

Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen

www.kup.at/
mineralstoffwechsel

3/2016

Osteologie • Rheumatologie • Orthopädie



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



Pharmaka mit negativer Auswirkung auf den Knochen – durch Medikamente induzierte Osteoporose

R. W. Gasser, C. Götsch

Knochen, Herz und Gefäße – „Bone-Vascular Axis“ – Eine systematische Übersicht prospektiver Beobachtungsstudien

A. Tomaschitz, J. Rus-Machan, H. P. Dimai, G. Seiwald, H. Brussee, V. Weinrauch, N. Verheyen, A. Fahrleitner-Pammer, S. Pilz

Osteoporosetherapie und Knochenmineralisation

P. Roschger, B. M. Misof, K. Klaushofer

Rubriken

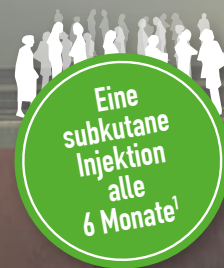
Mitteilungen der Gesellschaften

News-Screen

Congress Report

Pharma-News

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica



PROLIA® - STARKER FRAKTURSCHUTZ MIT DEM PLUS AN KORTIKALER WIRKSAMKEIT^{2,3}

Gelbe Box
(RE1)

Damit aus einem leichten Sturz kein schwerer Fall wird

AMGEN®

FKI & Referenzen siehe Seite: 106
AT-P-162-1215-121189

 **prolia®**
denosumab

STÄRKT DIE KNOCHEN FÜR DEN FALL

Editorial	77
H. Resch	
Pharmaka mit negativer Auswirkung auf den Knochen – durch Medikamente induzierte Osteoporose	78
R. W. Gasser, C. Götsch	
Knochen, Herz und Gefäße – „Bone-Vascular Axis“ – Eine systematische Übersicht prospektiver Beobachtungsstudien	86
A. Tomaschitz, J. Rus-Machan, H. P. Dimai, G. Seiwald, H. Brussee, V. Weinrauch, N. Verheyen, A. Fahrleitner-Pammer, S. Pilz	
Osteoporosetherapie und Knochenmineralisation	94
P. Roschger, B. M. Misof, K. Klaushofer	
Rubriken	
Mitteilungen der Gesellschaften	100
News-Screen	
Orthopädie	102
E. Pieler-Bruha	
News-Screen	
Osteologie	104
P. Mikosch	
News-Screen	
Rheumatologie	107
R. Lunzer	
Congress Report	
The II International Symposium “Bone and Joint Diseases and Age”: The Review of Basic Topics – Abstract	112
N. Kuprinenko	
Pharma-News	113
Impressum	110

ENBREL® ist mehr als Etanercept

Klinische
Erfahrung
seit über

20

Jahren²

**Rheumatoide
Arthritis¹**
**Juvenile Idiopathische
Arthritis (ab 2 Jahren)¹**
Morbus Bechterew¹
**Nicht-röntgenologische
axiale Spondyloarthritis¹**
Psoriasis-Arthritis¹
**Plaque Psoriasis
(ab 6 Jahren)¹**

Ungekühlte
Lagerung bis zu
4 Wochen
bei Raumtemperatur
möglich¹

Flexibilität
durch
Halbwertszeit
von ca.
3 Tagen¹

**Keine
neutralisierenden
Antikörper
nachgewiesen¹**



REFERENZEN

¹ ENBREL® in der aktuell gültigen Fachinformation
² Pfizer Data on file

Editorial

Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

Nach der Sommerpause melden wir uns mit interessanten und praxisrelevanten Beiträgen zurück.

Aus Innsbruck kommt ein Artikel, der sich mit medikamenteninduzierter Osteoporose beschäftigt. **Rudolf Gasser und Claudia Götsch** geben einen breiten Überblick über den Einfluss häufig verwendeter Medikamente auf den Knochenstoffwechsel. Die langfristige Anwendung von potenziell knochentoxischen Pharmaka sollte immer unter einem minutiösen osteologischen Management erfolgen, um rechtzeitig präventive Maßnahmen setzen zu können.

Ein Beitrag aus Graz (**A. Tomaschitz et al.**) zeigt einen möglichen Zusammenhang von Osteoporose und Atherosklerose auf: In einer Literaturrecherche werden konsistente Assoziationen zwischen Herzinsuffizienz, Schlaganfall, PAVK und Knochenmineraldichte bzw. Frakturrisiko aufgezeigt.

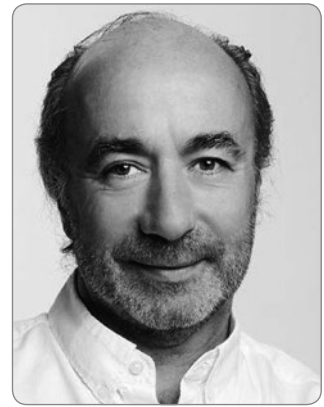
Aus dem Ludwig-Boltzmann-Institut Wien kommt der dritte Artikel, der sich mit Osteoporosetherapie und Knochenmineralisation beschäftigt. **P. Roschger et al.** berichten in diesem Übersichtsartikel Ergebnisse aus klinischen Studien, bei denen anhand von histomorphometrischen und QBEI-Analysen an Knochenbiopsien die Wirksamkeit und die Sicherheit von Osteoporose-Medikamenten überprüft wurden.

Ich freue mich, dass die heimischen Arbeitsgruppen und Autoren so aktiv publizieren – unser Journal hat zahlreiche interessante neue Artikel in der Pipeline – und möchte allen Autoren herzlich für ihre Mitarbeit danken! Dies trägt zur hohen Akzeptanz des Journals im deutschsprachigen Raum bei, die sich in der Anzahl der pdf-Downloads der Homepage widerspiegelt: Derzeit werden ca. 23.000 Downloads pro Monat registriert!

Mitte Oktober – genauer am 14.10.2016 – findet wieder der bereits traditionelle Osteoporose-Tag im Wiener Rathaus statt, weitere Informationen finden Sie unter: <http://www.oegkm.at/>

Mit herzlichen Grüßen

Heinrich Resch, Herausgeber



Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch

Editorial Board

Herausgeber: H. Resch, Wien

Editorial Board:

M. Aringer, Dresden
P. Bernecker, Wien
H.-P. Brezinschek, Graz
J. Bröll, Wien
Th. Cermak, Wien

H. P. Dimai, Graz
F. H. Fischl, Wien
M. Herold, Innsbruck
O. Hoffmann, Wien
B. Leeb, Stockerau

E. Mur, Innsbruck
P. Pietschmann, Wien
E. Preisinger, Wien
J. D. Ringe, Leverkusen
St. Scharla, Bad Reichenhall

M. Schirmer, Klagenfurt
M. Shechter, Tel Hashomer
J. Wendlova, Bratislava
B. Zirm, Bad Radkersburg

Pharmaka mit negativer Auswirkung auf den Knochen – durch Medikamente induzierte Osteoporose

R. W. Gasser¹, C. Götsch²

Kurzfassung: Eine durch Medikamente induzierte Osteoporose kann als Nebenwirkung bei vielen häufig verschriebenen Pharmaka auftreten. Dabei kommt es zu einer Störung des Knochenumbaus, wobei letztendlich ein Überwiegen des Knochenabbaus vorliegt. Ein vermehrtes Auftreten von Knochenbrüchen ist die Folge. Auch eine durch Medikamente bedingte Störung des Kalziumstoffwechsels kann zum Knochenmineralverlust beitragen. Glukokortikoide, Thyroxin, Depot-Medroxyprogesteron-Acetat, Aromataseinhibitoren, GnRH-Agonisten, Thiazolidindione, Protonenpumpenhemmer, Antiepileptika, selektive Serotonin- (und Noradrenalin-) Reuptake-Inhibitoren, Antikoagulantien, Schleifendiuretika, Calcineurin-Inhibitoren und antiretroviral wirkende Substanzen können bei längerfristiger Anwendung zu einem signifikanten Knochenmineralverlust führen. Eine Kombination mehrerer knochentoxischer Substanzen kann möglicherweise den negativen Effekt auf den Knochen weiter verstärken. Bei Anwendung der vorher erwähnten Medikamente über einen längeren Zeitraum sollte immer eine mögliche Auswirkung auf den Knochen berücksichtigt werden, vor allem bei älteren Personen. Eine osteologische Abklärung mit Labor und Knochendichtemessung bzw. eine Frakturrisikobewertung mittels FRAX ist dann

erforderlich. Zur Prävention und Therapie einer durch Medikamente induzierten Osteoporose sind Lifestyle-Maßnahmen, eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D sowie gegebenenfalls eine spezifische Osteoporosetherapie mit Bisphosphonaten, Denosumab oder Teriparatid geeignet.

Schlüsselwörter: Osteoporose durch Medikamente, Glukokortikoide, Thyroxin, Medroxyprogesteron-Acetat, Aromataseinhibitoren, GnRH-Agonisten, Thiazolidindione, Protonenpumpenhemmer, Antiepileptika, Psychopharmaka, Antikoagulantien, Schleifendiuretika, Calcineurin-Inhibitoren, antiretrovirale Therapie

Abstract: Medications with Negative Effect on Bone – Drug-Induced Osteoporosis. Drug-induced osteoporosis may occur as a side effect of many commonly prescribed drugs. This leads to a disturbance of bone remodelling, which ultimately results in a preponderance of bone loss and – as a consequence – in an increased incidence of bone fractures. Also, a drug-induced disturbance of the calcium metabolism may contribute to bone mineral loss. Glucocorticoids, thyroxine, depot-medroxyprogesterone acetate, aromatase inhibitors, GnRH ago-

nists, thiazolidinediones, proton pump inhibitors, antiepileptic drugs, selective serotonin (and norepinephrine) reuptake inhibitors, anticoagulants, loop diuretics, calcineurin inhibitors and antiretroviral active substances can lead to significant bone mineral loss in long-term use. A combination of several bone-toxic substances can potentially amplify the negative effect on bone. When applying the above mentioned drugs over a prolonged period, a possible effect on bone should always be taken into account, especially in older people. An osteological investigation with laboratory and bone densitometry or fracture risk assessment by FRAX is required. For prevention and therapy of drug-induced osteoporosis lifestyle measures, an adequate supply of calcium and vitamin D and optionally a specific osteoporosis treatment with bisphosphonates, denosumab or teriparatide are appropriate. **J Miner Stoffwechs Muskuloskelet Erkrank 2016; 23 (3): 78–85.**

Key words: drug-induced osteoporosis, glucocorticoids, thyroxine, medroxyprogesterone acetate, aromatase inhibitors, GnRH agonists, thiazolidinediones, proton pump inhibitors, antiepileptic drugs, psychotropic drugs, anticoagulants, loop diuretics, calcineurin inhibitors, antiretroviral therapy

● Einleitung

Die durch Medikamente induzierte Osteoporose ist ein relevantes Gesundheitsproblem, da zahlreiche häufig verwendete Pharmaka zu einem Knochenmineralverlust und in der Folge zu vermehrten Knochenfrakturen führen können [1, 2]. Die Kombination mehrerer knochentoxischer Medikamente, z. B. Protonenpumpenhemmer (PPI) und selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), kann möglicherweise diesen Effekt noch verstärken. Pathophysiologisch kommt es durch verschiedene Pharmaka zu einer Beeinträchtigung des Knochenumbaus, d. h. des gekoppelten Zusammenwirkens von

Osteoklasten und Osteoblasten im Rahmen der Knochenregeneration. Die molekularen Mechanismen sind dabei jedoch häufig nicht eindeutig geklärt. Die Folge ist letztlich ein Überwiegen des Knochenabbaus und damit das Entstehen einer Osteoporose. Einige Medikamente haben zusätzlich eine für den Knochen negative Auswirkung auf den Kalziumstoffwechsel [2]. Das Wissen um die negativen Auswirkungen zahlreicher Medikamente auf den Knochen sollte eine verstärkte Beachtung der Knochengesundheit bei ihrer Verordnung bewirken.

Betont werden soll, dass in der folgenden Übersicht nur auf die Medikamente eingegangen wird, von denen ein direkter negativer Effekt auf den Knochenstoffwechsel nachgewiesen ist. Dabei wird neben der gut bekannten Glukokortikoid-induzierten Osteoporose (GIOP) auch die meist weniger beachtete Knochentoxizität anderer Substanzen behandelt. Wesentliche Medikamentengruppen, die eine negative Auswirkung auf den Knochenstoffwechsel haben, sind in Tabelle 1 dargestellt.

Eingelangt am 22. Jänner 2016; angenommen am 26. Jänner 2016; Pre-Publishing Online am 8. Februar 2016

Aus der ¹Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck; ²Osteoporose Therapie Innsbruck Dr. Claudia Götsch, Innsbruck

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. i.R. Dr. Rudolf W. Gasser, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: rudolf.gasser@i-med.ac.at

● Glukokortikoide (GC)

Glukokortikoide werden bei einer Vielzahl von Erkrankungen eingesetzt. Die häufigsten Indikationen einer GC-Langzeittherapie sind: rheumatoide Arthritis bzw. weitere Autoimmunerkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, chronische Leberkrankheiten, Hauterkrankungen, Malignome und die immunsuppressive Therapie nach Organtransplantation. Als Folge einer GC-Behandlung entwickelt sich die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose (GIOP) [1–3], dabei kommt es zu einem Verlust von Knochenmasse, der zunächst schneller verläuft (ca. 3–5 % im ersten Jahr), dann aber abflacht (ca. 0,5–1 % jährlich) [4].

Die Pathomechanismen des GC-induzierten Knochenmasse-Verlustes sind komplex, es kommt zu direkten und indirekten Auswirkungen auf den Knochen [1, 3]. In der Frühphase der GC-Therapie werden durch einen RANKL-Anstieg und einen Osteoprotegerin-Abfall Osteoklasten vermehrt aktiviert, die Osteoklasten-Apoptose ist supprimiert. Die Apoptose der Osteozyten wird gesteigert. Die Rekrutierung der Osteoblasten aus mesenchymalen Stammzellen wird reduziert zugunsten einer vermehrten Adipozytenbildung und damit wird die Knochenneubildung gehemmt. Indirekte GC-Effekte, die zum Knochenmasse-Verlust führen, sind die Hemmung der intestinalen Kalzium-Absorption durch einen direkten Effekt auf das Kalzium-Transportsystem und die Steigerung der Harn-Kalziumausscheidung durch Hemmung der tubulären Kalzium-Reabsorption. Schließlich tragen auch der GC-induzierte Hypogonadismus und der GC-induzierte Verlust an Muskelmasse zur Ausbildung der GIOP bei.

Der Knochenmasse-Verlust korreliert mit der kumulativen GC-Dosis [5]. Etwa 30–50 % der behandelten Patienten erleiden osteoporotische Frakturen [6]. Das Frakturrisiko steigt schnell innerhalb von 3–6 Monaten nach Therapiebeginn. Die tägliche GC-Dosis korreliert mit dem Frakturrisiko, eine so genannte „Schwellendosis“ gibt es jedoch nicht. Eine Prednisolon- (Äquivalent-) Dosis von 5 mg täglich steigert die Frakturinzidenz um ca. 20 %, bei ≥ 20 mg täglich um ca. 60 % [3]. Frakturen treten bei GIOP schon bei höherer Knochendichte („bone mineral density“ [BMD]) auf als bei postmenopausaler Osteoporose [7]. Bei der GIOP ist initial der trabekuläre Knochen mehr betroffen als der kortikale, daher kommt es zunächst vorwiegend zu Frakturen von Wirbeln und Rippen, später treten jedoch auch Frakturen des Schenkelhalses auf. Studien zur GIOP liegen größtenteils bei kontinuierlicher oraler Therapie für 3–6 Monate oder länger vor. Über die intermittierende GC- (Puls-) Therapie gibt es nur wenige Studien. Auch inhalative GC in höherer Dosis führen zu einem gering erhöhten Frakturrisiko [3]. Das erhöhte Frakturrisiko ist teilweise reversibel über einen Zeitraum von 1–2 Jahren nach Beendigung der GC-Therapie [1].

Empfehlungen für die Frakturprävention

Bei Beginn einer längerfristigen GC-Therapie ist auch eine osteologische Abklärung inklusive Knochendichtemessung („dual energy X-ray absorptiometry“ [DXA]) und/oder eine Frakturrisikobeurteilung mittels FRAX durchzuführen. Die

Tabelle 1: Medikamente mit negativer Auswirkung auf den Knochen.

- Glukokortikoide (GC)
- Thyroxin
- Depot-Medroxyprogesteron-Acetat (DMPA)
- Aromataseinhibitoren (AI)
- GnRH-Agonisten/Androgen-Deprivationstherapie (ADT)
- Thiazolidindione (TZD)
- Protonenpumpenhemmer (PPI)
- Antiepileptika (AE)
- Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), selektive Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI)
- Antikoagulantien (Heparin/OAK)
- Schleifendiuretika
- Calcineurin-Inhibitoren
- Antiretrovirale Therapie (ART)

GC-Dosis ist so niedrig wie möglich zu halten, eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D sollte erfolgen. Bisphosphonate, oral oder intravenös, sind derzeit Standard für die Prävention und Therapie der GIOP [3]. Einerseits kommt es zu einem starken antiresorptiven Effekt inklusive einer gesteigerten Apoptose der Osteoklasten, andererseits wird die durch GC gesteigerte Apoptose von Osteoblasten und Osteozyten antagonisiert. Es liegen zahlreiche Studien mit konsistent positivem Effekt auf die BMD sowie mit signifikanter Fraktursenkung durch Bisphosphonate bei GIOP vor [1, 3]. Auch die Wirksamkeit von Teriparatid bei GIOP (BMD-Anstieg und Senkung des Frakturrisikos) ist gut dokumentiert [8]. Teriparatid wird bei Patienten mit schwerer GIOP, bei sehr hohem Frakturrisiko bzw. bei Frakturen trotz adäquater Bisphosphonattherapie eingesetzt [3]. Denosumab kann als Alternative zur Therapie der GIOP angesehen werden, in einer Studie wurde ein Anstieg der BMD bei GC-behandelter rheumatoider Arthritis nachgewiesen [9], Frakturstudien mit Denosumab bei GIOP liegen derzeit nicht vor.

Es existieren verschiedene Richtlinien betreffend Prävention und Therapie der GIOP. Die Leitlinien gelten nicht für die inhalative oder Puls-Therapie mit GC. In *Arznei und Vernunft* 2010 wird bei einer GC-Therapie von ≥ 5 mg Prednisolonäquivalent/Tag über > 3 Monate Kalzium und Vitamin D als Basistherapie empfohlen, bei nachgewiesener Osteopenie ist zusätzlich eine spezifische Therapie mit einem Bisphosphonat erforderlich [10]. Weitere detaillierte Empfehlungen zur Prävention und Therapie der GIOP sind: Empfehlungen der österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR) [11], Leitlinien Dachverband Osteologie (DVO) 2014 [12] und die Empfehlungen des American College of Rheumatology 2010 [13].

● Thyroxin

Thyroxin wird zur Behandlung einer Hypothyreose, aber auch einer euthyreoten Struma und zur Suppression des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) nach Operation bzw. Radiojodtherapie eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms eingesetzt. In der Nachbehandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist es das Ziel, die endogene TSH-Produktion zu hemmen und den peripheren TSH-Spiegel (Normwert 0,35–3,5 mU/l) auf $< 0,1$ mU/l („High-risk“-Patienten) bzw. auf 0,2–1,0 mU/l („Low-risk“-Patienten) zu senken [14],

dabei müssen die peripheren Werte für freies Trijodthyronin (fT3) und freies Thyroxin (fT4) im Normbereich sein. Wenn der TSH-Spiegel $< 0,35$ mU/l beträgt, liegt bei normalen Werten für fT3 und fT4 definitionsgemäß eine subklinische Hyperthyreose vor, die Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel, die Knochendichte und die Frakturrate hat [2]. Bei hyperthyreoter Stoffwechsellaage steigern T3 und T4 die Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten (gesteigertes Remodelling), wobei die Knochenresorption die Knochenneubildung überwiegt. Eine tendenziell milde Hyperkalziämie supprimiert PTH und senkt 1,25(OH)-Vitamin D, was eine verminderte intestinale Kalziumabsorption und eine gesteigerte renale Kalziumausscheidung zur Folge hat. Auch TSH hat einen resorptionshemmenden Effekt über den TSH-Rezeptor am Osteoklasten, sodass offensichtlich auch die TSH-Suppression selbst eine verstärkte Knochenresorption bewirkt [15].

Die Auswirkung einer subklinischen Hyperthyreose auf den Knochen [16] ist zunächst eine Abnahme der BMD bei postmenopausalen Frauen, insbesondere ist der kortikale Knochen (distaler Radius) betroffen. Wenig Evidenz besteht für eine Auswirkung auf den Knochen bei prämenopausalen Frauen, bei Männern sind die Daten kontrovers. Ein erhöhtes Frakturrisiko bei Wirbel- und Hüftfrakturen wurde bei subklinischer Hyperthyreose nachgewiesen, aber auch hier liegen divergierende Studienergebnisse vor [16]. Eine groß angelegte Metaanalyse, die 70.298 Personen (Männer und Frauen) in 13 Kohortenstudien erfasst, von denen 2219 eine subklinische Hyperthyreose hatten, konnte bei subklinischer Hyperthyreose im Vergleich zu Euthyreose vermehrte Knochenbrüche nachweisen. Dabei betrug die Hazard Ratio (HR) für alle Frakturen 1,28, für Hüftfrakturen 1,36 und für Wirbelfrakturen 1,51. Mit sinkendem TSH nahm die HR für Frakturen zu [17].

Empfehlungen für die Frakturprävention

Ein TSH-Wert $< 0,3$ mU/l ist ein Risikofaktor für Osteoporose [12]. Für eine medizinisch notwendige TSH-Suppression sollte die niedrigst mögliche Thyroxin-Dosis gegeben werden, eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Versorgung sollte bei allen Patienten gewährleistet sein. Bei postmenopausalen Frauen ist eine osteologische Untersuchung mit Knochendichte-Messung notwendig und gegebenenfalls muss eine antiresorptive Therapie begonnen werden. Bei Männern und prämenopausalen Frauen ist eine osteologische Abklärung bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren notwendig.

● Depot-Medroxyprogesteron-Acetat (DMPA)

DMPA wird zur Behandlung der Endometriose und als Kontrazeptivum angewandt. DMPA 3-monatlich intramuskulär oder subkutan hemmt die Gonadotropin-Sekretion, suppressiert die Östrogenproduktion und Ovulation und führt damit auch zu verstärkter Knochenresorption. Der BMD-Verlust beträgt 2–8 % und tritt vor allem in den ersten 2 Jahren der Anwendung auf, er ist reversibel nach Absetzen von DMPA [1]. Das Frakturrisiko steigt gering an, auch bei Frauen unter 30 Jahren, und ist am höchsten nach 2–3 Jahren Behandlung

[18]. Eine retrospektive Studie ergab, dass Frauen, die DMPA als Kontrazeptivum verwendeten, schon vor Anwendung des Medikaments eine höhere Frakturinzidenz aufwiesen als Non-Userinnen, möglicherweise durch unterschiedliche Lebensstilfaktoren bedingt [19]. Die Auswirkung von DMPA auf die Frakturinzidenz sollte daher durch weitere prospektive Studien geklärt werden.

Empfehlungen für die Frakturprävention

Eine BMD-Messung mittels DXA wird bei prämenopausalen Frauen nicht routinemäßig empfohlen. Es sollte eine Vitamin-D-Bestimmung und gegebenenfalls eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D und Kalzium erfolgen. Eine Bisphosphonattherapie wird bei jungen Frauen nicht empfohlen. Die Kombination von DMPA mit „Low-dose“-Östrogen kann dem Knochenmineralverlust vorbeugen [1]. Alternativen wie eine orale Kontrazeption mit Östrogen/Gestagen zur Vermeidung eines BMD-Verlustes können überlegt werden.

● Aromataseinhibitoren (AI)

Die selektiven Aromataseinhibitoren (Letrozol, Anastrozol, Exemestan) werden zur adjuvanten Therapie bei Östrogenrezeptor-positivem Mammakarzinom in der Postmenopause eingesetzt. Durch Hemmung der peripheren Konversion von Androgen zu Östrogen wird der Östrogenspiegel unter Werte gesenkt, die normalerweise in der Menopause vorliegen. Dies führt zu einem mindestens 2-fach erhöhten Knochenmineralverlust bei postmenopausalen Frauen mit Mammakarzinom und AI-Therapie als bei gesunden postmenopausalen Frauen. Dementsprechend findet sich bei einer AI-Therapie ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko, so etwa in einer 5-Jahres-Studie unter adjuvanter Anastrozol-Behandlung bei 11 % der Patientinnen [20, 21].

Empfehlungen für die Frakturprävention

Bei Beginn einer AI-Therapie sollte eine DXA-Messung zur Erfassung der BMD erfolgen. Eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D ist notwendig. Zur Verhinderung eines Knochenmineralverlustes durch AI liegen mehrere Studien bzw. Empfehlungen betreffend die Gabe von Antiresorptiva (Bisphosphonat oder Denosumab) vor [1].

Ein entsprechender Algorithmus wurde von Hadji et al. vorgeschlagen, wobei gleichzeitig mit Therapiebeginn mit dem AI eine Bisphosphonattherapie ab einem T-Score von $< -2,0$ oder bei Vorliegen entsprechender Risikofaktoren empfohlen wird [22], der Belgian Bone Club empfiehlt Bisphosphonate schon ab einem T-Score $< -1,0$ [1]. Die UK-Expert Group empfiehlt bei AI-Therapie Bisphosphonate bei Frauen > 75 Jahren ab einem Risikofaktor unabhängig von der BMD, bei < 75 Jahren ab einem T-Score von $< -2,0$ [1]. Als wirksamstes Bisphosphonat hat sich parenterales Zoledronat erwiesen. Eine signifikante Senkung klinischer Frakturen um 50 % bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen unter AI-Therapie konnte in der ABCSG-18-Studie mit adjuvanter Denosumab (60 mg 2× jährlich) gezeigt werden [23]. Überraschend war, dass sowohl Patientinnen mit initial erniedrigter als auch normaler BMD dieselbe Fraktursenkung aufwiesen.

sen; dies würde bedeuten, dass eine antiresorptive Therapie von Beginn an bei jeder AI-Behandlung unabhängig von der BMD wirksam ist.

● Gonadotropin-Releasing Hormone- (GnRH) Agonisten und Androgen-Deprivationstherapie (ADT)

GnRH-Agonisten werden bei Frauen zur Behandlung des polyzystischen Ovarsyndroms, der Endometriose, von Uterusmyomen und beim prämenopausalen Mammakarzinom eingesetzt. Beim Mann werden GnRH-Agonisten als ADT beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom angewendet. In der Folge kommt es durch Suppression der hypophysären Gonadotropinbildung zu einem Hypogonadismus, der bei der Frau der Menopause, beim Mann einer chemischen Kastration entspricht [1, 21]. Die ADT mit GnRH-Agonisten (Leuprorelin, Goserelin, Triptorelin, Histrelin) bewirkt einen Überlebensvorteil bei Männern mit invasivem bzw. metastasierendem Prostatakarzinom. Durch den Hypogonadismus kommt es zu einer Abnahme der BMD um 2–5 % im ersten Behandlungsjahr, das Risiko für Hüft- und Wirbelfrakturen steigt dann um 20–50 % nach 5 Jahren Therapie. Alter, BMD-Verlust, BMI < 25 und Dauer der ADT korrelieren mit dem Frakturrisiko [1, 24].

Empfehlungen für die Frakturprävention

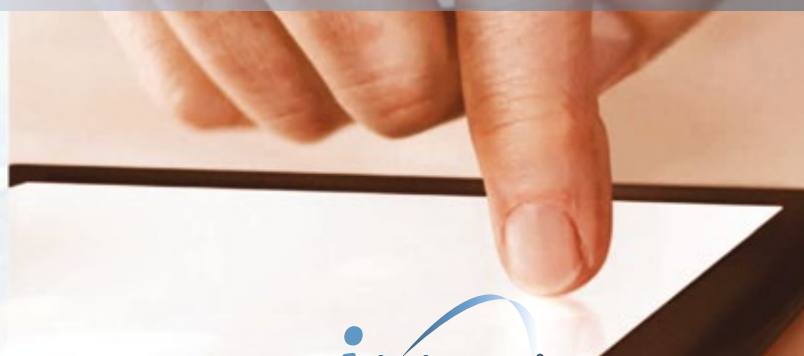
Als Basismaßnahmen werden eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D sowie eine DXA-Messung bei Beginn der ADT empfohlen. Zur Behandlung der Knochenschä-

digung bzw. der Verhinderung von Frakturen bei Männern mit Prostatakarzinom unter GnRH-Therapie sind Bisphosphonate, SERMs und Denosumab wirksam. Ein Bisphosphonat wird bei ADT-Beginn bei einem T-Score < –2,5 oder bei einem T-Score zwischen –1,0 und –2,5 bei Vorliegen von weiteren Risikofaktoren empfohlen [25]. Eine signifikante BMD-Zunahme und eine Prävention von Wirbelfrakturen konnte durch Gabe von Denosumab bei Männern mit ADT bei nicht-metastasierendem Prostatakarzinom nachgewiesen werden; neue Wirbelfrakturen traten nach 36 Monaten bei 1,5 % der Patienten unter Denosumab-Gabe auf, während dies bei 3,9 % der Patienten unter Placebo der Fall war [26]. Als Alternative zu GnRH-Agonisten kann beim Prostatakarzinom ohne Metastasen auch eine Antiandrogentherapie gegeben werden. Da diese die Testosteronbindung an den Androgenrezeptor verhindert, ohne den Testosteronspiegel zu senken, besteht keine negative Auswirkung auf den Knochen [1]. Bei prämenopausalen Frauen unter einer GnRH-Therapie können Bisphosphonate die Abnahme der BMD verhindern [1].

● Thiazolidindione (TZD)

Die TZD Rosiglitazon und Pioglitazon (Glitazone) sind Insulin-Sensitizer (PPAR γ -Agonisten), die in der Therapie des Diabetes mellitus Typ II eingesetzt werden. TZD stören die Differenzierung osteoblastärer Vorläuferzellen, indem vermehrt Adipozyten statt Osteoblasten gebildet werden. Damit hemmen TZD die Knochen-Neubildung. Weiters vermindern TZD die Aromatase-Aktivität und fördern die Osteoklasten-Differenzierung. Somit wird auch die Knochenresorption gesteigert [1, 27]. Studien belegen eine BMD-Abnahme an der

Vereinfachen Sie das Monitoring Ihrer Patienten



iMonitor: modernes Patienten-Monitoring für eine bessere Versorgung

- ist ein benutzerfreundliches, webbasiertes Tool, das kostenlos für alle Ihre Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), Psoriasis-Arthritis (PSA) oder ankylosierender Spondylitis (Morbus Bechterew, AS), verfügbar ist.
- unterstützt den Dialog zwischen Ihnen und Ihren Patienten zwischen den Arztbesuchen.
- Sie bleiben über den Status der Erkrankung durch Echtzeit Patientenangaben auch zwischen den Praxisterminen informiert.
- Für weitere Informationen oder die Möglichkeit Ihren Patienten iMonitor zur Verfügung zu stellen, wenden Sie sich bitte an Ihre Enbrel®-ProduktspezialistInnen.

Disclaimer: Die Daten in iMonitor werden direkt von Patienten über die Selbstbeurteilungsfragebögen (PRO) in den vom Arzt vorbestimmten Zeitintervallen erfasst. Die Informationen zu den Symptomen und zur Krankheitsaktivität in der Zeit zwischen den Besuchen können die Ärzte oder medizinische Assistenten mittels iMonitor nachverfolgen. Mit Hilfe von iMonitor können PRO Daten zuverlässig erfasst werden, welche die Beurteilung des allgemeinen Krankheitszustands und folgedessen die Therapieentscheidung erleichtern kann. Diese Daten sollten jedoch nicht isoliert betrachtet werden. Bei klinischen Entscheidungen sind alle relevanten Parameter unter Beurteilung des Nutzen/Risiko Profils der Therapie zu berücksichtigen.



Lendenwirbelsäule und Hüfte sowie eine Zunahme des Frakturrisikos unter TZD-Therapie. Das Frakturrisiko ist bei Frauen mit Typ-II-Diabetes unter TZD-Behandlung bis auf das Zweifache erhöht, auch bei jüngeren Frauen ohne zusätzliche Osteoporose-Risikofaktoren. In der Mehrzahl der Studien wurde jedoch bei Männern mit Typ-II-Diabetes unter TZD-Behandlung kein erhöhtes Frakturrisiko festgestellt [1, 28].

Empfehlungen für die Frakturprävention

Vor Beginn einer TZD-Therapie sollte eine osteologische Evaluation mit Beurteilung des Frakturrisikos erfolgen (DXA, FRAX). Bei Patienten mit manifester Osteoporose oder mit erhöhtem Frakturrisiko sollten TZD nicht angewendet werden.

● Protonenpumpen-Hemmer (PPI)

Die langfristige Anwendung von PPI ist assoziiert mit einem Anstieg des osteoporotischen Frakturrisikos [29, 30], dieses ist abhängig von der Dauer und der Dosis der PPI-Behandlung. Mehrere Studien zeigen, dass die Einnahme von PPI länger als 1 Jahr zu einer Zunahme des Frakturrisikos der Hüfte um 20–62 % und der Wirbelkörper um 40–60 % führt, auch Unterarmfrakturen treten vermehrt auf. Die Odds Ratio (OR) für eine osteoporotische Fraktur beträgt nach 1 Jahr PPI-Therapie 1,44 und steigt nach 7 Jahren auf 4,55 [1]. Das Frakturrisiko ist bei einer Hochdosis-PPI-Therapie höher als bei niedriger Dosierung [31]. Die Knochenschädigung ist reversibel, nach Absetzen des PPI sinkt das Frakturrisiko wieder. Eine kurzfristige Anwendung von PPI hat keine negative Auswirkung auf den Knochen. Der Mechanismus der Knochenschädigung ist nicht genau bekannt. Wahrscheinlich kommt es durch eine supprimierte Säuresekretion zu einer verminderten intestinalen Kalzium-Absorption und dadurch letztlich durch einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu einer gesteigerten Knochenresorption. Durch die Kombination einer Bisphosphonattherapie mit PPI kann der Antifraktureffekt des Bisphosphonates signifikant reduziert werden, sodass das Frakturrisiko wieder ansteigt, es sollte daher möglichst keine langfristige Kombination eines Bisphosphonates mit PPI erfolgen [1, 32]. Alternativ zu PPI kann bei einer Bisphosphonattherapie ein H₂-Blocker gegeben werden.

Empfehlungen für die Frakturprävention

Prophylaktisch wird bei einer PPI-Therapie eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Versorgung empfohlen [1].

● Antiepileptika (AE)

AE bewirken eine Abnahme der Knochenmineraldichte (BMD) bei postmenopausalen Frauen, Männern > 65 Jahre und auch bei jungen Patienten. Bei Epileptikern findet sich ein etwa 2-fach erhöhtes Frakturrisiko gegenüber Gesunden, wobei neben der AE-Therapie auch die erhöhte Sturzneigung durch Anfälle oder neurologische Defizite ursächlich ist [1, 33, 34]. Cytochrom-P450-induzierende AE wie Carbamazepin, Phenytoin oder Phenobarbital beschleunigen die Vitamin-D-Inaktivierung durch vermehrte Bildung inaktiver Metaboliten, eine verminderte Kalziumabsorption führt dann über einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu akzeleriertem Kno-

chenverlust. Weiters hemmen AE im Tierversuch die Funktion der Osteoblasten mit einer reduzierten Bildung von karboxyliertem Osteocalcin. Nicht-enzyminduzierende AE wie Valproinsäure führen ebenfalls zur Abnahme der BMD und vermehrten Frakturen bei jedoch nicht ganz geklärtem Mechanismus [1]. Das Frakturrisiko ist abhängig von Dauer und kumulativer Dosis der AE-Therapie. Neuere AE wie Lamotrigin oder Levetiracetam scheinen weniger negativ auf die BMD zu wirken, wobei langfristige Frakturdaten bei diesen Medikamenten noch ausstehen [1].

Empfehlungen für die Frakturprävention

Bei einer AE-Behandlung wird eine Überwachung des 25(OH)-Vitamin-D-Spiegels empfohlen: Vitamin-D-Bestimmung vor Therapiebeginn und alle 6–12 Monate [34]. Eine präventive Vitamin-D-Substitution sollte in folgender Dosis erfolgen: 1000–1200 IU Vitamin D₃/Tag bei nicht-enzyminduzierenden AE, 2000–4000 IU Vitamin D₃/Tag bei enzyminduzierenden AE, begleitet von einer adäquaten Kalziumsupplementation [1]. Im Falle einer Osteomalazie ist eine entsprechend höher dosierte Vitamin-D-Gabe notwendig. Bei langfristiger AE-Therapie wird ein osteologisches Monitoring mittels DXA bzw. FRAX empfohlen. Möglicherweise könnten in der Langzeitbehandlung neuere AE wie z. B. Levetiracetam weniger knochentoxisch sein.

● Psychopharmaka – selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) und Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI)

SSRI wie Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin, Fluvoxamin, Citalopram und SNRI wie Duloxetin werden häufig bei Depression, Angststörungen sowie bei Fibromyalgie und chronischen muskuloskelettalen Schmerzen angewendet. Patienten unter einer SSRI-Therapie haben ein erhöhtes Risiko für Frakturen, wobei dieses höher für die Hüfte und nichtvertebrale Lokalisationen im Vergleich zur Wirbelsäule ist [1]. Eine longitudinale Kohortenstudie über 10 Jahre bei > 50-jährigen SSRI/SNRI-Usern ergab eine erhöhte Hazard Ratio von 1,69 für das Risiko einer Fragilitätsfraktur [35]. Mehrere Studien zeigen, dass das Frakturrisiko bei einer SSRI-Therapie am höchsten bei postmenopausalen Frauen und älteren Männern ist, das Frakturrisiko ist auch abhängig von der Dosis und Dauer der SSRI-Gabe [1]. Eine SSRI-Therapie hat auch einen negativen Einfluss auf die Osseointegration bei Zahnimplantaten [36]. Die Wirkung der SSRI/SNRI auf den Knochen ist komplex und die Beeinflussung der Knochenhomöostase ist unzureichend geklärt. An Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten finden sich Serotoninrezeptoren, die eine Regulation über endokrine, autokrine, parakrine und neuronale Mechanismen ermöglichen. Das erhöhte Frakturrisiko bei SSRI-Medikation korreliert nicht mit einer Abnahme der BMD [37].

Empfehlungen für die Frakturprävention

Bei längerfristiger Therapie mit SSRI oder SNRI ist eine osteologische Überwachung erforderlich (DXA, FRAX), eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Versorgung wird emp-

fohlen, eine spezifische Osteoporosetherapie sollte nach individueller Befundkonstellation erfolgen.

● Antikoagulantien

Unfraktioniertes Heparin

Eine kurzfristige Anwendung von Heparin hat keine negative Auswirkung auf den Knochen, hingegen kommt es bei länger dauernder Heparinbehandlung (bereits in den ersten 6 Monaten) zu einer Abnahme der BMD und zu einer Zunahme von Frakturen (Rippen, Wirbel). Die Indikation zu einer Heparin-Langzeittherapie besteht während einer Schwangerschaft bei rezidivierenden Thromboembolien oder Herzklappenprothesen sowie bei einer Kontraindikation für orale Antikoagulantien. Bis zu 30 % Heparin-behandelter schwangerer Frauen weisen eine Abnahme der BMD auf, bei ca. 3 % treten trotz des jungen Alters Frakturen auf. Bei nichtschwangeren Frauen unter Heparin-Langzeittherapie traten Wirbelfrakturen in 15 % auf, oft in den ersten 6 Monaten der Behandlung. Die Abnahme der BMD ist dosisabhängig und nach Absetzen von Heparin reversibel [1]. Unfraktioniertes Heparin reduziert die Knochenneubildung durch eine Hemmung der Differenzierung und Funktion von Osteoblasten. Weiters führt Heparin zu einer Abnahme der Aktivität von Osteoprotegerin und fördert damit die RANKL-induzierte Differenzierung von Osteoklasten, es kommt zu gesteigerter Knochenresorption [38].

Eine Therapie mit **niedermolekularem Heparin** („low molecular weight heparin“ [LMWH]) ist mit weniger Fragilitätsfrakturen assoziiert, da LMWH nur die Knochenneubildung reduziert. Fondaparinux, ein neueres LMWH, zeigt in *In-vitro*-Versuchen keinen negativen Effekt auf Osteoblasten und hat somit möglicherweise keine negative Auswirkung auf den Knochen [39].

Empfehlungen für die Frakturprävention

Derzeit gibt es keine publizierten Guidelines zur Prophylaxe Heparin-induzierter Frakturen, eine osteologische Observanz ist indiziert, eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D ist zu empfehlen. In der Regel werden heute bei einer Langzeit-Heparintherapie niedermolekulare Heparine angewendet, Fondaparinux ist möglicherweise „knochenneutral“, wobei klinische Studien dazu noch nicht vorliegen [1].

Cumarine

Bei den für eine orale Antikoagulation bisher hauptsächlich verwendeten Cumarinen (Phenprocoumon, Acecoumarol und Warfarin) wurden in Studien kontroversielle Auswirkungen auf den Knochen festgestellt. Teilweise zeigte sich bei ihrer Anwendung eine Abnahme der BMD und eine Zunahme von Frakturen, vor allem von Rippen und Wirbel [40], in einigen Studien konnte dies jedoch nicht nachgewiesen werden [41]. Cumarine sind kompetitive Hemmer von Vitamin K, welches als Kofaktor bei der γ -Karboxylierung von Gerinnungsfaktoren und auch von Osteocalcin notwendig ist. Es wird unter Cumarin-Therapie nicht- oder untercarboxyliertes Osteocalcin gebildet, das nicht ordnungsgemäß in die Knochenmatrix eingebaut wird und auch reduzierte Kalzium-bindende Eigenschaften hat [1, 42].

Empfehlungen für die Frakturprävention

Aufgrund der kontroversiellen Daten ist bei einer Cumarintherapie eine generelle Osteoporoseprophylaxe wahrscheinlich nicht notwendig. Sinnvoll erscheint es dennoch, bei einer Cumarin-Langzeittherapie (> 1 Jahr) den Knochenstoffwechsel zu überprüfen, das Frakturrisiko zu evaluieren und gegebenenfalls eine Osteoporosetherapie einzuleiten, zumindest sollte auch hier eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D gewährleistet sein [42].

Die zunehmend verwendeten **direkten oralen Antikoagulantien (DOACs)**, z. B. Rivaroxaban, haben nach vorläufigen Beobachtungen ein geringeres Risiko einer negativen Auswirkung auf die Knochengesundheit. Aussagekräftige klinische Studien zu Knochendichte und Frakturen unter DOAC-Therapie liegen noch nicht vor [42].

● Schleifendiuretika

Schleifendiuretika (Furosemid, Bumetanid, Torasemid) hemmen die Kalzium-Rückresorption in der aufsteigenden Henle'schen Schleife und im proximalen Tubulus der Niere und steigern damit die renale Kalziumexkretion, in der Folge nehmen die PTH-Sekretion und der Knochenumbau zu. Eine längerfristige Therapie mit Schleifendiuretika ist bei Männern und postmenopausalen Frauen mit einer mäßiggradigen Abnahme der BMD und einem etwas erhöhten Frakturrisiko assoziiert [2, 43, 44]. Eine Therapie mit Thiaziddiuretika (Hydrochlorothiazid) hingegen hemmt die renale Kalziumexkretion, steigert die BMD und führt zu einem geringeren Frakturrisiko [45].

Empfehlungen für die Frakturprävention

Die Indikation für eine Langzeitbehandlung mit Schleifendiuretika muss kritisch gestellt werden und im Falle einer Therapie sollte eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D gewährleistet sein.

● Calcineurin-Inhibitoren

Calcineurin-Inhibitoren wie Cyclosporin oder Tacrolimus werden nach Organtransplantationen und bei Autoimmunerkrankungen als Immunsuppressiva eingesetzt. Calcineurin ist eine Phosphatase in T-Helfer-Lymphozyten und ist dort für die Bildung von Interleukin-2 (IL-2) notwendig. Calcineurin-Inhibitoren blockieren die Bildung von IL-2 und verringern damit die IL-2-abhängige Aktivierung von zytotoxischen T-Lymphozyten. Beide Medikamente sind Dosis- und Therapiedauerabhängig assoziiert mit BMD-Verlust und erhöhtem Frakturrisiko, die genauen Mechanismen der Knochenschädigung sind nicht geklärt. In Studien konnte eine gesteigerte Osteoklastogenese nachgewiesen werden, auch indirekte Effekte auf Osteocalcin und den Vitamin-D-Stoffwechsel mit konsekutivem sekundärem Hyperparathyreoidismus wurden beschrieben [1].

Der negative Effekt von Calcineurin-Inhibitoren auf den Knochen ist schwer abzugrenzen von der Störung des Knochenstoffwechsels im Rahmen der Grundkrankheit bei Transplantat-Empfängern und bei Autoimmunerkrankungen sowie von der Auswirkung der meist zusätzlich notwendigen Glukokortikoid-Therapie bei den betroffenen Patienten. Bei Transplan-

tationspatienten konnte in einigen Studien ein Anstieg von Fragilitätsfrakturen unter Calcineurin-Inhibitor-Therapie dokumentiert werden, in anderen Studien konnte dieser Zusammenhang vor allem bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nicht nachvollzogen werden [1].

Empfehlungen für die Frakturprävention

Bei längerfristiger Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren ist eine osteologische Überwachung mit entsprechenden therapeutischen Konsequenzen erforderlich. So wird für Patienten nach Nierentransplantation schon bei einem T-Score ab $-2,0$ (DXA) neben Kalzium und Vitamin D eine Bisphosphonat-Gabe empfohlen [46].

Antiretrovirale Therapie (ART)

Zur Behandlung einer HIV-Infektion kommen antiretroviral wirkende Medikamente (Hemmstoffe der reversen Transkriptase und Hemmstoffe der HIV-Protease) zum Einsatz. Eine ART steigert die Osteoklastogenese und die Knochenresorption, weiters beeinträchtigt sie die Osteoblastenfunktion und Knochenneubildung. Dies führt zur BMD-Abnahme [2]. Die Prävalenz einer Osteoporose ist schon bei HIV-infizierten Patienten mehr als 3-fach höher als bei nicht infizierten Personen. Durch eine ART von HIV-Patienten ist die Prävalenz einer reduzierten BMD noch höher als bei HIV-Patienten ohne ART [47]. Der Knochenmineralverlust in der Wirbelsäule und Hüfte tritt nach Beginn der ART auf, im Langzeitverlauf der ART zeigen die Studien einen stabilen Befund der BMD [48]. Ein mäßiger Anstieg des Frakturrisikos bei HIV-Patienten konnte dokumentiert werden [48], allerdings wurde in den meisten Studien nicht differenziert zwischen HIV-Patienten mit und ohne ART [2].

Empfehlungen für die Frakturprävention

Empfehlungen für das osteologische Management bei einer HIV-Infektion wurden kürzlich publiziert, das individuelle Risiko einer Fragilitätsfraktur sollte mittels FRAX oder DXA je nach klinischer Situation ermittelt werden [49]. Eine Gabe von Vitamin D und Kalzium verringert nachweislich den initialen Knochenmineralverlust bei Beginn einer ART [50]. Gegebenenfalls ist auch eine antiresorptive Therapie zur Behandlung des Knochenmineralverlustes bei ART indiziert, für Zoledronat konnte ein BMD-Anstieg bei ART nachgewiesen werden [51].

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2014; 6: 185–202.
- Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: Mechanisms and clinical implications. *Am J Med* 2010; 123: 877–84.
- Rizzoli R, Adachi JD, Cooper C, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2012; 91: 225–43.
- Mazzantini M, Di Munno O. Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2013 update. *Reumatismo* 2014; 66: 144–52.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777–87.

Relevanz für die Praxis

- Viele zum Teil häufig verwendete Medikamente haben als Nebenwirkung einen negativen Einfluss auf den Knochenumbau und/oder auf den Kalziumstoffwechsel.
- Dies kann einen Knochenmineralverlust bis hin zu einer Osteoporose mit erhöhter Frakturinzidenz bewirken.
- Potenziell knochentoxische Medikamente sind: Glukokortikoide, Thyroxin, Depot-Medroxyprogesteron-Acetat, Aromataseinhibitoren, GnRH-Agonisten, Thiazolidindione, Protonenpumpenhemmer, Anti-epileptika, selektive Serotonin- (und Noradrenalin-) Reuptake-Inhibitoren, Antikoagulantien, Schleifen-diuretika, Calcineurin-Inhibitoren und antiretroviral wirkende Substanzen.
- Die langfristige Anwendung dieser Medikamente sollte immer auch unter einem osteologischen Aspekt erfolgen, damit rechtzeitig präventive und therapeutische Maßnahmen gesetzt werden können.

- Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1319–28.
- Van Staa T, Laan R, Barton I, et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3224–9.
- Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JB, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3346–55.
- Dore R, Cohen S, Lane N, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 872–5.
- Arznei und Vernunft 2010, Initiative Arznei und Vernunft. Osteoporose Knochenbruchkrankheit. 3. Auflage, Mai 2010.
- Rintelen B, Bobacz K, Höfle G, et al. Prophylaxe und Therapie der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose – rezente Leitlinien im Überblick. *Wien Klin Wochenschr* 2011; 123: 633–44.
- Methodenreport der DVO-Leitlinie 2014 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen. <http://www.dv-osteologie.org>
- Grossman J, Gordon R, Ranganath V, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1515–26.
- Dietlein M, Luster M, Reiners C. Differenziertes Schilddrüsenkarzinom: Behandlungskorridore und interdisziplinäre Konzepte. *Thieme-Refresher Onkologie* 2013; 5: R1–32.
- Baliram R, Sun L, Cao J, et al. Hyperthyroid-associated osteoporosis is exacerbated by the loss of TSH-signaling. *J Clin Invest* 2012; 122: 3737–41.
- Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379: 1142–54.
- Blum MR, Bauer DC, Collet TH, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 2055–65.
- Meier C, Brauchli YB, Jick SS, et al. Use of depot medroxyprogesteron acetate and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4909–16.
- Lanza LL, McQuay LJ, Rothman KJ, et al. Use of depot medroxyprogesteron acetate contraception and incidence of bone fracture. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 593–600.
- Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 69: 73–82.
- Meier C. Hormonale Ablationstherapie bei Mann und Frau: Folgen für den Knochen. *J Miner Stoffwechs* 2010; 17 (Suppl 1): 21–4.
- Hadji P, Aapro M, Body J, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Ann Oncol* 2011; 22: 2546–55.
- Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 433–43.
- John MB, Ithara DH, Matthew KC, et al. Osteoporosis and fractures after androgen deprivation initiation for prostate cancer. *Can J Urol* 2007; 14: 3551–9.
- Greenspan SL. Approach to the prostate cancer patient with bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2–7.
- Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 745–55.
- Grey A. Thiazolidinedione-induced skeletal fragility – mechanisms and implications. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 275–84.
- Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: 32–9.
- Yang Y, Lewis J, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947–53.
- Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1209–18.
- Yu E, Bauer S, Bain P, et al. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 2011; 124: 519–26.
- Nyandege AN, Slattum PW, Harpe SE. Risk of fracture and the concomitant use of bisphosphonates with osteoporosis-inducing medications. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 437–47.

33. Souverein OS, Webb DJ, Petri H, et al. Incidence of fractures among epilepsy patients: a population-based retrospective cohort study in the general practice research database. *Epilepsia* 2005; 46: 304–10.
34. Meier C, Kraenzlin ME. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2011; 3: 235–43.
35. Moura C, Bernatsky S, Abrahamowicz M, et al. Antidepressant use and 10-year incident fracture risk: the population based Canadian multicentre osteoporosis study (CaMoS). *Osteoporos Int* 2014; 25: 1473–81.
36. Wu X, Al-Abedalla K, Rastikerdar E, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of osseointegrated implant failure: a cohort study. *J Dent Res* 2014; 93: 1054–61.
37. Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int* 2012; 23: 365–75.
38. Irie A, Takami M, Kubo H, et al. Heparin enhances osteoclastic bone resorption by inhibiting osteoprotegerin activity. *Bone* 2007; 41: 165–74.
39. Rajgopal R, Bear M, Butcher MK, et al. The effects of heparin and low molecular weight heparins on bone. *Thromb Res* 2008; 122: 293–8.
40. Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ, et al. Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. *Arch Int Med* 1999; 159: 1750–6.
41. Woo C, Chang LL, Ewing SK, et al. Single-point assessment of warfarin use and risk of osteoporosis in elderly men. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1171–6.
42. Tufano A, Coppola A, Contaldi P, et al. Oral anticoagulant drugs and the risk of osteoporosis: new anticoagulants better than old? *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 382–8.
43. Abrahamsen B, Brixen K. Mapping the prescription to fractures in men – a national analysis of prescription history and fracture risk. *Osteoporos Int* 2009; 20: 585–97.
44. Carbone LD, Johnson KC, Bush AJ, et al. Loop diuretic use and fracture in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative. *Arch Int Med* 2009; 169: 132–40.
45. Solomon DH, Mogun H, Garneau K, et al. Risk of fractures in older adults using antihypertensive medications. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1561–7.
46. Kasiske B, Zeier M, Chapman J, et al. Kidney disease: Improving global outcomes. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int* 2010; 77: 299–311.
47. Brown TT, Qaqish B. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006; 20: 2165–74.
48. Compston J. Osteoporosis and fracture risk associated with HIV infection and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; 43: 769–80.
49. Brown TT, Hoy J, Borderi M, et al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1242–51.
50. Overton ET, Chan ES, Brown TT, et al. Vitamin D and calcium attenuate bone loss with antiretroviral therapy initiation: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 162: 815–24.
51. Bolland MJ, Grey AB, Horne AM, et al. Annual zoledronate increases bone density in highly active antiretroviral therapy-treated human immunodeficiency virus-infected men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1283–8.

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 OSTEANOABOLE
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. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2709–19. 3 Neer RM, et al. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434–41.

FORSTEO®
Teriparatid Injektion

Lilly

Knochen, Herz und Gefäße – „Bone-Vascular Axis“: Eine systematische Übersicht prospektiver Beobachtungsstudien

A. Tomaschitz^{1,2}, J. Rus-Machan¹, H. P. Dimai³, G. Seiwald⁴, H. Brussee², V. Weinrauch⁵,
N. Verheyen², A. Fahrleitner-Pammer⁶, S. Pilz^{6,7}

Kurzfassung: Osteoporose und atherosklerotische Erkrankungen sind mit massiv erhöhter Morbidität, Mortalität und Gesundheitskosten verbunden. Mit der „bone-vascular axis“ entstand in den letzten Jahren ein intensiv beforschtes, klinisch hoch relevantes Gebiet. Mechanistische Studien identifizierten komplexe wechselseitige Beziehungen zwischen der vaskulären Physiologie, der Knochenneubildung und der Knochenmineralisation. Herz und Gefäße spielen eine relevante Rolle für die muskuloskelettale Funktion und umgekehrt beeinflusst das Knochengewebe u. a. über endo- und parakrine Signalwege das Herz-Kreislaufsystem. Epidemiologische Studien wiesen auch nach Berücksichtigung gemeinsamer Risikofaktoren auf unabhängige, wechselseitige Interaktionen zwischen Herz, Gefäßen und Knochengewebe hin.

Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche (Medline, Pubmed) wurden insgesamt 49 prospektive Studien, die den Zusammenhang zwischen Osteoporose, Knochenmineraldichte und Auftreten von Frakturen mit atherosklerotischen Erkrankungen beschreiben, selektiert. Dabei konnten diese Untersuchungen mehrheitlich eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Frauen und Männern mit verminderter Knochenmineraldichte an verschiedenen Lokalisationen sowie nach osteoporotischen Frakturen nachweisen. Umgekehrt konnten zahlreiche Studien ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Osteoporose sowie von osteoporotischen Frakturen bei Patienten mit atherosklerotischen Erkrankungen nachweisen. Schließlich konnten konsistente Assoziationen zwischen Herzinsuffizienz (7 Studien), Schlaganfall (16 Studien), peripherer arterieller Verschlusskrankheit (3 Studien) und Knochenmineraldichte sowie Frakturrisiko detektiert werden.

Grundsätzlich lassen Beobachtungsstudien keine Rückschlüsse auf die Kausalität der Assoziationen zu. Mehrere weitere Limitierungen der Studien führen zu einer insgesamt eingeschränkten Aussagekraft der publizierten Ergebnisse. Diese Einschränkungen gelten jedoch auch für Studien, welche die aktuell etablierten Risikofaktoren identifizierten. Die Prävention sowie Früherkennung sowohl von kardiovaskulären als auch osteologischen Erkrankungen sind von eminenter Bedeutung. Die vorliegende Datenlage spricht sowohl für ein kardiovaskuläres Screening von Patienten mit Osteoporose oder osteoporotischen Frakturen als auch für eine osteologische Untersuchung von Patienten mit fortgeschrittenen atherosklerotischen Erkrankungen.

Schlüsselwörter: systematische Übersicht, Osteoporose, osteoporotische Frakturen, Knochenmineraldichte, atherosklerotische/kardiovaskuläre Erkrankungen, kardiovaskuläre Mortalität, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit

Abstract: The Bone-Cardiovascular Axis: A Systematic Review of Prospective Studies. Both cardiovascular diseases and osteoporosis are related to an enormous economic burden and increased risk of morbidity and mortality. In the last years an intensive interplay between the bone and vasculature – the bone-vascular axis – and the co-occurrence of cardiovascular and bone diseases in various populations have been increasingly documented. The interdependence of heart and vascular physiology, skeletogenesis and bone mineralization is translated into clinically relevant associations between cardiovascular diseases and osteoporosis irrespective of kidney function or vascular calcification. Observation-

al studies confirmed an independent relationship between bone loss, osteoporotic fractures and atherosclerotic diseases.

In a systematic literature search (Medline, Pubmed) we identified 49 prospective observational studies which investigated the association between cardiovascular diseases, osteoporosis, bone mineral density and fracture risk. A great majority of these longitudinal analyses, which were however characterized by large heterogeneity in study population, duration of follow-up and considerations of potential confounders, revealed an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality in women and men with low bone mineral density at different locations as well as in those with previous osteoporotic fractures. In addition, several studies noted a higher risk for the development of osteoporosis and osteoporotic fractures in patients with cardiovascular diseases. In particular, consistent associations were found between heart failure (7 studies), stroke (16 studies), peripheral arterial disease (3 studies) and both osteoporosis and fracture risk, respectively.

Observational studies provided in this systemic review are limited in several fields similar to previous analyses, which identified currently accepted risk factors for osteoporosis and subsequent fracture risk. In view of the burden associated with cardiovascular and bone diseases the current evidence however indicates a potential benefit in screening for cardiovascular diseases and osteoporosis in respective risk groups.
J Miner Stoffwechs Muskuloskelet Erkr 2016; 23 (3): 86–93.

Key words: systematic review, osteoporosis, osteoporotic fractures, bone mineral density, cardiovascular disease, cardiovascular mortality, heart failure, stroke, peripheral arterial disease

Eingelangt am 28. Jänner 2016; angenommen am 17. März 2016; Pre-Publishing Online am 6. April 2016

Aus der ¹Sonderkrankeanstalt Rehabilitationszentrum Bad Aussee, Pensionsversicherungsanstalt, Bad Aussee; der ²Klinischen Abteilung für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; dem ³Vize-Rektorat für Studium und Lehre, Medizinische Universität Graz; der ⁴Pensionsversicherungsanstalt, Hauptstelle, Wien; der ⁵Internistengemeinschaft, Eggenberg, Graz; der ⁶Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich; dem ⁷Department of Epidemiology and Biostatistics, EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Center, Amsterdam, Niederlande

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. Andreas Tomaschitz, Sonderkrankeanstalt Rehabilitationszentrum Bad Aussee, Pensionsversicherungsanstalt, A-8990 Bad Aussee, Braungasse 354; Klinische Abteilung für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: andreas.tomaschitz@gmx.at

● Einleitung

Osteoporose und atherosklerotische Erkrankungen sind multifaktorielle Entitäten, die mit massiv erhöhter Morbidität, Mortalität und Gesundheitskosten einhergehen. Eine 50-jährige Frau hat ein 50%iges Risiko, in ihrem weiteren Leben an einer koronaren Herzerkrankung oder Osteoporose zu erkranken [1]. Über einen langen Zeitraum wurden Herz-Gefäß- und Knochenerkrankungen klinisch und pathophysiologisch als weitgehend unabhängig voneinander betrachtet. Mit der „bone-vascular axis“ entstand jedoch in den letzten Jahren ein intensiv beforschtes, klinisch hoch relevantes Gebiet. Die Basis für eine suffiziente Knochenneubildung durch Stimulation der Proliferation von Osteoblasten und deren Progenitoren sowie auch für den Austausch von Stoffwechselprodukten im Knochengewebe ist eine intensive osteo-vaskuläre Interaktion [2].

Experimentelle Studien wiesen auf komplexe wechselseitige Beziehungen zwischen der vaskulären Physiologie, der Knochenneubildung und der Knochenmineralisation hin. Herz und Gefäße spielen eine relevante Rolle für die muskuloskelettale Funktion und umgekehrt beeinflusst das Knochengewebe u. a. über endo- und parakrine Signalwege das Herz-Kreislaufsystem. Als wichtiges Bindeglied zwischen Herz und Knochen etablierte sich die Niere: Die chronische Niereninsuffizienz wird von Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels, einem erhöhten Frakturrisiko, Gefäßkalzifizierung und kardiovaskulären Komplikationen begleitet. Trotzdem weisen zahlreiche mechanistische und epidemiologische Studien auf relevante osteo-vaskuläre Interaktionen auch unabhängig von der Nierenfunktion hin. Eine Gefäßkalzifizierung findet sich z. B. auch mit hoher Prävalenz u. a. bei Diabetikern oder im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses. Entsprechend unterschiedlich sind die histomorphologischen Typen und klinischen Konsequenzen verschiedener Varianten der Kalzifizierung (z. B. die Kalzifizierung der Intima von atherosklerotischen Plaques, die Mönckeberg-Mediasklerose, Kalzifizierung der Aorten- und Mitralklappe etc.).

Nicht immer ist die Interaktion zwischen Osteoporose und atherosklerotischen Erkrankungen klar von Epiphänomenen differenzierbar, da für beide zahlreiche gemeinsame Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, COPD, psychosoziale Faktoren, Lipidstoffwechselstörungen, körperliche Inaktivität, Alkoholkonsum, Ernährung etc.) identifiziert wurden. Trotzdem weisen epidemiologische Studien nach Berücksichtigung dieser Risikofaktoren auf unabhängige, wechselseitige Interaktionen zwischen Herz, Gefäßen und Knochengewebe hin. Auch die Richtung der Assoziationen ist nicht eindeutig: Der Nachweis einer kardiovaskulären Erkrankung erscheint als Prädiktor von Knochenstoffwechselstörungen und umgekehrt.

Dieser Übersichtsartikel versucht, mehr Klarheit in die epidemiologischen Zusammenhänge zwischen Osteoporose und atherosklerotischen Erkrankungen zu bringen. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche in Medline/Pubmed wurden gezielt (Suche mit unterschiedlichen Termini bis Dezember 2015: „cardiovascular“, „heart failure“, „stroke“, „cerebrovascular“, „peripheral artery disease“ jeweils in Kombination mit „fracture“, „osteoporosis“ und „bone mineral densi-

ty“) prospektive Studien, die den Zusammenhang zwischen Osteoporose, Knochenmineraldichte (KMD) und Auftreten von Frakturen mit atherosklerotischen Erkrankungen (koronare Herzerkrankung, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und periphere arterielle Verschlusskrankheit [PAVK]) analysierten, selektiert und beschrieben. Aufgrund des Umfangs der Thematik und des epidemiologischen Schwerpunkts dieser Übersichtsarbeit kann eine Darstellung und Diskussion pathophysiologischer Zusammenhänge nur ansatzweise erfolgen.

● Epidemiologie: Atherosklerotische Erkrankungen, Knochenverlust und osteoporotische Frakturen

Prasad et al. zeigten, dass eine mikrovaskuläre, endotheliale Dysfunktion der Koronararterien bei postmenopausalen Frauen mit einem 2-fach erhöhten Risiko für die Entstehung der Osteoporose verbunden ist [3]. Eine große schwedische populationsbasierte Kohortenstudie zeigte bei Männern und Frauen mit abfallender KMD am Calcaneus eine Zunahme der Gesamtmortalität (1,4-fach erhöhtes relatives Risiko). Die KMD erwies sich als stärkerer Prädiktor für die Mortalität als der arterielle Blutdruck oder die zirkulierende Cholesterinkonzentration [4].

Assoziationen zwischen KMD, Frakturen und kardiovaskulärer Morbidität bzw. Gesamtmortalität

Insgesamt 23 prospektive Studien untersuchten bei unterschiedlichen Populationen mögliche prospektive Assoziationen zwischen der KMD, dem Auftreten von Frakturen und kardiovaskulärer Morbidität sowie kardiovaskulärer Gesamtmortalität (Tab. 1).

Kardiovaskuläre Gesamtmortalität

7 von 9 Studien konnten eine erhöhte kardiovaskuläre Gesamtmortalität bei niedrigerer KMD sowie nach osteoporotischen Frakturen nachweisen.

Von der Recke et al. zeigten in einer größeren Kohorte von postmenopausalen Frauen (mittleres Alter: 50 Jahre) pro Abfall der KMD um eine SD (0,4 g/cm) ein 2,3-fach erhöhtes Risiko, innerhalb von 17 Jahren nach Eintreten der Menopause an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben [5].

In einer Kohorte mit Männern und Frauen (mittleres Alter: 86 Jahre) zeigte sich ein 2,7-fach erhöhtes Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis innerhalb von 9 Monaten nach einer Hüftfraktur [21]. Ensrud et al. dokumentierten in einer umfangreichen multivariaten Analyse ein 1,14-faches relatives kardiovaskuläres Sterblichkeitsrisiko bei Frauen mit röntgenologisch gesicherten osteoporosebedingten Wirbelkörper-(WK) Deformitäten [6].

KHK bzw. nichtfatale kardiovaskuläre Gesamt Ereignisse

7 von 9 weiteren Studien wiesen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer KHK bzw. für nichtfatale kardiovaskuläre Gesamt Ereignisse bei Studienteilnehmern mit verminderter KMD an verschiedenen Lokalisationen sowie nach Hüft-

Tabelle 1: Prospektive Zusammenhänge von kardiovaskulärer Morbidität und Gesamtmortalität mit Knochenmineraldichte und osteoporotischen Frakturen.

Publikation	Assoziation	Studienpopulation	Follow-up
Von der Recke P et al. [5]	Erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Frauen mit niedriger KMD sowie bei Pat. mit vertebrealen Kompressionsfrakturen	n = 1063; Frauen (mittl. A: 50–70 J.) (Dänemark)	Nach 17 Jahren
Ensrud KE et al. [6]	Erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Frauen mit vertebrealen Impressionsfrakturen	n = 6459; Frauen (mittl. A: 67,6–70,8 J.) mit verminderter KMD u. einem Alter von 55–81 J. (USA)	Nach 3,6 Jahren
Kado DM et al. [7]	Erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Frauen mit Hüftfrakturen	n = 6018 Frauen (mittl. A: 76,5 J.) (USA)	Nach 4,6 Jahren
Trivedi DP et al. [8]	Erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Männern mit abnehmender KMD im Bereich des SH	n = 1002; Männer (mittl. A: 69,7 J.) (UK)	Nach 6,7 Jahren
Varosy PD et al. [9]	Vermindertes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Frauen mit Frakturen	n = 2763; Frauen (mittl. A: 66–69 J.) mit bekannter KHK (USA)	Nach 4,1 Jahren
Samelson EJ et al. [10]	Erhöhtes Risiko für die Entstehung einer KHK bei Frauen (nicht bei Männern) mit geringerer KMD der metakarpalen Kortikalis	n = 2059; Frauen (60 %) u. Männer mit einem Alter von 47–80 J. (mittl. A: 60,2 J.) (USA)	Nach 30 Jahren
Silverman SL et al. [11]	Keine Assoziation zw. Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse u. Frakturprävalenz	n = 2565; Frauen (mittl. A: 67 J.) (USA)	Nach 3 Jahren
Tankó LB et al. [12]	Erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Frauen mit Osteoporose u./o. WK-Frakturen	n = 2576; Frauen (mittl. A: 66,5 J.) (Dänemark)	Nach 4 Jahren
Pinheiro MM et al. [13]	Erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Frauen mit niedriger KMD im Bereich des Femurhalses u. der Trochanterregion	n = 208; Frauen (mittl. A: 75,1 J.) (Brasilien)	Nach 5 Jahren
Farhat GN et al. [14]	Erhöhtes Risiko für die Entstehung einer KHK bei Männern mit Abfall der KMD im Bereich der LWS; erhöhtes Risiko für die Entstehung einer KHK bei Frauen mit Abfall der KMD im Bereich des Femurs	n = 2310; Frauen u. Männer (55 % Frauen; mittl. A: 73,5 J.) (USA)	Nach 5,4 Jahren
Sennerby U et al. [15]	Höheres Risiko für Hüftfrakturen bei Frauen mit KHK	n = 4497; Frauen (mittl. A: 72,5 J.) mit Hüftfraktur u. gematchte Kontrollen (mittl. A: 70,7 J.) im Alter von 50–81 J. (Schweden)	Nach 5 Jahren
Trone DW et al. [16]	Keine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Frauen u. Männern mit ≥ 2 WK-Frakturen	n = 1580; Frauen (60,1 %) u. Männer > 50. Lj. (mittl. A: 71,9 J.) (USA)	Nach 7,6 Jahren
Mussolino ME et al. [17]	Keine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Frauen u. Männern mit niedriger KMD	n = 9962; Frauen u. Männer > 50. Lj. (mittl. A: 60–69 J.) (USA)	Nach 6–9 Jahren
González-Macías J et al. [18]	Erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Frauen mit niedriger KMD im Bereich des Calcaneus	n = 5201; Frauen (mittl. A: 72,3 J.) (Spanien)	Nach 3 Jahren
Sennerby U et al. [19]	Höheres Risiko für Hüftfrakturen nach Diagnose einer KHK u./o. PAVK	n = 31.936; Zwillinge > 50. Lj. (mittl. A: 67,9–74,4 J.) (Schweden)	Nach > 20 Jahren
Hippisley-Cox J et al. [20]	Erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen bei Frauen u. Männern mit KHK	n = 2,357.895; Frauen (50,2 %) u. Männer im Alter von 30–85 J. (mittl. A: 46–49 J.) (UK)	Nach 10 Jahren
Cameron ID et al. [21]	Erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Frauen u. Männern innerhalb von 9 Monaten nach Auftreten einer Hüftfraktur	n = 458; Frauen u. Männer mit Hüftfraktur u. gematchte Kontrollen (mittl. A: 86,4 J.) (Australien)	Nach 5 Jahren
Gerber Y et al. [22]	Erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen bei Frauen u. Männern nach Myokardinfarkt	n = 6642; Frauen (43 %) u. Männer mit Myokardinfarkt u. gematchte Kontrollen (mittl. A: 67,4 J.) (USA)	Nach 4 Jahren
Shen C et al. [23]	Erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Frauen u. Männern mit niedriger KMD	n = 6092; Frauen (59 %) u. Männer im Alter von 30–75 J. (mittl. A: 55,8 J.) (China)	Nach 5 Jahren
Lai SW et al. [24]	Erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen bei Frauen u. Männern mit KHK	n = 87.748; Frauen u. Männer > 50. Lj. mit neu diagnostizierter KHK u. gematchte Kontrollen (mittl. A: 65 J.) (Taiwan)	Nach 6–6,6 Jahren
Chiang CH et al. [25]	Erhöhtes Myokardinfarktrisiko bei Frauen u. Männern nach Hüftfrakturen	n = 43.790; Frauen (55,1 %) u. Männer mit Hüftfraktur u. gematchte Kontrollen (mittl. A: 70 J.) (Taiwan)	Nach 3,2 Jahren
Tasić I et al. [26]	Erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Frauen (nicht bei Männern) mit niedriger KMD	n = 300; Frauen (Serbien)	Nach 3 Jahren
Buckens CF et al. [27]	Erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Frauen u. Männern mit WK-Frakturen	n = 5679; Frauen (31–40 %) u. Männer (mittl. A: 61–66 J.) (Niederlande)	Nach 4,4 Jahren

Mittl. A: mittleres Alter; KMD: Knochenmineraldichte; SH: Schenkelhals; KHK: koronare Herzkrankheit; WK: Wirbelkörper; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

Tabelle 2: Prospektive Zusammenhänge von Herzinsuffizienz mit Knochenmineraldichte und osteoporotischen Frakturen.

Publikation	Assoziation	Studienpopulation	Follow-up
Sennerby U et al. [15]	Höheres Risiko für Hüftfrakturen nach Diagnose einer Herzinsuffizienz	n = 4497; Frauen (mittl. A: 72,5 J.) mit Hüftfraktur u. gematchte Kontrollen im Alter von 50–81 J. (Schweden)	Nach 5 Jahren
Sennerby U et al. [19]	Höheres Risiko für Hüftfrakturen nach Diagnose einer Herzinsuffizienz	n = 31.936; Zwillinge > 50. Lj. (mittl. A: 67,9–74,4 J.) (Schweden)	Nach > 20 Jahren
van Diepen S et al. [29]	Höheres Risiko für osteoporotische Frakturen bei Pat. mit Herzinsuffizienz im Vergleich zu Kontrollen	n = 16.294; Frauen (51,9 %) u. Männer > 65. Lj. mit KHK/Herzinsuffizienz u. gematchte Kontrollen (mittl. A: 78 bzw. 73 J.) (Kanada)	Nach 1 Jahr
Jankowska EA et al. [30]	Signifikant abnehmende KMD in Abhängigkeit vom Schweregrad der Herzinsuffizienz	n = 208; Männer mit chronischer Herzinsuffizienz u. gematchte Kontrollen (mittl. A: 60 J.) (Polen)	Nach 2 Jahren
Carbone L et al. [31]	Erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen bei Pat. mit Herzinsuffizienz	n = 5613; Frauen u. Männer (mittl. A: 72,7 J.) (USA)	Nach 11,5 Jahren
Majumdar SR et al. [32]	Erhöhtes Frakturrisiko bei Pat. mit Herzinsuffizienz	n = 45.509; Frauen u. Männer mit Herzinsuffizienz > 50. Lj. u. gematchte Kontrollen (mittl. A: 74 bzw. 66 J.) (Kanada)	Nach 5 Jahren
Pfister R et al. [33]	Erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Herzinsuffizienz bei Pat. niedriger KMD im Bereich des Calcaneus	n = 13.666; Frauen (56,8 %) u. Männer (mittl. A: 61,5 J.) (UK)	Nach 9,3 Jahren
Mittl. A: mittleres Alter; KMD: Knochenmineraldichte			

und WK-Frakturen nach, wobei 2 Studien keine Assoziation bei Männern zeigten.

In einer großen Kohortenstudie von 2576 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose zeigte sich ein 3,9-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Gesamtereignisse im Vergleich zu osteopenischen Studienteilnehmerinnen. Zusätzlich zeigte sich ein mit der Anzahl von WK-Frakturen steigendes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [12]. Eine weitere Studie ergab ein 1,4-fach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko mit Abnahme der volumetrischen KMD im Bereich der Wirbelsäule bei weißen, aber nicht bei afroamerikanischen Männern [14].

Eine Studie identifizierte bei postmenopausalen Frauen ein abnehmendes kardiovaskuläres Gesamtrisiko nach Auftreten von Frakturen [9]. Limitierend seien bei dieser Studie die nichtärztliche Erhebung der Frakturen durch die Patientinnen selbst sowie die mögliche Unterschätzung von asymptomatischen vertebralen Frakturen und eine unzureichende Berücksichtigung relevanter Confounder anzuführen.

Osteoporotische Frakturen

5 von 23 Analysen zeigten ein konsistent erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen bei Patienten mit koronarer Herzkrankung sowie nach Myokardinfarkt.

Eine Datenanalyse von über 2 Millionen, in allgemeinmedizinischen Praxen (UK) untersuchten Patienten identifizierte kardiovaskuläre Erkrankungen als stärkeren Prädiktor für osteoporotische Frakturen als z. B. einen moderaten Nikotinabusus, Asthma bronchiale oder Typ-2-Diabetes. Bei Frauen zeigten sich kardiovaskuläre Erkrankungen im Vergleich zu einer positiven Familienanamnese einer Osteoporose und gastrointestinalen Malabsorptionssyndromen als stärkerer Risikofaktor für das Auftreten von Hüftfrakturen [20].

Eine große populationsbasierte Untersuchung aus Rochester ermöglichte eine spannende Beobachtung: Im Vergleich

zu gesunden Männern und Frauen wiesen Patienten nach einem Myokardinfarkt eine kontinuierlich ansteigende Prävalenz von osteoporotischen Frakturen zwischen 1979 und 2006 auf [22]. Diese Zunahme umfasste sowohl vertebrale als auch nichtvertebrale Frakturen, war unabhängig vom Alter, Geschlecht oder bisheriger Frakturanamnese und zeigte sich sowohl bei STEMI als auch NSTEMI. Als mögliche Begründungen für die Entwicklung wurde der zunehmende Trend zu Intensivierung der Pharmakotherapie nach einem Myokardinfarkt und die Reduktion der 30-Tage-Mortalität nach einem Myokardinfarkt auf Kosten zunehmender Invalidität und höherem Frakturrisiko angeführt.

In einer großen Studie von ein- und zweieiigen Zwillingen zeigte sich das Risiko für das Auftreten von Hüftfrakturen nach Diagnose einer KHK 2-fach erhöht. Die Autoren vermuteten eine wesentliche genetische Disposition zu Hüftfrakturen, da bei Zwillingen auch ohne Diagnose einer KHK ein im Vergleich erhöhtes Risiko gefunden wurde [19].

Herzinsuffizienz, KMD und Frakturrisiko

Insgesamt 7 prospektive Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz, KMD und Frakturrisiko (Tab. 2).

5 prospektive Studien zeigten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von osteoporotischen Frakturen nach Diagnose einer Herzinsuffizienz. Eine Studie zeigte nach einem Follow-up von 2 Jahren einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Herzinsuffizienz und einem verstärkten KMD-Abfall [30].

In einer rezenten Analyse zeigten Pfister et al. ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Herzinsuffizienz bei Studienteilnehmern mit einer niedrigeren KMD [33]. Mit jedem Anstieg der KMD um eine SD konnte ein um 23 % vermindertes Risiko für die Entstehung einer Herzinsuffizienz detektiert wer-

den. Diese Risikoreduktion ist äquivalent mit einer systolischen Blutdrucksenkung um 12 mmHg. Dabei zeigte sich ein stärkerer, von Alter, körperlicher Aktivität, Nikotin-/Alkoholabusus, Blutdruck, Diabetes und KMD unabhängiger Zusammenhang. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass sich z. T. latente Formen einer Herzinsuffizienz möglicherweise erst während des Follow-ups manifestierten. Zumindest wurden Patienten mit einer laufenden diuretischen Therapie von der Analyse von Pfister et al. ausgeschlossen.

Nach Berücksichtigung zahlreicher Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose – einschließlich der KMD im Bereich des Femurs – war bei über 1841 Männern und Frauen nach Diagnose einer Herzinsuffizienz im Vergleich zu jenen ohne Herzinsuffizienz ein 1,3-fach erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen zu beobachten [32]. Bei dieser Analyse zeigte sich die Herzinsuffizienz als Prädiktor für das Frakturrisiko als eine positive Frakturanamnese, während eine β -Blockertherapie mit einem insgesamt niedrigeren Frakturrisiko assoziiert war.

Carbone et al. dokumentierten ein 1,6-fach bzw. 1,4-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hüftfraktur bei Männern und Frauen mit einer Herzinsuffizienz. Die Autoren identifizierten keinen Unterschied für das Frakturrisiko bei systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz [31]. Jankowska et al. detektierten eine mit dem Schweregrad (NYHA-Klassifikation) der Herzinsuffizienz abnehmende KMD bei Männern [30]. Bei über 30.000 Zwillingen zeigte sich das Risiko für Hüftfrakturen um das 4,4-Fache erhöht [19].

Schlaganfall, Knochendichte und Frakturrisiko

Insgesamt haben 16 prospektive Studien den Zusammenhang zwischen Schlaganfall, Knochendichte und Frakturrisiko untersucht (Tab. 3).

6 Studien wiesen konsistent auf ein höheres Schlaganfallrisiko bei Patienten mit niedrigerer KMD an verschiedenen Lokalisationen. Bereits 1993 konnten Browner et al. bei postmenopausalen Frauen nachweisen, dass ein Abfall der KMD im Bereich des Calcaneus um eine SD (0,09 g/cm²) zu einer 1,3-fachen Erhöhung des Schlaganfallrisikos führt [34]. In einer weiteren Analyse von Männern und Frauen mit einem mittleren Alter von 59 Jahren wurde nach einer Nachbeobachtung von > 5 Jahren eine geringere KMD im Bereich des Femurs signifikant mit einem Hirninfarktrisiko assoziiert [39].

Zwei Untersuchungen ergaben ein erhöhtes Schlaganfallrisiko nach osteoporotischen Frakturen. Patienten hatten ein Jahr nach einer Hüftfraktur ein 1,5-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko im Vergleich zu gematchten Kontrollen [40]. Chen et al. beobachteten bei Patienten mit osteoporotischen WK-Frakturen ein 2,7-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko im Vergleich zu gematchten Kontrollen [41]. Dabei zeigte sich für den hämorrhagischen (HR 2,61; 95%-CI 1,04–6,53; $p = 0,04$) und ischämischen Hirninfarkt (HR 2,72; 95%-CI 1,86–3,98; $p < 0,001$) eine vergleichbare Risikokonstellation.

7 Studien konnten ein erhöhtes Frakturrisiko nach einem Schlaganfall detektieren. Bei schwedischen Zwillingen zeigte sich ein 5,1-fach erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen nach einem

Hirninfarkt [19]. Dabei zeigte sich für Männer (HR 6,65; 95%-CI 4,82–9,19) ein höheres Risiko als für Frauen (HR 4,42; 95%-CI 3,49–5,61). Zwillinge ohne Fraktur wiesen immerhin ein 2,3-fach erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse auf. Insgesamt errechnete man für eine 75-jährige Frau nach einem Hirninfarkt ein 19%iges 10-Jahres-Risiko, für Männer ein 15%iges 10-Jahres-Risiko für einen Schlaganfall. Lin et al. zeigten ein erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen in den ersten 4 Jahren nach einem Hirninfarkt, wobei sich danach das Risiko kaum von Menschen ohne Hirninfarkt unterschied [45].

Benzinger et al. identifizierten einen starken Einfluss von funktionellen, muskuloskelettalen Einschränkungen auf das Risiko für osteoporotische Frakturen unabhängig von einem Schlaganfall [44].

Interessanterweise zeigte sich ein höheres Frakturrisiko bei jenen Patienten ohne Pflegebedürftigkeit. Dies erklärt sich damit, dass eingeschränkte ADLs sowie das Sturzrisiko (vor allem Gleichgewichtsstörungen beim Ankleiden) in den ersten 12 Monaten nach einem Hirninfarkt am häufigsten auftreten, während motorische Symptome (z. B. Dyskinesien) eine geringe Bedeutung haben [47]. Patienten, die eine entsprechende Hilfe bei Alltagstätigkeiten in dieser Periode aufweisen, haben daher ein möglicherweise geringeres Sturz- und Frakturrisiko.

Bei zahlreichen Studien zeigte sich ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko vor allem innerhalb der ersten 3–6 Monate nach einem Schlaganfall. Auch das Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Schlaganfalls erwies sich als starker Mediator des Zusammenhangs mit dem Frakturrisiko. Ramnemark et al. bestätigten, dass bei Patienten nach einem Hirninfarkt die Frakturen mehrheitlich auf Seite der paretischen Extremitäten auftreten und in 84 % der Fälle durch Stürze entstehen [35].

In einer rezenten Studie von finnischen Frauen und Männern zwischen dem 55. und 85. Lebensjahr zeigte sich eine starke Abhängigkeit des Risikos für Hüftfrakturen vom Ausmaß der MRT-verifizierten „White-matter“-Hyperintensitäten, die mit zunehmendem Alter beobachtet werden [42]. Zusammenfassend waren ein Hirninfarktareal > 60 mm, eine Demenz nach dem Ereignis sowie mittel- bis höhergradige „White-matter“-Hyperintensitäten mit einem 4-fach erhöhten Hospitalisierungsrisiko im Rahmen von Hüftfrakturen assoziiert.

PAVK, KMD und Frakturrisiko

Nur 3 prospektive Studien untersuchten bisher den Zusammenhang zwischen PAVK, KMD sowie Frakturrisiko (Tab. 4).

Collins et al. fanden bei Männern mit einer PAVK (definiert als Knöchel-Arm-Index < 0,9) einen verstärkten Abfall der KMD im Bereich des Femurs (–0,49 %/Jahr bei PAVK vs. –0,35/Jahr bei keiner PAVK) [48]. Männer mit PAVK hatten gegenüber jenen mit normalem Knöchel-Arm-Index ein 1,5-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von nichtvertebralen osteoporotischen Frakturen.

Bei schwedischen Zwillingen zeigte sich ein 3,2-fach erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen nach einem Hirninfarkt [19]. Bei dia-

Tabelle 3: Prospektive Zusammenhänge von Hirninfarkt mit Knochenmineraldichte und osteoporotischen Frakturen.

Publikation	Assoziation	Studienpopulation	Follow-up
Browner WS et al. [34]	Höheres Schlaganfallrisiko bei abnehmender KMD im Bereich des Calcaneus	n = 4024; postmenopausale Frauen > 65. Lj. (USA)	Nach 2 Jahren
Ramneemark A et al. [35]	Erhöhtes Risiko für Frakturen nach einem Schlaganfall	n = 1139; Frauen (45 %) u. Männer nach einem Schlaganfall (mittl. A: 73 J.) (Schweden)	Nach 2,9 Jahren
Kanis J et al. [36]	Hospitalisierung innerhalb der ersten 12 Monate nach einem Schlaganfall war mit einem 7-fach erhöhten Frakturrisiko assoziiert	n = 273.288; Frauen (mittl. A: 75,5 J.) u. Männer (mittl. A: 71,5 J.) mit einem Schlaganfall (Schweden)	Nach 2,5 Jahren
Mussolino ME et al. [37]	Höheres Schlaganfallrisiko bei abnehmender KMD im Bereich der Phalangen	n = 3402; Frauen u. Männer von 45–74 J. (USA)	Nach 18,5 Jahren
Sennerby U et al. [25]	Höheres Risiko für Hüftfrakturen nach einem Schlaganfall	n = 4497; Frauen (mittl. A: 72,5 J.) mit Hüftfraktur u. gematchte Kontrollen (mittl. A: 70,7 J.) im Alter von 50–81 J. (Schweden)	Nach 5 Jahren
Sennerby U et al. [19]	Höheres Risiko für Hüftfrakturen nach einem Schlaganfall	n = 31.936; Zwillinge > 50. Lj. (mittl. A: 67,9–74,4 J.) (Schweden)	Nach > 20 Jahren
Szulc P et al. [38]	Niedrigere KMD im Bereich der LWS, KMD des gesamten Körpers sowie Unterarmes war mit höherem Schlaganfallrisiko assoziiert	n = 743; Männer (65–68 J.) > 50. Lj. (Frankreich)	Nach 7,5 Jahren
Nordström A et al. [39]	Niedrigere KMD im Bereich des SH sowie Osteoporose waren mit einem höheren Schlaganfallrisiko assoziiert	n = 4302; Frauen (821,1 %) u. Männer von 40–75 J. (mittl. A: 59 J.) (Schweden)	Nach 5,6 Jahren
Nordström A et al. [39]	Abnehmende KMD in Bereich des SH sowie bei Osteoporose war mit höherem Schlaganfallrisiko assoziiert	n = 4302; Frauen u. Männer von 40–75 J. (mittl. A: 59 J.) (Schweden)	Nach 5,6 Jahren
Kang JH et al. [40]	Höheres Schlaganfallrisiko nach Hüftfraktur im Vergleich zu jenen ohne Hüftfraktur	n = 8404; Frauen u. Männer nach Hüftfraktur u. gematchte Kontrollen (Taiwan)	Nach 1 Jahr
Chen YC et al. [41]	Höheres Schlaganfallrisiko nach osteoporotischer WK-Fraktur im Vergleich zu jenen ohne Fraktur	n = 4177; Frauen (84,8 %) u. Männer mit osteoporotischer WK-Fraktur u. gematchte Kontrollen (mittl. A: 72,1 J.) (Taiwan)	Nach 3 Jahren
Sibolt G et al. [42]	Höheres Risiko für Hüftfrakturen bei Pat. mit höhergradigen im Vergleich zu Pat. mit geringgradigen „White-Matter-Hyperintensitäten“	n = 383; Frauen (51,4 %) u. Männer von 55–85 J. (mittl. A: 71 J.) (Finnland)	Nach 12 Jahren
Zhou R et al. [43]	Niedrigere KMD im Bereich des SH ist mit einem höheren Schlaganfallrisiko assoziiert	n = 5136; postmenopausale Frauen > 50. Lj. (mittl. A: 62,8 J.) (China)	Nach 5 Jahren
Benzinger P et al. [44]	Erhöhtes Frakturrisiko bei Pat. nach einem Schlaganfall	n = 1.242.199; Frauen (60,5 %) u. Männer (mittl. A: 73,8 J.) nach Insult (Deutschland)	Nach 5,5 Jahren
Lin HL et al. [45]	Höheres Risiko für das Auftreten von Hüftfrakturen nach einem Schlaganfall	n = 18.413; Frauen u. Männer mit einem Schlaganfall sowie Kontrollen (mittl. A: 67 J.) (Taiwan)	Nach 12 Jahren
Lam FM et al. [46]	Höherer Abfall der trabekulären Knochendichte an der distalen Epiphyse der Tibia an der paretischen Seite bei Pat. nach einem Schlaganfall innerhalb der letzten 24 Monate im Vergleich zu Kontrollen	n = 43; Frauen u. Männer nach Insult u. gematchte Kontrollen (mittl. A: 63,2 J.) (China)	Nach 1 Jahr

Mittl. A: mittleres Alter; KMD: Knochenmineraldichte; LWS: Lendenwirbelsäule; SH: Schenkelhals; WK: Wirbelkörper

betischen Patienten war der zusätzliche Nachweis einer PAVK mit einem 1,25-fach erhöhten Hüftfrakturrisiko assoziiert [49].

● Diskussion

Die überwiegende Mehrheit der prospektiven Untersuchungen zeigte, dass sowohl ein verstärkter Verlust der KMD als auch das Auftreten von Frakturen mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einhergehen. Umgekehrt konnten zahlreiche Studien eine Disposition für die Entstehung einer Osteoporose sowie von Frakturen bei Patienten mit atherosklerotischen Erkrankungen nachweisen.

Konsistent zeigten sich zahlreiche Studien v. a. im Hinblick eines erhöhten Frakturrisikos bei Patienten mit Herzinsuf-

fizienz, Schlaganfall und PAVK. Interessanterweise wird das kardiovaskuläre Risiko in Abhängigkeit von der Knochendichte nicht immer durch das Auftreten von Frakturen modifiziert [50]. Zudem zeigte sich der Zusammenhang zwischen Frakturrisiko und atherosklerotischen Erkrankungen häufig unabhängig von der KMD.

Grundsätzlich lassen Beobachtungsstudien keine Rückschlüsse auf die Kausalität der Assoziationen zu. Mehrere weitere Limitierungen der Studien führen zu einer insgesamt eingeschränkten Aussagekraft der publizierten Ergebnisse. Diese Einschränkungen gelten jedoch auch für Studien, welche die aktuell etablierten Risikofaktoren (z. B. proximale Femurfraktur bei Vater oder Mutter oder COPD) für Osteoporose und osteoporotische Frakturen identifizierten.

Tabelle 4: Prospektive Zusammenhänge von peripherer arterieller Verschlusskrankheit mit Knochenmineraldichte und osteoporotischen Frakturen.

Publikation	Assoziation	Studienpopulation	Follow-up
Collins TC et al. [48]	Höherer Verlust der KMD im Bereich des Femurs bei Männern mit PAVK Höheres Risiko für nichtvertebrale Frakturen bei Männern mit PAVK	n = 5781; Männer > 65. Lj. (mittl. A: 73,5 J.) (USA)	Nach 5,4 Jahren
Sennerby U et al. [19]	Höheres Risiko für Hüftfrakturen bei PAVK	n = 31.936; Zwillinge > 50. Lj. (mittl. A: 67,9–74,4 J.) (Schweden)	Nach > 20 Jahren
Strotmeyer ES et al. [49]	PAVK war mit höherem Frakturrisiko assoziiert	n = 5641; Frauen (58 %) u. Männer mit u. ohne Typ-2-Diabetes (mittl. A: 72,8 J.) (USA)	Nach 10,9 Jahren
Mittl. A: mittleres Alter; KMD: Knochenmineraldichte; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit			

Die in dieser Übersichtsarbeit beschriebenen Studien wurden in heterogenen Populationen (z. B. unterschiedliche Komorbiditäten und Alter der Studienteilnehmer) durchgeführt und sind durch unterschiedliche Nachbeobachtungszeit sowie variierende multivariate Analysen charakterisiert. Obwohl eine starke Evidenz klinisch relevanter Interaktionen zwischen dem Herz-Kreislaufsystem und dem Knochengewebe vorliegt, ist eine wesentliche Modifikation dieser Zusammenhänge – trotz Adjustierung mit klassischen Risikofaktoren dieser Erkrankungen oder entitätsspezifischer Pharmakotherapie (z. B. Insulin, Glitazone, Statine, Diuretika etc.) – nicht sicher ausschließbar. Die in den letzten Jahren beobachtete Zunahme von osteoporotischen Frakturen bei Myokardinfarktpatienten legt eine Intensivierung der kardioprotektiven Therapie auf Kosten des Knochenstoffwechsels und eine mangelnde Sensibilisierung hinsichtlich eines osteologischen Screenings von Risikopatienten nahe.

Mehrere Studien haben die chronische Niereninsuffizienz als wesentliches Bindeglied der Gefäßkalzifizierung nur unzureichend in den Analysen berücksichtigt. Buckens et al. zeigten jedoch bei über 5000 Männern und Frauen ein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auch nach Berücksichtigung der kardiovaskulären Kalzifizierungen bei Patienten mit CT-verifizierten WK-Frakturen [27]. Auch das spätere Auftreten möglicher Störfaktoren während des Follow-ups, z. B. eine verminderte Mobilität bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz oder einem Schlaganfall, kann bei prospektiven Studien zu Verzerrungen der Ergebnisse führen.

Der Selektionsbias (Stichprobenverzerrung) könnte zur Verzerrung des Zusammenhanges zwischen Knochen und Herz beitragen: Patienten, die nicht zu einer Studienteilnahme einwilligen, sind grundsätzlich älter und haben häufiger Frakturen. Zudem kann z. B. bei Studienteilnehmern, die eine thorakale CT-Untersuchung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses aufwiesen, von einer höheren Komorbidität ausgegangen werden als bei jenen, die im Rahmen von populationsbasierenden Untersuchungen untersucht wurden. Hinzu kommen methodische Unterschiede bei der Diagnosestellung der Osteoporose und atherosklerotischer Erkrankungen.

Problematisch erscheint auch eine unzureichende Berücksichtigung der Pharmakotherapie der einzelnen Studienteilnehmer zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und während der Nachbeobachtung in mehreren multivariaten Risikoanalysen der angeführten Studien. Gerade bei Patienten mit einer

höhergradigen Herzinsuffizienz oder nach einem Hirninfarkt kann eine intensivierte Pharmakotherapie, z. B. mit Schleifen-diuretika oder Vitamin-K-Antagonisten, zu einem erhöhten Sturz- und Frakturrisiko beitragen. Da jedoch klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren das Risiko für einen Schlaganfall nur unzureichend vorhersagen, könnten, entsprechend der aktuellen Evidenz, auch Knochenstoffwechselstörungen zu einem erhöhten Hirninfarktrisiko beitragen.

Auch geschlechtsspezifische Unterschiede der Studienergebnisse sind nicht ausschließbar, obwohl Untersuchungen bei Männern mehrheitlich signifikante Ergebnisse für die jeweiligen Assoziationen lieferten. In Zeiten eines ausgeprägten Publikationsdruckes darf auch auf einen möglichen Publikationsbias hinsichtlich fehlender Publikationen von Analysen mit statistisch nicht signifikanten Ergebnissen hingewiesen werden.

Insgesamt scheint die derzeit gegebene Datenlage von prospektiven Studien ein kardiovaskuläres Screening von Patienten mit Osteoporose oder osteoporotischen Frakturen zu rechtfertigen. Umgekehrt kann es auch aus klinischer Sicht Sinn machen, Patienten mit fortgeschrittenen atherosklerotischen Erkrankungen einer osteologischen Untersuchung zu unterziehen. In der aktuellen DVO-Leitlinie Osteoporose 2014 ist die Herzinsuffizienz lediglich als mäßig additiver Risikofaktor für alle Frakturen anerkannt (<http://www.dv-osteologie.org>). *Vice versa* ist die Osteoporose nicht als relevante Komorbidität in den aktuellen Herzinsuffizienz-Richtlinien erwähnt [51]. Angesichts eines bis zu 7-fach erhöhten Risikos für osteoporotische Frakturen nach Auftreten eines Schlaganfalls oder einer Herzinsuffizienz ist eine grundsätzliche Diskussion der daraus abzuleitenden klinischen Relevanz sowie hinsichtlich einer möglichen Aufwertung in den DVO-Richtlinien zu führen. Die vorliegende Datenlage sollte zu einer Sensibilisierung von Ärzten hinsichtlich einer klinisch relevanten Interaktion zwischen atherosklerotischen Erkrankungen und Osteoporose beitragen.

Im Hinblick auf die vorliegenden epidemiologischen Daten und eine immer älter werdende Gesellschaft sind die Prävention sowie die Früherkennung sowohl von kardiovaskulären als auch osteologischen Erkrankungen von eminenter Bedeutung. Diese sollte u. a. das kardiovaskuläre und osteologische Screening spezifischer Risikogruppen sowie auch mögliche kardiovaskulo- und osteoprotektive Therapiestrategien umfassen. In Zukunft sollten weitere mechanistische Untersuchungen mögliche pathophysiologische Mechanismen, die den Zusammen-

hang zwischen Knochenstoffwechselstörungen und kardiovaskulärer Herzerkrankung auch unabhängig von Alter, Diabetes und Nierenfunktion modifizieren, analysieren. Zudem wäre die Suche nach und der Einsatz von Biomarkern, die zu einer besseren Identifizierung von Patienten mit der Kombination einer Herz-Knochenerkrankung führen, sinnvoll. Die Entwicklung neuer, v. a. pharmakologischer therapeutischer Strategien mit vaskulo- und osteoprotektiven Effekten sollte Interaktionen zwischen Knochen, Herz und Gefäßen berücksichtigen.

● Relevanz für die Praxis

- Die überwiegende Mehrheit der prospektiven Untersuchungen bei Frauen und Männern zeigte, dass sowohl ein verstärkter Verlust der Knochenmineraldichte als auch das Auftreten von Frakturen mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einhergehen.
- Zahlreiche Studien dokumentierten ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Osteoporose sowie von Frakturen bei Patienten mit atherosklerotischen Erkrankungen (Herzinsuffizienz, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit).
- Die derzeit gegebene Datenlage von prospektiven Studien spricht für ein kardiovaskuläres Screening von Patienten mit Osteoporose oder osteoporotischen Frakturen.
- Patienten mit fortgeschrittenen atherosklerotischen Erkrankungen könnten von einer osteologischen Untersuchung profitieren.
- Die vorliegende Datenlage rechtfertigt eine Sensibilisierung von Ärzten hinsichtlich einer klinisch relevanten Interaktion zwischen atherosklerotischen Erkrankungen, Osteoporose und Frakturrisiko.

● Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016–37.
- Maes C, Kobayashi T, Selig MK, et al. Osteoblast precursors, but not mature osteoblasts, move into developing and fractured bones along with invading blood vessels. *Dev Cell* 2010; 19: 329–44.
- Prasad M, Reriani M, Khosla S, et al. Coronary microvascular endothelial dysfunction is an independent predictor of development of osteoporosis in postmenopausal women. *Vasc Health Risk Manag* 2014; 10: 533–8.
- Johansson C, Black D, Johnell O, et al. Bone mineral density is a predictor of survival. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 190–6.
- von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 1999; 106: 273–8.
- Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. *Fracture Intervention Trial Research Group. J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 241–9.
- Kado DM, Browner WS, Blackwell T, et al. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1974–80.
- Trivedi DP, Khaw KT. Bone mineral density at the hip predicts mortality in elderly men. *Osteoporos Int* 2001; 12: 259–65.
- Varosy PD, Shlipak MG, Vittinghoff E, et al. Fracture and the risk of coronary events in women with heart disease. *Am J Med* 2003; 115: 196–202.
- Samelson EJ, Kiel DP, Broe KE, et al. Metacarpal cortical area and risk of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 589–95.
- Silverman SL, Delmas PD, Kulkarni PM, et al. Comparison of fracture, cardiovascular event, and breast cancer rates at 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1543–8.
- Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1912–20.
- Pinheiro MM, Castro CM, Szejnfeld VL. Low femoral bone mineral density and quantitative ultrasound are risk factors for new osteoporotic fracture and total cardiovascular mortality: a 5-year population-based study of Brazilian elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 196–203.
- Farhat GN, Newman AB, Sutton-Tyrrell K, et al. The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults. *Osteoporos Int* 2007; 18: 999–1008.
- Sennerby U, Farahmand B, Ahlbom A, et al. Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1355–62.
- Trone DW, Kritiz-Silverstein D, von Mühlen DG, et al. Is radiographic vertebral fracture a risk factor for mortality? *Am J Epidemiol* 2007; 166: 1191–7.
- Mussolino ME, Armenian HK. Low bone mineral density, coronary heart disease, and stroke mortality in men and women: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann Epidemiol* 2007; 17: 841–6.
- González-Macías J, Marín F, Vila J, et al.; ECOSAP. Relationship between bone quantitative ultrasound and mortality: a prospective study. *Osteoporos Int* 2009; 20: 257–64.
- Sennerby U, Melhus H, Gedeberg R, et al. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. *JAMA* 2009; 302: 1666–73.
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFracture-Scores. *BMJ* 2009; 339: b4229.
- Cameron ID, Chen JS, March LM, et al. Hip fracture causes excess mortality owing to cardiovascular and infectious disease in institutionalized older people: a prospective 5-year study. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 866–72.
- Gerber Y, Melton LJ 3rd, Weston SA, et al. Association between myocardial infarction and fractures: an emerging phenomenon. *Circulation* 2011; 124: 297–303.
- Shen C, Deng J, Zhou R, et al. Relation between bone mineral density, bone loss and the risk of cardiovascular disease in a Chinese cohort. *J Cardiol* 2012; 110: 1138–42.
- Lai SW, Liao KF, Lai HC, et al. Risk of major osteoporotic fracture after cardiovascular disease: a population-based cohort study in Taiwan. *J Epidemiol* 2013; 23: 109–14.
- Chiang CH, Liu CJ, Chen PJ, et al. Hip fracture and risk of acute myocardial infarction: a nationwide study. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 404–11.
- Tasić I, Popović MR, Stojanović S, et al. Osteoporosis – a risk factor for cardiovascular diseases: a follow-up study. *Srp Arh Celok Lek* 2015; 143: 28–34.
- Buckens CF, de Jong PA, Verkoijen HM, et al. Vertebral fractures on routine chest computed tomography: relation with arterial calcifications and future cardiovascular events. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015; 31: 437–45.
- Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1912–20.
- van Diepen S, Majumdar SR, Bakal JA, et al. Heart failure is a risk factor for orthopedic fracture: a population-based analysis of 16,294 patients. *Circulation* 2008; 118: 1946–52.
- Jankowska EA, Jakubaszko J, Cwynar A, et al. Bone mineral status and bone loss over time in men with chronic systolic heart failure and their clinical and hormonal determinants. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 28–38.
- Carbone L, Buzkova P, Fink HA, et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2010; 31: 77–84.
- Majumdar SR, Ezekowitz JA, Lix LM, et al. Heart failure is a clinically and densitometrically independent risk factor for osteoporotic fractures: population-based cohort study of 45,509 subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1179–86.
- Pfister R, Michels G, Sharp SJ, et al. Low bone mineral density predicts incident heart failure in men and women: the EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)-Norfolk prospective study. *JACC Heart Fail* 2014; 2: 380–9.
- Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, et al. Association between low bone density and stroke in elderly women. The study of osteoporotic fractures. *Stroke* 1993; 24: 940–6.
- Ramnamark A, Nyberg L, Borssen B, et al. Fractures after stroke. *Osteoporos Int* 1998; 8: 92–5.
- Kanis J, Oden A, Johnell O. Acute and long-term increase in fracture risk after hospitalization for stroke. *Stroke* 2001; 32: 702–6.
- Mussolino ME, Madans JH, Gillum RF. Bone mineral density and stroke. *Stroke* 2003; 34: e20–2.
- Zsulc P, Samelson EJ, Kiel DP, et al. Increased bone resorption is associated with increased risk of cardiovascular events in men: the MINOS study. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 2023–31.
- Nordström A, Eriksson M, Stegmayr B, et al. Low bone mineral density is an independent risk factor for stroke and death. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29: 130–6.
- Kang JH, Chung SD, Xirasagar S, et al. Increased risk of stroke in the year after a hip fracture: a population-based follow-up study. *Stroke* 2011; 42: 336–41.
- Chen YC, Wu JC, Liu L, et al. Hospitalized osteoporotic vertebral fracture increases the risk of stroke: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 516–23.
- Sibolt G, Curtze S, Melkas S, et al. White matter lesions are associated with hospital admissions because of hip-fractures and trauma after ischemic stroke. *Stroke* 2014; 45: 2948–51.
- Zhou R, Liu D, Li R, et al. Low bone mass is associated with stroke in Chinese postmenopausal women: the Chongqing Osteoporosis Study. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71: 1695–1701.
- Benzinger P, Rapp K, König HH, et al. Risk of osteoporotic fractures following stroke in older persons. *Osteoporos Int* 2015; 26: 1341–9.
- Lin HL, Lin HC, Tseng YF, et al. Hip fracture after first-ever stroke: a population-based study. *Acta Neurol Scand* 2015; 131: 158–63.
- Lam FM, Bui M, Yang FZ, et al. Chronic effects of stroke on hip bone density and tibial morphology: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 2016; 27: 591–603.
- Lamb SE, Ferrucci L, Volapto S, et al. Risk factors for falling in home-dwelling older women with stroke: the Women's Health and Aging Study. *Stroke* 2003; 34: 494–501.
- Collins TC, Ewing SK, Diem SJ, et al. Peripheral arterial disease is associated with higher rates of hip bone loss and increased fracture risk in older men. *Circulation* 2009; 119: 2305–12.
- Strotmeyer ES, Kaminen A, Cauley JA, et al. Potential explanatory factors for higher incident hip fracture risk in older diabetic adults. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2011; 2011: 979270.
- Browner WS, Seeley DG, Vogt TM, et al. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1991; 338: 355–8.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.

Osteoporosetherapie und Knochenmineralisation

P. Roschger, B. M. Misof, K. Klaushofer

Kurzfassung: Der ständige An- und Abbau von Knochenmatrix durch Knochenzellen (die Umbaurate) und der zeitliche Verlauf der Mineralisation im neu gebildeten Gewebe (Mineralisationskinetik) bewirken eine gewisse Heterogenität der Mineralisierung im Knochenmaterial. Eine Möglichkeit, dieses Mineralisationsmuster zu quantifizieren, ist die Bestimmung der Knochenmineralisationsdichteverteilung (BMDD), die den Grad und die Verteilung der vorkommenden Kalziumkonzentrationen angibt. Anhand von Untersuchungen von Beckenkammbiopsien konnte gezeigt werden, dass es bei antiresorptiver Behandlung gemeinsam mit der Reduktion der Umbaurate zu einem Anstieg im Grad und zu einer Reduktion der Heterogenität der Mineralisierung kommt (Verschiebung zu höheren Kalziumkonzentrationen und Verschmälerung der BMDD). Umgekehrt wird bei anaboler Therapie die BMDD zu niedrigeren Kalziumkonzentrationen hin verschoben und verbreitert. Die Bestimmung der BMDD in Beckenkammbiopsien ist nicht nur wichtig im Hinblick auf das Monitoring und die Sicherheit der

Therapie, sondern trägt zum Verständnis der Wirkmechanismen der unterschiedlichen Therapien bei. Vor allem ist die Information über Änderungen im Grad der Mineralisierung wichtig für die Interpretation von Änderungen der mit DEXA gemessenen Knochendichte.

Schlüsselwörter: Knochenmineralisationsdichteverteilung (BMDD), antiresorptive Therapie, Bisphosphonate, anabole Therapie, Therapie mit Parathormon

Abstract: Therapy of Osteoporosis and Bone Mineralization. The ongoing resorption and subsequent formation of bone based on the activity of the bone cells (the bone turnover) and the time course of mineral accumulation in the newly formed matrix (the mineralization kinetics) are causing a specific heterogeneity of bone matrix mineralization. The assessment of the bone mineralization density distribution (BMDD), which is revealing the degree and the distribution of the calcium concentrations, is one technique to quantify this mineralization pattern. Based

on the analysis of transiliac bone biopsy samples, it was shown that the reduction of bone turnover after antiresorptive therapy was associated with an increase in the degree (shift of the BMDD peak to higher calcium concentrations) and a reduction in the heterogeneity of mineralization (narrowing of the BMDD peak) in the bone matrix. Vice versa, after anabolic therapy the BMDD peak was shifted to lower calcium concentrations and got broader. The measurement of the BMDD in transiliac biopsy samples is not only important for the monitoring and safety aspects of therapies but it is essentially contributing to the understanding of the mechanisms of action of different therapies. In particular, changes in BMDD are an important information for the interpretation of changes in bone mineral density (by DEXA) during therapies. **J Miner Stoffwechs Muskuloskelet Erkrank 2016; 23 (3): 94–9.**

Key words: bone mineralization density distribution (BMDD), antiresorptive therapy, bisphosphonate, anabolic therapy, parathyroid hormone treatment

● Einleitung

Typische Merkmale für das Auftreten von osteoporotischen Frakturen sind der Verlust von Knochenmasse, Änderungen in der Knochen-Mikroarchitektur (z. B. Verschlechterung des Vernetzungsgrades der Trabekel und Zunahme der Porosität im kortikalen/kompakten Knochen) sowie die Verminderung der Knochenmaterialqualität [1]. Zu letzterer zählt der Grad der Knochenmatrixmineralisation, der ein wichtiger Faktor für die mechanischen Eigenschaften des Knochenmaterials ist: Je höher der Mineralisationsgrad, desto steifer und härter ist das Knochenmaterial und *vice versa* [2, 3]. Um das Knochenmaterial selbst untersuchen zu können, ist eine Knochenbiopsie erforderlich. Die Beckenkammbiopsie-Probe, wie sie standardmäßig für die pathohistologische Untersuchung des Knochengewebes entnommen wird, ist dafür bestens geeignet. In diesem Übersichtsartikel beschreiben wir daher vor allem Ergebnisse aus klinischen Studien, bei denen anhand von Knochenbiopsien die Wirksamkeit und die Sicherheit von Os-

teoporose-Medikamenten überprüft wurden. Die Veränderungen im Mineralisationsgrad bzw. -muster der Knochenmatrix wurden dabei zusätzlich zur histologischen und histomorphometrischen Untersuchung gemessen.

● Mineralisationsmuster der Knochenmatrix

Durch die Aktivität der Knochenzellen ist der Knochen einem ständigen Umbau unterworfen. Knochenmaterial (Mineral und Kollagen) wird von Osteoklasten abgebaut (resorbiert) und neues Knochenmaterial anschließend von Osteoblasten angebaut. Man spricht von Remodelling, wenn die Abbaustelle (Resorptionslakune) einfach durch neues Material wieder aufgefüllt wird. Im Gegensatz dazu heißt es Modelling, wenn Abbauort und Anbauort verschieden sind. Durch An- und Abbau kann der Knochen seine Struktur ändern und sich den mechanischen Erfordernissen anpassen. Hier sei erwähnt, dass bei der Osteoporose in jedem Remodelling-Zyklus (Abbau und Anbau) die Bilanz zwischen abgebauter und angebaute Knochenmenge negativ ist [4, 5]. Dadurch nimmt das Knochenvolumen im Patienten ständig ab. Generell bauen die Osteoblasten koordiniert im Verband Knochenmatrix-Pakete an. Nach ungefähr 15 Tagen Reifungszeit startet die Mineralisierung dieser Matrix [6]. In der primären Mineralisierungsphase steigt der Mineralgehalt rasch innerhalb von etwa 5 Tagen auf 70 % der voll mineralisierten Knochenmatrix an [7]. An-

Eingelangt am 29. Jänner 2016; angenommen am 9. Februar 2016; Pre-Publishing Online am 3. März 2016

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

Korrespondenzadresse: Assoc. Prof. Paul Roschger, PhD, 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: paul.roschger@osteologie.at

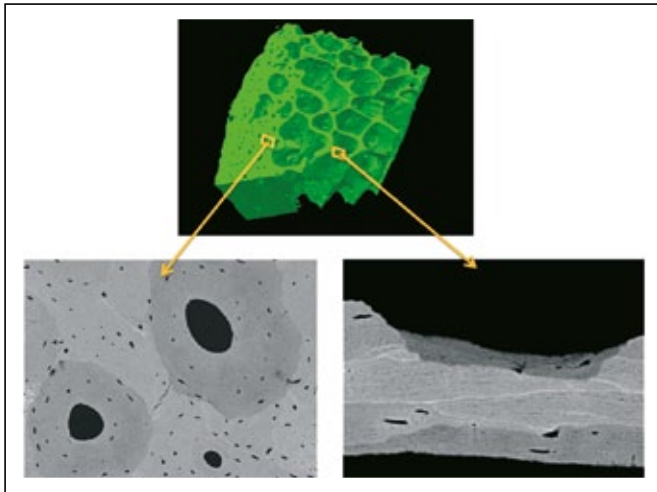


Abbildung 1: Rückstreuелектронен-Abbildungen aus dem Bereich des Kortex (kortikaler/kompakter Knochen) und der Spongiosa (trabekulärer Knochen). Unterschiedliche Pixel-Grauwerte spiegeln einen unterschiedlichen Mineralgehalt wider (helle Grauwerte eine höhere Mineralisation, dunkle eine niedrigere Mineralisation). Die Abbildung zeigt die Heterogenität der Mineralisierung des Knochenmaterials: Knochenpakete mit unterschiedlicher Kalziumkonzentration sind zu erkennen.

schließlich nimmt der Mineralgehalt der Matrix nur langsam zu (sekundäre Mineralisation) und es dauert Monate bis Jahre, bis der Plateauwert (100 %) erreicht wird [8, 9]. Diese sog. Mineralisationskinetik bewirkt wesentlich, dass das Knochenmaterial kein homogenes Material ist, sondern sich aus unterschiedlich mineralisierten Knochenpaketen (dem jeweiligen Gewebealter entsprechend) zusammensetzt (Abb. 1).

Messung des Mineralisationsmusters

Zur Messung der Knochenmineralisation kamen bisher im Wesentlichen 4 verschiedene Methoden zum Einsatz: Mikroradiographie [10, 11], Mikrocomputertomographie am Synchrotron (SR- μ CT) [12, 13] (diese beiden Methoden beruhen auf der Absorption von Röntgenstrahlen durch das Knochenmineral); Vibrations- (Raman- und Fourier-Transform-Infrarot-) Spektroskopie (basierend auf Messungen der spektralen Intensitäten von Vibrationsbanden des Phosphatmoleküls und der Amid-Bindungen in Proteinen) [14]; quantitative Rückstreuелектронен-Abbildung (qBEI = „quantitative backscatter electron imaging“ [15–19]) (beruhend darauf, dass die Intensität der rückgestreuten Elektronen im Rasterelektronenmikroskop von der Atomzahl/Ordnungszahl (Z) des Probenmaterials direkt proportional abhängt).

Da der überwiegende Anteil der Knochenmineralisations-Untersuchungen an Proben von Osteoporose-Patienten mittels der qBEI-Methode durchgeführt wurde, wird diese Methode hier kurz beschrieben. Der Pixel-Grauwert im qBEI-Bild spiegelt den lokalen Anteil an Kalzium im Material wider (je heller der Pixel-Grauwert, desto höher die Kalziumkonzentration; Abb. 2). Von den qBEI-Abbildungen der gesamten Knochenprobe (Längsschnitt durch den Biopsiezylinder) wird die Häufigkeitsverteilung der Pixel mit einem bestimmten Grauwert (Kalziumkonzentration in Gewichtsprozent) ermittelt. Diese Häufigkeitsverteilungskurve der Kalziumkonzentration des Knochenmaterials wurde von uns als „bone mineraliza-

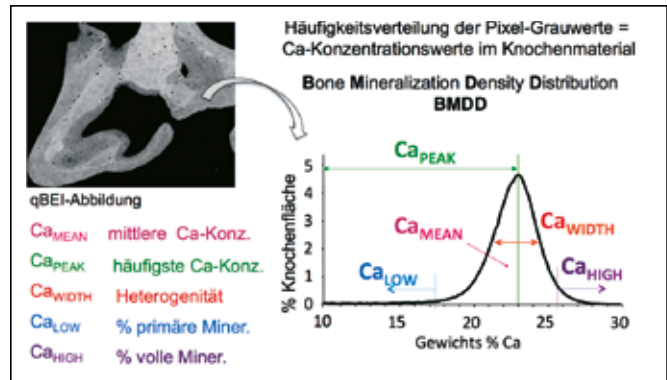


Abbildung 2: Methode der Bildauswertung bei quantitativer Rückstreuелектронен-Analyse (qBEI). Aus der Häufigkeitsverteilung der Kalziumkonzentrationen (BMDD) werden die BMDD-Parameter Ca_{MEAN} , Ca_{PEAK} , Ca_{WIDTH} , Ca_{LOW} und Ca_{HIGH} berechnet. Diese ermöglichen den statistischen Vergleich verschiedener BMDD-Kurven.

tion density distribution“ (BMDD) bezeichnet. Um BMDD-Kurven statistisch vergleichen zu können, wurden 5 charakteristische BMDD-Parameter daraus ermittelt (Abb. 2)

Interpretation des Mineralisationsmusters

Das Mineralisationsmuster des Knochenmaterials, wie es durch die BMDD-Kurve charakterisiert wird, entsteht im Wesentlichen durch 2 Prozesse, wie es durch Computer-Modelling [20] demonstriert werden konnte (Abb. 3):

(a) Durch die Mineralisationskinetik der Knochenmatrix (Osteoid) selbst (gemeint ist darunter der zeitliche Verlauf des Mineralgehalts in einem Knochenmatrix-Volumenelement). Je schneller und höher die Matrix mineralisiert, desto stärker verschiebt sich die BMDD-Kurve (Ca_{PEAK}) zu höheren Mineralisationswerten hin und *vice versa*.

(b) Durch den Knochenumbau (Knochenumbaurate, „bone turnover rate“) wird das mittlere Gewebealter bestimmt. Je höher die Knochenumbaurate ist, desto mehr junge, niedrig mi-

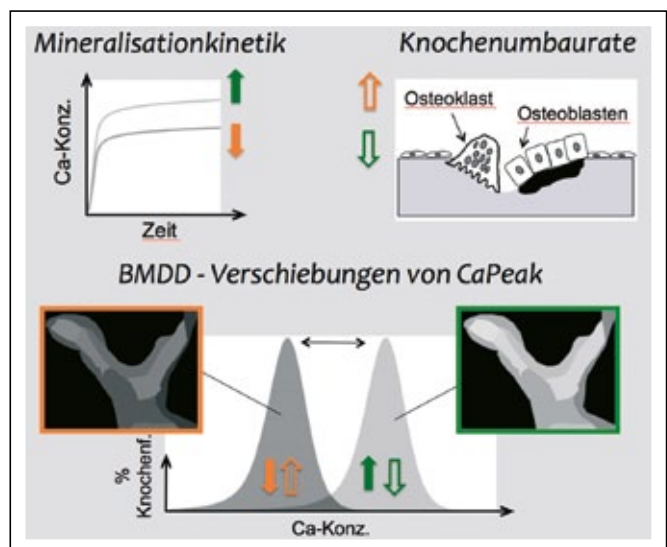


Abbildung 3: Verschiebung des Mineralisationsmusters (BMDD) zu niedrigeren oder höheren Matrixmineralisationswerten: Die Mineralisationskinetik und die Knochenumbaurate bestimmen die Lage des Modalwerts Ca_{PEAK} (am häufigsten vorkommende Ca-Konzentration). Ein langsamerer Anstieg zu einem niedrigeren Ca-Plateauwert und/oder eine erhöhte Knochenumbaurate führen zu einem niedrigeren Ca_{PEAK} -Wert und *vice versa*.

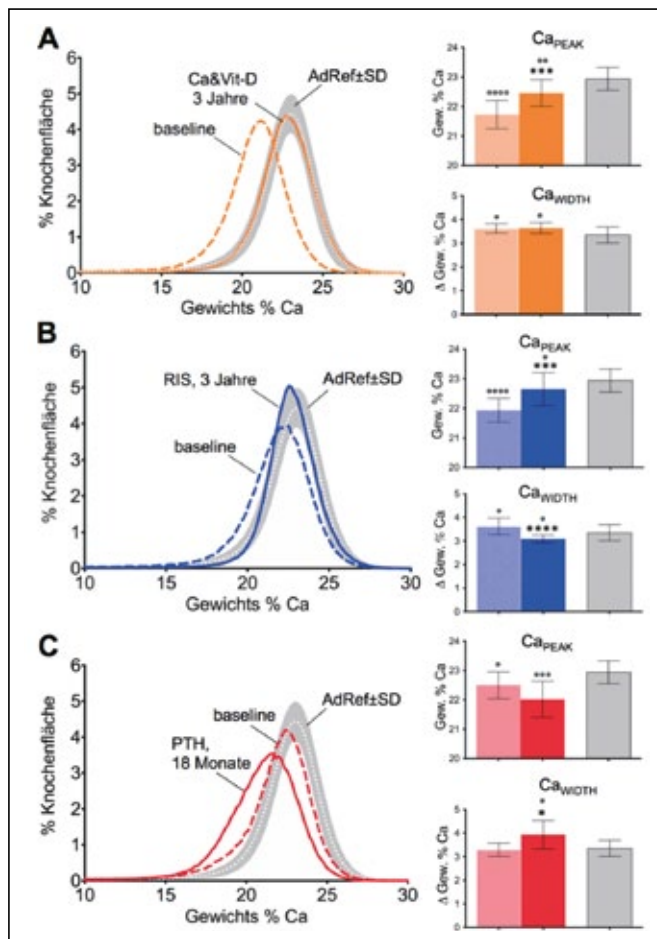


Abbildung 4: Typische Veränderungen der BMDD von Osteoporose-Patienten bei verschiedenen Therapieformen. Einzelne Beispiele von BMDD-Kurven (Zweifach-Biopsie vor und nach der Behandlung) und die entsprechenden statistischen Ergebnisse der Patientengruppen werden gezeigt. **(A)** Kalzium und Vitamin D (Ca&Vit-D): Die Behandlung bewirkt eine Erhöhung von Ca_{Peak} (Verschiebung der Mineralisation in den Normbereich [AdRef]), führt aber zu keiner Veränderung in Ca_{Width} . **(B)** Alendronat in Kombination mit Ca&Vit-D: Die Behandlung bewirkt eine Erhöhung von Ca_{Peak} (Verschiebung der Mineralisation in den Normbereich) und eine deutliche Reduzierung von Ca_{Width} (Verschmälerung der BMDD-Kurve). **(C)** PTH 1-34 (Teriparatid): Die PTH-Behandlung wurde an männlichen Patienten mit idiopathischer Osteoporose mit niedriger Knochenumbaurate durchgeführt. Die Reduzierung von Ca_{Peak} (Verschiebung der Mineralisation zu niedrigeren Werten) und die gleichzeitige Erhöhung von Ca_{Width} (Verbreiterung der BMDD-Kurve) sind zu sehen.

Balken-Diagramm: Mittelwerte $\pm$ SD, * $p < 0,5$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ versus Baseline; * $p < 0,5$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ versus Referenzdaten.

neralisierte Knochenpakete sind vorhanden, und die Peak-Position (Ca_{Peak}) der BMDD-Kurve verschiebt sich nach links zu niedrigeren Mineralisationswerten. Umgekehrt, je niedriger die Knochenumbaurate ist, desto länger haben die Knochenpakete Zeit für die sekundäre Mineralisation und die BMDD-Kurve verschiebt sich zu höheren Mineralisationswerten [18].

Weiters konnte das Modell am Computer auch zeigen, dass sich die Peak-Breite der BMDD-Kurven (Ca_{Width} , ein Indikator wie homogen oder heterogen die Knochenmatrix mineralisiert ist) ändert, wenn es zu einer Änderung der Knochenumbaurate kommt [21]. Hier handelt es sich um ein dynamisches Verhalten der BMDD. Immer dann, wenn die Knochenumbaurate höher wird, kommt es zu größeren Ca_{Width} -Werten,

und wenn sie niedriger wird, kommt es zu kleineren Ca_{Width} -Werten.

● Änderungen des Mineralisationsmuster bei Osteoporosetherapien

Bei der Untersuchung von trabekulärem Knochen knochen-gesunder Erwachsener (Nekropsien) hat sich gezeigt, dass die BMDD-Kurven nur relativ wenig variieren, obwohl sich der Altersbereich von 25–95 Jahre erstreckte, Männer und Frauen unterschiedlicher Ethnizität im Kollektiv enthalten waren und auch verschiedene Skelettorte (Beckenkamm, Wirbelkörper, Schenkelhals, -kopf und Kniescheibe) untersucht wurden [22]. Die BMDD-Mittelwertkurve $\pm$ Standardabweichung (Abb. 4a) aus diesem Kollektiv konnte daher als normative Referenzkurve von gesunden Erwachsenen für die qBEI/BMDD-Untersuchungen eingeführt werden [22].

In den meisten Fällen von Osteoporose zeigt das Mineralisationsmuster eine deutlich niedrigere Knochenmatrixmineralisation (Verschiebung der BMDD/ Ca_{Peak} nach links) und auch eine erhöhte Heterogenität in der Matrixmineralisation (breiteres Ca_{Width}) gegenüber der Referenz-BMDD [23] (Abb. 4a, b). Dies ist ein Zeichen dafür, dass es sich um eine Osteoporose mit erhöhter Knochenumbaurate handelt.

Kalzium- und Vitamin-D-Supplemente

Kalzium- und Vitamin-D-Supplemente gelten als Basis in der Osteoporosebehandlung und werden in der Regel zusammen mit dem eigentlichen Osteoporosemedikament verabreicht. Die meisten klinischen Studien beziehen sich daher auf eine Placebogruppe, die ebenfalls schon mit Kalzium und Vitamin D behandelt wurde. Das heißt, in diesen Studien kann der Effekt auf die BMDD von Kalzium und Vitamin D und dem eigentlichen Medikament nicht getrennt beobachtet werden. In der Dreifach-Biopsie-Studie mit 0, 3 und 5 Jahren Risedronat-Behandlung (VERT-NA Study) gab es jedoch auch eine Baseline-Gruppe ohne vorherige Kalzium- und Vitamin-D-Behandlung. Interessanterweise hat in dieser Gruppe allein die Behandlung mit Kalzium und Vitamin D die BMDD zu höheren Mineralisationswerten in Richtung zu Normalwerten verschoben, die Heterogenität der Mineralisierung blieb dabei unverändert (Abb. 4) [24]. Dieser Effekt war umso stärker, je größer die Abweichung der BMDD vom Normalen vor der Behandlung war [25].

Antiresorptive/antikatabole Therapien

Die Gabe von antiresorptiven Medikamenten ist die am häufigsten angewandte Therapie bei Osteoporose. Die Knochenresorption wird bei diesem therapeutischen Ansatz deutlich vermindert und dadurch der fortschreitende Knochenverlust gebremst bzw. gestoppt [26]. Da aber im Remodelling-Zyklus die Tätigkeit der Osteoklasten mit derjenigen der Osteoblasten, den knochenbauenden Zellen, positiv gekoppelt ist, bewirkt die Behandlung auch eine Reduktion von Knochenneubildung bzw. der Knochenumbaurate („bone turnover rate“). Damit kommt es neben der rein antiresorptiven auch zu einer antikatabolen Wirkung bei diesem Therapieansatz, wie in der Wirkung auf die BMDD zu beobachten ist.

Zu den antiresorptiven Therapien gehört auch die Behandlung mit Hormonersatz wie mit Östrogenen oder Raloxifen (einem selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulator), die die Abnahme von Östrogen im Serumspiegel nach der Menopause, einer Ursache für die erhöhte Knochenumbaurate, kompensieren sollen. Weitaus häufiger eingesetzt in der antiresorptiven Therapie werden aber die Bisphosphonate (BP) wie Alendronat, Risedronat, Ibandronat und Zoledronat. Therapeutische Dosen von BP reduzieren rasch (innerhalb von Wochen) die Knochenresorption und den Knochenanbau im Patienten, wie es durch Serummarker angezeigt wird. Charakteristisch für die BP ist es weiter, dass sie sich auch in die Knochenmatrix einlagern, besonders dort, wo der Knochen neu angebaut wird. Wenn dieses Knochenmaterial später resorbiert wird, werden die BP wieder freigesetzt (es kommt zu einem „Recycling“). Dies erklärt, warum nach Langzeittherapien (3–5 Jahre) mit nachfolgender Pause von BP-Behandlung die antiresorptive Wirkung (niedrige Knochenumbau-marker-Werte) über Jahre noch vorhanden bleibt [27].

Strontiumranelat ist ein Osteoporose-Medikament, dem gleichzeitig eine sowohl antiresorptive als auch anabole Wirkung nachgesagt wird. Neuere Untersuchungen konnten vor allem die antiresorptive Wirkung nachweisen [28]. Unter der therapeutischen Dosierung von Strontiumranelat kommt es zum Einbau von 5 % Strontium anstelle von Kalzium-Atomen in das Knochenmineral. Dies geschieht vorwiegend im Knochen, der während der Therapie neu gebildet wird [29, 30]. Strontium hat ungefähr das doppelte Atomgewicht wie Kalzium (87,62 versus 40,08) und absorbiert daher Röntgenstrahlen stärker als Kalzium. Das hat zur Folge, dass die Knochendichtewerte in der DEXA-Messung alleine schon durch einen normalen Knochenumbau ansteigen, ohne dass sich dabei das Knochenvolumen unter Therapie erhöhen muss [31].

Eine neue Generation von antiresorptiven Therapien auf Basis von Antikörpern ist bereits in Anwendung bzw. in der klinischen Erprobungsphase. Dazu zählt der Antikörper gegen RANK-Ligand, der verhindert, dass der RANK-Ligand an den RANK-Rezeptor der Osteoklasten binden kann, wodurch es zu einer Blockierung der Osteoklastenaktivität und -entwicklung kommt (z. B. Denosumab) [26]. Alternative ist ein Antikörper gegen das Enzym Katalase K (Odanacatib), das die Aktivität dieses Enzyms hemmt und verhindert, dass der Osteoklast das Kollagen der Knochenmatrix resorbieren kann [32]. Zur Wirkung dieser Therapie auf die BMDD gibt es vorerst nur Tierstudien [33].

Knochenmineralisationsmuster in Patienten mit antiresorptiver Behandlung zeigen alle typische Veränderungen, die durch die Reduktion der Knochenumbaurate zustande kommen (Abb. 4b): (a) eine signifikante Verschmälerung der BMDD-Kurve (Reduktion von Ca_{Width}), die anzeigt, dass die Heterogenität in der Mineralisation verringert wird; (b) eine Peak-Verschiebung zu höheren Mineralisationswerten (Ca_{Peak} nach rechts; Abb. 4b). Da, wie erwähnt, die unbehandelte Osteoporose meist mit einer niedrigen Matrixmineralisation assoziiert ist, bewirkt diese Veränderung durch die Behandlung in der Regel eine Verschiebung in Richtung Normalisierung der Matrixmineralisation [12, 23, 24]. Je höher die Abweichung vom Normalwert vor der Behandlung war, desto stärker ist der Be-

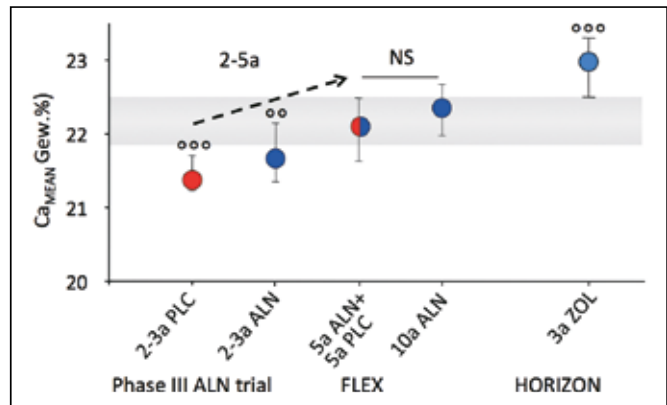


Abbildung 5: Veränderung des mittleren Mineralgehalts (Ca_{Mean}) mit fortschreitender Dauer der Behandlung im Fall von Alendronat von 2–10 Jahren (Daten aus unterschiedlichen Studien). PLC: Placebo; ALN: Alendronat; ZOL: Zoledronat; graues Band: Referenzbereich (Mittelwert $\pm$ SD). Nach anfänglichem Anstieg von Ca_{Mean} gibt es nach 5 Jahren Alendronat-Behandlung keinen weiteren Anstieg mehr. Es kommt dabei auch zu keiner Hypermineralisation. Im Vergleich dazu liegen die Ca_{Mean} -Werte nach 3 Jahren Zoledronat höher als normal.

handlungseffekt [25, 35]. Es kommt im Allgemeinen (auch nach Langzeit-Behandlung) zu keiner Hypermineralisierung [27] (Abb. 5). Eine Ausnahme bildet Zoledronat; hier wurde nach 3 Jahren Behandlungsdauer eine Matrixmineralisation gemessen, die über dem Normbereich lag (Abb. 5) [36]. Dazu gibt es Hinweise, dass Zoledronat möglicherweise nicht nur auf die Knochenumbaurate, sondern auch auf die Matrix bzw. die Mineralisationskinetik einwirkt [37]. Wie sich die BMDD in einem längeren Behandlungszeitraum (über 3 Jahre hinausgehend) weiter entwickelt, wurde noch nicht gemessen.

Anabole Therapien

Bei anabolen Therapien kommt es zu einer stark positiven Bilanz zwischen Knochenanbau und -abbau am Remodelling-Ort bzw. zu vermehrtem Knochenanbau direkt auf den Trabekeloberflächen ohne vorhergehende Resorption, was zu einer Erhöhung des Knochenvolumens führt.

Eine der ersten anabolen Therapien war jene mit Natrium-Fluorid (NaF). Obwohl es bei dieser Behandlung zu einem starken Anstieg der mit DEXA gemessenen Knochenmasse z. B. in der Lendenwirbelsäule kam, konnte keine Reduktion der Wirbelkörperfrakturen festgestellt werden [38, 39]. Untersuchungen von Knochenbiopsien zeigten, dass es zu gravierenden Veränderungen in der Materialqualität des vermehrt neu gebildeten Knochens kam [40]. Die Knochenmatrix wies Merkmale einer Fluorose auf. Sie zeigte viele Mineralisationsdefekte und eine hohe Heterogenität in der Matrixmineralisation. Sehr hoch mineralisierte Bereiche wechselten sich mit nieder mineralisierten Bereichen ab. Insgesamt zeigte das Mineralisationsmuster eine Hypermineralisierung an. Untersuchungen der Nano-Struktur des Knochenmaterials ergaben, dass Fluor in das Knochenmineral eingebaut wurde und es zur Bildung von abnorm großen Kristallen kam [41]. Diese Ergebnisse aus den Materialuntersuchungen führten dazu, dass diese Therapieform überdacht wurde und derzeit nicht mehr angewendet wird.

Zurzeit gibt es nur eine zugelassene anabole Behandlungsform, die intermittierende (täglich, subkutan verabreichte)

Behandlung mit Parathormon in der Form von 1-84 oder 1-34 (Teriparatid). Diese Behandlung ist auf 24 Monate beschränkt. Die Knochendichte (BMD, mit DEXA gemessen) zeigt rasch signifikante Anstiege innerhalb von wenigen Monaten. Histomorphometrisch in Biopsien nachgewiesen, kommt es zur Erhöhung der Knochenneubildungsparameter [42, 43]. Das Mineralisationsmuster zeigt typischerweise eine Verbreiterung des BMDD-Peaks und teilweise auch eine Verschiebung zu einer niedrigeren Matrixmineralisation (Abb. 4) [7, 44, 45]. Der Grund dafür ist der Anstieg am Prozentsatz niedrig mineralisierter Areale aufgrund des vermehrt neu gebildeten Knochens, der anfangs noch niedrig mineralisiert ist.

Eine vielversprechende neue Form der anabolen Therapie mit Antikörpern gegen Sclerostin ist momentan in der klinischen Testphase [34]. Sclerostin wird vorwiegend von den Osteozyten gebildet und ist ein negativer Regulator der Knochenneubildung über den Wnt-Signalweg. Durch die Bildung eines Antikörper-Sclerostin-Komplexes verliert das Sclerostin seine inhibierende Wirkung und es kommt infolgedessen zu einer vermehrten Entwicklung von Osteoblasten. Im Mausmodell zeigte sich, dass adulte Wildtyp-Mäuse unter 4 Wochen Sclerostin-Antikörper-Behandlung ein deutlich höheres Knochenvolumen mit einer ähnlichen Matrixmineralisation wie die unbehandelten Wildtyp-Kontrollen besitzen [46].

Schlussfolgerungen

Änderungen im Mineralisationsmuster der Knochenmatrix bei Osteoporosetherapien sind eng mit den Änderungen der Knochenumbaurate verbunden. Ausgehend von einer Osteoporose mit hohem Knochenumbau und einer verminderten Matrixmineralisation, führen antiresorptive Therapien zu höheren und weniger heterogenen Mineralisationswerten, die sich (je nach Medikament und Behandlungsdauer) der normalen BMDD-Kurve annähern. Im Gegensatz dazu führen anabole Therapien zu einer transienten Verminderung der Matrixmineralisation bei gleichzeitiger Erhöhung der Heterogenität im Mineralgehalt.

Die sensitive Messung der Knochenmineralisation kann daher wichtige Informationen einerseits zur Diagnose und andererseits zur Überprüfung der Wirksamkeit bzw. Sicherheit eines Medikaments liefern. Darüber hinaus erlaubt erst die Messung der Matrixmineralisation die richtige Interpretation von Änderungen in der mit DEXA gemessenen Knochendichte während der Behandlung. Jede Änderung der Knochendichte ist nämlich die Summe der Änderungen des Knochenvolumens und/oder der Matrixmineralisation [25]. So ist es erst zu verstehen, dass es unter antiresorptiver und unter anaboler Therapie zu ähnlichen Anstiegen der Knochendichte kommt. Bei ersterer trägt vor allem die Erhöhung der Matrixmineralisation bei, bei letzterer die Zunahme am Knochenvolumen.

Welchen Beitrag die Veränderungen im Mineralisationsmuster der Knochenmatrix direkt zur Wirksamkeit der Therapie gegen das Auftreten von osteoporotischen Frakturen haben, ist noch nicht geklärt und bleibt weiterhin Thema von Forschung und Diskussion.

Relevanz für die Praxis

Mit Änderungen der Knochenumbaurate unter Therapie verändert sich auch das Mineralisationsmuster des Knochens. Die Messung von Änderungen in der Knochenmineralisationsdichteverteilung in Beckenkammbiopsien aus klinischen Studien ist essenziell für das Monitoring und die Sicherheit von Therapien und trägt zum Verständnis der Wirkmechanismen der unterschiedlichen Therapien bei. Da Änderungen im Grad der Mineralisierung wesentlich zu Änderungen in der mit DEXA gemessenen Knochendichte beitragen, ist die Bestimmung der Knochenmatrixmineralisation eine wichtige Information für die Interpretation von Änderungen der Knochendichte.

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor weist auf folgende Bezeichnung hin: Alle Autoren haben persönlich keinen Interessenkonflikt. Das Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie hat im Rahmen von Forschungs Kooperationen Drittmittel von den Firmen MSD und Eli Lilly bekommen.

Literatur:

- Seeman E. Bone quality: the material and structural basis of bone strength. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 1–8.
- Fratzl P, Gupta HS, Paschalis EP, et al. Structure and mechanical quality of the collagen-mineral nano-composite in bone. *J Mater Chem* 2004; 14: 2115–23.
- Currey JD. The mechanical consequences of variation in the mineral content of bone. *J Biomech* 1969; 2: 1–11.
- Brockstedt H, Kassem M, Eriksen EF, et al. Age- and sex-related changes in iliac cortical bone mass and remodeling. *Bone* 1993; 14: 681–91.
- Eriksen EF, Hodgson SF, Eastell R, et al. Cancellous bone remodeling in type I (postmenopausal) osteoporosis: quantitative assessment of rates of formation, resorption, and bone loss at tissue and cellular levels. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 311–9.
- Eriksen EF, Gundersen HJ, Melsen F, et al. Reconstruction of the formative site in iliac trabecular bone in 20 normal individuals employing a kinetic model for matrix and mineral apposition. *Metab Bone Dis Relat Res* 1984; 5: 243–52.
- Misof BM, Roschger P, Cosman R, et al. Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density distribution in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: a paired study before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1150–6.
- Akkus O, Polyakova-Akkus A, Adar F, et al. Aging of microstructural compartments in human compact bone. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1012–9.
- Fuchs RK, Allen MR, Ruppel ME, et al. In situ examination of the time-course for secondary mineralization of Haversian bone using synchrotron Fourier transform infrared microspectroscopy. *Matrix Biol* 2008; 27: 34–41.
- Boivin G, Meunier PJ. The degree of mineralization of bone tissue measured by computerized quantitative contact microradiography. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 503–11.
- Montagner F, Kaftandjian V, Farlay D, et al. Validation of a novel microradiography device for characterization of bone mineralization. *J Xray Sci Technol* 2015; 23: 201–11.
- Borah B, Dufresne TE, Ritman EL, et al. Long-term risedronate treatment normalizes mineralization and continues to preserve trabecular architecture: Sequential triple biopsy studies with micro-computed tomography. *Bone* 2006; 39: 345–52.
- Nuzzo S, Lafage-Proust MH, Martin-Badosa E, et al. Synchrotron radiation microtomography allows the analysis of three-dimensional microarchitecture and degree of mineralization of human iliac crest biopsy specimens: Effects of etidronate treatment. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1372–82.
- Gamsjaeger S, Mendelsohn R, Boskey AL, et al. Vibrational spectroscopic imaging for the evaluation of matrix and mineral chemistry. *Curr Osteoporos Rep* 2014; 12: 454–64.
- Bloebaum RD, Skedros JG, Vajda EG, et al. Determining mineral content variations in bone using backscattered electron imaging. *Bone* 1997; 20: 485–90.
- Roschger P, Fratzl P, Eschberger J, et al. Validation of quantitative backscattered electron imaging for the measurement of mineral density distribution in human bone biopsies. *Bone* 1998; 23: 319–26.
- Boyde A, Jones SJ, Aerssens J, et al. Mineral density quantitation of the human cortical iliac crest by backscattered electron image analysis: Variations with age, sex and degree of osteoarthritis. *Bone* 1995; 16: 619–27.
- Roschger P, Paschalis EP, Fratzl P, et al. Bone mineralization density distribution in health and disease. *Bone* 2008; 42: 456–66.
- Busse B, Jobke B, Hahn M, et al. Effects of strontium ranelate administration on bisphosphonate-altered hydroxyapatite: Matrix incorporation of strontium is accompanied by changes in mineralization and microstructure. *Acta Biomater* 2010; 6: 4513–21.
- Ruffoni D, Fratzl P, Roschger P, et al. The bone mineralization density distribution as a fingerprint of the mineralization process. *Bone* 2007; 40: 1308–19.
- Ruffoni D, Fratzl P, Roschger P, et al. Effect of temporal changes in bone turnover on the bone mineralization density distribution: a computer simulation study. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1905–14.
- Roschger P, Gupta HS, Berzlanovich A, et al. Constant mineralization density distribution

bution in cancellous human bone. Bone 2003; 32: 316–23.

23. Roschger P, Misof B, Paschalis E, et al. Changes in the degree of mineralization with osteoporosis and its treatment. Curr Osteoporos Rep 2014; 12: 338–50.

24. Zoehrer R, Roschger P, Paschalis EP, et al. Effects of 3- and 5-year treatment with risedronate on bone mineralization density distribution in triple biopsies of the iliac crest in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2006; 21: 1106–12.

25. Fratzl P, Roschger P, Fratzl-Zelman N, et al. Evidence that treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis affects bone mineralization and bone volume. Calcif Tissue Int 2007; 81: 73–80.

26. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. Bone 2011; 48: 677–92.

27. Roschger P, Lombardi A, Misof BM, et al. Mineralization density distribution of postmenopausal osteoporotic bone is restored to normal after long-term alendronate treatment: qBEI and sSAXS data from the fracture intervention trial long-term extension (FLEX). J Bone Miner Res 2010; 25: 48–55.

28. Chavassieux P, Meunier PJ, Roux JP, et al. Bone histomorphometry of transiliac paired bone biopsies after 6 or 12 months of treatment with oral strontium ranelate in 387

osteoporotic women. Randomized comparison to alendronate. J Bone Miner Res 2014; 29: 618–28.

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

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

31. Blake GM, Fogelman I. Theoretical model for the interpretation of BMD scans in patients stopping strontium ranelate treatment. J Bone Miner Res 2006; 21: 1417–24.

32. Duong LT, Leung AT, Langdahl B. Cathepsin K inhibition: a new mechanism for the treatment of osteoporosis. Calcif Tissue Int 2016; 98: 381–97.

33. Fratzl-Zelman N, Roschger P, Fisher JE, et al. Effects of Odanacatib on bone mineralization density distribution in thoracic spine and femora of ovariectomized adult rhesus monkeys: a quantitative backscattered electron imaging study. Calcif Tissue Int 2013; 92: 261–9.

34. Recker RR, Benson CT, Matsumoto T, et al. A randomized, double-blind phase 2 clinical trial of blosozumab, a sclerostin antibody, in postmenopausal women with low bone mineral density. J Bone Miner Res 2015; 30: 216–24.

35. Misof BM, Patsch JM, Roschger P, et al. Intravenous treatment with ibandronate normalizes bone matrix mineralization and reduces cortical porosity after two years in male osteoporosis: a paired biopsy study. J Bone Miner Res 2014; 29: 440–9.

36. Misof BM, Roschger P, Gabriel D, et al. Annual intravenous zoledronic acid for three years increased cancellous bone matrix mineralization beyond normal values in the HORIZON biopsy cohort. J Bone Miner Res 2013; 28: 442–8.

37. Gamsjaeger S, Buchinger B, Zwettler E, et al. Bone material properties in actively bone-forming trabeculae in postmenopausal women with osteoporosis after three years of treatment with once-yearly zoledronic acid. J Bone Miner Res 2011; 26: 12–8.

38. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. New Engl J Med 1990; 322: 802–9.

39. Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, et al. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVOStudy. Osteoporos Int 1998; 8: 4–12.

40. Boivin G, Duriez J, Chapuy MC, et al. Relationship between bone fluoride content and histological evidence of calcification defects in osteoporotic women treated long term with sodium fluoride. Osteoporos Int 1993; 3: 204–8.

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

42. Eriksen EF, Keaveny TM, Gallagher ER, et al. Literature review: The effects of teriparatide therapy at the hip in patients with osteoporosis. Bone 2014; 67: 246–56.

43. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1–34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. J Bone Miner Res 2003; 18: 1932–41.

44. Paschalis EP, Glass EV, Donley DW, et al. Bone mineral and collagen quality in iliac crest biopsies of patients given teriparatide: New results from the fracture prevention trial. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4644–9.

45. Misof BM, Paschalis EP, Blouin S, et al. Effects of 1 year of daily teriparatide treatment on iliac bone mineralization density distribution (BMDD) in postmenopausal osteoporotic women previously treated with alendronate or risedronate. J Bone Miner Res 2010; 25: 2297–303.

46. Roschger A, Roschger P, Keplingner P, et al. Effect of sclerostin antibody treatment in a mouse model of severe osteogenesis imperfecta. Bone 2014; 66: 182–8.

1 X TÄGLICH BEI OSTEOPENIE – OSTEOPOROSE

CALCIDURAN®
ALS KAU- UND FILMTABLETTE:
DAS PERFEKTE DUO!

800 I.E.
VIT. D₃
500 MG
KALZIUM



**GRÜNE
BOX**

ÖGKM OSTEO-GUIDE

Die App ist nur für
medizinisches
Personal verfügbar
und passwortgeschützt.

Passwort: „Osteoporose“



Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel (ÖGKM)

Präsidentin: Prim. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Preisinger
Schatzmeisterin: Ao. Univ.-Prof. Dr. Katharina Kerschan-Schindl
Schriftführer: OA Priv.-Doz. Dr. Christian Muschitz
II. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien
A-1060 Wien, Stumpergasse 13, Tel.: 01/599 88-6116, Fax: 01/599 88-4041
E-Mail: christian.muschitz@bhs.at, Homepage: www.oegkm.at



Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Ich darf Ihnen folgende Aktivitäten der ÖGKM mitteilen:

- Überarbeitung der Leitlinie „Arznei & Vernunft Osteoporose 2010“: Seit Juni wird die inzwischen 6 Jahre alte österreichische Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Osteoporose in einem Expertengremium überarbeitet. Die neue Leitlinie wird sich sehr an die DVO-Leitlinie anlehnen, es wird vor allem auf wissenschaftliche Evidenz geachtet. Das Erscheinen ist für Ende Herbst 2016 geplant.
- Die heurige Jahrestagung der ASBMR (American Society für Bone and Mineral Research) findet von 16.–19. September in Atlanta/USA statt. Auch heuer sind österreichische Forschungsgruppen wieder prominent vertreten.
- Auf der Jahrestagung der ÖGIM (Österr. Gesellschaft für Innere Medizin) in Salzburg hat die ÖGKM am 24. September einen Vortrag über Diabetes und Osteoporose (Sitzung: „Brandaktuell“).
- Am 14. Oktober findet der Osteoporose-Tag im Wiener Rathaus statt. Die wissenschaftliche Tagung im Nordbuffet dauert von 08:30–14:45 Uhr und ist mit 7 DFP-Punkten zertifiziert. Die Themenschwerpunkte sind: Neues aus der Diagnostik, Osteoporose bei inflammatorischen Prozessen, Interaktion Knochen – Herz – Gefäße, Vitamin D, Osteoporose bei Leber- und Darmerkrankungen sowie das Mikrobiom und die HRT. Details zum Programm und zur Anmeldung finden Sie auf unserer Website: www.oegkm.at

Herzliche Grüße,
Ihr Christian Muschitz

<http://www.oegkm.at>



PERIODIKOPHILIE

griech. Liebe zu Fachmagazinen

Wow! Danke, was für eine Motivation.

Nervös war ich, als über 250 MedizinerInnen gefragt wurden, was sie mit mir im Alltag so anfangen. Mir ist vor Freude ein Blatt aus dem Kern gefallen, als ich erfahren habe, dass ich, **die medizinische Fachzeitschrift, mit Abstand die wichtigste Informationsquelle und Handlungsgrundlage** unserer Top-ArztInnen bin.

Hinter den Fakten über die medizinische Fachzeitschrift als

- Nr. 1 Informationsquelle,
- Nr. 1 in der Aktivierung nächster Handlungsschritte und
- Nr. 1 im Vertrauen auf inhaltliche Qualität dank unabhängiger Fachjournalisten

stehen Ihnen erstmalig alle Details zu den Informationswegen der MedizinerInnen transparent und kostenlos zur Verfügung, ebenso die Rollen aller anderer relevanten Medienkanäle.

JETZT Download unter www.medqualimed.at

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!

Wie bereits in den letzten Nachrichten angesprochen, scheint Magnesium wiederum „in“ zu sein, da neben den Getränkeherstellern und der Pharmaindustrie immer mehr „Magnesiumproduzenten“ an der Bildoberfläche erscheinen. Es darf daher nochmals wie folgt Stellung genommen werden:

In der Voraussetzung der Reinheit sind Mineralwässer, die magnesiumhaltig sind, positiv zu beurteilen, da Magnesium bereits in ionisierter Form im Mineralwasser vorliegt und als biologisch zu bezeichnen ist.

Die Magnesiumpräparate der pharmazeutischen Industrie sind bei entsprechender Dosierung als Alternative zu sehen, wobei Magnesiumzitrat aus unseren Untersuchungen dem Magnesiumoxid vorzuziehen ist, beides aber seinen Wert hat. Magnesiumpräparate, die zusätzlich Kalium aufweisen, sind insofern günstig, da der Magnesium-

siumeintritt in die Zelle über Kalium geregelt wird und bei Kaliummangel daher häufig ein Magnesiummangel zu sehen ist.

Die dem Wasser später zugesetzten Magnesiumstoffe sind, zumindest bisher, in der Magnesiummenge pro Liter nicht nachvollziehbar und als reines Diätetikum ohne Zulassungskriterien zu sehen. Magnesiumsubstitutionen über Drogerien und ähnliche Märkte haben meist keine Inhaltsangabe, wie viel und welches Magnesium zugesetzt wird, sodass über Wirkung, ggf. auch Nebenwirkung, wenig Schlüssiges gesagt werden kann.

Zuletzt sollte an die Substitution von Magnesium mit entsprechenden Nahrungsmitteln gedacht werden, da wir vor allem im gesunden Frühstück sowie unter anderem in Nüssen Magnesium vorfinden.

Mit kollegialen Grüßen aus der Südoststeiermark!

Prim. Dr. B. Zirm

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 99

Calciduran Vit. D3 500 mg/800 I.E.-Filmtabletten / Calciduran Vit. D3 500 mg/800 I.E.-Kautabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Film- bzw. Kautablette enthält Calciumcarbonat entsprechend 500 mg Calcium und 800 I.E. (20 Mikrogramm) Colecalciferol (Vitamin D3). **Sonstige Bestandteile:** Filmtablette: Tablettenkern: Maltodextrin, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Colecalciferol-Konzentrat: All-rac-alpha-Tocopherol, Saccharose (1,8 mg), Mittelkettige Triglyceride, Stärkenatriumoctenylsuccinat (E1450), Siliziumdioxid, Natriumascorbat; Film: Hypromellose, Macrogol, Paraffin. **Kautablette:** Sprühgetrocknete Glucose (200 mg), Magnesiumstearat, Natriumcitrat, Xylitol, All-rac-alpha-Tocopherol, Gummi arabicum, Natriumdodecylsulfat, Saccharose (1,8 mg), Mittelkettige Triglyceride, Stärkenatriumoctenylsuccinat (E1450), Siliciumdioxid, Kristallines Natriumascorbat. **Anwendungsgebiete:** Vorbeugung und Behandlung von Vitamin D- und Calcium-Mangelzuständen bei älteren Menschen. Ergänzende Vitamin D- und Calcium-Behandlung bei Osteoporosepatienten, für die ein Risiko von Vitamin D- und Calcium-Mangelzuständen besteht. **Gegenanzeigen:** Hypercalcämie oder Hypercalciurie oder Krankheitszustände, die Hypercalcämie oder Hypercalciurie zur Folge haben (z. B. Myelome, Knochenmetastasen, primärer Hyperparathyreoidismus); Nephrolithiasis; Nephrocalcinose; Hypervitaminose D; schwere Nierensuffizienz und Nierenfunktionsstörungen; Überempfindlichkeit gegen Calciumcarbonat oder Colecalciferol; Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Calcium, Kombinationen mit anderen Mitteln, ATC-Code: A12AX. **Inhaber der Zulassung:** Meda Pharma GmbH, 1110 Wien. Rezept- und apothekenpflichtig. **Angaben über Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** Bei Nebenwirkungen wenden Sie sich bitte an die Pharmakovigilanzabteilung der Firma Meda unter +43 (0)1 86 390 3364 bzw. +43 (0)664 620 7991 (24h-Hotline) oder schreiben Sie ein Email an drug-safety@meda.at

● Detection of Bacteria with Molecular Methods in Prosthetic Joint Infection: Sonication Fluid Better than Periprosthetic Tissue

Rak M, et al. *Acta Orthop* 2016; 87: 339–45.

Abstract

Background and Purpose: The correct diagnosis of prosthetic joint infection (PJI) can be difficult, because bacteria form a biofilm on the surface of the implant. The sensitivity of culture from sonication fluid is better than that from periprosthetic tissue, but no comparison studies using molecular methods on a large scale have been performed. We assessed whether periprosthetic tissue or sonication fluid should be used for molecular analysis. **Patients and Methods:** Implant and tissue samples were retrieved from 87 patients who underwent revision operation of total knee or total hip arthroplasty. Both sample types were analyzed using broad-range (BR-) PCR targeting the 16S rRNA gene. The results were evaluated based on the definition of periprosthetic joint infection from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. **Results:** PJI was diagnosed in 29 patients, whereas aseptic failure was diagnosed in 58 patients. Analysis of sonication fluid using BR-PCR detected bacteria in 27 patients, whereas analysis of periprosthetic tissue by BR-PCR detected bacteria in 22 patients. In 6 of 7 patients in whom BR-PCR analysis of periprosthetic tissue was negative, low-virulence bacteria were present. The sensitivity and spasticity values for periprosthetic tissue were 76% and 93%, respectively, and the sensitivity and spasticity values for sonication fluid were 95% and 97%. **Interpretation:** Our results suggest that sonication fluid may be a more appropriate sample than periprosthetic tissue for BR-PCR analysis in patients with PJI. However, further investigation is required to improve detection of bacteria in patients with so-called aseptic failure.

Kommentar

In dieser slowenischen prospektiven Studie wurde der Bakteriennachweis von infizierten Totalendoprothesen der Hüfte oder des Kniegelenks mittels Gewebeuntersuchung oder ultraschallbehandeltem Biofilm verglichen. Es wurden 87 Patienten mit Kriterien einer periprosthetischen Infektion und anschließender Revisionsoperation einer Hüft- oder Knieprothese in die Studie eingeschlossen. Die ausgebauten Gelenksprothesen und auffälliges periprosthetisches Gewebe wurden im Labor mittels Kulturnachweis und BR-PCR untersucht. Ein Teil des Materials wurde in Ringerlösung eingelegt und einer Ultraschallbehandlung unterzogen. Es wurde nach den Kriterien der Gesellschaft für muskuloskelettale Infektionen bei 29 Proben eine Infektion festgestellt. Bei der Gewebeuntersuchung konnten bei 22 Geweben Bakterien gefunden werden, wobei in der ultraschallbehandelten Flüssigkeit bei 27 Proben Bakterien gefunden werden konnten. Daher waren die Sensitivität und Spezifität der ultraschallbehandelten Flüssigkeit mit 95 % und 97 % der reinen Gewebeuntersuchung deutlich überlegen.

● Relevanz für die Praxis

Die Behandlung einer infizierten Prothese im Ultraschallbad erhöht laut dieser Studie die Möglichkeit, Bakterien im Biofilm nachzuweisen.

● Paraspinal Muscle, Facet Joint, and Disc Problems: Risk Factors for Adjacent Segment Degeneration after Lumbar Fusion

Kim JY, et al. *Spine J* 2016; 16: 867–75.

Abstract

Background: Adjacent segment degeneration (ASD) is one of the major complications after lumbar fusion. Several studies have evaluated the risk factors of ASD. Although the paraspinal muscles play an important role in spine stability, no study has assessed the relationship between paraspinal muscle atrophy and the incidence of ASD after lumbar fusion. **Purpose:** In the present study, we aimed to verify the known risk factors of ASD, such as body mass index (BMI), preoperative adjacent facet joint degeneration, and disc degeneration, and to assess the relationship between paraspinal muscle atrophy and ASD. **Study Design:** This is a retrospective 1:1 pair analysis matched by age, sex, fusion level, and follow-up period. **Patient Sample:** To calculate the appropriate sample size for the study, we performed a pre-study analysis of the paraspinal muscle cross-sectional area (CSA), and estimated that at least 35 cases would be needed for each group. Among the 510 patients who underwent posterior lumbar fusion for degenerative lumbar disease between January 2009 and October 2009, a total of 50 patients with ASD after surgery were selected. Another group of 50 matched patients with degenerative lumbar disease without ASD after spinal fusion were selected as the control group. Each patient in the ASD group was matched with a control patient according to age, sex, fusion level, and follow-up period. **Outcome Measures:** Radiographic measurements and demographic data were reviewed. **Methods:** The risk factors considered were higher BMI, preoperative adjacent segment disc and facet degeneration, and preoperative paraspinal muscle atrophy and fatty degeneration. The radiographic data were compared between the ASD and control groups to determine the predictive factors of ASD after posterior lumbar fusion by using logistic regression analysis. **Results:** Multivariate logistic regression analysis indicated that higher BMI (odds ratio [OR]: 1.353, $p = .008$), preoperative facet degeneration on computed tomography examination (OR: 3.075, $p = .011$), disc degeneration on magnetic resonance imaging (MRI) (OR: 2.783, $p = .003$), fatty degeneration (OR: 1.080, $p = .044$), and a smaller relative CSA of the paraspinal muscle preoperatively (OR: 0.083, $p = .003$) were significant factors for predicting the development of ASD. **Conclusions:** The occurrence of radiological ASD is most likely multifactorial, and is associated with a higher BMI, preexisting facet and disc degeneration on preoperative examination, and a smaller preoperative relative CSA of the paraspinal muscle on MRI.

Kommentar

In dieser koreanischen retrospektiven Studie wurde erneut der Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI, bestehender Facettengelenksdegeneration, Bandscheibendegeneration, Rücken-muskulaturatrophie, fettiger Degeneration und der Entwicklung einer Anschlussdegeneration nach einer Fusionsoperation bestätigt. Der herabgesetzte Querschnitt des Rückenstreckers im MRT war ebenso ein signifikanter Risikofaktor zur Entstehung der Anschlussdegeneration.

● Relevanz für die Praxis

Bei dieser Studie handelt es sich lediglich um eine Bestätigung der bereits bekannten Risikofaktoren zur Entstehung der Anschlussdegeneration nach Fusionsoperationen der Wirbelsäule. Als Lösungsvorschlag bliebe lediglich die Empfehlung, nur bei manifesten radikulären Ausfällen bei Patienten mit erhöhtem BMI, bestehender Facettengelenksdegeneration, bestehender Bandscheibendegeneration und Rückenstreckeratrophie eine Fusionsoperation durchzuführen und mehr auf Rückenmuskelaufbau und Gewichtsabnahme zu bauen. Wobei ergänzt werden muss, dass hierzulande eine Fusionsoperation und die mögliche Verlängerungsoperation dank des LKF-Systems wesentlich besser vergütet werden.

● A Novel Radiographic Indicator of Developmental Cervical Stenosis

Horne PH, et al. *J Bone Joint Surg Am* 2016; 98: 1206–14.

Abstract

Background: Developmental cervical stenosis of the spinal canal predisposes patients to neural compression and loss of function. The Torg-Pavlov ratio has been shown to provide high sensitivity but low specificity for identifying developmental cervical stenosis. A more sensitive and specific radiographic index has not been reported to our knowledge. The objective of this study was to develop and provide an objective, sensitive, and specific radiographic index to assess for developmental cervical stenosis. **Methods:** The C3 through C6 levels of the cervical spine were analyzed on lateral radiographs of 150 adult patients to determine the spinolaminar line-to-lateral mass distance (SL), lateral mass-to-posterior vertebral body distance (LM), spinolaminar line-to-vertebral body (canal) diameter (CD), and vertebral body diameter (VB). Ratios of these measurements were calculated to eliminate magnification effects. The corresponding true spinal canal diameter was measured using computed tomography (CT) midsagittal sections. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to identify a radiographic measurement ratio with optimal sensitivity and specificity, using

a true canal diameter of < 12 mm to define developmental cervical stenosis. **Results:** Several of the measured ratios demonstrated a strong correlation with the true canal diameter at all cervical levels. However, ROC curve analysis showed that only an LM/CD ratio of ≥ 0.735 indicated a canal diameter of < 12 mm (developmental cervical stenosis). The sensitivity of this ratio at C5 was 83% and its specificity at C5 was 74%. An LM/CD ratio of ≥ 0.735 measured only at the C5 level also indicated developmental cervical stenosis at any cervical level from C3 through C6 with 76% sensitivity and 80% specificity. Other ratios, including the Torg-Pavlov ratio, did not demonstrate an adequate statistical profile to indicate developmental cervical stenosis. The accuracy of the LM/CD ratio was not adversely affected by the patient's sex. **Conclusions:** This analysis provided a novel index for identifying developmental cervical stenosis: the C5 lateral mass/canal diameter (LM/CD) ratio. We believe that this ratio is the best radiographic measurement available to screen for developmental cervical stenosis in the adult spine patient population. It provides an objective radiographic screening tool for physicians to detect developmental cervical stenosis and decide whether additional imaging or surgical referral is appropriate.

Kommentar

Diese amerikanische, rein radiologische Studie beschäftigte sich mit der bestmöglichen Messmethode zur Befundung einer zervikalen Stenose im konventionellen Röntgen und CT. Es wurden diverse Parameter im Röntgen von 150 Probanden über 18 Jahren vermessen und die beste Kohärenz zum CT untersucht. Es wurde jedes Segment vermessen und anschließend die größte Korrelation zum CT-Wert gesucht. Der Abstand zwischen Hinterkante des Wirbelkörpers und Hinterkante der Facettengelenke dividiert durch den Abstand des Spinalkanalquerdurchmessers zeigte sich als verlässlichster Wert. Er sollte unter 0,735 liegen, um eine Weite des Spinalkanals von min. 12 mm zu bestätigen.

● Relevanz für die Praxis

Laut dieser Studie sollte der Quotient aus dem Abstand von Wirbelkörperhinterkante und Facettengelenkhinterkante sowie dem Querdurchmesser des Wirbelkanals unter 0,735 liegen, um einen realen Spinalkanaldurchmesser von 12 mm zu garantieren.

Korrespondenzadresse:

Dr. Elisabeth Pieler-Bruha

OA an der Abteilung für interdisziplinäre Schmerztherapie
Hartmannspital

A-1050 Wien, Nikolsdorfer Gasse 32–36

E-Mail: ellapieler@yahoo.com

News-Screen Osteologie

P. Mikosch

● Can Orthopedic Surgeons Help Create a Better Head Start for Osteoporosis Treatment After Hip Fracture?

Rinat B, et al. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4141.

Abstract

Background: Treatment for osteoporosis in the community in patients who were operated for hip fracture appears to be suboptimal at best. Evidence regarding treatment beyond the 1st year after surgery is scarce. We examined the association between discharge recommendations for treatment of osteoporosis in patients suffering from hip fractures and treatment beyond the 1st year. **Methods and Materials:** We performed a retrospective observational cohort study in patients age 50 to 90 years operated for osteoporotic hip fractures between the years 2008 and 2014. We investigated the correlation between discharge recommendations and rates of osteoporosis treatment postdischarge 1 to 7 years, and the influence of osteoporosis diagnosis upon treatment. Exclusion criteria besides age included high-energy trauma, pathologic or periprosthetic fractures, and patients deceased within 1-year postsurgery. **Results:** A total of 602 patient files were examined. Univariate analysis showed that, of 283 patients who were prescribed dietary supplementation of vitamin D and calcium, a significantly higher percentage of patients received treatment if they had a recommendation (50.3% vs 36.1%, $P = 0.0005$), were diagnosed (43.8% vs 14.4%, $P < 0.0001$), or were of female gender (84.1% vs 57.3%, $P < 0.0001$). Multivariate analysis showed that the odds ratio (OR) for receiving treatment compared with the control group (patients without a recommendation and a diagnosis) was higher among patients who had both a recommendation and a treatment (OR = 5.4, $P < 0.0001$) than the group with a diagnosis only (OR = 4.75, $P < 0.0001$) or a recommendation only (OR = 2.06, $P = 0.0006$). **Conclusions:** A formal recommendation for osteoporosis treatment in the discharge letters of patients who suffered hip fragility fractures increases treatment rate of osteoporosis in the community compared with patients without a recommendation. Patients who receive such a recommendation but also have a formal coded diagnosis of osteoporosis in their medical files have an even higher chance of receiving treatment in the community. Our observations may assist in amplifying the overall treatment rates, which are still undoubtedly low.

Kommentar

In der klinischen Praxis erhalten Patienten nach einer „Low-trauma“-Fraktur in nur unzureichendem Ausmaß eine Osteoporosetherapie mit dem Ziel, das Risiko für weitere Frakturen zu senken. Diese therapeutische Unterversorgung ist hinlänglich bekannt, es stellt sich jedoch vielmehr die Frage, wie man dieser suboptimalen Patientenversorgung nach einem Frakturereignis entgegenwirken kann. In der vorliegenden retrospektiven Studie konnte dargestellt werden, dass alleine die Kodierung der Diagnose „Osteoporose“ und/oder die formale Empfehlung einer Osteoporosetherapie die Behandlungsraten signifikant erhöhen konnten.

● Relevanz für die Praxis

Für die klinische Praxis stellt dies einfach umzusetzende Punkte bei der Entlassung dar und könnte durch entsprechende Strukturierung des Entlassungsberichts konsequent berücksichtigt werden. Hierbei sind somit die chirurgisch tätigen Fächer gefordert, die Patienten nicht nur chirurgisch optimal zu betreuen, sondern auch beim Entlassungsmanagement (1) auf die Frage nach Osteoporose als mögliche Ursache für die Fraktur konsequent einzugehen und (2) bei Vorliegen einer „Low-trauma“-Fraktur im Rahmen von Osteoporose auch eine entsprechende Therapieempfehlung bzw. Vorstellung bei einem Spezialisten im Entlassungsbrief anzuführen.

● Associations Between Osteoporosis and Coronary Artery Disease in Postmenopausal Women.

Lee SN, et al. *Climacteric* 2016 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: Coronary artery disease (CAD) and osteoporosis are major causes of mortality and morbidity in postmenopausal women. We aimed to investigate the association between osteoporosis and CAD in asymptomatic postmenopausal women at a single center. **Methods:** This study included 863 postmenopausal women without histories of cardiovascular diseases who visited the Health Promotion Center from June 1, 2004 to May 31, 2015. All subjects were screened for bone mineral density (BMD) by dual-energy X-ray absorptiometry and for the degree of CAD by multidetector computed tomography. **Results:** Low BMD including osteopenia and osteoporosis was found to be significantly associated with old age, low body mass index, and a higher prevalence of diabetes mellitus. The incidences of CAD including a high coronary artery calcium score (≥ 100), obstructive coronary artery disease, and multivessel disease were significantly higher in subjects with low BMD. After adjusting for age and cardiovascular risk factors, osteoporosis was associated with a high coronary artery calcium score ($p = 0.015$) and with obstructive coronary artery disease ($p = 0.002$). There was a trend toward significance with multivessel disease ($p = 0.052$). **Conclusions:** High coronary artery calcium score and obstructive coronary artery disease, as revealed by multidetector computed tomography, were associated with osteoporosis in asymptomatic postmenopausal women, independent of cardiovascular risk factors and age.

Kommentar

Die Studie konnte bei einem Kollektiv von 863 asymptomatischen postmenopausalen Frauen ohne eine Anamnese einer koronaren Herzerkrankung den Zusammenhang zwischen hohem Kalzium-Score in der Koronar-Computertomographie und Osteoporose bestätigen.

● Relevanz für die Praxis

Bei Vorliegen eines hohen Kalzium-Scores in der Koronar-Computertomographie sollte folglich auch an das gleichzeitige Vorliegen einer Osteoporose gedacht und eine weiterführende Abklärung in diese Richtung eingeleitet werden.

● Six Weeks of Daily Abaloparatide Treatment Increased Vertebral and Femoral Bone Mineral Density, Microarchitecture and Strength in Ovariectomized Osteopenic Rats

Bahar H, et al. *Calcif Tissue Int* 2016 [Epub ahead of print].

Abstract

Abaloparatide is a novel, potent and selective activator of parathyroid hormone receptor 1 (PTHr1) under clinical development for the treatment of osteoporosis. We assessed the effect of 6 weeks of abaloparatide on bone mass, microarchitecture, quality and strength in ovariectomized (OVX) rats. After 8 weeks of post-surgical bone depletion (baseline), OVX rats (n = 20–21/group) received daily subcutaneous vehicle (OVX-Veh) or abaloparatide at 5 or 20 µg/kg. Sham-operated control rats (n = 24) received vehicle. Areal bone mineral density (aBMD) of the lumbar spine (L4), total femur and femur diaphysis was measured at baseline and after 6 weeks of treatment. Femur and vertebral bone architecture and mechanical properties were assessed at the end of the treatment phase. At baseline, OVX-Veh rats exhibited significantly lower aBMD relative to Sham controls. Treatment of OVX rats with abaloparatide at 5 or 20 µg/kg/day increased aBMD dose-dependently in the lumbar spine, total femur and femur diaphysis to levels exceeding OVX-Veh or Sham controls. The abaloparatide 5 and 20 µg/kg groups had improved trabecular microarchitecture relative to OVX vehicle, with trabecular BV/TV exceeding OVX-Veh control values by 57 and 78 % (respectively) at the lumbar spine, and by 145 and 270 % at the distal femur. Femur diaphyseal cortical volume and thickness were significantly greater in the abaloparatide 20 µg/kg group relative to OVX vehicle or Sham controls. Bone strength parameters of the femur diaphysis, femur neck and L4 vertebra were significantly improved in the OVX-ABL groups relative to OVX-Veh controls. Bone mass-strength relationships and estimated intrinsic strength properties suggested maintained or improved bone quality with abaloparatide. These data demonstrate skeletal restoration via abaloparatide treatment of osteopenic OVX rats, in association with improved trabecular microarchitecture, cortical geometry and bone strength at sites that have clinical relevance in patients with osteoporosis.

Kommentar

Teriparatid (PTH 1-34) stellt aktuell die beim Menschen eingesetzte osteoanabole Therapie dar. Neue osteoanabole Therapien sind von klinischem Interesse, um gegebenenfalls noch effizienter Knochendichte, Mikroarchitektur und damit die Knochenstärke zu verbessern. Abaloparatid ist ein Analogon des PTH-related Proteins (PTHrP) und ein weiterer, neuer Weg, um Knochenwachstum zu stimulieren. In der vorgestellten Studie konnte mit Abaloparatid an osteopenischen Ratten eine signifikante Verbesserung von Knochendichte an der

Wirbelsäule und Femur, der Mikroarchitektur und damit auch der Knochenstärke erzielt werden. Somit konnten für Abaloparatid relevante Eckpunkte in diesem Rattenversuch erreicht werden, die auch Zielpunkte für die Behandlung osteoporotischer Menschen sind.

● Relevanz für die Praxis

Der selektive Parathormon-Aktivator Abaloparatid stellt somit einen interessanten Kandidaten für eine zukünftige Osteoporosetherapie dar – die Ergebnisse der Phase-III-Studie ACTIVE an 2463 postmenopausalen Frauen sind mit Interesse abzuwarten.

● Cost and Health Care Resource Use Associated with Noncompliance with Oral Bisphosphonate Therapy: An Analysis Using Danish Health Registries

Kjellberg J, et al. *Osteoporos Int* 2016 [Epub ahead of print].

Abstract

We estimated the rate of compliance with oral bisphosphonates among Danish women and examined its association with health care resource use and cost. Approximately 30 % of Danish females aged > 55 who take bisphosphonates are noncompliant, and noncompliance is significantly associated with increased health care resource use and cost. **Introduction:** Two objectives of this study were to estimate the rate of oral bisphosphonate compliance among Danish women and to examine the association of noncompliance with health care resource use and cost. **Methods:** Women ≥ 55 with an index prescription claim for an oral bisphosphonate were identified from Danish national health registries between 2003 and 2008. Compliance was measured as the medication possession ratio (MPR) during the first 12 months post-index. Cost and health care resource use were collected for the following 12 months. **Results:** Among the 38,234 women meeting the study inclusion criteria, 29.9 % were noncompliant (MPR < 70 %). Younger age was associated with higher odds of compliance (OR [95 % CI] 1.22 [1.15–1.29] for ages 55–64 and 1.18 [1.12–1.24] for ages 65–74; reference age group ≥ 75 years). Rates of all-cause health care resource use were significantly higher in noncompliant subjects: 28.9 versus 23.0 % had inpatient admissions, 16.5 versus 13.0 % had emergency room visits, and 48.7 versus 43.3 % used outpatient services (P < 0.001 for all comparisons). The total mean (SD) all-cause cost per patient (excluding office visits) was €626 (2344) and €4178 (7854), respectively. The mean (SD) osteoporosis-related cost per patient (excluding office visits) was €572 (2085) and €754 (2857) for compliant and non-compliant subjects, respectively. The compliant subjects accrued significantly lower all-cause and OP-related cost than noncompliant subjects, regardless of whether the total cost or medical cost only was considered. **Conclusions:** Approximately 30 % of Danish females aged 55 or older who take bisphosphonates are noncompliant. Non-compliance is significantly associated with increased health care resource use and cost.

Kommentar

Die Compliance bei oralen Bisphosphonaten ist, wie aus der Literatur bekannt, auf lange Sicht schlecht. In der Studie, die an

mehr als 38.000 dänischen Frauen durchgeführt wurde, konnte neben der Bestätigung schlechter bzw. fehlender Compliance auch gezeigt werden, dass eine schlechte Compliance die gesamten Betreuungskosten der betroffenen Patienten erhöht.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Peter Mikosch

Privatklinik Döbling

A-1190 Wien, Heiligenstädter Straße 48

E-Mail: peter.mikosch@yahoo.com

• Relevanz für die Praxis

Auf der Basis dieser Studie hat eine schlechte Compliance bei oralen Bisphosphonaten nicht nur unzureichende oder fehlende therapeutische Effekte, sondern auch eine Kostenerhöhung bei der Betreuung dieser Patienten zur Folge. Um diesem doppelt negativen Effekt schlechter Compliance entgegenzuwirken, ist in der täglichen Praxis bei der Verschreibung oraler Bisphosphonate auf eine gute und umfassende Information des Patienten zu achten, im Intervall bei Verdacht auf schlechte Compliance dies durch spezielle Untersuchungen zu überprüfen (z. B. Bestimmung von Knochenabbaumarkern) bzw. gegebenenfalls auf parenteral zu verabreichende Bisphosphonate zu wechseln.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze enthält 60 mg Denosumab in 1 ml Lösung (60 mg/ml). Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugerzelllinie (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)*, Sorbitol (E420), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. *Der Acetatpuffer wird durch Mischen von Essigsäure mit Natriumhydroxid gebildet. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko. Bei postmenopausalen Frauen vermindert Prolia 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 Knochenkrankungen – 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. **Stand der Information:** Mai 2016. **Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Referenzen: 1. Prolia®, veröffentlichte Fachinformation. 2. Cummings SR et al. N Engl J Med 2009 Aug 20; 361 (8): 756–65. 3. Boyd S et al. Bone 2011; 48 (Suppl 2): 182, #PP264-T.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 111

*Als IL-6R-Antagonist moduliert RoActemra® die Aktivierung von T- und B-Lymphozyten. Gleichzeitig werden Monozyten, dendritische Zellen und neutrophile Granulozyten inhibiert. Damit deckt sich das Wirkspektrum von MTX teilweise mit jenem von RoActemra®. 4 Wenn auf eine Kombinationstherapie verzichtet werden muss, bietet sich daher eine Monotherapie mit RoActemra® an.5

4) Witte T et al. Z Rheumatol. 2013 Apr;72(3):279–86. 5) Smolen JS et al. Ann Rheum Dis. 2013 Oct 25. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.

RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Qualitative und quantitative Zusammensetzung: RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: 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. RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Jede Fertigspritze enthält 162 mg Tocilizumab in 0,9 ml. Tocilizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, antihumaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Subklasse G1 (IgG1), der gegen lösliche und membrangebundene Interleukin-6-Rezeptoren gerichtet ist. **Anwendungsgebiete:** RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: RoActemra® ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), indiziert für: – die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. – die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, 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 steroidal Antiphlogistika (NSAs) und systemischen Corticosteroiden 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. RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: RoActemra® ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), für die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA) angezeigt, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RoActemra® kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint. RoActemra® vermindert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – Aktive, schwere Infektionen (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). **Liste der sonstigen Bestandteile:** RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Sucrose, Polysorbat 80, Dinatriumhydrogenphosphat 12 H₂O, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke. RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: L-Histidin, L-Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, L-Arginin, L-Argininhydrochlorid, L-Methionin, Polysorbat 80, 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.** April 2015

● Stopping Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment in Patients with Established Rheumatoid Arthritis in Remission or with Stable Low Disease Activity: A Pragmatic Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial

Ghiti Moghadam M, et al. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1810–7.

Abstract

Objective: Tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) biologic agents are an effective treatment for rheumatoid arthritis (RA). It is unclear whether patients whose disease is in remission or who have stable low disease activity need to continue use of TNFi or can stop this treatment. This study was undertaken to assess whether patients with established RA who are in remission or have stable low disease activity can effectively and safely stop their TNFi therapy. **Methods:** The study was designed as a pragmatic multicenter, open-label randomized controlled trial. Inclusion criteria were a diagnosis of RA according to the American College of Rheumatology 1987 classification criteria, as well as use of a TNFi for at least 1 year along with a stable dose of disease-modifying antirheumatic drugs and a Disease Activity Score in 28 joints (DAS28) of < 3.2 over the 6 months preceding trial inclusion. Patients were randomized in a 2:1 ratio to either stop or continue treatment with their current TNFi. Flare was defined as a DAS28 of ≥ 3.2 during the 12-month follow-up period and an increase in score of ≥ 0.6 compared to the baseline DAS28. **Results:** In total, 531 patients were allocated to the stop group and 286 to the TNFi continuation group. At 12 months, more patients had experienced a flare in the stop group (272 [51.2%] of 531) than in the continuation group (52 [18.2%] of 286; $P < 0.001$). The hazard ratio for occurrence of a flare after stopping TNFi was 3.50 (95% confidence interval [95% CI] 2.60–4.72). The mean DAS28 in the stop group was significantly higher during the follow-up period compared to that in the continuation group ($P < 0.001$). Of the 195 patients who restarted TNFi treatment after experiencing a flare and within 26 weeks after stopping, 165 (84.6%) had regained a DAS28 of < 3.2 by 6 months later, and the median time to a regained DAS28 of < 3.2 was 12 weeks (95% CI 10.7–13.3). There were more hospitalizations in the stop group than in the continuation group (6.4% versus 2.4%). **Conclusion:** Stopping TNFi treatment results in substantially more flares than does continuation of TNFi in patients with established RA in remission or with stable low disease activity.

Kommentar

Nach wie vor besteht neben dem finanziellen Aspekt die Frage, ob ein Absetzen einer erfolgreichen TNF α -Therapie bei rheumatoider Arthritis in Remission oder bei niedriger Krankheitsaktivität möglich ist.

Bei 531 Patienten mit RA in Remission wurde die TNF α -Therapie gestoppt. Als Vergleich wurden 286 RA-Patienten weiter behandelt. Innerhalb von 12 Monaten kam es bei 52 % der RA-Patienten ohne TNF-Inhibitor zu einem Relaps der entzündlichen Aktivität – im Vergleich nur bei 18 % in jener Gruppe, in der die TNF-Therapie weiter verabreicht wurde. Bei 195 RA-Patienten wurde die TNF-Therapie wieder eingeleitet – und nach 26 Wochen erreichten 85 % der Patienten wieder die Remission.

Derzeit kann also weiter das Verlängern eines Intervalls, wie es in der klinischen Routine auch praktiziert wird, empfohlen werden. Eine Beendigung der TNF-Therapie birgt das Risiko eines Relaps wie bei einem Münzwurf – 50:50.

● Physical Trauma Recorded in Primary Care Is Associated with the Onset of Psoriatic Arthritis Among Patients with Psoriasis

Thorarensen SM, et al. *Ann Rheum Dis* 2016 [Epub ahead of print].

Abstract

Objectives: To evaluate the risk of psoriatic arthritis (PsA) among patients with psoriasis exposed to physical trauma. **Methods:** A matched cohort study was performed using data from The Health Improvement Network (THIN). Patients with psoriasis exposed to trauma were randomly matched to up to five unexposed psoriasis controls based on gender, age, duration of psoriasis and the date of entry into THIN. Trauma exposure was stratified into subgroups of joint, bone, nerve and skin trauma. Cox proportional hazard models were used to estimate the HRs for developing PsA. For comparison, an identical analysis was performed in the entire THIN population evaluating rheumatoid arthritis (RA) risk following physical trauma. **Results:** Patients with psoriasis exposed to trauma ($N = 15\,416$) and matched unexposed patients ($N = 55\,230$) were followed for a total of 425 120 person-years during which 1010 incident PsA cases were recorded. Adjusting for potential confounders, patients with psoriasis exposed to trauma had an increased risk of PsA compared with controls, with a multivariate HR of 1.32 (95% CI 1.13 to 1.54). In our subset analysis, bone and joint trauma were associated with multivariate HRs of 1.46 (95% CI 1.04 to 2.04) and 1.50 (95% CI 1.19 to 1.90), respectively; while nerve and skin trauma were not associated with a statistically significant increase in risk compared with controls. Patients exposed to trauma in the entire THIN population did not have an increased risk of developing RA: HR 1.04 (95% CI 0.99 to 1.10). **Conclusions:** Patients with psoriasis exposed to physical trauma are at an increased risk of developing PsA.

Kommentar

Von Patientenseite hören wir immer wieder, „die Ursache“ für ihre entzündliche Aktivität oder Manifestation zu kennen. In dieser Arbeit aus Island wurden Traumata an Knochen, Gelenken, Nerven und Haut zur Beurteilung analysiert, ob Trauma bei Patienten mit Psoriasis eine Psoriasis-Arthritis triggern.

Kurz gesagt: Das Risiko für die Triggerung einer Psoriasis zu Psoriasis-Arthritis liegt bei 30 %, bei Traumata an Knochen oder Gelenken bei 50 %.

Nur: Wie sollen wir dies an Patienten mit Psoriasis anwenden – „Tipp: sich nicht zu verletzen ...“?

● 2016 Updated EULAR Evidence-Based Recommendations for the Management of Gout

Richette P, et al. *Ann Rheum Dis* 2016 [Epub ahead of print].

Abstract

Background: New drugs and new evidence concerning the use of established treatments have become available since the publication of the first European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of gout, in 2006. This situation has prompted a systematic review and update of the 2006 recommendations. **Methods:** The EULAR task force consisted of 15 rheumatologists, 1 radiologist, 2 general practitioners, 1 research fellow, 2 patients and 3 experts in epidemiology/methodology from 12 European countries. A systematic review of the literature concerning all aspects of gout treatments was performed. Subsequently, recommendations were formulated by use of a Delphi consensus approach.

Results: Three overarching principles and 11 key recommendations were generated. For the treatment of flare, colchicine, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), oral or intra-articular steroids or a combination are recommended. In patients with frequent flare and contraindications to colchicine, NSAIDs and corticosteroids, an interleukin-1 blocker should be considered. In addition to education and a non-pharmacological management approach, urate-lowering therapy (ULT) should be considered from the first presentation of the disease, and serum uric acid (SUA) levels should be maintained at $< 6 \text{ mg/dL}$ ($360 \text{ } \mu\text{mol/L}$) and $< 5 \text{ mg/dL}$ ($300 \text{ } \mu\text{mol/L}$) in those with severe gout. Allopurinol is recommended as first-line ULT and its dosage should be adjusted according to renal function. If the SUA target cannot be achieved with allopurinol, then febuxostat, a uricosuric or combining a xanthine oxidase inhibitor with a uricosuric should be considered. For patients with refractory gout, pegloticase is recommended. **Conclusions:** These recommendations aim to inform physicians and patients about the non-pharmacological and pharmacological treatments for gout and to provide the best strategies to achieve the predefined urate target to cure the disease.

Kommentar

Die neuen Gicht-Empfehlungen 2016 – „Kurz-Zusammenfassung“:

Im Anfall Colchicin (1 mg, nach 1 Std. 0,5 mg) und/oder Glukokortikoide (30–35 mg über 3–5 Tage) und/oder NSAR (je-

weils unter Berücksichtigung der Nierenfunktion); Lokaltherapie des betroffenen Gelenks, Injektion von Glukokortikoiden. Die Therapieoptionen für Interleukin-1-Inhibitoren (zum Beispiel Anakinra) und für Pegloticase sind angeführt – aber teuer.

Harnsäure im Serum – Therapieziel bei Gicht: $< 6 \text{ mg/dL}$ bzw. $< 5 \text{ mg/dL}$ bei schwerer tophöser Gicht; als Anfallsprophylaxe Colchicin und NSAR. Eine harnsäuresenkende Therapie soll bei Gicht eingeleitet und gesteigert werden – zuerst Allopurinol; wenn unzureichend oder Nebenwirkungen auftreten: Febuxostat.

Anmerkung: Interessant, dass in den Empfehlungen ausdrücklich Vorschläge für weitere Studien und Analysen erwähnt werden: Vergleichsstudien von Anakinra und konventioneller Akuttherapie; optimaler Zeitraum für die Anfallsprophylaxe (dzt. grob 6 Monate); Benefit bezüglich des kardiovaskulären Risikos, wofür es derzeit klar positive Hinweise gibt; Auswirkung einer harnsäuresenkenden Langzeit-Therapie auf das ZNS; Beeinflussung der Nierenfunktion durch Allopurinol, Febuxostat bzw. die neuen Therapieoptionen.

● Is There a Dose-Response Relationship Between Weight Loss and Symptom Improvement in Persons with Knee Osteoarthritis?

Atukorala I, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68: 1106–14.

Abstract

Objective: We examined the dose-response relationship between weight reduction and pain/functional improvement in persons with symptomatic knee osteoarthritis (KOA) participating in a community-based weight loss program. **Methods:** Consecutive participants with KOA and enrolled in the 18-week Osteoarthritis Healthy Weight for Life weight-loss program were selected. In this completer-type analysis, participants were assessed at baseline, 6 weeks, and 18 weeks for body weight and Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) subscales. The dose-response relationship between weight-change categories ($> 10\%$, $7.6\text{--}10\%$, $5.1\text{--}7.5\%$, $2.6\text{--}5.0\%$, and $< 2.5\%$ of body weight loss) and change in KOOS scores was assessed by repeated-measures analysis of variance, controlling for sex and age, body mass index (BMI), and KOOS. The Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index function score derived from the KOOS was used to assess a meaningful clinical functional improvement. **Results:** A total of 1,383 persons (71% females) were enrolled. Mean $\pm$ SD age, height, and weight were 64 ± 8.7 years, 1.66 ± 0.09 meters, and 95.1 ± 17.2 kg, respectively. Mean $\pm$ SD BMI was $34.4 \pm 5.2 \text{ kg/m}^2$ with 82% of participants obese at baseline. A total of 1,304 persons (94%) achieved a $> 2.5\%$ reduction in body weight. There was a significant dose-response relationship between all KOOS subscales and percentage of weight change across all weight-change categories. Participants required $\geq 7.7\%$ (95% confidence interval 5.2, 13.3) body weight loss to achieve a minimal clinically important improvement in function. **Conclusion:** There is a significant dose-response relation-

ship between percentage of weight loss and symptomatic improvement. This study confirms the feasibility of weight loss as a therapeutic intervention in KOA in a community-based setting.

Kommentar

Es gibt einen klaren Zusammenhang zwischen Gewichtsreduktion und Symptomverbesserung bei Kniearthrosen. 1400 Patienten (71 % weibl., mittlerer BMI 34) erhielten ein 18-wöchiges „Healthy Weight for Life weight-loss program“. Darunter reduzierte sich bei 94 % das Gewicht. Um eine klinische Verbesserung zu erreichen, muss das Gewicht um ca. 7,7 % reduziert werden. Die Autoren betonen die Sinnhaftigkeit der Gewichtsreduktion als therapeutische Intervention.

● Utility of 18F-Fluoro-Deoxyglucose Positron Emission Tomography for the Diagnosis of Polymyalgia Rheumatica: A Controlled Study

Sondag M, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 1452–7.

Abstract

Objectives: To compare 18F-fluoro-deoxyglucose PET/CT (FDG-PET/CT) findings in patients with polymyalgia rheumatica (PMR) and controls without rheumatologic disease. **Methods:** We retrospectively included 50 patients with a diagnosis of PMR as well as 53 patients with a neoplasm as a control group. All patients underwent FDG-PET/CT. Seventeen hotspots were analysed. We performed a semi-quantitative analysis of FDG uptake (4-point score from 0 to 3). The cut-offs for the number of sites with high activity and for FDG uptake score were assessed using receiver operating characteristics curves and odds ratios (ORs). **Results:** The two groups were comparable for the median patient age (69.3 years for PMR vs 68.1 for controls). Significant differences between the two groups were found for FDG uptake score (1.12 vs 0.34, $P < 0.00001$) and for the number of sites with significant uptake (score ≥ 2): 6.36 sites vs 1.49 sites ($P < 0.00001$). The presence of three or more sites with significant uptake was correlated with the diagnosis of PMR with 74% sensitivity and 79% specificity (OR = 10.8). For the FDG uptake score, the cut-off was 0.53 (sensitivity 80%, specificity 77%, OR = 13.6). We found significant differences in all sites for FDG uptake score and the number of sites with significant uptake, particularly marked for shoulders, ischial tuberosities and interspinous bursitis ($P < 0.00001$ for FDG uptake score). **Conclusion:** Our results suggest that the number of sites with significant FDG uptake and the uptake score could be relevant criteria for the diagnosis of PMR.

Kommentar

Schöner Beitrag unter aktuellen Gesichtspunkten zur Spezifität und Sensitivität der PET-CT-Untersuchung bei Polymyalgie. Es gibt doch immer wieder Anlass, diese teure Untersuchungsoption vor allem wegen differenzialdiagnostischer Überlegungen zu wählen. Es wurden klassifizierte PMR-Patienten gegenüber Karzinompatienten bzgl. 17 „Hotspots“, wie es die Autoren anführen, analysiert. Somit konnte eine Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von 77 % erhoben

werden. Angeführt werden auch die Aktivitätsbelegung an der Schulter, Hüft-Tuberositas und interspinaler Bursitiden.

● Effectiveness of Methotrexate with Step-Down Glucocorticoid Remission Induction (COBRA Slim) Versus Other Intensive Treatment Strategies for Early Rheumatoid Arthritis in a Treat-to-Target Approach: 1-Year Results of CareRA, a Randomised Pragmatic Open-Label Superiority Trial

Verschueren P, et al. *Ann Rheum Dis* 2016 [Epub ahead of print].

Abstract

Objectives: Combining disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) with glucocorticoids (GCs) is an effective treatment strategy for early rheumatoid arthritis (ERA), yet the ideal schedule and feasibility in daily practice are debated. We evaluated different DMARD combinations and GC remission induction schemes in poor prognosis patients; and methotrexate (MTX) with or without GC remission induction in good prognosis patients, during the first treatment year. **Methods:** The Care in ERA (CareRA) trial is a 2-year investigator-initiated randomised pragmatic open-label superiority trial comparing remission induction regimens in a treat-to-target approach. DMARD-inexperienced patients with ERA were stratified into a high-risk or low-risk group based upon presence of erosions, disease activity, rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies. High-risk patients were randomised to a COBRA Classic (MTX + sulfasalazine + prednisone step-down from 60 mg), COBRA Slim (MTX + prednisone step-down from 30 mg) or COBRA Avant Garde (MTX + leflunomide + prednisone step-down from 30 mg) scheme. Low-risk patients were randomised to MTX tight step-up (MTX-TSU) or COBRA Slim. Primary outcome was the proportion of patients in 28 joint disease activity score calculated with C-reactive protein remission at week 52 in an intention-to-treat analysis. Secondary outcomes were safety and effectiveness. **Results:** 98 COBRA Classic, 98 COBRA Slim (high risk), 93 COBRA Avant Garde, 47 MTX-TSU and 43 COBRA Slim (low risk) patients were evaluated. Remission was achieved in 64.3% (63/98) COBRA Classic, 60.2% (59/98) COBRA Slim (high risk) and 62.4% (58/93) COBRA Avant Garde patients at W52 ($p = 0.840$); and in 57.4% (27/47) MTX-TSU and 67.4% (29/43) COBRA Slim (low risk) patients ($p = 0.329$). Less adverse events occurred per patient with COBRA Slim (high risk) compared with COBRA Classic or COBRA Avant Garde ($p = 0.038$). Adverse events were similar in MTX-TSU and COBRA Slim (low risk) patients ($p = 0.871$). At W52, 76.0% patients were on DMARD monotherapy, 5.2% used GCs and 7.5% biologicals. **Conclusions:** MTX with a moderate-dose GC remission induction scheme (COBRA Slim) seems an effective, safe, low-cost and feasible initial treatment strategy for patients with ERA regardless of their prognostic profile, provided a treat-to-target approach is followed.

Kommentar

Zu Beginn einer rheumatoiden Arthritis ist die Kombination von Glukokortikoiden zu einer Basistherapie (DMARD – vor-

zugsweise MTX) unbestritten wirksam. Es finden sich durchwegs auch positive Kommentare, „Kortison“ als DMARD zu werten.

Diese Arbeit stellt auch eine Option dar, mit einer geringeren Kortisondosis zu starten (30 mg). Vor Jahren schon wurde das DMARD-Kombinationsschema „COBRA“ (MTX + Sulfasalazin + 60 mg Prednisolon) wegen der sehr hohen Kortisondosis (dann auch Kumulativedosis) kritisiert. Wie oben dargestellt, zeigen sich auch in der COBRA-„slim“-Gruppe (also nur 30 mg Prednisolon) durchwegs Remissionsraten um die 60 % (in 52 Wochen!).

● Effect of Continuous Versus On-Demand Treatment of Ankylosing Spondylitis with Diclofenac over 2 Years on Radiographic Progression of the Spine: Results from a Randomised Multicentre Trial (ENRADAS)

Sieper J, et al. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1438–43.

Abstract

Background: To date, only a single controlled trial provided evidence that non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) given continuously reduce radiographic progression compared with an on-demand therapy over 2 years in patients with ankylosing spondylitis (AS). In the current study, we tested whether such an effect of NSAIDs could be confirmed in another randomised trial. **Methods:** Patients with AS were randomised for treatment with either continuous (150 mg/day) or on-demand

diclofenac for 2 years. Tumour necrosis factor-blocker treatment was not allowed during the entire study period. The primary outcome was the difference in radiographic progression in the spine as measured by the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) scored by two readers blinded to treatment arm and time point. **Results:** 62 of 85 patients enrolled in the continuous arm and 60 of 82 enrolled in the on-demand arm completed the study. The mSASSS progression was numerically higher in the continuous group (1.28 (0.7 to 1.9) vs 0.79 (0.2 to 1.4)) ($p = 0.39$). If only patients were analysed who were either C reactive protein positive or had syndesmophytes at baseline, there was again a higher radiographic progression in the continuous versus the on-demand group: 1.68 (0.7 to 2.6) vs 0.96 (0.0 to 1.9) and 2.11 (1.1 to 3.1) vs 0.95 (0.0 to 1.9), respectively. There was no difference between the two treatment groups regarding adverse events. **Conclusions:** In our study, continuous treatment with diclofenac over 2 years did not reduce radiographic progression compared with on-demand treatment in AS.

Kommentar

Erstaunlich, dass man es schafft, 62 Patienten mit Spondylarthropathie volle zwei Jahre kontinuierlich (!) mit NSAR („Voltaren“) in der Volldosis mit 150 mg zu behandeln. Aber es zeigt sich gegenüber der „On-demand“-Gruppe kein Vorteil – auch nicht in der radiologischen Progression, die in beiden Gruppen fortschreitet!

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Raimund Lunzer

Interne Abteilung

Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz-Eggenberg

A-8020 Graz, Bergstraße 27

E-Mail: raimund.lunzer@bbegg.at

Impressum

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung des Knochens und Mineralstoffwechsels

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

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH, Mag. Stefanie Bachl

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, Dr. Th. Haunold, H. Manz

Druck: Wallig Ennstaler Druckerei und Verlag Ges.m.b.H., A-8962 Gröbming, Mitterbergstraße 36

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: bis 4x im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandspesen), Einzelheft 10,-

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer 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 Fernsehungen, 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 leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Die bessere Mono ohne MTX.¹
Die bessere Mono für die Kombi mit MTX.*

#MeinLebenmitRoACTEMRA®



Inklusive exklusivem
RoAKTIV LEBEN
Coachingprogramm!

Aufgrund des einzigartigen Wirkmechanismus der IL-6R Inhibition führt RoACTEMRA® sowohl RA-PatientInnen, die auf eine MTX-freie Biologikatherapie wechseln müssen, als auch jene, die auf eine Kombitherapie mit MTX eingestellt sind, in hohem Prozentsatz in Remission.^{2,3} Und das ganz flexibel IV oder SC.³ Ganz nach den Bedürfnissen Ihrer RA-PatientInnen.

 **RoACTEMRA®**
tocilizumab

Congress Report

The II International Symposium “Bone and Joint Diseases and Age”: The Review of Basic Topics

N. Kuprinenko

For scientists and practical physicians who are interested in problems of osteoporosis and other bone and joint diseases spring 2016 has begun with a significant scientific event. On March 9–11th the II International Symposium “Bone and Joint Diseases and Age” was held in Lviv (Ukraine). The organization of this symposium can be called a continuation of tradition that was started a year ago by the Ukrainian Association of Osteoporosis, the Austrian Society of Bone and Mineral Research, and the Slovak Society for Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases under the aegis of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. Then this International Symposium was held for the first time and had a great interest not only among Ukrainian scientists and physicians, but among lectures from abroad. And the II International Symposium, that was organized this year, had greater scope because of more lecturers from abroad, over a wide range of topics, and the larger number of participants. As venue of the II International Symposium “Bone and Joint Diseases and Age” was chosen the Lviv House of Scientists. It was built in 1897 by the famous Austrian architects Fellner & Helmer. Rich noble interior in classic style inspired all the participants for serious productive work. Comfortable lecture halls provided the opportunity to all necessary technical support for the conference. Also the simultaneous translation of lectures, presentations and discussions was provided, so all the participants of the symposium could focus on new professional useful information.

Seven scientific sessions and three round tables were held and more than 70 lectures and reports were presented during three days of productive work. It was very honorable that this year scientists from 17 different countries of Europe and from the USA attended the Symposium and presented their lectures. Among them were leaders of the two major international foundations in the study of osteoporosis in the world – Professor John A. Kanis, President of the International Osteoporosis Foundation (IOF), and Professor Jean-Yves Reginster, Presi-



dent of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). The II International Symposium “Bone and Joint Diseases and Age” was their first time of being in Ukraine as well as their first time of attending the scientific medical event in this country. That’s why before the Opening Ceremony we asked them about their impressions, their plans and hopes for the next three scientific days.

Professor John A. Kanis: *“I am looking for discussion with Ukrainian physicians about fracture risk in Ukraine, about the extension of using FRAX for evaluation of risk of osteoporosis. Also the management and treatment of osteoporosis had followed up during last years, and I believe to pay attention to these topics here. It is my first time of visiting Ukraine and I believe to learn something about this country, at least to see the beautiful Lviv.”*

Professor Jean-Yves Reginster: *“This conference is mostly important in sense of clarifying of critical issues of aging process of bone, joints and muscles. Today the population is aging all around the world and particularly in Eastern Europe because of the increasing of life expectancy. This means that we have more patients suffering from osteoporosis, osteoarthritis and sarcopenia. The conference is able to gather scientists from 17 countries and to cover most important clinical aspects of bone and muscular diseases and aging medicine.”*

The Opening Ceremony started with the welcoming speech of Professor Vladyslav Povoroznyuk, President of the Ukrainian Association of Osteoporosis. On behalf of the members of the organization committee, Professor V. Povoroznyuk thanked all participants and all lecturers for their attendance in this scientific event and expressed the gratitude to the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, National Society of Gerontology and Geriatrics of Ukraine, Institute of Gerontology named after D.F. Chebotarev NAMS of Ukraine, Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, Lviv City Council and to the Ukrainian Medical Association in Lviv for their assistance in organizing the International Symposium.

Correspondence to:
Nataliia Kuprinenko
Journal “Pain. Joints. Spine”
Publishing House Zaslavsky
PO Box 74
Kyiv, 04107, Ukraine
E-Mail: medredactor@i.ua

Den kompletten Beitrag finden Sie online unter
www.kup.at/kup/pdf/13513.pdf

iMonitor – Ein modernes Tool für Patientenmonitoring

Ein effektives Patientenmonitoring ist ein wichtiger Aspekt der Arzt-Patienten-Beziehung. Um dieses Monitoring auch zwischen den Arztbesuchen zu ermöglichen, hat Pfizer das innovative Tool „iMonitor“ entwickelt.

iMonitor ist eine benutzerfreundliche, webbasierte Softwareanwendung, die dem Arzt kostenlos für alle Patienten mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis oder ankylosierender Spondylitis (Morbus Bechterew) zur Verfügung steht.

Der Arzt wird über den Status der Erkrankung seines Patienten durch Echtzeit-Patientenangaben informiert. Der Patient kann durch iMonitor eine aktive Rolle im Therapiemanagement über-

nehmen, indem er regelmäßig Symptome protokolliert und übermittelt. Während eines Kontrolltermins kann der Krankheitsverlauf anhand dieser Patientenangaben besprochen werden. Mit Hilfe von iMonitor können Patientenangaben einfach dokumentiert und nachverfolgt werden, auch wenn Patienten im Arztgespräch nicht alles mitteilen.

Der Arzt hat die Möglichkeit, verschiedene Patientenfragebögen (Patient Reported Outcomes, PROs) und die Frequenz, in welcher der Patient die PROs ausfüllt, individuell anzupassen. iMonitor benachrichtigt den Arzt, wenn ein gewisser Grenzbereich überschritten oder ein PRO nicht pünktlich vom Patienten ausgefüllt wurde. Bei der Registrierung eines Patienten kann der Arzt

Kriterien für Benachrichtigungen, basierend auf definierten Grenzwerten für die Patientenangaben, spezifisch einstellen und später jederzeit anpassen. Die Registrierung eines neuen Patienten ist einfach und dauert in der Regel 2–3 Minuten.

iMonitor ist ein Tool, das die Kommunikation zwischen Arzt und Patienten zwischen den Arztbesuchen unterstützt. Durch seine hohe Flexibilität kann auch das Zeitmanagement in der Praxis verbessert werden. Für weitere Informationen und die Möglichkeit, Ihren Patienten iMonitor zur Verfügung zu stellen, wenden Sie sich bitte an Ihren Enbrel®-Produktspezialisten.

Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien
Tel.: 01/521 15 0
www.pfizermed.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 85

1. Bezeichnung des Arzneimittels: FORSTEO 20 Mikrogramm/80 Mikroliter, Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor. **2. Qualitative und quantitative 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, rhPTH (1-34), hergestellt in *E. coli* mittels rekombinanter DNA-Technologie, ist identisch mit der Sequenz der 34 N-terminalen Aminosäuren des endogenen humanen Parathormons. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1 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 extravertebraler Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen, nachgewiesen. Behandlung der mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoidtherapie assoziierten Osteoporose bei Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). **4.3 Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. • Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). • Vorbestehende Hypercalcämie. • Schwere Niereninsuffizienz. • Metabolische Knochenkrankheiten (einschließlich Hyperparathyreoidismus und Paget-Krankheit) mit Ausnahme der primären Osteoporose oder der glukokortikoid-induzierten Osteoporose. • Ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase. • Vorausgegangene Strahlentherapie mit externer Strahlenquelle oder implantierter Strahlenquelle, bei der das Skelett im Strahlenfeld lag. • Patienten mit malignen Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen dürfen nicht mit Teriparatid behandelt werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Calciumhomöostase, Parathormon und -Analoga, ATC-Code: H05 AA02. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Eisesig, wasserfreies Natriumacetat, Mannitol, Metacresol, Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **7. Inhaber der Zulassung:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande. Rezept und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Kurzfachinformation:** Januar 2016

JAK-STAT-Signalwege in entzündlichen Prozessen

Biologische Prozesse beginnen üblicherweise mit einem Stimulus und führen über mehrere Zwischenschritte zur Reaktion, die ihrerseits wieder Stimulus sein kann.

An der Entschlüsselung der komplexen Wege der intrazellulären Signaltransduktion vom Rezeptor über sekundäre und tertiäre Botenstoffe bis zur Transkription und Proteinsynthese wird schon seit Jahrzehnten intensiv geforscht.

Es konnte eine Vielzahl an unterschiedlichen Signalpathways entdeckt werden.

Das Grundprinzip der Signalübertragung aber bleibt meist ähnlich: Intra- oder extrazelluläre Stimuli interagieren mit spezifischen Rezeptoren und eine Signaltransduktionskaskade wird ausgelöst.

Im Fall von membranständigen Rezeptoren sind diese Stimuli unter anderem Zytokine, die zur strukturellen Veränderung des Rezeptors und zur Aktivierung enzymatischer Downstreamprozesse führen. Zentrale Rolle in den Signaltransduktionskaskaden spielen oft Proteinkinasen, die durch Phosphorylierung andere Proteine aktivieren können [1, 2]. Mittlerweile sind viele dieser Signalkaskaden und deren beteiligte Kinasen bekannt.

Einer dieser intrazellulären Signaltransduktionswege ist der Januskinase- (JAK) Signalweg: Bei Untersuchungen der Zeitabläufe von Reaktionen fiel auf, dass sich bei Behandlung bestimmter Zellen mit einem Zytokin (Typ-1-Interferon) die Genaktivität innerhalb von Minuten änderte – zu schnell, um über bereits bekannte Wege abgelaufen zu sein. Der Versuch, dieses Phänomen zu erklären, führte zur Entdeckung und Beschreibung des JAK-STAT- („Signal Transducer and Activator of Transcription“) Signalweges, der eine schnelle Brücke von der Zelloberfläche zum Zellkern bildet [3–5]. Die Kaskade wird in Bewegung gesetzt, indem ein Zytokin (bzw. auch Wachstumsfaktor) an einen bestimmten membranständigen Rezeptor an der Zelloberfläche bindet, der selbst

über keine Enzymaktivität verfügt, aber mit Tyrosinkinasen aus der Gruppe der JAKs assoziiert ist [6]. Durch die Bindung des Liganden und Dimerisierung des Rezeptors werden die JAKs aktiv, phosphorylieren sich gegenseitig, um ihre Aktivität zu erhöhen, und phosphorylieren anschließend den Rezeptor. Die so aktivierten JAKs phosphorylieren und aktivieren ihrerseits einen oder mehrere Transkriptionsfaktoren aus der Gruppe der STAT (Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription). Diese bilden daraufhin Dimere, die in den Zellkern eindringen, dort an eine bestimmte DNA-Sequenz binden und dadurch die Transkription starten.

Bei den JAK-STAT-Reaktionen handelt es sich um zentrale Prozesse mit vielfältigen Funktionen. Sie sind an der Entwicklung des Organismus ebenso wie an der Aufrechterhaltung der Homöostase mitbeteiligt. Diese Vielfalt an Funktionen legt nahe, dass sie auch in zahlreiche pathologische Prozesse involviert sind. Hier handelt es sich, neben Hinweisen auf Krebsentstehung und Stoffwechselerkrankungen, in erster Linie um immunologische und inflammatorische Erkrankungen, wie zum Beispiel der rheumatoiden Arthritis (RA) [7, 8].

Vier verschiedene JAK-Moleküle – JAK1, JAK2, JAK3 und Tyk2 – und sieben STAT-Moleküle wurden (bisher) entdeckt. Eine große Zahl an Wachstumsfaktoren und Zytokinen verwendet diese intrazellulären Brücken in unterschiedlichen Kombinationen.

JAK-1, zum Beispiel, ist wichtig für die Antwort auf Interferone und gp130-Zytokine (wie die IL-6-Familie), und daher für proinflammatorische Immunantworten. JAK-2 wiederum ist unter anderem essenziell für Hämatopoetinen. JAK-3 spielt eine Rolle bei der autokrinen Aktivierung von T-Zellen, die Wirkungen der IL-2-Schiene und von IL-4 [8].

Aber damit nicht genug – in allen dynamischen, immunologischen Vorgängen ist ein komplexes Netzwerk aus Zellen und deren Produkten aktiv, wobei meist mehrere intrazelluläre Transduk-

tionswege beteiligt sind, die sich auch wechselseitig beeinflussen können. Bei der RA sind dies neben dem JAK-STAT-System unter anderem auch der NF- κ B-Pfad und die T-Zell-Rezeptor-Signalwege [9]. Dieser Vielfalt im molekularen Bereich entspricht eine große Zahl potenzieller Angriffspunkte, sie erleichtert es aber nicht unbedingt, selektive Interventionsstrategien zu entwickeln.

Ein entzündlicher Prozess folgt meist einem initialen Stimulus, durch den es zur Freisetzung früher, verzögerter und zuletzt später Mediatoren kommt. Ein Gemisch an Zytokinen ist an den einzelnen Phasen der Entzündung beteiligt. Freilich darf nicht außer Acht gelassen werden, dass das derzeit bekannte schematische Bild der Inflammaprozesse und der Transduktionspfade der Momentaufnahme eines Wasserfalles entspricht. *In vivo* findet sich wahrscheinlich immer ein buntes Bild unterschiedlicher Phasen und Zustände gleichzeitig [10, 11].

Als Protagonisten sind spezielle Zellen, Zytokine und Signalmoleküle an der Entwicklung und Aufrechterhaltung der chronischen Prozesse beteiligt [12]. Unterschiedliche Interventionsversuche mit unterschiedlicher Qualität der Immunsuppression sind daher möglich – zum einen gegen spezifische Zellen gerichtete Strategien mit Beeinflussung bestimmter Zytokine und Signalfade, zum anderen Eingriffe in die Signalwege selbst. Für letzteren Weg stehen wieder zwei gesonderte Ansätze zur Verfügung. Der eine bedeutet, so hoch wie möglich selektiv einen der frühen Mediatoren zu inhibieren und damit die Kaskade zu blockieren. Dies ist der bisher hauptsächlich beschrittene Weg (Anti-TNF-, -IL-1-, -IL-6-Therapie). Die Alternative dazu wäre, sämtliche Phasen durch Beeinflussung der allgemeinen Signalwege zu erfassen, was den theoretischen Vorteil hätte, multiple Zytokine, die die Entzündung in allen Stadien antreiben, gleichzeitig inhibieren zu können. Wie weit im Rahmen dieses Konzepts noch weitere Spezifität anzustreben ist bzw. wie breit oder eng die Intervention angelegt sein soll, ist noch Gegenstand weiterer basiswissenschaftlicher und klinischer Untersuchungen.

Autor: Dr. Karl H. Fenzl

Literatur:

- Mayers M, Ruderman EM, Perlman H. Intracellular signal pathways: potential for therapies. *Curr Rheumatol Rep* 2009; 11: 378–85.
- Murphy K. Basic concepts in immunology. In: Janeway's Immunobiology. 7th ed. Garland, New York, 2008; 1–38.
- Decker T, Lew DJ, Cheng YS, et al. Interactions of α - and γ -interferon in the transcriptional regulation of the gene encoding a guanylate-binding protein. *EMBO J* 1989; 8: 2009–14.
- Decker T, Lew DJ, Mirkovitch J, et al. Cytoplasmic activation of GAF, an INF- γ -regulated DNA-binding factor. *EMBO J* 1991; 10: 927–32.
- Darnell JE, Kerr IM, Stark GR. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to INFs and other extracellular signaling proteins. *Science* 1994; 264: 1415–21.
- Leonard WJ. Cytokines and immunodeficiency diseases. *Nature Rev Immunology* 2001; 1: 200–8.
- O'Shea JJ, Plenge R. JAKs and STATs I immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity* 2012; 36: 542–50.
- O'Sullivan LA, Liongue C, Lewis R, et al. Cytokine receptor signaling through the Jak-Stat-Socs pathway in disease. *Mol Immunol* 2007; 44: 2497–506.
- Messemaker TC, Huizinga TW, Kurreeman F. Immunogenetics of rheumatoid arthritis: Understanding functional implications. *J Autoimmun* 2015; 64: 74–81.
- O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 161–70.
- Tanaka Y. Recent progress and perspective in JAK inhibitors for rheumatoid arthritis: from bench to bedside. *J Biochem* 2015; 158: 173–9.
- Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370: 1861–74.

Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien
 Tel.: 01/521 15 0
 www.pfizermed.at

PP-XEL-AUT-0021/08.2016

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 76

Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, 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. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:* Eine Durchstechflasche enthält 10 mg Etanercept. Die gebrauchsfertige Lösung enthält 10 mg Etanercept pro ml. *Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung:* Eine Durchstechflasche enthält 25 mg Etanercept. *Enbrel 25 mg/50 mg Injektionslösung in Fertigspritze:* Jede Fertigspritze enthält 25 mg/50 mg Etanercept. *Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen:* Jeder Fertigpen enthält 50 mg Etanercept. Etanercept ist ein humanes Tumornekrosefaktor-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein, das durch rekombinante DNA-Technologie über Genexpression aus der Eierstockzelllinie des Chinesischen Hamsters (CHO) gewonnen wird. Etanercept ist ein Dimer eines chimären Proteins, das durch Verschmelzung der extrazellulären Ligandenbindungsdomäne des humanen Tumornekrosefaktor-Rezeptor-2 (TNFR2/p75) mit der Fc-Domäne des humanen IgG1 gentechnisch hergestellt wird. Diese Fc-Komponente enthält die Scharnier-, CH2- und CH3-Regionen, nicht aber die CH1-Region des IgG1. Etanercept besteht aus 934 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von ca. 150 Kilodalton. Die spezifische Aktivität von Etanercept beträgt $1,7 \times 10^6$ Einheiten/mg. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung:* Pulver: Mannitol (E421), Saccharose und Trometamol. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. *Enbrel 25 mg/50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen:* Saccharose, Natriumchlorid, Argininhydrochlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** *Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:* Juvenile idiopathische Arthritis: Behandlung der Polyarthrit (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthritis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen. Behandlung der Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen. Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen. Enbrel wurde nicht bei Kindern unter 2 Jahren untersucht. Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen: Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen. *Enbrel 25 mg/50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen:* Rheumatoide Arthritis: Enbrel ist in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf Basistherapeutika, einschließlich Methotrexat (sofern nicht kontraindiziert), unzureichend ist. Enbrel kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat nicht möglich ist, als Monotherapie angewendet werden. Enbrel ist ebenfalls indiziert zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Enbrel reduziert als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. Juvenile idiopathische Arthritis: Behandlung der Polyarthrit (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthritis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen. Behandlung der Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen. Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen. Enbrel wurde nicht bei Kindern unter 2 Jahren untersucht. Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica): Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist. Enbrel verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung. Axiale Spondyloarthritis, Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis [AS]): Behandlung des schweren aktiven Morbus Bechterew bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine konventionelle Behandlung angesprochen haben. Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis: Behandlung Erwachsener mit schwerer nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, mit objektiven, durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) angesprochen haben. Plaque-Psoriasis: Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen: Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten 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. **Stand der Information:** 04/2016. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

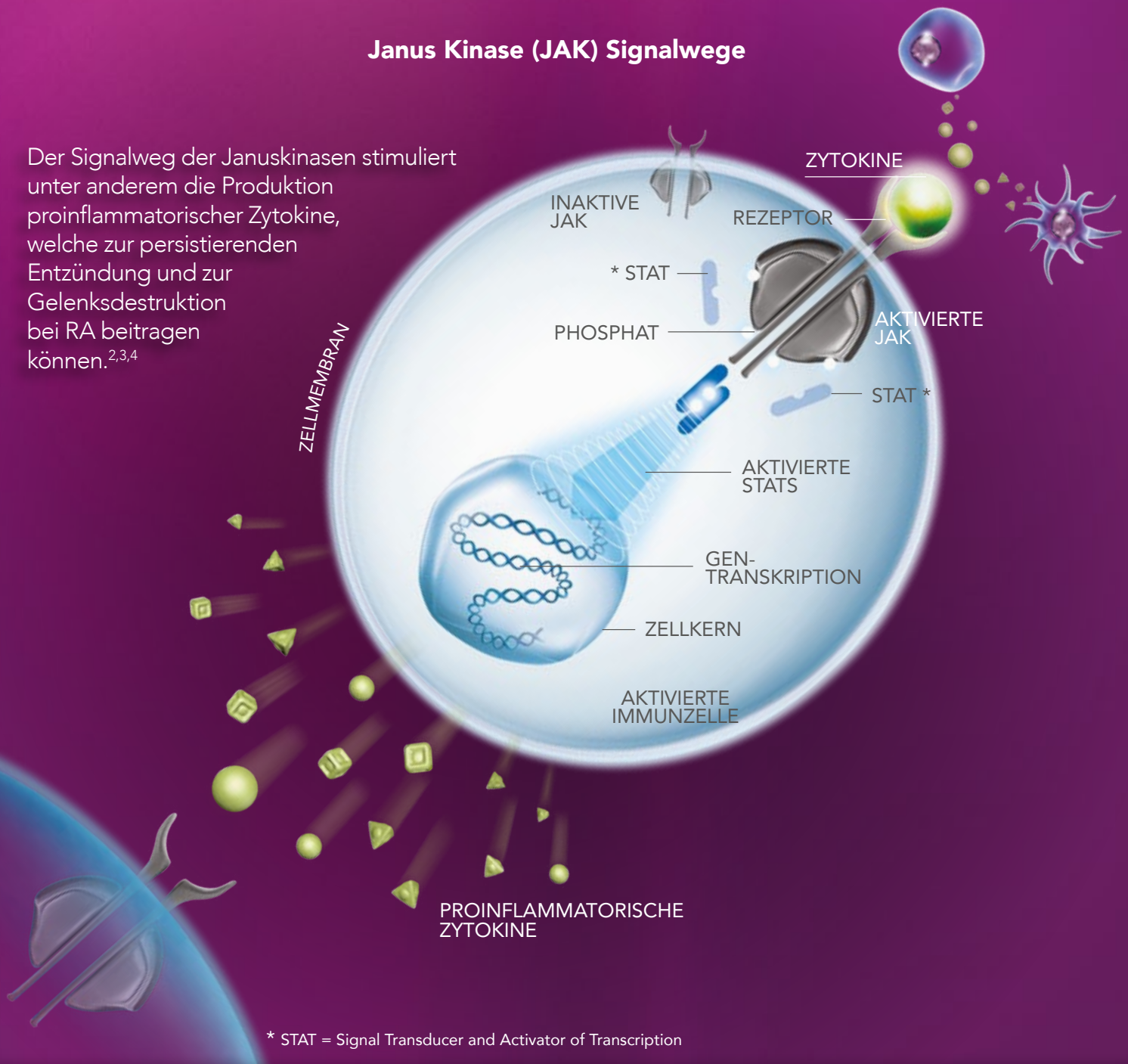
Unterschiedliche Signalwege sind in der Zytokin-Signaltransduktion bei rheumatoider Arthritis (RA) beteiligt¹



Eine wichtige intrazelluläre Drehscheibe ist der **JAK-Signalweg**^{2,3}

Janus Kinase (JAK) Signalwege

Der Signalweg der Januskinasen stimuliert unter anderem die Produktion proinflammatorischer Zytokine, welche zur persistierenden Entzündung und zur Gelenksdestruktion bei RA beitragen können.^{2,3,4}



Referenzen: 1. Mavers M, Ruderman EM, Perlman H. Intracellular Signal Pathways: Potential for Therapies. *Curr Rheumatol Rep* 2009; 11(5): 378–385. 2. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signalling. *Immunol Rev* 2009; 228(1): 273–287. 3. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *New Engl J Med* 2011; 365(23): 2205–2219. 4. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(6): 429–442.

