) untersucht werden.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Raimund Lunzer

Interne Abteilung

Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz-Eggenberg

A-8020 Graz, Bergstraße 27

E-Mail: raimund.lunzer@bbegg.at

Fachkurzinformation zu Seite 107:

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 50 mg Etanercept. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung & Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen: Pulver: Mannitol (E421), 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: Sucrose, Natriumchlorid, Argininhydrochlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Enbrel 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, 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: Mai 2013

Fachkurzinformation zu Seite 127:

Osteoviva 150 mg-Filtabletten. **Zusammensetzung:** 1 Filtablette enthält 150 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz 1 H₂O). **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat (162,77 mg), Mikrokrystalline 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:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Hypokalzämie. Missbildungen der Speiseröhre, wie eine Stenose oder Achalasie, die die ösophageale Leerung verzögern. Das Unvermögen für mindestens 60 Minuten zu stehen oder aufrecht zu sitzen. Osteoviva darf nicht an Kinder und Jugendliche verabreicht werden. **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:** Osteoviva 150 mg-Filtabletten sind in Bliesterpackungen (oPA/Al/PVC/Al und PVC/PVDC/Al) zu 1 und 3 Stück erhältlich. 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: 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

Forsteo®-Pen: Umfassende Osteoporoseschulung

Interview mit Agnes Loidl, Diplomkrankenschwester (DGKS), Tirol

Wie funktioniert die Schulung für Patienten, die Forsteo® vom Arzt verordnet bekommen haben?

Loidl: Abgesehen von kleinen, regionalen Unterschieden funktioniert die Schulung in ganz Österreich ähnlich. Pro Bundesland gibt es dafür eine bis drei DGKS. Ich biete die Schulung für Tirol beim Patienten zu Hause an – in anderen Bundesländern finden die Schulungen zum Teil auch im Krankenhaus statt. Die Schulung zu Hause wird in Tirol sehr gern angenommen. Das hat sicherlich auch mit der geographischen Lage zu tun; viele Menschen in Tirol leben in recht entlegenen Regionen, viele der Patienten sind älter – und das ist ja die hauptsächlich betroffene Gruppe. Einige haben keinen Führerschein oder kein Auto, und gerade diese Menschen genießen es natürlich besonders, zu Hause aufgesucht zu werden.

Wie wird so eine Schulung in die Wege geleitet?

Loidl: Kontaktiert werde ich vom Krankenhaus oder vom niedergelassenen Arzt, je nachdem, von wem das Medikament verordnet wurde. Ich kontaktiere dann die Patienten, vereinbare einen Termin und besuche den Patienten/die Patientin zu Hause. Dort erhalten sie dann das Erstversorgerpaket (Forsteo®-Starter-Kit; Abb. 1). Es besteht aus einer Kühltasche, zwei Kühlelementen, der kleinen Hartschalenbox für den Forsteo®-Pen (Abb. 2) und einem Patiententagebuch. Letzteres ist wie ein Kalender aufgebaut, sodass der Patient die Verabreichung jeden Tag abhaken kann und in regelmäßigen Abständen an ein neues Rezept erinnert wird.

Und dann geht's also los ...

Loidl: Genau. Zuerst einmal kriegt der Patient von mir einen mit Kochsalzlösung gefüllten Übungs-Pen. Mit diesem erhält er/sie die erste Einschulung: wie man die Nadel aufschraubt, wie man sich selbst die Spritze verabreicht, an welchen Körperstellen gespritzt werden kann – das sind Bauch und Oberschenkel. Es gibt dazu einen Übungsball, an dem die Patienten das Verabreichen der Injektion mit dem Demo-Pen üben können. Sobald sie das beherrschen, geben sie sich in meiner Gegen-

wart die erste Forsteo®-Injektion selbst. Auch danach können sie noch weiter mit dem Übungs-Pen und -Ball hantieren, bis sie einen sicheren Umgang mit dem Pen haben.

Werden auch noch andere Themen besprochen?

Loidl: Ja, wir besprechen immer die wichtigsten Themen rund um die Osteoporose. Das beginnt mit der Sturzprophylaxe. Hier geht es um Gefahrenquellen zu Hause, wie z. B. das Beseitigen von Teppichen, über die man stolpern kann, das Entschärfen von Stolperfallen bei Türen, die Verbesserung von schlechter Beleuchtung. Natürlich sollte auch bei nächtlichen Gängen auf die Toilette das Licht aufgedreht werden. Häufig kommt es zur Empfehlung der Montage von Haltegriffen in der Dusche und bei der Badewanne.

Ein weiteres, ganz wichtiges Thema ist Bewegung. Da frage ich zunächst einmal die Patienten, ob sie überhaupt regelmäßig Bewegung machen und wenn ja, welche. Dann erkläre ich ihnen, welche Arten von Bewegung für sie günstig sind und welche für sie praktikablen Möglichkeiten es gibt, mehr Bewegung in ihren Alltag einzubauen.

Wenn es gewünscht wird, spreche ich auch noch über das Thema Ernährung – natürlich mit Schwerpunkt auf dem Kalzium- und Vitamin-D-Gehalt der Nahrung. Oft ist es ja so, dass gerade ältere Menschen mangelernährt sind, das muss angesprochen werden. Bei ausgeprägter Mangelernährung empfehle ich, eine ausgebildete Diätologin zu kontaktieren.

Wie lang dauert eine solche Ersteinschulung und welche Probleme werden da an Sie herangetragen?

Loidl: Die Dauer der Einschulung hängt in den meisten Fällen vom Alter des Patienten/der Patientin ab, aber im Durchschnitt sind es eineinhalb Stunden.

Probleme, die ich am Anfang oft höre, sind Schmerzen nach Frakturen, die in weiterer Folge zu Bewegungseinschränkungen führen. Weiters verstehen viele Patienten zunächst nicht, warum sie ein neues Medikament bekommen. Die „Spritze“ ruft bei vielen am Anfang Skepsis hervor. Diese Vorurteile können aber – bis auf Einzelfälle – durch ausführliche Erklärungen immer beseitigt werden.

Wie geht's dann nach der Ersteinschulung weiter?

Loidl: Die Patienten werden in gewissen, definierten Abständen telefonisch kontaktiert, und zwar einen Tag, eine Woche, einen Monat und drei Monate nach der Ersteinschulung. Bei jedem dieser Telefonate besteht die Möglichkeit, unklare Punkte zu klären, offene Fragen zu stellen und eventuell aufgetretene Probleme anzusprechen.



Abbildung 1: Forsteo®-Starter-Kit, Credit: Eli Lilly



Abbildung 2: Forsteo®-Pen, Credit: Eli Lilly

Welche Fragen stellen Sie aktiv bei diesen Telefonaten?

Loidl: Ich frage vor allem, ob die Medikamentenapplikation mit dem Pen gut funktioniert und regelmäßig verabreicht wird. Es kommt natürlich auch zur Sprache, ob die Verordnung des Pens problemlos erfolgt bzw. ob es irgendwelche administrativen Schwierigkeiten gibt. Auch die Frage nach möglichen Nebenwirkungen ist wichtig. Meine Erfahrung ist, dass diese Telefonate von den Patienten sehr positiv aufgenommen werden. Die Menschen fühlen sich sehr gut betreut.

Was tut ein Patient, der zwischen den vereinbarten Anrufen ein Problem hat?

Loidl: Alle Patienten erhalten von mir eine Visitenkarte und können sich jederzeit bei mir melden, falls sie Fragen oder Probleme rund um den Forsteo®-Pen haben.

Wie viele Patienten haben Sie selbst schon geschult?

Loidl: Ich mache das jetzt seit sieben Jahren in Tirol. Während dieser Zeit habe ich ungefähr 360 Patienten geschult, also ca. 50 pro Jahr.

Eigentlich ist das ein äußerst umfassendes Schulungsangebot, das weit über die Einschulung in die Pen-Applikation hinausgeht ...

Loidl: Sicher, die Spritztechnik allein könnte den meisten Patienten in fünf Minuten beigebracht werden. Bei diesen von der Firma Eli Lilly unterstützten und finanzierten professionellen Einschulungen geht es aber um mehr: Die Patienten sollen sich dieses Medikament zwei Jahre lang jeden Tag verabreichen. Das erfordert ein erhebliches Maß an Eigenmotivation, bei der man die Patienten wesentlich unterstützen kann,

indem man ihnen erklärt, was sie zusätzlich gegen ihre Osteoporose tun können. Die wesentlichen Stichworte dazu, wie schon gesagt, sind: Sturzprophylaxe, Bewegung und Ernährung. Was ggf. noch dazu gehört, ist Nikotinkarenz. Auch bei diesem Thema versuche ich, erklärend und motivierend zu wirken. Also: nicht einfach nur Pen-Einschulung, sondern umfassende Schulung in Osteoporoseprävention bei Patienten, die ein hohes Frakturrisiko haben.

Gibt es derartige Schulungen in Österreich eigentlich noch auf anderen medizinischen Gebieten?

Loidl: Ich kenne das nur von Diabetesschulungen in Arztpraxen. Ob es bei anderen Krankheiten derartige Einschulungen zu Medikamenten gibt, die bei den Patienten zu Hause angeboten werden, ist mir nicht bekannt.

Vielleicht ist die Frage schon beantwortet, aber: Wie nehmen die Patienten diese Schulungen auf?

Loidl: Sehr, sehr gut, das Feedback ist äußerst positiv.

Vielen Dank für das Gespräch!

Weitere Informationen:

Eli Lilly GmbH

Ursula Kejda

Key Account/Brand Manager Forsteo

A-1030 Wien, Kölblgasse 8-10

E-Mail: kejda_ursula@lilly.com

Unentgeltliche Werbeeinschaltung

Fachkurzinformation siehe untenstehend

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zu Seite 109:

Bezeichnung des Arzneimittels: FORSTEO 20 Mikrogramm/80 Mikroliter, Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor. **Qualitative und qualitative Zusammensetzung:** Jede Dosis von 80 Mikrolitern 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. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Anwendungsgebiete:** FORSTEO ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen. 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 in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6). Vorbestehende Hypercalcämie. Schwere Niereninsuffizienz. Metabolische Knochenkrankheiten (einschließlich Hyperparathyreoidismus und Paget-Krankheit) mit Ausnahme der primären Osteoporose oder der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose. Ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase. Vorausgegangene Strahlentherapie mit externer Strahlenquelle oder implantierter Strahlenquelle, bei der das Skelett im Strahlenfeld lag. Patienten mit malignen Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen dürfen nicht mit Teriparatid behandelt werden. Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumhomöostase, Parathormon und -Analoga, ATC-Code: H05 AA02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Eisessig, wasserfreies Natriumacetat, Mannitol, Metacresol, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **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:** Februar 2013

Fachkurzinformation zur 2. Umschlagseite:

Bezeichnung des Arzneimittels: Alendronsäure „Interpharm“ 70 mg einmal wöchentlich-Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Tablette enthält 70 mg Alendronsäure (als Natriumalendronat-Trihydrat). Jede Tablette enthält 142,64 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Therapie der postmenopausalen Osteoporose. Alendronsäure vermindert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen. **Gegenanzeigen:** – Erkrankungen des Ösophagus und andere Faktoren, welche die ösophageale Entleerung verzögern, wie Strikturen oder Achalasie; – Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten aufrecht zu stehen oder zu sitzen; – Überempfindlichkeit gegenüber Alendronsäure oder einem der sonstigen Bestandteile; – Hypokalzämie. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mikrokristalline Zellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** Interpharm ProduktionsgmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate. **ATC-Code:** M05BA04. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Überdosierung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** September 2012

Für Sie gelesen

■ Strontium Ranelate in Bone Healing: The Results of a Randomized Clinical Trial

Brandi ML, et al. Abstract ESCEO Rome 2013.

Ziele

Der Wirkmechanismus von anti-osteoporotischen Therapien, die auf Knochenumbau abzielen, und deren Einfluss auf die Frakturheilung sind für Patienten mit Frakturrisiko von besonderer Bedeutung. Der Effekt von antiresorptiven Therapien auf die Knochenheilung wurde breit diskutiert. Rezente Informationen von öffentlicher Hand deuten an, dass Denosumab die Frakturheilung verzögern könnte. In der vorliegenden Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Strontiumra-

nelat auf die Heilung der Colles-Fraktur getestet.

Design

Es wurden 217 Patienten mit konservativ behandelter distaler Radiusfraktur in diese internationale, prospektive, randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie eingeschlossen. Patienten wurden für 24 Wochen mit regelmäßigen radiographischen und klinischen Untersuchungen bezüglich deren Heilungsprozess überprüft.

Ergebnisse

Radiologische Heilung, definiert als kortikale Überbrückung von mindestens 3 der 4 Kortizes des distalen Radius, fand durchschnittlich am 57. Tag nach Fraktur in beiden Gruppen statt. Komplette radiologische Heilung, definiert als Überbrückung aller 4 Kortizes, wurde am 99.

Tag in der Strontiumranelat- und am 108. Tag in der Placebogruppe festgestellt (n.s.). Es bestand ein Trend Richtung mehr Patienten mit kompletter radiologischer Heilung in der Strontiumranelat-Gruppe vs. Placebo (Abb. 1). Weiters bestand ein Trend in Richtung Strontiumranelat während der Folgeuntersuchungen bezüglich Schmerz und Funktionalität. Dies wurde durch den Patienten-beurteilten Handgelenks-Evaluationsfragebogen („Patient-Rated Wrist Evaluation Questionnaire“) und den Handgriff-Krafttest („hand grip strength test“) festgestellt. Letztendlich kam es auch zu weniger Fraktarendverschiebungen unter Strontiumranelat (2 Fälle) vs. Placebo (5 Fälle; n.s.).

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse zeigen, dass radiologische Frakturheilung durch Strontiumranelat nicht verzögert wird und daher eine Strontiumranelat-Therapie bei Patienten mit Frakturrisiko geeignet ist. Zusätzlich konnte auch ein positiver Trend in Richtung Strontiumranelat bezüglich radiologischer und klinischer Frakturheilung, die unter Strontiumranelat 4–8 Wochen nach der Fraktur besser ausgeprägt war als unter Placebo, gezeigt werden. Dies ist der Zeitpunkt, zu dem normalerweise der Gips abgenommen wird.

Weitere Informationen:

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

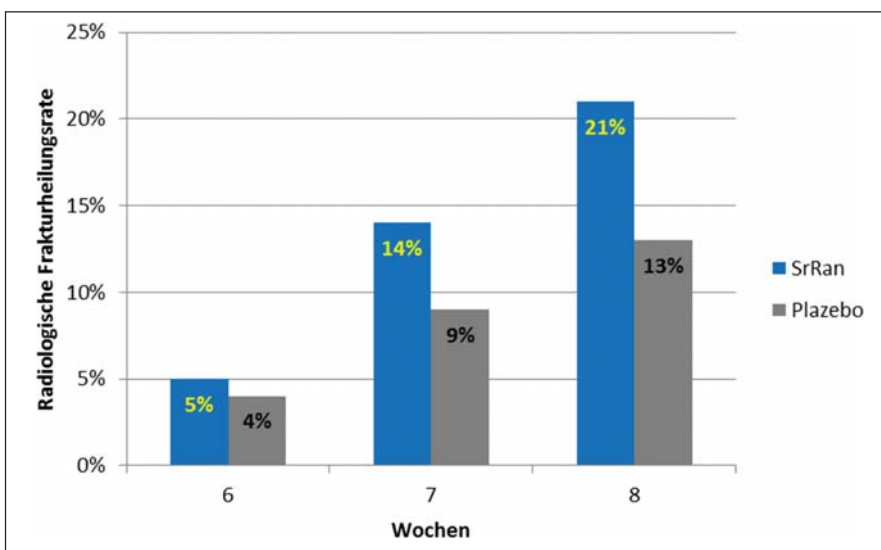


Abbildung 1: Positiver Trend der radiologischen Frakturheilung mit Strontiumranelat. Erstellt nach Daten aus Brandi ML, et al. Abstract ESCEO Rome 2013.

Fachkurzinformation siehe Seite 100

Pharma-News

Neuer Wirkansatz: UC-II (natives 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 Dreifachhelixstruktur 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

Kongresse, Veranstaltungen

- 26–27th September 2013; AO Research Institute, Davos, Switzerland:

Workshop: Animal models in bone regeneration research.

Workshop committee: Vincent Stadelmann, Monika Schneider & Markus Wilke.

Core topics: Which animal models for bone regeneration? • Surgical models and anesthesia • Imaging and biomechanical assessment.

Keynotes: Nicolas Bonnet (HUG): “Effect of various genotypes on the response of bone to mechanical stimulation” • Juerg Gasser (Novartis): “Animal models in drug development for bone regeneration” • Romano Matthys (RIS systems): “Standardized implant technology for research – reality or a dream?” • Kathryn Stok (ETHZ): “Quantitative determination of bone & cartilage changes in preclinical arthritis models using imaging and biomechanical tools”.

Registration costs include all meals, materials and a certificate of attendance: Students CHF 150, Academic institutions CHF 220 and Commercial institutions CHF 300.

Registration/abstract submission: monika.schneider@aofoundation.org

More information: <http://bit.ly/13jDvWn>



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 zur 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.

Literatur:

1. Statistik Austria, Jahresdurchschnittsbevölkerung 2011. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/bevoelkerungsstruktur/bevoelkerung_nach_alter_geschlecht/index.html
2. <http://www.who.int/topics/ageing/en/>
3. <http://www.osteoporose.co.at/haeufigkeit.html>
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.



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

Entgeltliche Einschaltung

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 Osteoporoasetages
Wiener Rathaus, Festsaal

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



VERANSTALTER:



medservices
gesundheits 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

Compliance-Coaching als Mehrwert bei der Osteoporosetherapie – Je besser die Compliance, desto höher der Therapieerfolg

Zur Vermeidung osteoporotischer Frakturen stehen heute effektive Therapiemöglichkeiten zur Wahl. Allen voran die Bisphosphonate. Was nützt aber die beste Therapie, wenn diese von den Patienten nicht, zu kurz oder nur mit mangelhafter Compliance eingenommen werden? Wenig, wie eine Untersuchung der OÖGKK zeigte [1]. Denn z. B. bei oralen Bisphosphonaten müssen zumindest 75 % der Tabletten eingenommen werden, um eine Wirksamkeit = einen Frakturschutz zu erreichen [1].

Compliance bei Osteoporose besonders schlecht

Die Analyse der OÖGKK zeigte allerdings, dass Versicherte, die auf ein Bisphosphonat ersteingestellt wurden, in 38 % der Fälle die Therapie innerhalb des ersten halben Jahres abbrachen, 15 % behielten die Therapie bis zu einem Jahr bei [1].

„Gerade bei Osteoporose wäre es besonders wichtig, eine 100%ige Compliance zu erzielen, damit Frakturen effektiv verhindert werden können“ [2].

Compliance-Coaching als Mehrwert für die Compliance erkannt

Diesem Umstand trägt das Pharmaunternehmen Novartis bereits seit 2 Jahren Rechnung. Mit einem spezifisch auf Aclasta®-Patienten zugeschnittenen Com-



pliance-Coaching – genannt Aclasta®-Therapieassistent – werden die Patienten über einen Zeitraum von 4 Jahren kontinuierlich mit Informations- und Motivationsmaterial versorgt. So wird versucht, ein Höchstmaß an Compliance über einen möglichst langen Zeitraum sicherzustellen: ein wesentlicher Erfolgsfaktor für die Therapie.

Der Aclasta®-Therapieassistent begleitet Osteoporosepatienten über Jahre

Der Aclasta®-Therapieassistent geht dabei ganz auf den Therapiezyklus der Patienten ein. Neben periodischen Informationseinheiten in Form von Broschüren zu den Themen Osteoporose, Ernährung, Bewegung, Gefahrenvermeidung, Kochrezepte, Osteoporoserätzel und vieles mehr werden die Patienten auch jährlich an ihre fällige Aclasta®-Jahresinfusion erinnert.

Zoledronsäure wird als Jahresinfusion (Aclasta®) [3] verabreicht – übrigens das bevorzugte Therapieschema von Osteoporosepatienten [4] – und bietet nicht nur einen schnellen und effizienten Fraktur-

schutz (bis zu 89 % innerhalb von 3 Jahren) [5], sondern gewährleistet als einzige parenterale Osteoporosetherapie durch die einmal jährliche Gabe eine 100%ige Jahrescompliance [3]. Dass diese auch über mehrere Jahre gewährleistet ist, dafür sorgt das einzigartige Coaching-Programm – der Aclasta®-Therapieassistent.

Das ist die hohe Verantwortung, mit der Novartis als Hersteller der Original-Zoledronsäure einen wesentlichen Mehrwert zur reinen medikamentösen Therapie leistet.

Literatur:

1. OÖGKK, Arzneidialog 2/2010; www.oegkk.at
2. Universum Innere Medizin, 04/12.
3. Austria Codex Fachinformation Aclasta®, Stand 02/2012.
4. McClung M, Recker R, Miller P, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. Bone 2007; 41: 122–8.
5. 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.

*Mit freundlicher Unterstützung von
Novartis*

Weitere Informationen:

Novartis Pharma GmbH
Manuela Matyk, Product Manager
A-1020 Wien,
Stella-Klein-Löw-Weg 17
E-Mail: manuela.matyk@novartis.com
Internet: www.novartis.com

AT 1303088151

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seiten 92 und 93:

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

Mit dem TOGETHER-Programm können wir gemeinsam die Compliance unter Enbrel®-Therapie unterstützen

Therapietreue kann eine Herausforderung sein – selbst wenn die Behandlung wirksam ist.

TOGETHER ist ein umfassendes Kommunikations- und Interaktionsprogramm mit dem Ziel, Ihren Patienten einen optimalen Nutzen durch die Enbrel®-Therapie zu ermöglichen. Das Programm ist eine richtungsweisende Initiative, die sich auf alle Bereiche der Non-Compliance konzentriert: Non-Compliance sowohl aus praktischen als auch aus wahrnehmungsbedingten Gründen.

Die Patienten werden nicht nur unterstützt, praktische Compliance-Hindernisse (z. B. bezüglich der Injektionstechnik) zu überwinden, sondern durch das Ansprechen möglicher wahrnehmungsbedingter Hindernisse (z. B. fehlendes Krankheitsverständnis) ermutigt, ihre Medikation langfristig anzuwenden.

Das TOGETHER-Programm dient dazu, den Patienten bei Bedenken bezüglich

ihrer Therapie Sicherheit zu geben, sie zu motivieren und ihnen gegebenenfalls die Notwendigkeit einer dauerhaften Therapietreue weiter verständlich zu machen, auch wenn sie die Notwendigkeit ihrer Behandlung nicht voll und ganz akzeptieren können.

Es gibt viele Gründe für Non-Compliance

Praktische Gründe für Non-Compliance:

- Nicht eingelöste Rezepte
- Fehlende Routine
- Schwierigkeiten bei der Selbstinjektion
- Vergesslichkeit

Wahrnehmungsbedingte Gründe für Non-Compliance:

- Bedenken hinsichtlich Wirkungen der Behandlung, z. B. Nebenwirkungen
- Unsicherheit bezüglich der Notwendigkeit der Behandlung
- Fehlendes Krankheitsverständnis
- Anhaltende Fragen oder Zweifel über die Therapie

So profitieren Sie als Arzt

- Ergänzung Ihrer Beratung – TOGETHER unterstützt die umfassende Einbindung der Patienten in die Behandlung, damit sie einen optimalen Nutzen

aus der Enbrel®-Therapie ziehen können

- Förderung des offenen Dialogs, um Compliance-Probleme zu erörtern
- Erkennung von Problemen, die zwischen zwei Arztterminen auftreten können (Therapieabbruch der Patienten aufgrund von Nebenwirkungen, schlechtes Therapieansprechen, Probleme mit der Selbstinjektion oder der Compliance)

Für weitere Informationen und nähere Details zum Programm kontaktieren Sie bitte unser „Inflammation-Team“ unter folgender Mailadresse:
inflammatory.austria@pfizer.com

Weitere Informationen:

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

Fachkurzinformation siehe Seite 118

ENB-057-13/17/15.05.2013

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 unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

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

Neu: RoActemra (Tocilizumab) zur Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA)

Seit Anfang Juni ist RoActemra neben der rheumatoiden Arthritis (RA) und der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (sJIA) auch für die Behandlung der pJIA in der EU zugelassen. Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine seltene, chronisch verlaufende und stark beeinträchtigende Form von Arthritis im Kindesalter. Das Medikament ist geeignet für die Behandlung von Patienten ab zwei Jahren, die unzureichend auf die Behandlung mit Methotrexat (MTX) angesprochen haben. RoActemra kann in Kombination mit MTX oder als Monotherapie angewendet werden, wenn eine MTX-Unverträglichkeit vorliegt oder das Fortsetzen der MTX-Therapie unangemessen erscheint.

Die Dosis wird auf Basis des aktuellen Körpergewichts berechnet und als i.v. Infusion verabreicht:



- 8 mg/kg alle 4 Wochen $\geq$ 30 kg Körpergewicht
- 10 mg/kg alle 4 Wochen $<$ 30 kg Körpergewicht

Die Zulassung stützt sich auf die Daten der Phase-III-Studie CHERISH, eine 104-wöchige Phase-III-Studie bei Patienten im Alter von 2–17 Jahren mit aktiver pJIA seit mindestens 6 Monaten, bei denen die Therapie mit MTX erfolglos war [1]. Die Behandlung mit RoActemra war wirksam und führte zu einer klinisch bedeutsamen anhaltenden Verbesserung

der Zeichen und Symptome [1]. Die Studie erfüllte die Kriterien für den primären Endpunkt, da bei den mit RoActemra behandelten Patienten signifikant weniger Krankheitsschübe auftraten als bei den mit Placebo behandelten Patienten (25,6 % verglichen mit 48,1 %) [1].

Literatur:

1. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: data from a phase 3 trial. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (Suppl 10): S682.

Weitere Informationen:

Roche Austria GmbH
Mag. Bettina Puffer
A-1210 Wien, Engelhorngasse 3
Tel.: +43 1/27739 830
E-Mail: bettina.puffer@roche.com

Fachkurzinformation untenstehend

ACA-12/07/13

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zu Seite 90:

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

Stand der Information: Mai 2013

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 Frakturschutz 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 118



*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

gsk
GlaxoSmithKline



prolia®
denosumab

STARKER FRAKTURSCHUTZ