

Journal für

24. Jahrgang 2017, Nummer 1, ISSN 2412-8260

Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen

www.kup.at/
mineralstoffwechsel

1/2017

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



Die Bedeutung des subchondralen Knochens bei der Initiation und Progression der Arthrose

L. A. Holzer

Vitamin D und Frauengesundheit

B. Svejda

Rubriken

Mitteilungen der Gesellschaften

News-Screen

Kongressberichte

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031108M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Inhalt

Editorial	3
H. Resch	
Die Bedeutung des subchondralen Knochens bei der Initiation und Progression der Arthrose	4
L. A. Holzer	
Vitamin D und Frauengesundheit	9
B. Svejda	
Rubriken	
Mitteilungen der Gesellschaften	14
News-Screen	
Orthopädie	16
L. Holzer	
News-Screen	
Osteologie	19
P. Mikosch	
News-Screen	
Rheumatologie	21
R. Lunzer	
Congress Report	
CEE Summit on Bone Diseases: International Experts' Forum	25
N. Kuprinenko	
Kongressbericht	
Neue Wege in der Rheumatologie – Therapieoptionen und Strategien	30
K. H. Fenzl	

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, H. Manz

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: bis zu 4x im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), 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 Fernsehendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw.

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

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

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

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

Editorial

Sehr geehrte Leser, sehr geehrte Kollegen, liebe Freunde!

Ich möchte Sie kurz auf die beiden Hauptartikel in vorliegender Ausgabe hinweisen.

Der erste Beitrag ist eine Zusammenfassung experimenteller Arbeiten über Veränderungen im subchondralen Knochenbereich bei degenerativen Prozessen des hyalinen Gelenkknorpels, die vielfach als funktionelle Einheit gesehen werden müssen. Man weiß bisher, dass sich mechanische, aber auch biologische Veränderungen des subchondralen Knochens die Integrität der anatomischen Region Knorpel beeinflussen und auch umgekehrt Veränderungen des Knorpels im angrenzenden Knochengewebe widerspiegeln. Diese Erkenntnis sollte ein Potenzial neuer Zielstrukturen bei der Arthrosetherapie zu erkennen geben. Wenn hier bislang überzeugende klinische Daten fehlen, so zeigt sich doch, dass Osteoporosetherapien nicht nur mit einer Verbesserung der Knochendichte, sondern auch mit einer Verbesserung der Mobilität einhergehen.

Aus dem gynäkologischen Bereich kommt eine Arbeit von **Dr. Bernd Svejda**, die den Stellenwert von Vitamin D in der Gynäkologie darstellt. Er unterstreicht in seiner Arbeit die wichtige Rolle von Vitamin D in Fertilität, Gravidität, Stillzeit, aber auch generell in der Knochengesundheit der Frau. Man weiß auch, dass in unseren Breiten in Schwangerschaften Vitamin-D-Mangel nachgewiesen werden kann und eine rechtzeitige Supplementierung in vielen Fällen positive Effekte auf die Mutter, aber auch ihr Neugeborenes bewirken kann.

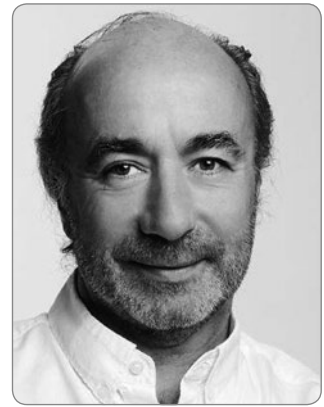
Darüber hinaus möchte ich ein neues aktives Mitglied der Redaktion des *Journals für Mineralstoffwechsel und Muskuloskelettale Erkrankungen* vorstellen; es ist dies **Doz. Dr. Lukas A. Holzer**, der mit vorliegender Ausgabe den News-Screen Orthopädie betreuen und Inhalte rezenter Publikationen für das Leserpublikum zusammenstellen wird.

Ich freue mich, auch schon jetzt auf das herannahende Osteoporoseforum in St. Wolfgang (20.–22. April) aufmerksam zu machen – eine Veranstaltung mit mittlerweile langjähriger Tradition, die Jahr für Jahr Hunderte von Osteologen oder an Osteologie interessierte Kolleginnen und Kollegen anlockt und in angenehmer Atmosphäre, auch unter zunehmen der Teilnahme internationaler Experten, Diskussionen und Gedankenaustausch ermöglicht.

Nach einem viel besuchten Osteoporose-Rathaustag im Oktober und einem „Christmas Bone Meeting“, vor allem für Wissenschaftler aus den benachbarten CEE-Staaten – diesmal waren immerhin Beiträge von mehr als 10 Nationen an zwei Nachmittagen im Rahmen des Menopause-Kongresses zu hören –, können wir uns neuerlich auf ein osteologisch spannendes Jahr vorbereiten, da ja auch der ECTS (European Classified Tissue Congress) im Mai unter starker österreichischer Präsenz in Salzburg stattfinden wird, wo sich anerkannte Wissenschaftler aus der ganzen Welt ein Stelldichein geben werden.

Über weitere Aktivitäten freue ich mich Sie in den nächsten Ausgaben am Laufenden halten zu können.

Mit den besten Wünschen für ein herannahendes Frühjahr verbleibe ich, Euer
Heinrich Resch



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
J. Zwerina, Wien

Die Bedeutung des subchondralen Knochens bei der Initiation und Progression der Arthrose

L. A. Holzer

Kurzfassung: Die Darstellung einer subchondralen Sklerosierung im konventionellen Röntgen ist neben der Gelenkspaltverschmälerung ebenso ein klassisches Zeichen der fortgeschrittenen Arthrose wie die Präsenz von Osteophyten und subchondralen Zysten. Die Rolle des subchondralen Knochens bei der Genese der Arthrose wird kontrovers diskutiert. Der Gelenkknorpel und der darunterliegende subchondrale Knochen werden als funktionale Einheit gesehen. Beide Gewebetypen sind mechanisch und biologisch miteinander verbunden. Daher ergibt sich die besondere Bedeutung des subchondralen Knochens für die Integrität der physiologischen Gelenkfunktion. Mechanische oder biologische Veränderungen des subchondralen Knochens beeinflussen die Integrität des Knorpels und *vice versa*. Daher ergeben sich aus osteologischer Sicht potenzielle neue Zielstrukturen zur Therapie der Arthrose.

Ein „disease-modifying osteoarthritis drug“ (DMOAD) ist ein Wirkstoff mit dem Potenzial, die Symptome und die Progression der Erkrankung zu reduzieren sowie die Funktion zu verbessern. Als potenziel-

le DMOADs werden auch Präparate gehandelt, die zur Therapie der Osteoporose eingesetzt werden, wie beispielsweise antiresorptive und osteoanabole Substanzen oder Substanzen mit dualen Mechanismus. Sicherlich sind aber weitere Studien erforderlich, um damit Wissenslücken zu schließen und zukünftig mögliche Effekte von Medikamenten, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen, im klinischen Setting zu untersuchen.

Schlüsselwörter: Arthrose, subchondraler Knochen, Pathogenese, medikamentöse Behandlung

Abstract: The Role of Subchondral Bone in the Initiation and Progression of Osteoarthritis. The presence of subchondral sclerosis in conventional X-rays is a classic sign of advanced stage osteoarthritis beside joint space narrowing, as well as the formation of osteophytes and subchondral bone cysts. The role of subchondral bone in the progression of osteoarthritis is discussed controversially. Cartilage and subchondral bone are seen as a functional

unit. Both tissues are connected mechanically and biologically. Therefore the integrity of subchondral bone is of importance for a physiological joint function. Changes in one tissue will affect the integrity of the other and vice versa. Considering this perspective, the subchondral bone might pose a novel potential target for the treatment of osteoarthritis.

A „disease-modifying osteoarthritis drug“ (DMOAD) is a medication with the potential to reduce symptoms of a disease and in addition reduce its progression and improve function. Medications that are used for the treatment of osteoporosis such as anti-resorptive drugs, osteo-anabolic drugs or drugs with a dual mechanism are seen as potential pharmacologic interventions for the treatment of osteoarthritis. However, further clinical studies are required to close gaps of current scientific knowledge. **J Miner Stoffwechs Muskuloskelet Erkrank 2017; 24 (1): 4–8.**

Key words: osteoarthritis, subchondral bone, pathogenesis, pharmacological treatment

● Einleitung

Die Arthrose ist ein chronischer Prozess, der durch die Degeneration von hyalinem Gelenkknorpel charakterisiert ist. Die Erkrankung führt zu einem reduzierten Bewegungsumfang, ausgeprägter Schmerzsymptomatik und zunehmender Steifigkeit des betroffenen Gelenks. Die häufigsten Lokalisationen der Arthrose sind das Hüftgelenk gefolgt vom Kniegelenk, Großzehengrundgelenk, Sprunggelenk sowie den Handgelenken [1, 2].

Die Initiation und Progression der Arthrose ist eindeutig mit dem Alterungsprozess assoziiert. Zudem sind intrinsische sowie extrinsische Faktoren bekannt, die Patienten für die Entstehung einer Arthrose prädisponieren. Diese sind unter anderem Adipositas, mangelnde körperliche Bewegung, diverse genetische Polymorphismen, Knochendichte (inverse Korrelation), gelenksnahe Traumen und, last but not least, das Geschlecht [1, 2].

Grundsätzlich unterscheidet man bei der Arthrose zwei Formen: (1) die primäre Arthrose, die lokalisiert oder systemisch

auftreten kann, und (2) die sekundäre Arthrose, für deren Entstehung eine Ursache wie beispielsweise septische Arthritis, rheumatoide Arthritis oder Trauma verantwortlich ist [1, 2].

Die Arthrose ist die häufigste Form der Arthritiden. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) leiden weltweit ca. 25 % der Erwachsenen über einem Alter von 65 Jahren an einer symptomatischen Arthrose irgendeines Gelenks [3, 4].

Hinsichtlich des gesundheitsökonomischen Parameters „health impact“ rangiert die Arthrose in der zivilisierten westlichen Welt an 4. Stelle bei Frauen und an 8. Stelle bei Männern. Im Hinblick auf den gesundheitsökonomischen Parameter „disability“ (wie beispielsweise Gehen oder Stiegensteigen) steht die Arthrose an zweiter Stelle nach kardiovaskulären Erkrankungen. Aufgrund der hohen Prävalenz stellt die Arthrose ein gravierendes Gesundheitsproblem nicht nur für den einzelnen Patienten, sondern auch für Gesundheitssysteme weltweit dar. Darüber hinaus ist damit zu rechnen, dass aufgrund der prognostizierten soziodemographischen Veränderungen in der zivilisierten westlichen Welt die Problematik der Arthrose in den nächsten Dekaden weiter an Bedeutung gewinnen wird [3, 4].

Der durchschnittliche Patient mit einer Arthrose ist über 50 Jahre alt und präsentiert sich mit Schmerzen und Bewegungseinschränkungen des betroffenen Gelenks. Die Schmerzsymp-

Eingelangt und angenommen am 23. Mai 2016; Pre-Publishing Online am 13. Juni 2016

Aus der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. DDr. Lukas A. Holzer, Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 5, E-Mail: lukas.holzer@medunigraz.at

tomatik ist zumeist belastungsabhängig. Zudem besteht eine morgendliche Gelenksteifigkeit für die Dauer von 30–60 Minuten. In der klinischen Untersuchung zeigt sich zumeist ein eingeschränkter Bewegungsumfang, beim fortgeschrittenen Stadium sind Krepitationen wahrzunehmen. Zudem zeigt sich häufig eine Ergussbildung [1, 2]. Diese resultiert aus einer reaktiv verstärkten Produktion von Synovialflüssigkeit. Die Darstellung einer subchondralen Sklerosierung im konventionellen Röntgen ist neben der Gelenkspaltverschmälerung (als indirekter Ausdruck der Knorpeldegeneration) ein klassisches Zeichen der fortgeschrittenen Arthrose ebenso wie die Präsenz von Osteophyten und subchondralen Geröllzysten [1, 2].

Der subchondrale Knochen besteht aus 3 spezifischen anatomischen Regionen: aus (1) subchondralem kortikalem Knochen, (2) subchondralem trabekulärem Knochen und (3) subartikulärem Knochen [5]. Jede dieser Regionen trägt zur Pathologie der Arthrose in bestimmter Weise bei. Moderne bildgebende Verfahren erlauben es jedoch noch nicht, klare Grenzen zwischen diesen anatomischen Regionen zu ziehen.

Der Gelenksknorpel und der darunterliegende subchondrale Knochen werden als funktionale Einheit gesehen. Beide Gewebetypen sind mechanisch und biologisch verbunden. Daher ergibt sich die besondere Bedeutung des subchondralen Knochens für die Integrität einer physiologischen Gelenkfunktion. Mechanische oder biologische Veränderungen des subchondralen Knochens beeinflussen die Integrität des Knorpels und *vice versa* [6].

Die Rolle des subchondralen Knochens im Verlauf der Arthrose wird kontrovers diskutiert. Es ist nicht klar, ob die Veränderungen im subchondralen Knochen der Auslöser oder die Folge der Gelenksknorpeldegeneration sind. Die Funktion des subchondralen Knochens im Gelenk besteht in der Reduktion von durch Belastung auftretenden Kräften durch die Umverteilung der Kräfte (Prävention von mechanischer Stressbildung und Stresskonzentrationen) und die Adaptierung zur Erhaltung der Kongruenz des Gelenks. Der Gelenksknorpel hat aus biomechanischer Sicht besondere Bedeutung bei der Absorption von Kräften. Der hohe Wassergehalt des Gelenksknorpels ermöglicht eine Deformation des Knorpels unter Kompression, ohne strukturelle Defekte nach sich zu ziehen. Seine Fähigkeit, Zug- und/oder Scherkräften entgegenzuwirken, die im Bereich der Gelenksränder auftreten, ist jedoch geringer. Solche hohen Kräfte (Zug- oder Scherkräfte) verursachen eine Fibrillation des Knorpels. Dies gilt besonders in Regionen mit inhomogener subchondraler Dichte und Steifigkeit verglichen zu Regionen mit geringerer Dichte. Die Regionen zwischen steiferen und weniger steifen Arealen im subchondralen Knochen sind generell einem erhöhten Risiko der Degeneration ausgesetzt [5, 6].

● Knochenumbau in der Frühphase der Arthrose

Experimentelle Studien zeigten, dass in der Frühphase der Arthrose der Einbau von Mineralstoffen in den subchondralen Knochen um das 3–5-Fache erhöht ist [7]. Darüber hinaus zeigt sich auch eine zunehmende Anzahl von Stellen mit erhöhten Knochenumbauraten innerhalb des subchondralen

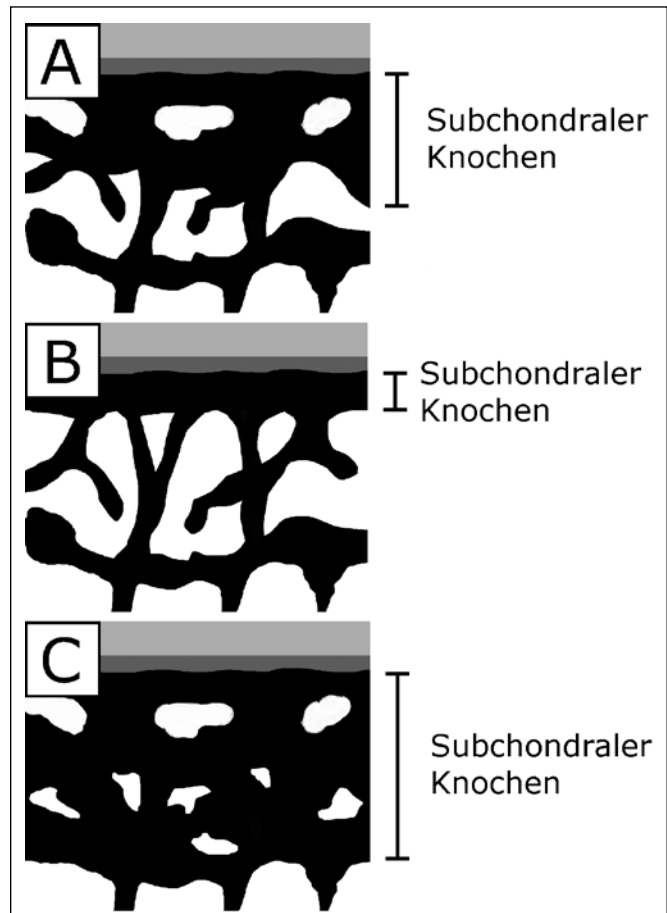


Abbildung 1: Schematische Darstellung des subchondralen Knochens (A) bei physiologischem Gelenk, (B) in der Frühphase der Arthrose und (C) in der Spätphase der Arthrose. © L. A. Holzer

Knochens. Die erhöhten Knochenumbauraten sind mit einem vorübergehenden Verlust an Knochen bzw. Knochenmasse, erhöhter Porosität und reduzierter Dichte in den subchondralen Arealen assoziiert. Im Gegensatz zur Sklerose führen alle zuvor genannten Prozesse zu einer Ausdünnung (Volumenreduktion) des subchondralen Knochens (Abb. 1B) [8]. Die Ausdünnung des subchondralen Knochens in der Frühphase der Arthrose konnte in verschiedenen Tierexperimentmodellen gezeigt werden. Es zeigte sich, dass der dadurch entstehende Knorpelschaden mit der Ausdünnung des subchondralen Knochens assoziiert ist [9].

Ähnliche Ergebnisse kann man bei Patienten im Frühstadium der Arthrose sehen. Resorptionsmarker (z. B. CTx und NTx) waren bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung erhöht [10]. Veränderungen des subchondralen Knochens, insbesondere Änderungen in der Mineralisation und des Volumens, geschehen jedoch nur in Regionen mit signifikanten Knorpeldestruktionen. Darüber hinaus führen erhöhte Knochenumbauraten in der Frühphase der Arthrose zu Veränderungen der Gelenkstruktur und der Biomechanik des Gelenks und stellen ein Risiko für eine weitere Progression der Erkrankung dar.

Ursachen des erhöhten Knochenumbaus

Die genauen Ursachen des erhöhten Knochenumbaus in der Frühphase der Arthrose sind bislang noch nicht geklärt. Di-

verse Mechanismen können dafür infrage kommen, unter anderem zelluläres Signalling als Folge von Mikrotraumata, Angiogenese durch angiogenetische Faktoren oder „bone-cartilage cross-talk“ über subchondrale Poren.

Zelluläres Signalling

Bei Knorpeldegeneration sind bestimmte Proteine, u. a. „transforming growth factor β “ (TGF β), „insulin-like growth factor“ (IGF), Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6) und Prostaglandin E_2 , erhöht. Alle diese Proteine sind aber auch am Knochenumbau beteiligt. Experimentelle Studien zeigten, dass Osteoblasten aus Gewebeproben aus arthrotischen Gelenken bis zu 6-fach höhere Konzentrationen von IL-6 und Prostaglandin E_2 verglichen zu physiologischem Gewebe exprimieren [11, 12].

Eine Hypothese zur Entstehung der Arthrose besagt, dass repetitive Krafteinwirkungen im Bereich des Gelenks zu Mikrotraumen im subchondralen Knochen führen, die wiederum einen Knochenumbau stimulieren. Diese Mikrotraumen aktivieren Osteozyten, die wiederum in weiterer Folge RANKL produzieren [11, 12].

Angiogenese

Die Angiogenese ist mit einem erhöhten Knochenumbau assoziiert. Die Vaskularisation wird durch die Stimulation von angiogenetischen Faktoren, wie beispielsweise VEGF, ausgelöst. Durch die Angiogenese kommt es zu einer Einsprossung von Gefäßen in die tiefen Schichten des artikulären Knorpels. Bei Patienten mit Arthrose sind angiogenetische Faktoren vermehrt in der Synovialflüssigkeit zu finden [13].

● Knochenumbau in der Spätphase der Arthrose

Subchondrale Sklerosierung

Radiologische und histopathologische Studien von Knochengewebe bei fortgeschrittener Arthrose zeigten eine signifikante Zunahme der Knochendichte und des Knochenvolumens im subchondralen Knochen (Abb. 1C) [14]. In verschiedenen klinischen Studien konnte eine 15%ige Zunahme der Knochenmineraldichte (BMD) und des Knochenvolumens (Zunahme von ca. 30 %) bei Patienten mit Arthrose verglichen zur Normalpopulation gezeigt werden [15]. Die mechanischen Konsequenzen der subchondralen Sklerosierung sind jedoch nicht gänzlich geklärt.

Histomorphometrische und chemische Untersuchungen an Gewebeproben von Patienten mit Arthrose zeigten ein größeres Knochenvolumen, jedoch eine geringe Mineralisation verglichen zu Gewebeproben aus gesunden Gelenken [16]. Dieses Paradoxon kann durch den Unterschied in der apparenten Knochendichte (Knochenmasse : totale Gewebemasse), die anhand von Röntgenbildern sowie DEXA gemessen werden kann, und der Materialdichte (Knochendichte : Knochenvolumen), die mechanisch an Gewebeproben gemessen wird, erklärt werden. Die apparente Knochendichte wird sich erhöhen, sofern sich die fraktionelle Knochendichte erhöht (Knochenvolumen : Gewebenvolumen). Andererseits jedoch, sofern der Knochen gering mineralisiert ist, wird sich die Materialdichte reduzieren und die mechanische Steifigkeit („stiffness“)

wird verglichen zu normal mineralisierten Knochenverhältnissen geringer sein [5].

Änderungen im Gleichgewicht des Knochenumbaus

Die Spätphase der Arthrose ist durch vier Einzelprozesse gekennzeichnet: (1) reduzierter Knochenstoffwechsel, (2) subchondrale Sklerosierung, (3) Verdichtung bzw. Verdickung des kalzifizierten Knorpels und (4) Ausdünnung der Trabekel [17]. Bei fortgeschrittener Erkrankung kommt es zu einer Reduktion der Knochenresorption, jedoch bei unveränderter Frequenz der Knochenformation, die somit überwiegt [18]. Diese Mechanismen sind nicht gänzlich geklärt. Regulatoren der Osteoblasten-Differenzierung scheinen dabei eine Rolle zu spielen [19]. Osteocalcin, ein Marker des Knochenaufbaus, ist normalerweise im höheren Alter erniedrigt, bei Patienten mit Arthrose sind Serum-Osteocalcin-Spiegel jedoch erhöht [20].

Experimentell induzierte subchondrale Knochen-sklerosierung

Experimentell kann eine subchondrale Sklerosierung durch die Einbringung von metallischen Zylindern in den subchondralen Knochen induziert werden [21]. Diese Intervention führt zur zunehmenden Festigkeit bzw. Steifheit („stiffness“) des Knochens. In weiterer Folge führt dies zu Stresskonzentrationen an den Rändern des metallischen Zylinders. Eine „Finite-elemente“-Analyse dieses Experimentmodells zeigt eine Zunahme der Stresskonzentrationen um 50 % in den tieferen Schichten des Knorpels. Könnte man davon ausgehen, dass die subchondrale Sklerosierung und die damit assoziierten Stresskonzentrationen alleinige Ursache und Motor der Arthrose wären, dann würde ein solches Modell die Knorpeldegeneration induzieren. Diese Hypothese konnte jedoch in diesem experimentellen Modell nicht bestätigt werden. Daher unterstützten diese Ergebnisse die Hypothese, dass die erhöhte Knochenumbaurate und die Angiogenese wesentliche Faktoren für Verlauf der Arthrose sind [21].

● Medikamente, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen, als potenzielle „disease-modifying osteoarthritis drugs“ (DMOADs)

Ein „disease-modifying osteoarthritis drug“ (DMOAD) ist ein Wirkstoff mit dem Potenzial, die Symptome und die Progression der Erkrankung zu reduzieren bzw. die Funktion zu verbessern [22].

Als potenzielle Medikamente dieser Gruppe kommen auch Präparate infrage, die zur Therapie der Osteoporose eingesetzt werden, wie beispielsweise antiresorptive sowie osteoanabole Substanzen oder Substanzen mit dualen Mechanismus [22].

Bisphosphonate

In klinischen Studien konnte ein positiver Effekt der Anwendung von Bisphosphonaten auf die Arthrose gezeigt werden. Dieser Effekt leitet sich von der Wirkung der Bisphosphonate

auf den subchondralen Knochen ab, der die Induktion des Knochenumbaus und die Bildung von Osteophyten unterdrückt sowie die Angiogenese im kalzifizierten Knorpel reduziert [23].

Eine Phase-II-Studie mit Risedronat zeigte vielversprechende Ergebnisse. Endpunkt war eine nativ-radiologisch nachgewiesene Reduktion der Höhe des Gelenkspaltes bei der Gonarthrose [24]. Dieser Effekt konnte jedoch in der darauf folgenden Phase-III-Studie nicht bestätigt werden: Weder änderte sich die Höhe des Gelenkspaltes noch besserten sich die klinischen Symptome signifikant [25].

In experimentellen Studien konnte ein chondroprotektiver Effekt bzw. ein Effekt auf den subchondralen Knochen mittels Zoledronsäure gezeigt werden [68]. Zudem konnte in einer anderen klinischen Studie gezeigt werden, dass die einjährige Anwendung von Zoledronsäure zur Reduktion der Knochenmarksödeme und der Schmerzsymptomatik bei Patienten mit Gonarthrose führt [26]. Aufgrund dieser Ergebnisse werden Bisphosphonate wie Zoledronsäure als potenzielle DMOADs gehandelt, da sie einerseits Effekte auf klinische Symptome und andererseits Einfluss auf strukturelle Charakteristika zeigen.

Strontiumranelat

Die Anwendung von Strontiumranelat bei Patienten mit Osteoporose hat im Rahmen klinischer Studien positive Effekte auf die Marker der Knorpeldegeneration sowie auf die klinische Symptomatik und die radiologischen Zeichen der Arthrose bei Patienten mit Facettengelenksarthrosen gezeigt [27]. Eine doppelt verblindete, placebokontrollierte Studie über 3 Jahre an Patienten mit Gonarthrose zeigte einen chondroprotektiven Effekt von Strontiumranelat sowie eine Verbesserung der klinischen Symptomatik, die mit dem „Western Ontario and McMaster“- (WOMAC) Score erfasst wurde [28].

Östrogen und SERMs

Die beiden Östrogenrezeptoren α und β wurden in physiologischem Knorpel sowie in Gewebeproben von Arthrose gefunden [29]. Es gibt starke Evidenz für den positiven Effekt von Östrogen auf den Gelenkknorpel, den subchondralen Knochen und die Synovia [30]. Östrogen scheint den Umbau des subchondralen Knochens zu reduzieren. In experimentellen Studien konnte eine Knorpeldegeneration durch Ovariectomie oder Östrogenmangel ausgelöst werden [29]. Im Rahmen klinischer Studien zeigten sich positive Effekte durch die Anwendung von Östrogen auf den Verlauf der Arthrose in verschiedenen anatomischen Regionen der Gelenke. Die Ergebnisse der „Women's Health Initiative“- (WHI) Studie zeigten, dass Östrogen die Symptome der Arthrose reduzieren kann [31]. SERMs, Tamoxifen oder Raloxifen zeigten in Bezug auf den subchondralen Knochen und seinen Umbau ähnliche Effekte wie Östrogen [30].

Parathormon

Der positive Effekt von Parathormon (PTH) auf den Knorpel bzw. den subchondralen Knochen scheint paradox, da PTH theoretisch eine Verdickung des subchondralen Knochens induziert und damit auch mit einer erhöhten Stressinduktion des darüberliegenden Knorpels assoziiert ist. Die Anwendung von

PTH(1-34) führte zu einer Reduktion der Differenzierung von artikulären Chondrozyten *in vitro* und reduzierte die Progression der Knorpeldegeneration [32]. In einem experimentellen Modell mit einer Kombination von Ovariectomie, Menishektomie und Transektion des vorderen Kreuzbandes zeigte sich eine reduzierte Knorpeldegeneration durch die Anwendung einer intermittierenden PTH(1-34)-Gabe. Den positiven Effekt auf den Knorpel erklären sich die Autoren durch strukturelle Änderungen der subchondralen Knochenmikrostruktur [33].

● OPG/RANK/RANKL-System

Das OPG/RANK/RANKL-System ist ein besonders gut untersuchtes Regulationssystem im Knochenumbau und der Knochenhomöostase [34]. Diese regulatorischen Proteine werden jedoch auch von gesunden Chondrozyten und Chondrozyten bei der Arthrose exprimiert. Es zeigte sich, dass der erhöhte Spiegel von OPG in der Synovialflüssigkeit und ein erhöhtes RANKL/OPG-Verhältnis im Serum mit dem Schweregrad der Erkrankung bei Patienten mit primärer Gonarthrose korrelieren [35].

In einem Mausmodell, bei dem eine sekundäre Arthrose durch eine mediale Menishektomie induziert wurde, verhinderte die Verabreichung von OPG eine Knorpeldegeneration *in vivo*. Dieser Effekt wurde der verbesserten subchondralen Knochenqualität zugeschrieben. OPG erhöht das Knochenvolumen und reduziert die trabekuläre Separation der subchondralen Knochenmikrostruktur [36]. In einem Kaninchenmodell der Arthrose wurde gezeigt, dass erhöhter Knochenumbau mit einer reduzierten OPG-Expression in Verbindung stand und dass eine erhöhte RANKL-Expression zu einem erhöhten OPG/RANKL-Verhältnis führt [37].

● Schlussfolgerungen

Unterschiedliche experimentelle sowie klinische Studien zeigten eine Assoziation zwischen Veränderungen des subchondralen Knochens und degenerativen Prozessen des hyalinen Gelenkknorpels. Daher werden diese beiden Gewebetypen als funktionelle Einheit gesehen. Insbesondere ergeben sich daher potenzielle neue Zielstrukturen für Medikamente, die üblicherweise in der Therapie der Osteoporose zur Anwendung kommen. Jedoch sind weitere Studien erforderlich, um Lücken im Wissen über die Pathogenese der Arthrose zu schließen, aber auch um eventuell zukünftige Medikamente, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen, für die Prävention und Therapie der Arthrose einsetzen zu können.

● Relevanz für die Praxis

Der Gelenkknorpel und der darunterliegende subchondrale Knochen werden als funktionale Einheit gesehen. Mechanische oder biologische Veränderungen des subchondralen Knochens beeinflussen die Integrität des Knorpels und *vice versa*. Daraus ergeben sich aus osteologischer Sicht potenzielle neue Zielstrukturen zur Therapie der Arthrose. Als potenzielle Medikamente kommen auch Präparate infrage, die zur Therapie der Osteoporose eingesetzt werden, wie beispielsweise antiresorptive Substanzen, osteoanabole Substanzen oder Substanzen mit dualen Mechanismus.

● Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Hunter DJ, Felson DT. Osteoarthritis. *BMJ* 2006; 332: 639–42.
- Creamer P, Hochberg M. Osteoarthritis. *Lancet* 1997; 350: 503–8.
- Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28: 5–15.
- Reginster JY. The prevalence and burden of arthritis. *Rheumatology* 2002; 41 (Suppl 1): 3–6.
- Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 665–73.
- Goldring SR, Goldring MB. Bone and cartilage in osteoarthritis: is what's best for one good or bad for the other? *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 143.
- Amir G, Pirie CJ, Rashad S, et al. Remodelling of subchondral bone in osteoarthritis: a histomorphometric study. *J Clin Pathol* 1992; 45: 990–2.
- Intema F, Sniekers YH, Weinans H, et al. Similarities and discrepancies in subchondral bone structure in two differently induced canine models of osteoarthritis. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1650–7.
- Sniekers YH, Intema F, Lafeber FP, et al. A role for subchondral bone changes in the process of osteoarthritis: a micro-CT study of two canine models. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 20.
- Reichenbach S, Guermazi A, Niu J, et al. Prevalence of bone attrition on knee radiographs and MRI in a community-based cohort. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 1005–10.
- Mansell JP, Collins C, Bailey AJ. Bone, not cartilage, should be the major focus in osteoarthritis. *Nat Clin Pract Rheum* 2007; 3: 306–7.
- Massicotte F, Lajeunesse D, Benderdour M, et al. Can. altered production of interleukin-1 β , interleukin-6, transforming growth factor- β , and prostaglandin E2 by isolated human subchondral osteoblasts identify two subgroups of osteoarthritic patients. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10: 491–500.
- Brown RA, Tomlinson IW, Hill CR, et al. Relationship of angiogenesis factor in synovial fluid to various joint diseases. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 301–7.
- Fazzalari N, Parkinson IH. Fractal properties of subchondral cancellous bone in severe osteoarthritis of the hip. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 632–40.
- Hannan MT, Anderson JJ, Zhang Y, et al. Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women. The Framingham Study. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1671–80.
- Grynpas M, Alpert B, Katz I, et al. Subchondral bone in osteoarthritis. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 20–6.
- Karsdal MA, Leeming DJ, Dam EB, et al. Should subchondral bone turnover be targeted when treating osteoarthritis? *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 638–46.
- Kumarasinghe DD, Perilli E, Tsangari H, et al. Critical molecular regulators, histomorphometric indices and their correlations in the trabecular bone in primary hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 1337–44.
- Hopwood B, Tsykin A, Findlay DM, et al. Microarray gene expression profiling of osteoarthritic bone suggests altered bone remodelling, WNT and transforming growth factor-beta/bone morphogenic protein signalling. *Arthritis Res Ther* 1997; 9: R100.
- Kuliwaba JS, Findlay DM, Atkins GJ, et al. Enhanced expression of osteocalcin mRNA in human osteoarthritic trabecular bone of the proximal femur is associated with decreased expression of interleukin-6 and interleukin-11 mRNA. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 332–41.
- Radin EL, Burr DB, Fyhrie D, et al. Characteristics of Joint Loading as it Applies to Osteoarthritis. In: Mow VC, Ratcliffe A, Woo SLY (eds). *Biomechanics of Diarthrodial Joints*. 1st ed. Springer, New York, 1990; 437–51.
- Castañeda S, Roman-Blas JA, Largo R, et al. Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment. *Biochem Pharmacol* 2012; 83: 315–23.
- Hayami T, Pickarski M, Wesolowski GA, et al. The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1193–206.
- Bingham CO 3rd, Buckland-Wright JC, Garner P, et al. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3494–507.
- Spector TD, Conaghan PG, Buckland-Wright JC, et al. Effect of risedronate on joint structure and symptoms of knee osteoarthritis: results of the BRISK randomized, controlled trial [ISRCTN01928173]. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R625–R633.
- Laslett LL, Doré DA, Quinn SJ, et al. Zoledronic acid reduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1322–8.
- Bruyere O, Delferriere D, Roux C, et al. Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 335–9.
- Reginster JY, Badurski J, Bellamy N, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 179–86.
- Richette P, Corvol M, Bardin T. Estrogens, cartilage and osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 257–62.
- Roman-Blas JA, Castañeda S, Largo R, et al. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R241.
- Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, et al. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3194–204.
- Chang JK, Chang LH, Hung SH, et al. Parathyroid hormone 1–34 inhibits terminal differentiation of human articular chondrocytes and osteoarthritis progression in rats. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3049–60.
- Bellido M, Lugo L, Roman-Blas JA, et al. Improving subchondral bone integrity reduces progression of cartilage damage in experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19: 1228–36.
- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309–19.
- Pilichou A, Papassotiriou I, Michalakakou K, et al. High levels of synovial fluid osteoprotegerin (OPG) and increased serum ratio of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) to OPG correlate with disease severity in patients with primary knee osteoarthritis. *Clin Biochem* 2008; 41: 746–9.
- Kadri A, Ea HK, Bazille C, et al. Osteoprotegerin inhibits cartilage degradation through an effect on trabecular bone in murine experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2379–86.
- Bellido M, Lugo L, Roman-Blas JA, et al. Subchondral bone microstructural damage by increased remodelling aggravates experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R152.

Vitamin D und Frauengesundheit

B. Svejda

Kurzfassung: Vitamin D spielt während des gesamten Lebens einer Frau eine wichtige Rolle, insbesondere aber während der Schwangerschaft und Stillzeit. Ein Vitamin-D-Mangel während einer Schwangerschaft ist in vielen Regionen der Welt aus verschiedenen Gründen sehr häufig, so auch in unseren Breiten. Niedrige Vitamin-D-Spiegel der Mütter haben auch Auswirkungen auf ihre Kinder und zeigen einen Zusammenhang mit unerwünschten gesundheitlichen Ereignissen. Es gibt mangels valider Studiendaten bisher noch keine einheitlichen Dosisempfehlungen für eine Vitamin-D-Supplementation in der Schwangerschaft. Empfehlungen für ein individualisiertes Vorgehen in der täglichen Praxis werden gegeben.

Auch in allen übrigen Lebensphasen einer Frau ist es wichtig, einen Vitamin-D-Mangel zu erkennen und gegebenenfalls zu korrigieren, da viele andere Erkrankungen wie Osteoporose, Krebs, Diabetes und weitere damit assoziiert sind.

Schlüsselwörter: Vitamin D, Vitamin-D-Mangel, Frauengesundheit, Schwangerschaft, Stillzeit

Abstract: Vitamin D and Women's Health. Throughout the whole lifespan of a woman the role of vitamin D is vitally important, especially during pregnancy and lactation. Maternal vitamin D deficiency is very common in many regions of the world, so also in our latitudes. Low vitamin D levels also have implications for the offspring and are associated with adverse health outcomes. Due to the lack of valid data there are no consistent recommendations for vitamin D supplementation for pregnant women. Recommendations for an individual approach in daily practice are stated here.

It is of great importance for females of all ages to diagnose and treat vitamin D deficiency accordingly, to avoid various diseases like osteoporosis, cancer, diabetes and others related to low vitamin D levels. **J Miner Stoffwechs Muskuloskelet Erkrank 2017; 24 (1): 9–13.**

Key words: vitamin D, vitamin D deficiency, women's health, pregnancy, lactation

● Das Sonnenhormon

Vitamin D ist streng genommen kein Vitamin, da es im Prinzip die Kriterien eines Steroidhormons erfüllt und bei ausreichender Sonnen-Exposition vom Körper selbst in genügender Menge hergestellt wird. Vitamin D hat neben der Regulierung des Kalzium- und Phosphat-Spiegels im Blut viele andere Funktionen und reguliert eine Vielzahl von Genen. Vitamin-D-Rezeptoren (VDR) wurden nicht nur im Knochen, sondern in praktisch allen Zellen des menschlichen Körpers nachgewiesen. Vitamin D ist beim Menschen wesentlich eingebunden in den Knochenstoffwechsel, hat aber auch wichtige extraskelettale Wirkungen unter anderem bei immunologischen Abwehrmechanismen. Ein Vitamin-D-Mangel zeigt Assoziationen mit dem Auftreten von Malignomen, Autoimmunerkrankungen, metabolischen Störungen, kardiovaskulären Erkrankungen bis hin zu Störungen der Fertilität. Dieses „Sonnenhormon“ spielt während des gesamten Lebens einer Frau eine wichtige Rolle, insbesondere aber während der Schwangerschaft und Stillzeit (Tab. 1).

● Skelettale Wirkungen

Es ist kein Geheimnis mehr, dass ein Vitamin-D-Mangel in unseren Breiten nicht nur in den sonnenarmen Monaten

Tabelle 1: Vitamin D und Frauengesundheit: Vitamin D spielt während des gesamten Lebens einer Frau eine wichtige Rolle. Mod. nach [1].

Kindheit	Schwangerschaft	Erwachsenenalter	Alter
Schizophrenie Asthma Typ-1-Diabetes Rachitis	PCOS IVF-Erfolg Gestationsdiabetes Präeklampsie Bakterielle Vaginosen Spontane Frühgeburtlichkeit Sectionate Stillen	Hypertonie Kardiovaskuläre Erkrankung Typ-2-Diabetes Adipositas Krebs Multiple Sklerose	Kognitive Beeinträchtigung Proximale Myopathie Osteoporose Osteomalazie Stürze Frakturen
Fetus: – Geburtsgewicht – Größe des Kindes – Knochenentwicklung – Knochengesundheit			

sehr häufig vorkommt. Mehr als die Hälfte der Bevölkerung in Deutschland und in Österreich weist einen 25(OH)D-Wert < 20 ng/ml (50 nmol/l) auf. Insbesondere Frauen in der postmenopausalen Lebensphase sind davon betroffen und dies fördert als ein zusätzlicher Faktor die Entstehung einer Osteoporose und die damit verbundene erhöhte Frakturhäufigkeit. Vitamin D gehört daher zur Basistherapie bei der Behandlung der Knochenbruchkrankheit, nicht nur wegen der Verbesserung der Knochenqualität, sondern auch wegen der signifikanten Reduktion des Sturzrisikos. Im Praxisalltag hat sich die generelle Indikation für eine Vitamin-D-Supplementierung bei allen Patientinnen mit Osteoporose (zumindest 800–1000 IE Vitamin D pro Tag) schon lange etabliert. Da in der Regel gemeinsam mit Kalzium substituiert wird, dieses aber oft schlecht vertragen und daher auch nicht immer eingenommen wird, empfehle ich in solchen Fällen die Einnahme von 10.000–12.000 IE Vitamin D – aus Gründen der Compliance einmal pro Woche – sowie eine kalziumreiche Kost.

Eingelangt am 5. Februar 2016; angenommen nach Revision am 30. März 2016; Pre-Publishing Online am 11. Mai 2016

Aus der Ordination für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Dr. Bernhard Svejda, Klagenfurt

Korrespondenzadresse: Dr. Bernhard Svejda, Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, A-9020 Klagenfurt, Stauderplatz 5; E-Mail: svejda@aon.at

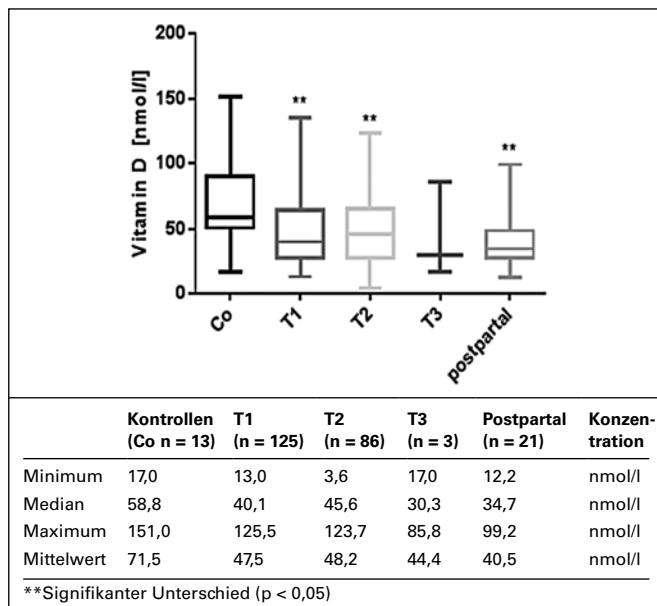


Abbildung 1: Vitamin-D-Spiegel im eigenen Schwangerenkollektiv zwischen 15,0 und 18,0 ng/ml. Mod. nach [7]. © Bernhard Svejda

Die Wichtigkeit einer Vitamin-D-Gabe zur Rachitis-Prophylaxe beim Säugling ist längst unbestritten und sollte auch im Kindesalter fortgesetzt werden. Bis zum Alter von ca. 18–20 Jahren werden 90 % der maximalen Knochenmasse aufgebaut. Eine Optimierung der Knochenmineralisierung in der Adoleszenz und im jungen Erwachsenenalter kann zur Vorbeugung einer Osteoporose im späteren Leben beitragen.

● Extraskellettale Wirkungen

Zahlreiche rezente Studien deuten darauf hin, dass das endokrine Vitamin-D-System auch bei vielen extraskellettalen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielt. In der Frauenheilkunde sind abseits der Knochengesundheit vor allem die Auswirkungen des Vitamin-D-Status auf die Reproduktionsorgane der Frau interessant. Auffallend ist, dass in nahezu allen Geweben des weiblichen Reproduktionstraktes ein reger Vitamin-D-Stoffwechsel stattfindet. Ein höherer Vitamin-D-Spiegel im Blut kann Zyklusunregelmäßigkeiten ausgleichen, führt zu einer verbesserten Fruchtbarkeit (auch beim Mann), senkt das Risiko von Komplikationen in der Schwangerschaft, von Frühgeburten und von gynäkologischen Krebserkrankungen. Die vielfältigen Auswirkungen eines Vitamin-D-Mangels der Mutter auf das Neugeborene sind erst seit Kurzem Bestandteil der medizinischen Forschung.

Vitamin D und Fertilität

Das Vorhandensein des Vitamin-D-Rezeptors (VDR) und der 1 α -Hydroxylase (CYP27B1) in den Reproduktionsorganen (Ovarien, Endometrium, Hoden, Spermien, Prostata, Plazenta) macht einen Zusammenhang von Vitamin D und Fertilität sehr wahrscheinlich und betrifft beide Geschlechter. Die Hydroxylase erlaubt lokal im Gewebe die Umwandlung von 25(OH)D in das metabolisch aktive 1,25(OH) $_2$ D $_3$, welches dann über den VDR biologische Wirkungen in Gang setzt.

Saisonale Unterschiede betreffend natürlicher Konzeption und Geburtenrate geben besonders in nördlichen Ländern ei-

nen Hinweis auf einen möglichen Einfluss des „Sonnenhormons“. In Tierstudien wurde gezeigt, dass ein Vitamin-D-Mangel bei weiblichen Ratten den Paarungserfolg und die Fruchtbarkeit reduziert. Dies fand man auch bei VDR- und 1 α -Hydroxylase-Knockout-Mäusen, bei gleichzeitig reduziertem Östrogen und Progesteron [2]. Eine Fülle neuer Studien weist darauf hin, dass das Vitamin D auch bei der menschlichen Reproduktion eine wichtige Rolle spielt. Es gibt Einiges an Evidenz dafür, dass ein Vitamin-D-Mangel unter anderem bei der Pathogenese der Insulinresistenz und des metabolischen Syndroms beim polyzystischen Ovarsyndrom (PCOS) beteiligt sein könnte. Eine rezente Studie aus Korea zeigt dagegen auf, dass hierbei die Rolle des Vitamins D derzeit noch unklar ist. Ähnliches gilt für die Rolle des Vitamins D bei der Pathogenese der Endometriose, die über eine Regulation des Immunsystems erfolgen könnte. Inkonsistente Daten betreffen auch den Erfolg bei einer *In-vitro*-Fertilisierung (IVF). Mehrere Beobachtungsstudien berichteten aber allein im vergangenen Jahr über bessere Erfolge einer IVF bei Frauen mit einem suffizienten Vitamin-D-Spiegel (≥ 30 ng/ml) [3, 4]. Studien bei Männern sind rar, aber sie zeigen positive Effekte auf die Spermienqualität (Anzahl, progressive Beweglichkeit und Morphologie) sowie höhere Testosteronwerte bei Vitamin-D-Konzentrationen zwischen 20 und 50 ng/ml [5, 6].

Noch eine Vielzahl an Studien wird wegen der komplexen Pathogenese der Infertilität notwendig sein, um über die Rolle von Vitamin D für die weibliche und männliche Fertilität einigermaßen Klarheit zu haben. Ein positiver Effekt liegt aber nahe und rechtfertigt eine entsprechende Supplementation. Unerfüllter Kinderwunsch ist ein zunehmend großes und belastendes Problem für unsere Patientinnen. Bei der Behandlung einer Fertilitätsstörung sollte daher schon heute für suffiziente Vitamin-D-Spiegel bei beiden Partnern gesorgt werden. Speziell bei Frauen im Rahmen einer IVF sollten die Vitamin-D-Spiegel (25[OH]D) bei ≥ 30 ng/ml liegen.

Vitamin D und Schwangerschaft

Ein Vitamin-D-Mangel in der Schwangerschaft ist häufig, insbesondere in den nördlichen Ländern von Amerika und Europa und im Mittleren Osten. Bei einer Untersuchung der Vitamin-D-Spiegel im eigenen Schwangerenkollektiv waren diese im Vergleich zu nichtschwangeren Frauen in allen Trimestern signifikant herabgesetzt und blieben auch postpartal niedrig (Abb. 1) [7, 8]. Die mittleren 25(OH)D-Spiegel lagen zwischen 15,0 und 18,0 ng/ml und entsprechen einer Defizienz in der gängigsten Definition des Vitamin-D-Mangels.

Unterschiedlich gestaltet sich eine Vitamin-D-Supplementierung derzeit bei der Schwangerenbetreuung, da es noch keine einheitlich festgesetzten Dosisempfehlungen gibt. Das liegt daran, dass vor allem die extraskellettalen Wirkungen von Vitamin D lange Zeit stiefmütterlich erforscht wurden und kaum valide Daten aus Interventionsstudien, dafür aber viele Inkonsistenzen und Wissenslücken vorliegen. Aus diversen Studien weiß man jedoch schon länger, dass ein mütterlicher Vitamin-D-Mangel in der Schwangerschaft ein Risikofaktor für Schwangerschaftskomplikationen (z. B. erhöhter Blutdruck bzw. Präeklampsie oder Schwangerschaftsdiabetes), vaginale Infektionen oder Frühgeburten ist [9]. Ein ausreichender Vitamin-D-

Spiegel ist von besonderer Bedeutung für Mutter und Kind, da in der Schwangerschaft das 25(OH)D von der Mutter in den kindlichen Kreislauf gelangt. Hier spielen vermutlich Vitamin-D-Effekte auf den Kalziumstoffwechsel eine besondere Rolle. Studien zufolge ist in der Schwangerschaft der Bedarf an Vitamin D bzw. seiner Metaboliten deutlich erhöht. Dies scheint zum Teil dadurch begründet zu sein, dass für das fetale Skelettwachstum beträchtliche Mengen an „mütterlichem“ Kalzium nötig sind. Für die Bereitstellung des Kalziums, beispielsweise über eine verstärkte Aufnahme aus dem Darm, ist Vitamin D sehr wichtig [5].

Ist eine Vitamin-D-Supplementation in der Schwangerschaft notwendig?

Die Frage aber, ob eine zusätzliche Vitamin-D-Gabe während einer Schwangerschaft wirklich notwendig ist, muss zumindest für die Frauen mit einem vermuteten oder bestätigten Mangel auch heute schon, trotz eingeschränkter Evidenzlage, mit einem klaren Ja beantwortet werden. Eine Supplementierung von potenziell unterversorgten Schwangeren ist jedenfalls derzeit der sinnvollere Ansatz als eine zurückhaltende, abwartende Vorgehensweise. Zudem ist die Supplementierung eine einfache, sichere und auch billige therapeutische Maßnahme. Ängste vor einer Vitamin-D-Überdosierung und -Intoxikation, mit schwerwiegenden Auswirkungen für Mutter und Kind, sind unbegründet und konnten definitiv ausgeräumt werden [10].

Uneinheitliche Empfehlungen für höhere Dosierungen

Die häufig von schwangeren Frauen eingenommenen Multivitaminpräparate enthalten zwar manchmal Vitamin D, dies aber in so geringen Mengen (meist nur 5–12,5 µg = 200–500 IE, in Österreich), dass dadurch der Vitamin-D-Status in der Schwangerschaft, d. h. der 25(OH)D-Wert bei Mutter und Kind, kaum beeinflusst werden kann [11]. Als Faustregel gelten optimale 25(OH)D-Spiegel zwischen 30 und 40 ng/ml bzw. 75 und 100 nmol/l. Die offiziellen Empfehlungen für die Vitamin-D-Einnahme bei Schwangeren schwanken zwischen Minimalmengen von 200–400 IE pro Tag bis hin zu etwa 2000 IE tgl. (Tab. 2). Es zeigt sich aber bereits jetzt, dass die positiven Studienergebnisse über Vitamin D in diversen Ländern zur Erhöhung der empfohlenen Vitamin-D-Einnahmen in der Schwangerschaft geführt haben (z. B. in Kanada). Das Institute of Medicine (IOM) in den USA hat eine tägliche Einnahme von zumindest 600 IE Vitamin D (vormals waren es nur 200 IE) und einen 25(OH)D-Spiegel von zumindest 20 ng/ml (50 nmol/l) für schwangere Frauen empfohlen, mit dem Hinweis, dass bis zu 4000 IE tgl. in der Schwangerschaft als sicher zu werten sind [12]. Die Österreichische Gesellschaft für Ernährung hat die D-A-CH-Referenzwerte übernommen und die empfohlene Aufnahmemenge für Vitamin D im Januar 2012 erhöht (20 µg = 800 IE tgl. für Schwangere und Stillende) [13]. Die aktuelle „Endocrine Society Practice Guideline“ empfiehlt eine Vitamin-D-Supplementierung von tgl. 1500–2000 IE in der Schwangerschaft und während der Stillzeit [14]. Eine rezente Studie an 350 Schwangeren konnte zeigen, dass die Einnahme von 4000 IE tgl. während der

Tabelle 2: Empfehlungen für den täglichen Vitaminbedarf. Mod. nach [1].

		Alter (Jahre)	
		14	18 – 30 – 50
Empfehlungen des Institute of Medicine	RDA (IE/d) UL (IE/d)	600 4000	
Empfehlungen des Endocrine Practice Guideline Committee für Patienten mit Vitamin-D-Mangel-Risiko	Empf. Tagesdosis (IE/d) UL (IE/d)	600–1000 10.000	1500–2000

RDA: „recommended dietary allowance“; UL: „upper limit“

Gravidität nicht nur nebenwirkungsfrei ist, sondern auch die Rate an manchen Schwangerschaftskomplikationen reduzieren kann [15, 16].

Vitamin D und Stillen

Eine große Rolle spielt die Hormonsubstanz natürlich auch in der Stillzeit. Der Vitamin-D-Gehalt der Muttermilch hängt maßgeblich vom Vitamin-D-Status der Mutter ab, wobei der Gehalt an Vitamin-D-wirksamen Komponenten ohnedies bemerkenswert gering ist. Muttermilch enthält 12–60 IE Vitamin D pro Liter. Im Säuglingsalter reicht die Vitamin-D-Versorgung durch die Muttermilch zur Bedarfsdeckung nicht aus. Um die altersgerechte Mineralisation des im ersten Lebensjahr stark wachsenden Skelettsystems zu ermöglichen, ist daher die Deckung des Vitamin-D-Bedarfs durch die tägliche zusätzliche Gabe von Vitamin-D-Präparaten (400–500 IE/Tag) erforderlich [13]. Welche enorme Bedeutung das auch auf die gesamte Entwicklung des Neugeborenen hat, kann heute noch gar nicht abgeschätzt werden und wird intensiv untersucht. Zusammenhänge mit dem Auftreten von Asthma, Typ-1-Diabetes und Allergien sind in Diskussion.

● Knochen und Schwangerschaft

Neben der postmenopausalen Osteoporose gibt es eine Sonderform der Osteoporose, die postpartal und während der letzten Schwangerschaftsmonate auftritt. Zwar habe ich in meiner klinischen Praxis noch keine Patientin mit diesem Krankheitsbild behandelt, aber aus der Literatur ist bekannt, dass diese so genannte schwangerschaftsassozierte Osteoporose sehr schwerwiegend sein kann und durch Frakturen rasch zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität führt. Für diese Erkrankung gibt es weder Präventionsempfehlungen noch existieren standardisierte Therapieregimes. Einzig eine therapeutische Gabe von Vitamin D (mind. 4000 IE täglich) und Kalzium erscheint sinnvoll, im Einzelfall auch weitere Maßnahmen. Diese sollten im Einklang mit dem Deutschen Referenzzentrum für schwangerschaftsassozierte Osteoporose an der Universität Marburg (Prof. P. Hadji) getroffen werden.

Die langfristige Knochengesundheit des Kindes scheint hingegen unabhängiger vom mütterlichen Vitamin-D-Serumspiegel zu sein als bislang angenommen [17], was sich jedoch lediglich auf Untersuchungen der Knochendichte im 9. Lebensjahr bezieht. Hingegen fand kürzlich eine britische Studie, dass Kinder von Müttern, die in der 34. SSW hohe Vitamin-D-Spiegel hatten, im 4. Lebensjahr eine vergleichsweise größere Griffstärke und Muskelmasse aufwiesen [18].

● Zukunftsaspekte

Seit einigen Jahren kommt ein Tsunami von Vitamin-D-Studien auf uns zu, allerdings sind darunter nur wenige methodisch adäquat durchgeführte, randomisierte kontrollierte Studien. Vor allem fehlen Interventionsstudien. Leider verwirren uns viele dieser neueren Studien mit zum Teil höchst unterschiedlichen Aussagen. Aber es gibt schon Studien, die eine Evidenz für den Nutzen einer Vitamin-D-Supplementierung während der Schwangerschaft postulieren und die sich gar nicht auf den Knochen beziehen, sondern z. B. auf die neurokognitive Entwicklung des Neugeborenen [19] oder das spätere Auftreten kindlicher Allergien [20].

Eine für die Schwangerengesundheit sehr wichtige Publikation ist 2013 im *British Medical Journal* erschienen. In einer Metaanalyse von Beobachtungsstudien hat Fariba Aghajafari Folgendes zusammengefasst: Vitamin-D-Insuffizienz ist vergesellschaftet mit einem gesteigerten Risiko für Gestationsdiabetes, Präeklampsie und untergewichtige Kinder („small for gestational age“ [SGA]). Schwangere mit niedrigem 25(OH)D-Spiegel hatten ein gesteigertes Risiko für eine bakterielle Vaginose und Kinder mit einem niedrigeren Geburtsgewicht, aber nicht für eine Geburt durch Kaiserschnitt. Eine Vitamin-D-Supplementation habe das Potenzial, eine einfache Maßnahme mit signifikanten Vorteilen zu sein. Üblicher Nachsatz: Es werden noch größere gute Studien (RCTs) benötigt, um abschließende Aussagen machen zu können [21].

Ähnlich verhält es sich mit anderen die Frauengesundheit betreffenden Erkrankungen wie dem prämenstruellen Syndrom, dem polyzystischen Ovarsyndrom, Endometriose, Brustkrebs, Fibromyalgie, Multipler Sklerose, Diabetes, rheumatoider Arthritis, M. Crohn, bakterieller Vaginose, aber auch bei Fertilitätsstörungen inklusive künstlicher Befruchtung.

● Vitamin D und Krebs

Ein Vitamin-D-Mangel ist bei Krebspatienten häufig und dann oft assoziiert mit einem schlechteren Krankheitsverlauf und ungünstigerer Prognose [22]. In Studien bei Frauen mit Brustkrebs und einem 25(OH)D-Spiegel > 30 ng/ml haben diese eine signifikant reduzierte Mortalität gegenüber Frauen mit niedrigeren Werten [23]. Die Datenlage beim Ovarialkarzinom ist naturgemäß deutlich schlechter, aber auch hier führen Vitamin-D-Spiegel im Normbereich nachweislich zu einem längeren Überleben [24]. Präklinische Studien bekräftigen verschiedene antikanzerogene Effekte von Vitamin D auch beim Brustkrebs. Es ist aber noch nicht ausreichend nachgewiesen, ob Vitamin D kausal in die Risikoreduktion des Krebsgeschehens eingebunden ist. Ein guter Vitamin-D-Status kann jedenfalls als Marker für ein insgesamt vorteilhaftes Risikoprofil angesehen werden. Auch wenn harte valide Daten noch fehlen, ist es vernünftig, bei allen Krebspatientinnen für 25(OH)D-Spiegel zwischen 30 und 60 ng/ml zu sorgen.

● Offene Fragen

Für die Frauengesundheit ist es gar nicht so relevant, ob eine generelle Vitamin-D-Supplementation Sinn macht. Es geht

vielmehr um die Korrektur eines möglichen Vitamin-D-Mangels. Im Hinblick auf die weltweit hohe Prävalenz niedriger Vitamin-D-Spiegel, insbesondere auch bei Schwangeren, ist es notwendig, einen „optimalen“ Vitamin-D-Status festzulegen. Dieser Status wird für die individuelle Frau und die verschiedenen Regionen möglicherweise unterschiedlich sein und sicher erst in einiger Zeit klarer definiert werden [25]. Es bleiben noch offene Fragen, wie standardisierte Normwerte und Bestimmungsmethoden, optimales therapeutisches und diagnostisches Vorgehen und nicht zuletzt die Frage nach der Kausalität bei den unterschiedlichen Vitamin-D-Mangel-assoziierten Erkrankungen. Vieles ist noch im Fluss, doch der „Hype“ um das Vitamin D ist gewiss nicht unbegründet.

Zusammenfassend kann man aus gynäkologischer Sicht heute schon sagen, dass eine individuell angepasste Vitamin-D-Gabe für die Frauengesundheit, nach jetzigem Wissen, nicht nur während der Schwangerschaft vorteilhaft und sicher ist, sondern auch einfach durchführbar, kostengünstig und wirksam.

● Relevanz für die Praxis

- Vitamin D spielt speziell für die Frauengesundheit eine wichtige Rolle (Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Stillzeit, Knochengesundheit und andere Erkrankungen).
- Vitamin-D-Mangel ist besonders in der Schwangerschaft in unseren Breiten häufig.
- Vitamin-D-Supplementierung ist in vielen Fällen eine notwendige therapeutische Maßnahme.

● Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Amrein K (Hrsg). Vitamin-D-Mangel – Aktuelle Diagnostik und Prophylaxe in Fallbeispielen. 1. Aufl. UNI-MED Science, Bremen, 2015.
2. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 765–78.
3. Paffoni A, Ferrari S, Viganò P, et al. Vitamin D Deficiency and Infertility: Insights From in vitro Fertilization Cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E2372–6.
4. Lerchbaum E, Rabe T. Vitamin D and female fertility. *Curr Opin Gynecol* 2014; 26: 145–50.
5. Pilz S, Tomaschitz A, Kienreich K, et al. Vitamin D: Was der Gynäkologe wissen sollte. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2011; 8: 384–9.
6. Jensen MB. Vitamin D and male reproduction. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 175–86.
7. Svejda B, Fahrleitner-Pammer A. Vitamin D and key regulators of bone turnover during pregnancy. *ASBMR* 2015; Poster SU0134.
8. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 720–55.
9. Lewis S, Lucas RM, Halliday J, et al. Vitamin D deficiency and pregnancy: from preconception to birth. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 1092–102.
10. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 717–26.
11. Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, et al. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients* 2012; 4: 208–30.
12. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53–8.
13. Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE). Vitamin D-Versorgung im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V., Juli 2011.
14. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–30.
15. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2341–57.
16. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal ef-

fects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int* 2013; 92: 128–39.

17. Lawlor DA, Wills AK, Fraser A, et al. Association of maternal vitamin D status during pregnancy with bone-mineral content in offspring: a prospective cohort study. *Lancet* 2013; 381: 2176–83.

18. Harvey NC, Moon RJ, Sayer AA, et al.; Southampton Women's Survey Study Group. Maternal antenatal vitamin D Status and offspring muscle development: findings

from the Southampton Women's Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 330–7.

19. Annweiler C, Beauchet O. Maternal vitamin D status in pregnancy and offspring brain development: the forgotten (but essential) needs of vitamin D era. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1419–20.

20. Maslova E, Hansen S, Jensen CB, et al. Vitamin D intake in mid-pregnancy and child allergic disease – a prospective study in 44,825 Danish mother-child pairs. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 199.

21. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 346: f1169.

22. Bayer W. Vitamin D und Krebs. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 2011; 11: 106–11.

23. Maalmi H, Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels

and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer* 2014; 50: 1510–21.

24. Webb PM, de Fazio A, Protani MM, et al.; Australian Ovarian Cancer Study Group. Circulating 25-hydroxyvitamin D and survival in women with ovarian cancer. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 109–14.

25. Lucas R, Xiang F, Ponsonby AL. Vitamin D sufficiency in pregnancy. *BMJ* 2013; 346: f1675.

Fachkurzinformation zu untenstehendem Inserat

Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze enthält 60 mg Denosumab in 1 ml Lösung (60 mg/ml). Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugetierzelllinie (CHO) hergestellt wird. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jeder ml der Lösung enthält 47 mg Sorbitol (E420). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Essigsäure 99%*, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)*, 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:** Dezember 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. Boyd S et al. *Bone* 2011; 48 (Suppl 2):182, #PP264-T. 2. Prolia®, veröffentlichte Fachinformation. * Signifikante Frakturdektion an allen gemessenen Stellen.

STARKER FRAKTURSCHUTZ IM GESAMTEN SKELETT.*

Damit aus einem leichten Sturz kein schwerer Fall wird

Gelbe Box (RE1)

Eine subkutane Injektion alle 6 Monate*

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel (ÖGKM)

Präsidentin: Prim. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Preisinger
Schatzmeisterin: Ao. Univ.-Prof. Dr. Katharina Kersch-Schindl
Schriftführer: 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!

- Osteologie 2017; 23.–25. März 2017 in Erlangen/D. Zwei österreichische Projekte wurden in die „Highlight-Sitzung“ des Kongresses gewählt:
 - Dr. Nadja Fratzl-Zelman – LBI für Osteologie/Wien: „Mineralisierung der Knochenmatrix in neuen Formen von Osteogenesis Imperfekta“
 - Priv.-Doz. Dr. Roland Kocjan – Arbeitsgruppe VINFORCE am KH Barmherzige Schwestern Wien: „MicroRNAs Are Correlated to Bone Microstructure and Histomorphometry in Patients with Idiopathic and Postmenopausal Osteoporosis“
- WCO-IOF ESCEO: World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; 23.–26. März 2017; Florenz/I
- 25. Osteoporose-Forum der ÖGKM 2017; 20.–22. April 2017; St. Wolfgang/OÖ
- ASBMR 2017 Annual Meeting; 8.–11. September 2017; Colorado Convention Center, Denver, Colorado, USA; Abstract-Deadline: Anfang April
- Arznei & Vernunft – Osteoporose-Leitlinie 2017. Die neue Leitlinie wird voraussichtlich heuer im Frühjahr nach der letzten Sitzung der Kommission Mitte März erscheinen.

*Herzliche Grüße,
Ihr Christian Muschitz*

<http://www.oegkm.at>

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 15

Bezeichnung des Arzneimittels: 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 Nierenfunktionsstörungen und Niereninsuffizienz; Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen 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 8008550 (24h-Hotline) oder schreiben Sie ein Email an drug-safety@meda.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!

Ich darf Ihnen mitteilen, dass das Magnesiumforum Bad Radkersburg gemeinsam mit den Kurbetrieben der Parktherme Bad Radkersburg in diesen Wochen eine Studie fertig gestellt hat, in der der Kurerfolg bei dreiwöchiger Kur von Kurpatienten in Form von Messung von oxidativem Stress im Blut am Anfang und Ende der Kur sowie durch die Kurpatienten selbst (Fragebogen) beurteilt wurde. Gleichzeitig erhielten alle Kurgäste eine Magnesiumtherapie in Form von magnesiumhaltigem Mineralwasser (Stadtquelle), wobei tgl. zwischen 100 mg und 200 mg Magnesium in ionisierter Form getrunken wurden. Die Ergebnisse werden in einer der nächsten Ausgaben veröffentlicht.

Mit kollegialen Grüßen aus der Südoststeiermark!

Prim. Dr. B. Zirm

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

1 X TÄGLICH BEI OSTEOPENIE – OSTEOPOROSE



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

800 I.E.
VIT. D₃
500 MG
KALZIUM



ÖGKM OSTEO-GUIDE

Die App ist nur für
medizinisches
Personal verfügbar
und passwortgeschützt.

Passwort: „Osteoporose“



**GRÜNE
BOX**

News-Screen Orthopädie

L. Holzer

● Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on Recovery After Pertrochanteric Hip Fracture: Results of a Randomized, Active-Controlled, Double-Blind Clinical Trial at 26 Weeks

Aspenberg P, et al. *J Bone Joint Surg Am* 2016; 98: 1868–78.

Abstract

Background: Osteoporosis drugs might affect fracture-healing. We therefore studied the effects of teriparatide in comparison with risedronate on recovery after pertrochanteric hip fractures. **Methods:** The study was a randomized, multicenter, active-controlled, 78-week trial comparing teriparatide (20 µg/day) with risedronate (35 mg/week) initiated within 2 weeks after fixation of a low-trauma pertrochanteric hip fracture (AO/OTA 31-A1 or 31-A2). The main inclusion criteria were a bone mineral density T-score of ≤ -2.0 and 25-OH-vitamin D of ≥ 9.2 ng/mL. During the first 26 weeks, patients received study medication with oral or injectable placebo plus calcium and vitamin D in a double-blinded fashion. Secondary (Timed Up-and-Go [TUG] test, hip pain, Short Form [SF]-36 health status, and safety) and exploratory (radiographic outcomes and ability to walk) 26-week end points are reported. **Results:** Of the 224 patients who were randomized, 171 (86 teriparatide, 85 risedronate) were included in the analysis. The mean age was 77 ± 8 years, 77% were female, and 26% had a prior history of low-trauma fracture. The teriparatide group completed the TUG test in a shorter time at 6, 12, 18, and 26 weeks (differences of -5.7 , -4.4 , -3.1 , and -3.1 seconds, respectively; $p = 0.021$ for the overall difference). They also reported less pain on a visual analog scale immediately after the TUG test at 12 and 18 weeks (adjusted absolute differences of 10.6 and 11.9 mm, respectively; $p < 0.05$). There were no significant between-group differences in the SF-36 score, Charnley hip pain score, ability to walk, or use of walking aids during follow-up. Radiographic healing at 6, 12, and 26 weeks, mechanical failure of the implant (teriparatide, 7; risedronate, 8), loss of reduction (teriparatide, 2; risedronate, 4), and nonunion (0 cases) were not significantly different. Mild hypercalcemia and hyperuricemia were more frequent with teriparatide. **Conclusions:** Teriparatide was associated with less pain and a shorter time to complete the TUG test between 6 and 26 weeks compared with risedronate. Other fracture-recovery outcomes were similar. The results should be interpreted with caution as these were secondary end points.

Kommentar

Diese randomisierte, doppelt verblindete, placebokontrollierte, multizentrische Studie untersuchte den Effekt von Teriparatid versus Risedronat nach pertrochantären Oberschenkel-frakturen, die mittels Osteosynthese versorgt wurden, hinsichtlich des postoperativen funktionellen Verlaufs. Teriparatid zeigte verglichen zu Risedronat geringere Schmerzen und eine kürzere Zeit beim „Timed Up-and-Go Test“. Dies waren jedoch sekundäre Studienendpunkte.

● Relevanz für die Praxis

Die Anzahl der potenziellen Anwendungsgebiete von Teriparatid im orthopädischen Bereich nimmt stetig zu. Einige dieser Daten, wie auch diese der vorliegenden Studie, sind vielversprechend. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um die Rolle von Teriparatid für Orthopädie und Unfallchirurgie zu definieren.

● Total Knee Arthroplasty After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Not Just a Routine Primary Arthroplasty

Watters TS, et al. *J Bone Joint Surg Am* 2017; 99: 185–9.

Abstract

Background: Despite the success of restoring joint stability and improving early functional outcomes after anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction, the long-term risk of developing symptomatic osteoarthritis requiring total knee arthroplasty is higher than that in the uninjured population. The purpose of this study was to compare operative characteristics and early outcomes of patients undergoing total knee arthroplasty after ACL reconstruction with those of a matched cohort of control subjects with primary osteoarthritis and no history of ligament reconstruction. **Methods:** All patients who had undergone total knee arthroplasty from 2005 to 2013 at our institution with a history of ACL reconstruction and a minimum 2-year follow-up were identified from a prospective research database. These patients were matched by demographic and surgeon variables to patients who had not undergone prior ACL reconstruction. Outcomes included Knee Society Scores (KSS), range of motion, operative variables, complications, and reoperations. **Results:** A cohort of 122 patients was identified as the ACL study group and was compared with the matched control cohort. The mean age at the time of the surgical procedure was 58 years, and 55% of the patients were male. The mean follow-up was 3.3 years in the ACL group and 3.0 years in the control group. There was no significant difference in the latest KSS outcomes between groups postoperatively ($p > 0.05$). Although preoperative flexion was significantly lower ($p = 0.01$) in the ACL group (119°) than in the control group (123°), there was no difference between groups postoperatively. Fifty percent (61 of 122) of patients in the ACL group required implant removal at the time of total knee arthroplasty. The operative time was significantly longer ($p < 0.001$) in the ACL group (88 minutes) compared with the control group (73 minutes). There were a total of 11 reoperations in the ACL group, including 4 for periprosthetic infection, whereas there were only 2 reoperations in the control group. The risk of reoperation in the ACL group was more than 5 times higher than in the control group (relative risk, 5.5 [95% confidence interval, 1.2 to 24.3]; $p = 0.01$). **Conclusions:** The results of this retrospective matched cohort study suggest that prior ACL reconstruction results in longer operative time and increased risk of early reoperation after total knee arthroplasty.

Kommentar

Diese retrospektive gematchte Kohortenstudie untersuchte den Einfluss eines Zustandes nach vorderer Kreuzbandplastik auf die postoperativen Ergebnisse nach Implantation einer Kniegelenktotalendoprothese. Beide Gruppen zeigten funktionell vergleichbare Resultate. Bei der Gruppe mit Zustand nach vorderer Kreuzbandplastik war die durchschnittliche OP-Dauer signifikant erhöht. Darüber hinaus war das Revisionsrisiko um ein 5-Faches erhöht.

● Relevanz für die Praxis

Die Implantation einer Kniegelenktotalendoprothese nach zuvor erfolgter vorderer Kreuzbandplastik ist technisch aufwendiger. Dies spiegelt sich in der längeren OP-Dauer wider. Zu betonen ist außerdem das deutlich erhöhte Revisionsrisiko. Bei der präoperativen Aufklärung der Patienten muss darauf hingewiesen werden.

● Otto Aufranc Award: A Multicenter, Randomized Study of Outpatient versus Inpatient Total Hip Arthroplasty

Goyal N, et al. *Clin Orthop Relat Res* 2017; 475: 364–72.

Abstract

Background: Length of stay after total hip arthroplasty (THA) has decreased over the last two decades. However, published studies that have examined same-day and early discharge pro-

ocols after THA have been done in highly selected patient groups operated on by senior surgeons in a nonrandomized fashion without control subjects. **Questions/Purposes:** The purpose of this study was to evaluate and compare patients undergoing THA who are discharged on the same day as the surgery (“outpatient”, less than 12-hour stay) with those who are discharged after an overnight hospital stay (“inpatient”) with regard to the following outcomes: (1) postoperative pain; (2) perioperative complications and healthcare provider visits (readmission, emergency department or physician office); and (3) relative work effort for the surgeon’s office staff. **Methods:** A prospective, randomized study was conducted at two high-volume adult reconstruction centers between July 2014 and September 2015. Patients who were younger than 75 years of age at surgery, who could ambulate without a walker, who were not on chronic opioids, and whose body mass index was less than 40 kg/m² were invited to participate. All patients had a primary THA performed by the direct anterior approach with spinal anesthesia at a hospital facility. Study data were evaluated using an intention-to-treat analysis. A total of 220 patients participated, of whom 112 were randomized to the outpatient group and 108 were randomized to the inpatient group. Of the 112 patients randomized to outpatient surgery, 85 (76%) were discharged as planned. Of the remaining 27 patients, 26 were discharged after one night in the hospital and one was discharged after two nights. Of the 108 patients randomized to inpatient surgery with an overnight hospital stay, 81 (75%) were discharged as planned. Of the remaining 27 patients, 18 met the discharge criteria on the day of their surgery and elected to leave the same day, whereas nine patients stayed two or more nights. **Results:** On the day of surgery, there was no difference in visual analog scale (VAS) pain among patients who were randomized to discharge on the same day and those who were randomized to remain in the hospital overnight



Roche

RoActemra® – Die Monotherapie mit Singlestatus

#IchBinSingle. Ich brauche keinen Partner.

Bei schwerer progressiver RA kann RoACTEMRA® bei bekannter MTX-Unverträglichkeit von Anfang an als Monotherapie eingesetzt werden.¹



RoACTEMRA®
tocilizumab

(outpatient 2.8 ± 2.5 , inpatient 3.3 ± 2.3 , mean difference -0.5 , 95% confidence interval [CI], -1.1 to 0.1 , $p = 0.12$). On the first day after surgery, outpatients had higher VAS pain (at home) than inpatients (3.7 ± 2.3 versus 2.8 ± 2.1 , mean difference 0.9 , 95% CI, 0.3 – 1.5 , $p = 0.005$). With the numbers available, there was no difference in the number of reoperations, hospital readmissions without reoperation, emergency department visits without hospital readmission, or acute office visits. At 4-week followup, there was no difference in the number of phone calls and emails with the surgeon's office (outpatient: 2.4 ± 1.9 , inpatient: 2.4 ± 2.2 , mean difference 0 , 95% CI, -0.5 to 0.6 , $p = 0.94$). **Conclusions:** Outpatient THA can be implemented in a defined patient population without requiring additional work for the surgeon's office. Because 24% (27 of 112) of patients planning to have outpatient surgery were not able to be discharged the same day, facilities to accommodate an overnight stay should be available.

te und dass 24 Stunden postoperativ tagesklinische Patienten über ein signifikant höheres Schmerzempfinden berichteten. Insgesamt zeigte sich jedoch die Rate der Komplikationen bzw. Wiederaufnahmen in beiden Gruppen ausgeglichen.

• Relevanz für die Praxis

Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass mit einer konkreten Strategie bei einem entsprechend geeigneten Patientenkollektiv die Umsetzung einer tagesklinischen Versorgung mit Hüfttotalendoprothesen bei einem Großteil der Patienten möglich ist. Durch die verstärkte Implementierung der Fast-Track-Chirurgie wird der politische Druck im Bereich der Endoprothetik sicherlich auch im deutschsprachigen Raum wachsen.

Kommentar

Diese prospektive, randomisierte Studie, die an zwei Zentren durchgeführt wurde, untersuchte die kurzfristigen Auswirkungen eines tagesklinischen Settings versus eines stationären Aufenthaltes bei Patienten zur Implantation einer Hüfttotalendoprothese. Die Ergebnisse zeigen, dass ein Viertel der Patienten nicht, wie geplant, tagesklinisch geführt werden konn-

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. DDr. Lukas Holzer
Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie
Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 5
E-Mail: lukas.holzer@medunigraz.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 17

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 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 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 $12 \text{ H}_2\text{O}$, 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, ATCCode: L04AC07

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** Juli 2016

News-Screen Osteologie

P. Mikosch

● Clinical Implications of Sarcopenia on Decreased Bone Density in Men with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Hwang JA, et al. *Chest* 2016 [Epub ahead of print].

Abstract

Background: Sarcopenia and osteoporosis are systemic features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The present study investigated the association between sarcopenia and osteopenia/osteoporosis, and the factors associated with low bone mineral density (BMD) in men with COPD. **Methods:** Data of 777 men with COPD who underwent both pulmonary function test and dual energy X-ray absorptiometry were extracted from the Korean National Health and Nutritional Examination Survey database between 2008 and 2011. Sarcopenia was assessed with the appendicular skeletal mass index (ASMI) and osteopenia/osteoporosis with the T-score. **Results:** As the severity of airflow limitation increased, sarcopenia prevalence increased ($P_{\text{trend}} < 0.001$). Additionally, as the degree of sarcopenia became severe, osteopenia/osteoporosis prevalence increased ($P_{\text{trend}} < 0.001$), and a significant positive correlation was noted between appendicular skeletal muscle mass and BMD (ASMI-T-score: $r = 0.408$, $P < 0.001$). Sarcopenia was independently associated with an increased risk of low BMD in men with COPD (OR = 2.31; 95% CI, 1.53–3.46; $P < 0.001$). Old age and low fat mass were significantly associated with low BMD in both sarcopenic and non-sarcopenic participants. High serum hemoglobin and insulin levels were associated with a reduced risk of low BMD only in the sarcopenic participants, while exercise and dietary intake were associated with a reduced risk only in the non-sarcopenic participants. **Conclusions:** Sarcopenia is closely correlated with osteopenia/osteoporosis in men with COPD. Moreover, different factors are associated with low BMD according to the presence/absence of sarcopenia in that population.

Kommentar

Die Studie zeigt in eindrucksvoller Weise die Zusammenhänge von COPD mit Osteoporose sowie auch Sarkopenie auf, wobei der Ausprägungsgrad der COPD ebenfalls mit der Häufigkeit von Osteoporose bzw. Sarkopenie korreliert. Diese Ergebnisse stellen damit auch dar, dass COPD nicht nur eine pulmonologische Erkrankung, sondern auch eine systemische Erkrankung mit Auswirkungen auf verschiedene andere Organsysteme – wie hier dargestellt Muskulatur und Knochen – ist.

● Relevanz für die Praxis

Bei Patienten mit COPD ist eine über das rein pulmonologische Management hinausgehende Betreuung zu empfehlen. Auf den Ergebnissen der vorliegenden Studie sind Untersuchungen zur Abklärung von möglicher Osteoporose und Sarkopenie zusätzlich zu den pulmonologischen Untersuchungen anzubieten und darauf basierend ergänzende therapeutische Maßnahmen, die Osteoporose bzw. Sarkopenie entgegenwirken, zu setzen.

● Evaluation of Sarcopenia in Patients with Distal Radius Fractures

Roh YH, et al. *Arch Osteoporos* 2017; 12: 5.

Abstract

Sarcopenia is more prevalent in patients with distal radius fracture (DRF) than in age- and sex-matched controls. Lower appendicular mass index in men and weaker grip strength in both men and women increase the likelihood of DRF. **Introduction:** Sarcopenia is a core component of physical frailty that predisposes older people to falls and negatively impacts the activities of daily living. The objectives of this study were to compare the prevalence of sarcopenia in patients with DRF with that in age- and sex-matched controls without DRF; and evaluate the association between sarcopenia and the occurrence of DRF. **Methods:** We prospectively recruited 132 patients over 50 years of age who sustained DRF due to fall and 132 age- and sex-matched controls without DRF. A definition of sarcopenia was based on the consensus of the Asian Working Group for Sarcopenia. Sarcopenic components including appendicular lean body mass, grip strength, and gait speed were compared between the two groups. Other factors assessed for the occurrence of DRF were age, gender, body mass index (BMI), lumbar, and hip bone mineral density (BMD) values. A conditional logistic regression analysis was conducted to evaluate the associations between sarcopenia and the occurrence of DRF. **Results:** A total of 39 (30%) of 132 DRF patients were sarcopenic, whereas 23 (17%) of the 132 controls were within the sarcopenic criteria ($p = 0.048$). The patient group had significantly lower lean body mass and weaker grip strength than those of the control group. However, there was no significant difference in gait speed between the two groups. According to regression analysis, lower appendicular mass index in men was associated with an increased incidence of DRF (odds ratio [OR] = 0.84, 95% confidence interval [CI] = 0.72, 0.95) while weaker grip strength and lower total hip BMD values were associated with the occurrence of DRF in both men (OR = 0.77, 95% CI = 0.63, 0.92; and OR = 0.79, 95% CI = 0.64, 0.94, respectively) and women (OR = 0.78, 95% CI = 0.64, 0.93, and OR = 0.73, 95% CI = 0.52, 0.92, respectively). **Conclusions:** Sarcopenia is more prevalent in patients with DRF than in age- and sex-matched controls. Lower appendicular mass in men, weaker grip strength, and lower hip BMD in both men and women increase the likelihood of DRF.

Kommentar

Patienten mit einer distalen Radiusfraktur haben ein erhöhtes Risiko für Sarkopenie.

● Relevanz für die Praxis

Wegen des erhöhten Risikos einer Sarkopenie bei Patienten mit einer distalen Radiusfraktur sollten diese nicht nur osteologisch, sondern auch im Hinblick auf eine mögliche Sarkopenie untersucht und behandelt werden.

● Effects of Short-Term Nordic Walking Training on Sarcopenia-Related Parameters in Women with Low Bone Mass: A Preliminary Study

Ossowski ZM, et al. *Clin Interv Aging* 2016; 11: 1763–771.

Abstract

Background: Several studies have demonstrated the positive effects of physical activity on skeletal muscle mass and muscle strength in women with osteoporosis. However, the impact of Nordic walking training on sarcopenia-related parameters in women with low bone mass remains unknown. Therefore, the purpose of this study was to evaluate the impact of 12 weeks of Nordic walking training on skeletal muscle index, muscle strength, functional mobility, and functional performance in women with low bone mass. **Materials and Methods:** The participants were 45 women, aged 63–79 years, with osteopenia or osteoporosis. The subjects were randomly assigned either to an experimental group (12 weeks of Nordic walking training, three times a week) or to a control group. Skeletal muscle mass and other body composition factors were measured with octapolar bioimpedance InBody 720 analyser. Knee extensor and flexor isometric muscle strength were measured using Biodex System 4 Pro™ dynamometers. This study also used a SAEHAN Digital Hand Dynamometer to measure handgrip muscle strength. The timed up-and-go test was used to measure functional mobility, and the 6-minute walk test was used to measure functional performance. **Results:** Short-term Nordic walking training induced a significant increase in skeletal muscle mass ($P = 0.007$), skeletal muscle index ($P = 0.007$), strength index of the knee extensor ($P = 0.016$), flexor ($P < 0.001$), functional mobility ($P < 0.001$), and functional performance ($P < 0.001$) and a significant decrease in body mass ($P = 0.006$), body mass index ($P < 0.001$), and percent body fat ($P < 0.001$) in participants. Regarding

handgrip muscle strength, no improvement was registered ($P = 0.315$). No significant changes in any of the analyzed parameters were observed in the control group. **Conclusion:** Overall, short-term Nordic walking training induces positive changes in knee muscle strength and functional performance in women with low bone mass. This finding could be applied in clinical practice for intervention programs in women with osteopenia and osteoporosis.

Kommentar

Die alte und wohl bekannte Empfehlung, dass sich körperliche Aktivität positiv auswirkt, konnte in der Studie auch für Nordic Walking und damit im Zusammenhang stehende positive Veränderungen auf die Muskelmasse, Muskelkraft, Körpermasse, Body-Mass-Index und Körperfett bestätigt werden. Beeindruckend dabei ist jedoch der relativ kurze Zeitraum von 12 Wochen mit einer Trainingsintensität von lediglich drei Einheiten pro Woche – eine Trainingsintensität, die auch von älteren Patienten mit Osteoporose bewältigt werden kann.

● Relevanz für die Praxis

Nordic Walking für wenige Wochen mit drei Einheiten/Woche hat positive Auswirkungen auf die Muskulatur und mindert dadurch Sarkopenie. Da Sarkopenie und Osteoporose Hand in Hand gehen, kann davon ausgegangen werden, dass sich damit auch indirekt positive Auswirkungen auf den Knochen ergeben.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Peter Mikosch
Privatklinik Döbling
A-1190 Wien, Heiligenstädter Straße 48
E-Mail: peter.mikosch@yahoo.com

● Predictors of Work Disability after Start of Anti-TNF Therapy in a National Cohort of Swedish Patients with Rheumatoid Arthritis: Does Early Anti-TNF Therapy Bring Patients Back to Work?

Olofsson T, et al. *Ann Rheum Dis* 2017 [Epub ahead of print].

Abstract

Objectives: To examine predictors of work ability gain and loss after anti-tumour necrosis factor (TNF) start, respectively, in working-age patients with rheumatoid arthritis (RA) with a special focus on disease duration. **Methods:** Patients with RA, aged 19–62 years, starting their first TNF inhibitor 2006–2009 with full work ability (0 sick leave/disability pension days during 3 months before bio-start; n = 1048) or no work ability (90 days; n = 753) were identified in the Swedish biologics register (Anti-Rheumatic Treatment In Sweden, ARTIS) and sick leave/disability pension days retrieved from the Social Insurance Agency. Outcome was defined as work ability gain $\geq 50\%$ for patients without work ability at bio-start and work ability loss $\geq 50\%$ for patients with full work ability, and survival analyses conducted. Baseline predictors including disease duration, age, sex, education level, employment, Health Assessment Questionnaire, Disease Activity Score 28 and relevant comorbidities were estimated using Cox regression. **Results:** During 3 years after anti-TNF start, the probability of regaining work ability for totally work-disabled patients was 35% for those with disease duration < 5 years and 14% for disease duration ≥ 5 years (adjusted HR 2.1 (95% CI 1.4 to 3.2)). For patients with full work ability at bio-start, disease duration did not predict work ability loss. Baseline disability pension was also a strong predictor of work ability gain after treatment start. **Conclusions:** A substantial proportion of work-disabled patients with RA who start anti-TNF therapy regain work ability. Those initiating treatment within 5 years of symptom onset have a more than doubled 3-year probability of regaining work ability compared with later treatment starts. This effect seems largely due to the impact of disease duration on disability pension status.

Kommentar

Neben den patientenbezogenen Parametern bzgl. der Biologikatherapie werden zunehmend auch wirtschaftliche Parameter relevant. Diese schwedische Analyse zeigt, dass bei RA-Patienten, wenn innerhalb von 3 Jahren eine Anti-TNF-Therapie begonnen wurde, die Wahrscheinlichkeit für die Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit bei 35 % liegt. Demgegenüber wird bei Personen mit einer Krankheitsdauer < 5 Jahre die Arbeitsfähigkeit nur mehr bei 14 % (HR 2,1, 95%-CI 1,4–3,2) erreicht. Sicherlich sind lokale Gegebenheiten und staatliche Unterstützungs- bzw. Förderprogramme zu berücksichtigen, aber die Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit bei entzündlichen Systemerkrankungen ist von entscheidender Bedeutung.

● The Risk of Fracture among Patients with Psoriatic Arthritis and Psoriasis: A Population-Based Study

Ogdie A, et al. *Ann Rheum Dis* 2017 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: To determine the risk of fracture and osteoporosis among patients with psoriatic arthritis (PsA) and psoriasis, compared with the general population and patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods:** A population-based cohort study was performed in The Health Improvement Network in the UK using data from 1994 to 2014. Patients aged 18–89 years with PsA or psoriasis and up to five unexposed controls matched by practice and start date within that practice were included. Patients with RA and matched controls were included for comparison. Severe psoriasis was defined by a code for psoriasis and either phototherapy or a systemic medication for psoriasis. Incidence and adjusted HRs (aHR) for fracture (all, hip, vertebral) were calculated. **Results:** Patients with PsA (n = 9788), psoriasis (n = 158 323) and controls (n = 821 834) were identified. Patients with PsA had an elevated risk of all fracture aHR 1.26 (1.06 to 1.27). Patients with mild psoriasis had elevated risk of all fractures, vertebral and hip fracture: aHR 1.07 (1.05 to 1.10), 1.17 (1.03 to 1.33) and 1.13 (1.04 to 1.22). Patients with severe psoriasis had significantly elevated risk of all fracture and vertebral fracture: aHR 1.26 (1.15 to 1.39) and 2.23 (1.54 to 3.22). **Conclusions:** PsA and psoriasis are associated with an elevated risk for fracture

Kommentar

Kurze zusammenführende Interessen von Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und Osteoporose.

Die entzündliche Aktivität bringt einen erhöhten Knochenumsatz mit sich bzw. dann die erwiesenen positiven Aspekte einer Osteoporosetherapie gerade in diesen Patientenkollektiven.

Diese Daten überraschen aber dann doch mit deutlich erhöhten Risikowerten für Frakturen, wo das Risiko bei PsA bis auf das Doppelte ansteigt. HR 2,23!

● Rituximab Retreatment in Rheumatoid Arthritis in a Real-Life Cohort: Data from the CERERRA Collaboration

Chatzidionysiou K, et al. *J Rheumatol* 2017; 44: 162–9.

Abstract

Objective: Several aspects of rituximab (RTX) retreatment in rheumatoid arthritis (RA) need to be further elucidated. The

aim of this study was to describe the effect of repeated courses of RTX on disease activity and to compare 2 retreatment strategies, fixed-interval versus on-flare retreatment, in a large international, observational, collaborative study. **Methods:** In the first analysis, patients with RA who received at least 4 cycles with RTX were included. In the second analysis, patients who received at least 1 RTX retreatment and for whom information about the strategy for retreatment was available were identified. Two retreatment strategies (fixed-interval vs on-flare) were compared by fitting-adjusted, mixed-effects models of 28-joint Disease Activity Score (DAS28) over time for first and second retreatment. **Results:** A total of 1530 patients met the eligibility criteria for the first analysis. Significant reductions of mean DAS28 between the starts of subsequent treatment cycles were observed (at start of first treatment cycle: 5.5; second: 4.3; third: 3.8; and fourth: 3.5), suggesting improved response after each additional cycle ($p < 0.0001$ for all pairwise comparisons). A total of 800 patients qualified for the second analysis: 616 were retreated on flare and 184 at fixed interval. For the first retreatment, the fixed-interval retreatment group yielded significantly better results than the on-flare group (estimated marginal mean DAS28 = 3.8 (95% CI 3.6–4.1) vs DAS28 = 4.6 (95% CI 4.5–4.7; $p < 0.0001$). Similar results were found for the second retreatment. **Conclusion:** Repeated treatment with RTX leads to further clinical improvement after the first course of RTX. A fixed-interval retreatment strategy seems to be more effective than on-flare retreatment.

Kommentar

Rituximab (Mabthera®) ist als effektive Therapieoption bei RA-Patienten bekannt. Das in den Zulassungsstudien empfohlene Intervall von 6 Monaten wird immer wieder hinterfragt. Nicht nur aus klinischer Sicht, sondern auch vor dem finanziellen Hintergrund wird teilweise das Intervall bis zum Relaps der entzündlichen Aktivität aufgedehnt. Bis aber RTX dann wieder anspricht, kann pharmakologisch bedingt ein Intervall von bis zu 4 Monaten vergehen. Diese Kohortenanalyse unterstützt weiter das konsequente Therapieschema, RTX alle 6 Monate zu applizieren – zumindest in den ersten Jahren!

● Efficacy and Safety of Tofacitinib in Older and Younger Patients with Rheumatoid Arthritis

Curtis JR, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2017 [Epub ahead of print].

Abstract

Objectives: Tofacitinib is an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). We evaluated the efficacy and safety of tofacitinib 5 or 10 mg twice daily (BID), in patients with moderate to severe RA, aged ≥ 65 and < 65 years. **Methods:** Data were pooled from five Phase 3 trials and, separately, from two open-label long-term extension (LTE) studies (data cut-off April, 2012). Patients received tofacitinib, or placebo (Phase 3 only), with/without conventional synthetic DMARDs (mainly methotrexate). Clinical efficacy outcomes from Phase 3 studies were evaluated at Month 3. Safety evaluations using pooled Phase 3 data (Month 12) and pooled LTE data (Month 24) compared exposure-adjusted incidence rates (IRs; with 95% confidence intervals [CIs]), in older versus younger patients. **Results:** In Phase 3 and LTE studies, 15.3% (475/3111) and 16.1% (661/4102) of patients, respectively, were

aged ≥ 65 years. Consequently, exposure to tofacitinib was lower in older versus younger patients in Phase 3 (259.2 vs. 1554.9 patient years [pt-yrs]) and LTE (962.1 vs. 5071.7 pt-yrs) studies. Probability ratios for ACR responses and HAQ-DI improvement from baseline ≥ 0.22 (Month 3) favoured tofacitinib and were similar in older and younger patients, with overlapping CIs. IRs for SAEs and discontinuations due to AEs were generally numerically higher in older versus younger patients, irrespective of treatment. **Conclusions:** Older patients receiving tofacitinib 5 or 10 mg BID had a similar probability of ACR20 or ACR50 response and, due to comorbidities, a numerically higher risk of SAEs and discontinuations due to AEs compared with younger patients.

Kommentar

Die Janus-Kinase-Hemmer werden voraussichtlich in diesem Jahr in Österreich am Markt erhältlich sein. Die Ausgangsdatenlage ist gut. Diese Übersicht aus den bisherigen Studien bzgl. Tofacitinib (Xeljanz®) und den erweiternden Analysen zeigt, dass auch bei älteren Patienten > 65 Jahren diese Therapie eine Option sein kann.

● Disease Characteristics and Rheumatoid Arthritis Development in Patients with Early Undifferentiated Arthritis: A 2-Year Followup Study

Brinkmann GH, et al. *J Rheumatol* 2017; 44: 154–61.

Abstract

Objective: To examine the 2-year disease course in patients with undifferentiated arthritis (UA) focusing on fulfillment of the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) rheumatoid arthritis (RA) classification criteria. **Methods:** Data were provided by the Norwegian Very Early Arthritis Clinic study, which included patients presenting with ≥ 1 swollen joint of ≤ 16 weeks' duration. UA was defined as patients not fulfilling the 2010 ACR/EULAR RA criteria and who did not have a clinical diagnosis other than RA at baseline. The main outcome was fulfillment of the 2010 RA criteria. Secondary outcomes were disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use, resolution of synovitis without use of DMARD during followup, and final clinical diagnosis. **Results:** We included 477 patients with UA of whom 47 fulfilled the 2010 ACR/EULAR RA criteria during followup (UA-RA) and 430 did not (UA-non-RA). Of the UA-RA patients, 70% fulfilled the criteria within the first 6 months. UA-RA patients were older, more often positive for rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies, female, and ever smokers, and they more often presented with polyarticular arthritis, small joint involvement, and a swollen shoulder joint. During followup, 53% of UA-RA patients vs 13% of UA-non-RA patients used DMARD ($p < 0.001$). Overall, 71% of patients with UA achieved absence of clinical synovitis at final followup without use of DMARD. The most frequent final clinical diagnosis was UA (61%). **Conclusion:** Only 9.8% of patients with UA fulfilled the 2010 RA criteria during 2-year followup. Small joint involvement and swollen shoulder joint were among the factors associated with RA development. In two-thirds of patients with UA, the arthritis resolved without use of DMARD.

Kommentar

Ein frühzeitiger Therapiebeginn ist gerade bei entzündlich rheumatischen Systemerkrankungen unumgänglich und dieses „window of opportunity“ ist nicht wirklich groß – 3 Monate. Diese Arbeitsgruppe in Norwegen untersuchte, was aus knapp 500 Patienten unter der Diagnose „undifferenzierte Arthritis“ nach 2 Jahren wurde. Ausgangspunkt: mehr als 1 geschwollenes Gelenk und dies innerhalb von 4 Monaten. Nur ca. 10 % erfüllten nach 2 Jahren die ACR/EULAR-RA-Kriterien und bei etwa $\frac{2}{3}$ der Patienten verschwand die entzündliche Aktivität ohne Basistherapie. Die Therapieentscheidung bzgl. einer Basistherapie früh – und nicht zu früh – zu stellen, ist sicher trotz aller diagnostischer und labortechnischer Unterstützungen schwierig und hängt nach wie vor maßgeblich von klinischen und anamnestischen Fertigkeiten ab.

● Fusion of the First Metatarsophalangeal Joint and Second to Fifth Metatarsal Head Resection for Rheumatoid Forefoot Deformity

Triolo P, et al. *J Foot Ankle Surg* 2017; 56: 263–70.

Abstract

The goals of the present study were to evaluate the mid-term results of first metatarsophalangeal joint fusion combined with second to fifth metatarsal head resection in rheumatoid forefoot deformity and identify the prognostic factors. The inclu-

sion criteria were 2010 American College of Rheumatology and/or European League Against Rheumatism criteria for rheumatoid arthritis; symptomatic forefoot deformity; first metatarsophalangeal joint fusion and second to fifth metatarsal head resection; and a minimum of 4 years of follow-up data available. The patients were evaluated using the Disease Activity Score 28 for rheumatoid arthritis, Health Assessment Questionnaire for Rheumatoid Arthritis, Foot Function Index, forefoot American Orthopaedic Foot and Ankle Society scale, and weightbearing radiographs. Different pre-, intra-, and postoperative variables were investigated to identify the prognostic factors. Sixty-two patients (89 feet) with a mean age of $60.8^\circ \pm 9.4$ years and $85.5^\circ \pm 22.4$ months of follow-up data were included. The preoperative American Orthopaedic Foot and Ankle Society scale score was 33.4 ± 16 points and improved significantly ($p < .001$) after surgery (mean 82.9 ± 11.7 points).

The mean Foot Function Index improved significantly ($p < .001$) from 131.6 ± 37.4 to 77.4 ± 46.3 points at the last follow-up visit. Only the revision surgery variable was significantly ($p = .02$) related to poor outcomes. Revision was necessary in 8 feet (9%). This procedure produced satisfactory results. Poor outcomes were significantly related to the necessity for revision surgery for nonunion, malunion, inadequate metatarsal resection, and painful hardware.

Kommentar

Als Rheumatologe lohnt es sich immer mehr, neue orthopädische Operationstechniken anzusehen. Nach wie vor finden sich (leider) vor allem an den Vorfüßen beträchtliche Deformierungen, die dann einer sehr aufwendigen Operation be-

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

BEI PROGREDIENTER OSTEOPOROSE
MIT HOHEM RISIKO FÜR WEITERE FRAKTUREN

DER ENTSCHEIDENDE SCHRITT UM KNOCHEN WIEDER AUFZUBAUEN¹

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

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

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

FORSTEO®
Teriparatid Injektion

Lilly

dürfen und die Patienten mit einer prolongierten Rehabilitation konfrontieren. Da sehr selten an beiden Seiten gleichzeitig interveniert wird, steht mitunter ein Relaps der entzündlichen Aktivität im Raum. Diese vorgestellte Fusionsoperation stellt mit einer Revisionsnotwendigkeit von 9 % bei 90 Fußoperationen eine gute Option dar, die dem Patienten angeboten werden kann. Gerade bei Rheuma-orthopädischen Interventionen ist die Kooperation entscheidend.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Raimund Lunzer
Interne Abteilung
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
Graz-Eggenberg
A-8020 Graz,
Bergstraße 27
E-Mail: raimund.lunzer@bbegg.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 23

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

Congress Report

CEE Summit on Bone Diseases: International Experts' Forum*

December 8/9, 2016, Menopausekongress (Hilton am Stadtpark, Vienna)

N. Kuprinenko

The end of the year is a traditional time for summarizing our developments, professional achievements included. It is also the time for making new plans and sharing new thoughts with friends and colleagues. For the European medical community, early December of 2016 was marked with a significant event – the Central and Eastern European Summit on Bone Diseases held in Vienna, Austria. It was organized and held by the united efforts of the Austrian leaders in this field of medicine, Professor Gerold Holzer (Department of Orthopedic Surgery, Medical University of Vienna) and Professor Heinrich Resch (St. Vincent Hospital, Academic Teaching Hospital of the Medical University of Vienna).

The primary aim of the meeting was to provide the platform to present and discuss latest findings by young, but also senior



clinicians and scientists in an open, friendly atmosphere.

The CEE Summit on Bone Diseases was attended by scientists representing 8 countries. It should be proudly noted that among them there was a team of Ukrainian scientists headed by Professor Vladyslav Povoroznyuk, President of the Ukrainian Association of Osteoporosis (Kyiv, Ukraine).

Reports and lectures presented during the Summit covered various aspects

of managing osteoporosis, vitamin D status, fractures, and osteoarthritis, as well as the Trabecular Bone Score (TBS) and changes in bone mineral density in various groups of population. All in all, 12 reports and lectures included 5 of those presented by the specialists on osteoporosis and bone diseases from Ukraine.

President of the Ukrainian Association of Osteoporosis Professor Vladyslav Povoroznyuk (D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS of Ukraine, Ukrainian scientific-medical center for the problems of osteoporosis, Kyiv, Ukraine) presented two reports. The first one covered the topic of diagnosis of osteoporosis in clinical rheumatology. Referring to the diagnostics of osteoporosis, Prof. V. Povoroznyuk noted that BMD testing might detect osteoporosis even before the first fracture occurrence. First and foremost, the following groups should undergo BMD testing [ISCD, 2015]: all women aged 65 and older; post-menopausal women younger than 65 with risk factors for low bone mass (low body weight, prior fracture, high-risk medication use, disease or condition associated with bone loss); women during menopausal transition with clinical risk factors for fracture (low body weight, prior fracture, or high-risk medication use); all men aged 70 and older; men < 70 years of age with risk factor for low bone mass (low body weight, prior fracture, high-risk medication use, disease or condition associated with bone loss); adults with a fragility fracture, adults with a disease or condition associated with low bone mass or bone loss, adults taking medications associated with low bone mass or bone loss, anyone being considered for pharmacologic therapy, anyone being treat-

ed, to monitor treatment effect; anyone not receiving therapy in whom evidence of bone loss would lead to treatment.

Prof. V. Povoroznyuk presented data of some recent studies of osteoporosis in patients with rheumatic diseases. It had been shown that the prevalence of osteoporosis in rheumatoid arthritis (RA) patients was approximately twice than in the general population. The frequency of generalized osteoporosis in patients with RA ranged from 12.3 to 38.9% at the lumbar spine and from 6.3 to 36.3 at the hip. Older age (≥ 70 years), low BMI (< 25), longer disease duration (≥ 10 years), higher HAQ score, and higher cumulative glucocorticoid dose were significantly associated with osteoporosis [J.-H. Lee, Y.-K. Sung, et al., 2016]. Results of another study [O. Hong, J. Xu, 2014] showed that 25(OH)D levels had been reduced in patients with RA and were negatively associated with disease activity, IL-17/IL-23 and bone loss in RA. Thus, vitamin D deficiency allegedly plays a role in the etiology of RA.

In the Ukrainian study of associations between serum level of 25(OH)D and disease activity in patients with RA [Povoroznyuk V et al.], deficiency of vit. D had been determined in 58%, insufficiency – in 37,6% of patients. No more than 7.6% of patients had a normal vitamin D status. The risk of a high RA activity appeared significantly increased when the level of 25(OH)D was lower than 20 ng/ml (OR = 3.00 (95-% CI: 1.01–

*With kind permission from: Pain. Joints. Spine (Bol', Sustavy, Pozvonochnik) № 4, 2016 (Editor-in-Chief - Prof. V. Povoroznyuk).



8.86, $p < 0.05$). In another Ukrainian study, TBS and BMD in RA patients had been evaluated [V. Povorozyuk, T. Karasevska, 2015]. There was an influence of age on BMD of different skeletal parts and TBS at L1–L4; however, it significantly decreased starting from 50 years. TBS of patients using glucocorticoids (GC) in a dose of more than 5 mg of prednisolone for over 3 years was significantly lower than that of patients who did not use GC (TBS L1–L4: 1.147 ± 0.168 vs 1.250 ± 0.135 ; $t = -3.07$; $p = 0.003$) and of patients who took GC only at the advanced stage for less than 6 months (TBS L1–L4: 1.274 ± 0.138 ; $t = 3.95$; $p = 0.0002$).

Kang KY, Ju JH, et al. (2013) showed that TNF inhibitors could increase lumbar spine and total hip BMD and maintain femoral neck BMD for up to 2 years in patients with ankylosing spondylitis. The study of A. Khabazzi et al. (2014) suggested that alendronate is ineffective in preventing bone loss at the early stages of ankylosing spondylitis.

Patients with systemic sclerosis were likely to have a lower BMD than healthy controls [Y. N. Wan, 2014]. They also had a higher incidence rate of vertebral fractures, especially among the female, older groups using high doses of GC or experiencing bowel dysmobility [C. Lai et al., 2015]. TBS in patients with systemic sclerosis was significantly lower ($p < 0.001$) and did not differ from TBS in RA ($p = 0.128$) despite a lower cumulative and daily GC dose [E. Koumakis et al., 2015].

In his next report, Prof. V. Povorozyuk focused on osteoporosis in men. First of all Prof. V. Povorozyuk noted that the Ukrainian population is aging very fast and 46.7% of people are 65 years and more. Men of 65 years and over account for 11.1% of the overall Ukrainian population. At the same time, osteoporosis in men is growing. Prof. V. Povorozyuk presented data of recent Ukrainian studies of BMD and TBS in men of various ages. It had been estimated that BMD and TBS significantly decreases with age; there was also found a significant correlation between BMD and TBS of lumbar spine.

Prof. V. Povorozyuk characterized some aspects of secondary osteoporosis and referred to the key points of the Clinical Practice Guidelines 2012 on diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis in men.

Risk factors of lower limb fractures in patients of different age were discussed in the report by **Nataliia Grygorieva (D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS of Ukraine, Ukrainian scientific-medical center for the problems of osteoporosis, Kyiv, Ukraine)**. The urgency of this topic was confirmed by the fact that lower limb fractures account for approximately one third of all fractures and might result in a substantial mortality and morbidity. In 2015, Adult Official Positions of the ISCD had been updated. Their amendments included information on hip geometry: hip axis length derived from DXA was associated with a hip fracture risk in postmenopausal women; however, hip geometry parameters derived from DXA (CSA, OD, SM, BR, CSMI, NSA) should not be used to assess hip fracture risk, to initiate treatment and for monitoring.

Fractures are viewed as a considerable public health burden; despite this fact, information about their risk factors in Ukraine is limited. This prompted a recent Ukrainian study of different risk factors for lower limb fractures in patients of various ages [N. Grygorieva, R. Vlasenko, O. Zubach, 2016]. 865 subjects aged 10 years old and over with a first-time diagnosis of fracture had been identified. Questionnaires, biochemical analysis of blood serum and hip geometry measurement had been used in the assessment. The study results had confirmed a significant association between lower limb fractures, age and sex. In the age group up to 50 years, lower limb fractures were more common among males than among females. In the age group 50 years and older, the incidence of low limb fractures was higher in women. The most common anatomic sites of low limb fractures were tibia and/or fibula (48.9%), hip fractures had been registered in 29.5% of patients. Frequency of tibia/fibula fractures had risen with age from 20–29 to 60–69 years; foot fractures – from 20–29 to 50–59 years. The incidence of hip fractures had been highest in the age group over 85 years. Vitamin D deficiency was registered in 81.1% of women and 88% of men with hip fractures and in 85% of women and 70% of men with tibia/fibula fractures. 85.3% of men and 52.1% of women had FRAX-hip 3 or more. It had been confirmed that age, sex, previous fractures, some geometric parameters of the femur and serum vitamin D levels are significant risk factors for lower limb fractures. The presence of those risk factors should be considered when planning therapeutic interventions in patients with fractures.

Nataliia Dzerovych (D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS of Ukraine, Ukrainian scientific-medical center for the problems of osteoporosis, Kyiv, Ukraine) reported an association of lean mass and dietary protein intake in postmenopausal women. She noted that the aging process is associated with a gradual and progressive loss of muscle along with a lowered strength and physical endurance. Recent studies attested to a strong connection of dietary peculiarities and body composition of elderly people. Good nutrition, especially adequate protein and energy intake, could help limit and treat age-related declines in muscle mass, strength, and functional abilities. It was estimated that older participants in the highest quintile of protein intake (1.2 g/kg/day) had lost nearly 40% fewer appendicular lean mass than those in the lowest quintile (0.8 g/kg/day) over 3 years of follow-up [D. Houston, 2008]. An inadequate protein intake may be associated

with lean mass loss, and daily protein intake ≤ 0.8 g/kg was not sufficient to prevent lean mass loss in postmenopausal women [M. Bopp et al., 2008]. In women over 65 years, muscle mass had been significantly higher in cases of protein intake > 1.2 g/kg/day. So, protein and energy intake were significant predictors of muscle mass [P. Genaro et al., 2015]. Dependence of appendicular lean mass on the dietary protein intake had been evaluated in Ukrainian postmenopausal women [N. Dzerovych, V. Povoroznyuk, 2016]. It had been estimated that women with the lowest appendicular lean mass index (ALMI) consumed the lowest amounts of dietary protein. Significant correlations among dietary protein, nonessential, essential amino acids and ALMI values had been determined.

The issue of dietary protein amount consumed by elderly people with anabolic resistance was found to be very important. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia showed that the total protein intake should be 1.0–1.5 g/kg/day [J. E. Morley et al., 2010]. According to the Nordic Nutrition recommendations (2014), 1.2–1.4 g protein/kg body weight/day with protein at the level of 15–20% of total energy intake is optimum for healthy older adults. Recommendations for dietary protein intake [R. Rizzoli, 2015] are daily 1.0–1.2 g protein/kg (body weight) with an optimal repartition over each meal to prevent sarcopenia.

Protein intake of 1.0–1.2 g/kg/day had been recommended for the preservation of healthy aging muscles, while 1.2–1.5 g/kg/day of protein might be necessary in older patients with

acute or chronic diseases. Elderly people with severe illness or malnutrition might need as much as 2.0 g/kg/day of protein [F. Landi et al., 2016].

Natalya Balatska (D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS of Ukraine, Ukrainian scientific-medical center for the problems of osteoporosis, Kyiv, Ukraine) raised a very interesting and unusual topic – BMD peculiarities in children with epidermolysis bullosa. Epidermolysis bullosa belongs to a group of inherited bullous disorders characterized by blister formation in response to mechanical trauma. In addition to infections, sepsis, dehydration, eye disorders and skin cancer, severe forms of epidermolysis bullosa could cause fusion of fingers or toes and abnormal bending of joints (contractures), such as those of fingers, knees and elbows. It is not so long ago that the “Debra Ukraine” center was found for an express purpose of medical, psychological and financial help to children with epidermolysis bullosa and to their families in Ukraine.

Natalya Balatska told about a recent study where the BMD had been evaluated in 11 patients with epidermolysis bullosa aged 10–38 years. It had been estimated that 8 (72.7%) patients had a low BMD for their chronologic ages (mean lumbar spine aBMD Z-scores $\pm$ SD were -2.4 ± 1.9) and 4 (36.4%) – after adjusting for height Z-score (aBMD Z-scores $\pm$ SD were -1.8 ± 1.5). So, patients with a generalized recessive dystrophic form of epidermolysis bullosa had a low aBMD for their age. aBMD parameters had been reduced after adjusting for small body size.

ENBREL® ist mehr als Etanercept

Klinische
Erfahrung
seit über
20
Jahren²

Ungekühlte
Lagerung bis zu
4 Wochen
bei Raumtemperatur
möglich¹

Keine
neutralisierenden
Antikörper
nachgewiesen¹

Flexibilität
durch
Halbwertszeit
von ca.
3 Tagen¹

**Rheumatoide
Arthritis¹**

**Juvenile Idiopathische
Arthritis (ab 2 Jahren)¹**

Morbus Bechterew¹

**Nicht-röntgenologische
axiale Spondyloarthritis¹**

Psoriasis-Arthritis¹

**Plaque Psoriasis
(ab 6 Jahren)¹**



REFERENZEN

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

PP-ENB-AUT-0185/12.2016

Fachkurzinformation siehe Seite 31



Medieninhaber: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien
www.pfizer.at

The same results were described in earlier studies. For example, in the study by A. L. Bruckner et al. (2011), aBMD Z-scores were found less than or equal to -2 in 64% for chronological age, 50% for bone age, and 28% after adjusting for height Z-score. And aBMD correlated with height Z-score, weight Z-score, extensive blistering, immobility, albumin, hemoglobin, iron, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein values. M. S. Fewtrell et al. (2006) had shown that children with recessive dystrophic and junctional epidermolysis bullosa had lower BMD SD scores than controls; differences remained after adjusting for the smaller body size of the patients. Bone mass was best predicted by mobility rating.

The meeting continued with another interesting report presented by **Professor Heinrich Resch (St. Vincent Hospital, Academic Teaching Hospital of the Medical University of Vienna, Austria)** on atypical femoral fracture as a sign of adult hypophosphatasia (HPP). HPP is a life-threatening, progressive, systemic, inherited metabolic disorder caused by loss-of-function mutations in the ALPL gene, which encodes tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP). Low alkaline phosphatase (ALP) activity inhibits bone mineralization, which could lead to premature death, progressive physical disability, and poor quality of life in children. HPP in adults shows different patterns, such as loss of primary dentition, pseudofractures and recurrent poorly healing metatarsal stress fractures. Diagnosis of HPP is confirmed by a low ALP level and proper clinical symptoms. The prominent symptoms are dental (premature or nontraumatic tooth loss with the root intact), skeletal (severe hypomineralization, skeletal deformities, craniosynostosis, rachitic chest, rickets, bowing, short stature, osteomalacia, bone pain, frequent fractures) and muscular (muscle weakness, hypotonia, muscular/joint pain, waddling gait, difficulty to walk). Respiratory insufficiency, vitamin B₆-responsive seizures, hypercalciuria, nephrocalcinosis, renal damage as well as delayed or missed motor milestones and short stature might also be included.

Prof. H. Resch presented the case report of a 24-y.o. male with a congenital, infantile, juvenile form of HPP. The patient had complained of pain in the right knee and thigh accompanied by cramps. He had low levels of alkaline phosphatase, PLP and vitamin D. Radiographic evaluation showed cystic lucencies in a greater trochanter on both sides, a fissure on the medial side of the left proximal femur and a sclerotic lesion with thickening of cortical bone on the right femur.

Professor Roman Lorenc (Warsaw, Poland) told about raising the efficacy of osteoporosis treatment with broader utilization of bone turnover markers (BTM). He noted that including BMT in protocols and in routine clinical practice of diagnostics, drug selection and monitoring of the treatment could improve the present situation with management of osteoporosis. BMT is an independent (from BMD) fracture risk factor and serves for the identification of postmenopausal women with increased bone turnover operating. Professor R. Lorenc presented an algorithm of using BMT for monitoring the treatment in patients with osteoporosis.

Professor Catalina Poiana (Department of Endocrinology, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bu-

charest, Romania) described the influence of vitamin D on musculoskeletal health. She reminded that concentrations of 25(OH)D below the suggested level of 30 ng/ml (75 nmol/L) appear to be associated with a suboptimal calcium absorption and increased PTH. Serum 25(OH)D concentrations below 20–25 nmol/L determine an increased risk of rickets and osteomalacia. By contrast, high 25(OH)D serum levels are correlated to higher bone mineral density (BMD). Vitamin D deficiency is associated with myopathy; both vitamin D deficiency and age-related sarcopenia have been associated with a preferential atrophy of type-II fibers [C. M. Girgis et al., 2013]. Proximal myopathy is often associated with proximal myalgia or with more diffuse muscle pain. There exist conflicting data regarding an association between vit. D deficiency and fibromyalgia [C. M. Girgis et al., 2014]. Fat infiltration in muscle is one of the suggested manifestations of vitamin D deficiency. Low physiological concentrations of 1,25(OH)₂D representing a vitamin D-deficient state induce myoblasts to transdifferentiate into adipogenic lineage and appear to involve activation of PPAR γ 2 (C2C12 muscle cell line) [K. Ryan, 2013].

A number of organizations recommend vitamin D in order to lower the risk of falls in the elderly. According to recommendations of the Scientific Advisory Committee on Nutrition (2016), beneficial effects are only noted if larger doses are used (800–1000 IU) and if post-treatment serum concentrations of 25(OH)D are over 60 nmol/L. There are also evidences that vitamin D is helpful in fracture prevention and 800 IU is the minimum recommended dose.

The importance of early diagnosis of craniosynostosis malformation was discussed in the report by **Simin Taavoni (Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran)**. Craniosynostosis is the premature closure of one or several sutures of the skull and causes increased risk of elevated intracranial pressure. The early diagnosis of this disorder is very helpful for on-time referring of those patients to craniofacial and pediatric neurosurgeons. The timing of surgery is individualized. But in recent times minimally invasive approaches to the surgical corrections of craniosynostosis, such as endoscopic strip craniectomy, are gaining a wide acceptance.

The team of Slovak scientists presented 2 reports: **A. Krajčovičová (5th Department of Internal Medicine, Medical Faculty Comenius University in Bratislava and University Hospital Bratislava, Slovakia)** introduced the study of TBS in patients with inflammatory bowel diseases (IBD). She noticed that osteoporosis and osteopenia are known chronic complications of IBD: osteoporosis was diagnosed in 12–42% of patients; prevalence of osteopenia was typical in 2/3 of IBD patients.

84 patients (mean age 42 ± 14 years) with an average disease duration of 11 ± 7 years had taken part in the study. Lower BMD had been seen in 53.6% of IBD patients. There had been a significantly lower TBS in patients with Crohn's disease with fistulising compared to those with non-structuring/non-fistulising disease. There was no association with BMD at the lumbar spine. It had been concluded that TBS reflected better the degradation of bone (trabecular) tissue in connection with IBD severity. And patients with severe IBD form were at a higher risk for osteoporotic fractures.

Peter Jackuliak (5th Department of Internal Medicine, Medical Faculty Comenius University in Bratislava and University Hospital Bratislava, Slovakia) presented the findings on the influence of metabolic compensation of type-2 diabetes (T2DM) on bone quality. A retrospective cross-sectional trial in 88 women with T2DM and 130 controls without DM had been held to determine the role of metabolic compensation measured by HbA_{1c} on BMD and on bone quality measured by TBS in T2DM patients. Mean age of the patients was 51.2 ± 6.1 years, the mean duration of diabetes was 10.3 ± 5.8 years. All patients were treated only by oral antidiabetic drugs (metformin and DPP-4), not by insulin. Diabetes had been associated with higher BMD than the control group, and TBS in lumbar spine had been lower in T2DM. Patients with a cut-off HbA_{1c} less than 7.4% had significantly higher TBS, but there had been no difference in BMD. So, good glycemic compensation was an important determinant for BMD as a marker of bone quantity and also TBS as a marker of bone quality. But there are many questions for further investigations, for example, how to evaluate patients with T2DM at high risk for osteoporosis; the effect of antidiabetic drugs on bone; reliable HbA_{1c} cut-offs for BMD and TBS; all other factors affecting the correlations of diabetes and osteoporosis.

And last but not the least, a report on chronic kidney disease as a risk factor for proximal femur fractures in elderly by **Franci Vindišar** (General and Teaching Hospital Celje, Slovenia) presented data of his study of 38 patients with proximal femur fracture (fracture group) and 29 patients with hip joint

arthrosis receiving endoprosthetic treatment (control group). For all patients, BMD, markers of vitamin D metabolism and kidney function had been measured. The results had shown a difference in BMD, which was lower in patients with fractures. There had been no difference in the concentration of biochemical markers of bone metabolism (calcium, phosphate, PTH). There had been a correlation between kidney function and concentration of the active form of vitamin D in the fracture group. In a group of patients with reduced kidney function ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), there had been observed an increased incidence of osteoporotic fractures.

To summarize, it must be said that each report was followed by a stimulating discussion. All participants enjoyed a warm and open-minded atmosphere letting everyone hear something new, but also share their own thoughts about each discussed topic.

At the end of the scientific program, one of the chiefs of the Organizing Committee, Professor Heinrich Resch, opened before the attendees the vistas of future plans and invited everybody to take part in the Meeting of the CEE Osteoporosis Summit Working Group to be held on May 12, 2017 in Salzburg, Austria.

Correspondence to:

Nataliia Kuprinenko

Journal "Pain. Joints. Spine", Publishing House Zaslavskyy
PO Box 74

Kyiv, 04107, Ukraine

E-Mail: medredactor@i.ua

Einladung zur Fortbildungsveranstaltung

MANAGEMENT

DER OSTEOPOROSE 2017

Freitag, 10. November 2017

8.30 – 15.00 Uhr

Wiener Rathaus, Nordbuffet

Wissenschaftliche Leitung

Prim.^a Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Elisabeth PREISINGER

Präsidentin der Österreichischen Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel

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

SAVE THE
DATE
10.11.2017

AUSRICHTENDE GESELLSCHAFT

GESAMTORGANISATION

INFORMATION

Kongressbericht

Neue Wege in der Rheumatologie – Therapieoptionen und Strategien

K. H. Fenzl

Viel erreicht und noch sehr viel zu tun. So ließe sich der augenblickliche Status der Evaluierung und Therapie der rheumatoiden Arthritis wohl beschreiben. Und beides, Erfahrung wie Zukunftsaspekte, floss daher auch in die wissenschaftlichen Betrachtungen dieses Symposiums ein.

Univ.-Prof. Dr. Winfried Graninger (Medizinische Universität Graz) beleuchtete zunächst den Weg der Signaltransduktion, beginnend mit der Komplexität der beteiligten Zellen und der sich wechselseitig beeinflussenden Zytokine [1]. Von der Ebene der Rezeptoren leitete er über zu den intrazellulären Übertragungswegen. Neben vielen anderen Pfaden ist aufgrund vielversprechender Daten nunmehr die JAK-STAT-Signaltransduktion in den Mittelpunkt des Interesses gerückt [2–5]. Die Gruppe der Januskinasen besteht aus 4 verschiedenen Tyrosinkinasen, die jeweils paarweise mit unterschiedlichen Zytokinrezeptoren assoziiert sind. Die Bindung eines Zytokins an seinen Rezeptor führt zu einer Autophosphorylierung und somit Aktivierung der JAKs. Diese phosphorylieren wiederum Transkriptionsfaktoren aus der Gruppe der STATs („signal transducers and activators of transcription“). Durch den Einsatz der JAK-STAT-Inhibitoren (Jakinibe) wird es künftig möglich sein, mit einem einzigen Molekül die Wirkung von mehreren Zytokinen gleichzeitig zu hemmen, so Univ.-Prof. Dr. Graninger.

Univ.-Prof. Dr. Josef Smolen (Medizinische Universität Wien) analysierte die Zukunft der rheumatoiden Arthritis anhand möglicher neuer Therapieoptionen. Dabei ging es aber nicht nur um neue Medikamente, sondern

auch um Strategien, Ziele und Krankheitsevaluation. Neue Therapieansätze folgen dem traditionell vorgegebenen Weg der Entwicklung, von pathophysiologischen Erkenntnissen und Hypothesen, über tierexperimentelle Befunde bis zur Bestätigung oder Verwerfung in klinischen Prüfungen. Und gerade in dieser letzten Stufe der Entwicklung haben wir in letzter Zeit eine Reihe schwerer Lehr- und Lernstunden erlebt. So war man schon überzeugt gewesen, mit den Th17-Zellen den Schlüssel zu chronischer Inflammation und Autoimmunität gefunden zu haben. Und doch enttäuschten dann die in anderen Indikationen so erfolgreichen Anti-IL-17-Antikörper auf dem Gebiet der rheumatoiden Arthritis [6]. Ähnlich verlief es mit der Doppelinhibition durch bipolare Antikörper.

Ganz anders stellt sich die Lage bei den therapeutischen Strategien, besonders den EULAR-Empfehlungen, dar. Diese Richtlinien wurden aufgrund der zur Verfügung stehenden Daten erarbeitet [7–9]. Wann aber ist der Zeitpunkt gekommen, einen Schritt weiter zu gehen, zusätzlich zum DMARD (bevorzugt Methotrexat) eine potentere Substanz einzusetzen? Um dies zu erkennen, bedarf es stratifizierter Medizin. Wir benötigen Modelle, die vorhersagen, unter welchen Bedingungen es zu einer schnellen radiographischen Progression kommen kann oder aber mit dem Eintritt einer anhaltenden Remission oder niedrigen Krankheitsaktivität zu rechnen ist [10, 11]. Mit der zweiten Frage hat sich **Dozent Dr. Daniel Aletaha** (Medizinische Universität Wien) beschäftigt und vor Kurzem eine Publikation zur Optimierung der zielgerichteten (Treat-to-Target) Therapie vorgelegt [11]. Es geht dabei darum, mit welcher Strategie nach 3 Monaten Behandlung vorzugehen ist, damit man das Therapieziel nach 6 Monaten erreichen kann.

Es stellte sich heraus, dass nach 3 Monaten die Index-Werte im CDAI oder SDAI um mindestens 50 % abgesunken sein müssen, wenn man nach 6 Monaten den Zustand der niedrigen Krankheitsaktivität erreichen will. Für eine Remission bedarf es noch stärkerer Veränderungen. In jedem Fall war die Veränderung zum Zeitpunkt 3 Monate signifikant mit der Zielerreichung nach 6 Monaten assoziiert.

Was nun die erweiterte Therapie betrifft, hat sich in der letzten Überarbeitung der Richtlinien eine Veränderung ergeben. Zusätzlich zu den schon bisher angeführten Biologika wird nun, aufgrund entsprechender positiver Studiendaten, auch der Einsatz der oral verfügbaren JAK-STAT-Inhibitoren empfohlen.

Von den Biologika wissen wir nunmehr, dass sie auf Gruppenniveau vergleichbar wirksam sind [1, 12]. Hinsichtlich der JAK-Inhibitoren können wir diesbezüglich noch keine definitiven Aussagen treffen und müssen noch die Daten weiterer Vergleichsstudien abwarten [13].

Autor: Dr. K. H. Fenzl

Literatur:

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388: 2023–38.
2. O'Shea JJ, Plenge R. JAKs and STATs in immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity* 2012; 36: 542–50.
3. 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.
4. Messemaker TC, Huizinga TW, Kurreeman F. Immunogenetics of rheumatoid arthritis: Understanding functional implications. *J Autoimmun* 2015; 64: 74–81.
5. Tanaka Y. Recent progress and perspective in JAK inhibitors for rheumatoid arthritis: from bench to bedside. *J Biochem* 2015; 158: 173–9.
6. Ruderman EM. Of mice and men: defining the role of interleukin 17 in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2015; 42: 1069–71.
7. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 492–509.

Quelle: Satellitensymposium „Neue Wege in der Rheumatologie“ im Rahmen der Jahrestagung der ÖGR, Dezember 2016

8. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 3–15.

9. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 16–22.

10. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1114–21.

11. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1479–85.

12. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet* 2016; 388: 2763–74.

13. Zerbini CAF, Barranjar A, Lomonte V. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8: 319–31.

Weitere Informationen:



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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 27

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), Sucrose und Trometamol. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. *Enbrel 25 mg/50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen:* Sucrose, 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) Oligoarthrit 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) Oligoarthrit 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.**

JAK Signalwege spielen eine wichtige Rolle im Entzündungsprozess, der zur Gelenkszerstörung bei rheumatoider Arthritis führt¹⁻⁵



Entdecken Sie die intrazelluläre Welt der Janus Kinase (JAK) bei rheumatoider Arthritis

1. Aktivierte Immunzellen infiltrieren das Gelenk und produzieren pro-inflammatorische Zytokine

ZYTOKINE

2. Die Zytokine binden an Rezeptoren an der Zelloberfläche⁴

3. Das aktiviert intrazelluläre Signalwege, wie z.B. den JAK Signalweg⁴

AKTIVIERTE IMMUNZELLEN

GELENKS-ENTZÜNDUNG

AKTIVIERTE STATs

AKTIVIERTE JAK
STAT*

ZELLKERN

IN EINER AKTIVIERTEN IMMUNZELLE

4. Die aktivierten JAK Proteine aktivieren STATs⁴

6. Die Produktion pro-inflammatorischer Proteine führt zur Rekrutierung und Aktivierung weiterer Immunzellen. Diese Zellen infiltrieren das Synovium, wo sie zur Entzündung und Gelenksdestruktion führen und somit den Kreislauf der entzündlichen Signalwirkung fortsetzen.¹⁻⁵

5. STATs wandern in den Zellkern und wirken als Transkriptionsfaktoren⁴

* STAT = Signal Transducer and Activator of Transcription

Referenzen: 1. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* 2009; 228(1): 273–287. 2. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(6): 429–442. 3. McInnes IB, Liew FY. Cytokine networks – towards new therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005; 1(1): 31–39. 4. Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2003; 3(11): 900–911. 5. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *New Engl J Med* 2011; 365(23): 2205–2219.

