

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Osteoporose im Kontext
gastroenterologischer Erkrankungen**

Eser A, Vogelsang H

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2008; 15 (1), 14-21

Homepage:

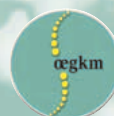
**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



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



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

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

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Osteoporose im Kontext gastroenterologischer Erkrankungen

A. Eser, H. Vogelsang

Kurzfassung: Die systemische Skeletterkrankung Osteoporose wurde mittlerweile als bedeutende klinische Problemstellung verstanden, welche signifikanten Einfluss auf Morbidität und Mortalität bei verschiedenen Patientengruppen hat. Im Kontext chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) ist ihre Rolle weiterhin Gegenstand lebhafter Diskussion. Gerade der CED-Patient präsentiert eine große Zahl bedeutender Risikofaktoren, führend hierbei vor allem die chronische Entzündung, die Behandlung mit Kortikosteroiden, Malnutrition, Hypogonadismus und reduzierter BMI. Trotz der eindrucksvollen Prävalenz von Osteoporose (15 %) und Osteopenie (ca. 40 %) im Kollektiv der CED-Patienten scheint deren tatsächliches Risiko, eine pathologische Fraktur zu erleiden, nur geringfügig gegenüber dem der Normalbevölkerung erhöht zu sein.

Behandlungsstrategien müssen gegenwärtig vor allem aus Daten extrapoliert werden, die dem Modell der postmenopausalen Osteoporose entstammen. Dieses unterscheidet sich aber beträchtlich von der bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder womöglich auch Zöliakie (28 % Osteoporose) angetroffenen Situation. Deshalb bleibt die Entität der Osteoporose ein klinischer Graubereich, in dem strikt evidenzbasierte Guidelines weitgehend fehlen.

Abstract: Osteoporosis in the Context of Gastroenterologic Diseases. Osteoporosis is an important clinical problem, causing significant morbidity and mortality in various cohorts of patients at risk. In inflammatory bowel disease, the impact of bone loss on the individual patient is highly debated. Many potential risk factors are present within patients suffer-

ing from Crohn's disease and ulcerative colitis, some but not all being inflammation, prolonged steroid use, malnutrition, hypogonadism and low body weight. Osteoporosis and osteopenia are highly prevalent (15 % and 40 % resp) in IBD patients, whereas fracture rates seem to be at most moderately increased.

Treatment strategies for osteoporosis are mainly derived from data on postmenopausal osteoporosis, a state considerably different from the metabolic bone disease seen in IBD and possibly celiac disease (28 % osteoporosis). With its pathophysiology not fully understood and insufficient data available to set up evidence based guideline, treating osteoporosis in Crohn's disease and ulcerative colitis remains an unsolved dilemma for the clinician. **J Miner Stoffwechs 2008; 15 (1): 14–21.**

■ Einführung

Die systemische Skeletterkrankung Osteoporose ist ein klinisch bedeutsames, aber meist beherrschbares Problem. Im Kontext gastroenterologischer Erkrankungen trifft der behandelnde Arzt auf eine lange Reihe wichtiger Risikofaktoren, die die Entwicklung von Dichteminderung und Mikroarchitekturstörung des Knochens begünstigen können, ohne aber auf ausreichende Daten oder Leitlinien für die Diagnostik und Therapie der Osteoporose in diesem speziellen Zusammenhang zurückgreifen zu können.

Die meisten zur Verfügung stehenden Empfehlungen basieren auf Extrapolation aus Studien und Erfahrungen an postmenopausalen Frauen und können nur eingeschränkt auf das gastroenterologische Patientenkollektiv, das im Durchschnitt jünger ist und andere Risikofaktoren realisiert, angewandt werden [1]. Weiters sind wichtige Fragen bislang nicht hinreichend beantwortet. Welche Patienten sollen wann und mit welcher Methode gescreent und gegebenenfalls therapiert werden? Welche der zur Verfügung stehenden Therapeutika sind im Falle einer behandlungsbedürftigen Osteoporose anzuwenden? Welche prophylaktischen Maßnahmen können Risikopatienten empfohlen werden?

■ Osteoporose und chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Epidemiologie der Osteoporose bei CED (Tab. 1) Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) umfassen die Entitäten Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Extraintestinale Manifestationen der Grundkrankheit erreichen in unter-

schiedlichen Patientengruppen Häufigkeiten zwischen 6 % und 47 % [2]. Neben kutanen und okulären Manifestationen sind muskuloskeletale Symptome bei CED besonders häufig. Beschwerden des Bewegungsapparates finden sich bei 20–30 % der Patienten [3]. Neben Schmerzen und Entzündungen der peripheren und axialen Gelenke sowie Fällen von ankylosierender Spondylitis und Sakroileitis wird übernormal häufig eine Verminderung der Knochendichte bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen festgestellt. Die Prävalenz der Osteoporose gemessen mit der Methode der Dual-X-Ray-Absorptiometry (DXA) mit einem T-Score $\leq -2,5$ liegt bei ca. 15 %, die der Osteopenie (T-Score < -1) bei 40–50 % [4]. Die in diesen Daten enthaltenen Studien lieferten allerdings eine bedeutende Variabilität (5–40 % für Osteoporose, 16–77 % für Osteopenie). Die Ursachen hierfür sind vor allem in der Wahl der studierten Populationen zu sehen, wobei jene CED-Patienten, die an Tertiärzentren behandelt werden, im Allgemeinen schwerere Verläufe ihrer Grundkrankheit und daher auch eine höhere Rate extraintestinaler Komplikationen aufweisen. Jene Zentren sind in der gegenwärtigen Literatur überrepräsentiert.

Bedeutender als die Messung der Knochendichte per se ist die daraus resultierende Frakturprävalenz. Bislang wurden vier größere, bevölkerungsbezogene Studien zur Einschätzung des Frakturrisikos bei IBD (Inflammatory Bowel Disease) durchgeführt. Bernstein et al. fanden in einer großen Kohorte (n = 6027) eine 41-%-Erhöhung des Frakturrisikos bei CED-Patienten im Vergleich zu alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen.

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

- Alter
- Kortikosteroidbehandlung
- Niedriger BMI, Mangelernährung
- Bewegungsmangel
- Sexualhormondefizit
- Positive Frakturanamnese
- Positive Familienanamnese

Korrespondenzadresse: Dr. Alexander Eser, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: alexander.eser@meduniwien.ac.at

Daraus resultierte ein absolutes Frakturrisiko von 1 % pro Patientenjahr bei CED gegenüber 0,6 % in der Kontrollgruppe. Besonders Patienten über 60 Jahre tragen das größte Risiko für Frakturen, im Speziellen solche der Wirbelsäule und der Hüfte [5].

In Olmsted County führten Loftus et al. eine retrospektive Langzeitstudie durch, welche im Gegensatz zu den übrigen publizierten Daten eine Durchsicht der Röntgenbilder und somit eine Überprüfung der Frakturdiagnosen einschloss [6]. Diese Gruppe fand bei 238 Crohn-Patienten 36 % mit Frakturen nach 20 Jahren Follow-up gegenüber 32 % im Normalkollektiv. Das relative Risiko für eine osteoporotische Fraktur wurde mit RR 1,4 (95 % CI, 0,7–2,7) angegeben. Das relative Risiko, eine thorakolumbale Fraktur zu erleiden, betrug hier RR 2,2 (95 % CI, 0,9–5,5).

Vestergaard et al. analysierten die Daten einer auf Fragebögen basierenden Studie und fanden ebenfalls lediglich eine mäßige Erhöhung des Frakturrisikos nur für weibliche Crohn-Patientinnen [7]. Dieselbe Arbeitsgruppe fand im Zuge der Auswertung einer administrativen Datenbank mit großer Stichprobenzahl (7072 Morbus-Crohn-Patienten und 8323 Colitis-ulcerosa-Patienten) ein relatives Risiko für Frakturen, welche eine Hospitalisierung notwendig machten, von RR = 1,19 (95 % CI, 1,06–1,33) für Morbus Crohn und RR = 1,08 (95 % CI, 0,97–1,20) für Colitis ulcerosa.

Die publizierten Ergebnisse sind einander ähnlich und erlauben gegenwärtig die folgenden Schlussfolgerungen: Das Frakturrisiko ist bei IBD-Patienten um ca. 21–40 % erhöht [8, 9]. Die häufig deutlich erniedrigte Knochendichte führt daher nicht im erwarteten Maße zu einer Erhöhung der Frakturinzidenz [10].

Unterschiede zwischen den beiden wichtigsten Entitäten Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind kaum nachzuweisen. Im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung, wo der Modellfall der postmenopausalen Osteoporose dominiert, sind die Geschlechter bei CED gleichermaßen betroffen. Daher entsteht für männliche Patienten mit CED ein nachteiliges Risikoprofil im Vergleich zu ihren gesunden Geschlechtsgenossen. Alter erweist sich als wichtigster Risikofaktor in Übereinstimmung mit der Normalbevölkerung. Für die Osteoporose bei einer chronisch entzündlichen Erkrankung gelten möglicherweise andere Gesetzmäßigkeiten, welche in Prävention, Therapie und Diagnostik einfließen sollten.

Pathogenese der Osteoporose bei CED

Entzündung

In der Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen wird von führenden Experten mittlerweile ein Paradigmenwechsel zum früheren Einsatz potenter antientzündlicher Therapeutika, darunter führend Biologika, gefordert. Dieser Top-down-Approach verspricht ein Mehr an Lebensqualität und eine mögliche Reduktion schwerer Komplikationen. Auch sind die dauerhaften Auswirkungen eines konstant auf die verschiedenen Organsysteme des Körpers einwirkenden entzündlichen Milieus nur unzureichend beschrieben.

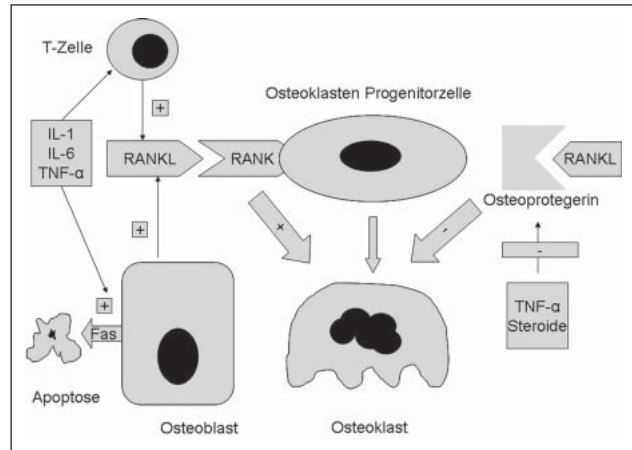


Abbildung 1: Das RANK/RANKL/OPG-System wird in Gegenwart wichtiger Entzündungsmediatoren zugunsten vermehrter Resorptionstätigkeit beeinflusst.

Ein gesteigerter Knochenverlust ist bislang vor allem bei chronischen Infektionen, Leukämien, entzündlichen Gelenkerkrankungen und möglicherweise auch bei allergischen Erkrankungen bekannt [11]. Bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn wurden erhöhte Spiegel von IL-1, TNF- α und IL-6 in den betroffenen Schleimhautbezirken, aber auch im Serum nachgewiesen [12, 13]. Dies könnte am Knochen deutliche Auswirkungen haben, wie Hyams et al. eindrucksvoll dargestellt haben [14]. Hier führte das Serum von an Morbus Crohn erkrankten Kindern, nicht aber jenes von Colitis-ulcerosa-Patienten, zu einer signifikanten Reduktion der Knochentrockenmasse am In-vitro-Knochenmodell. Dies lässt einen oder mehrere lösliche Faktoren vermuten, die systemisch eine Auswirkung auf den Knochenstoffwechsel haben könnten.

TNF- α im Speziellen verhindert unter anderem die Differenzierung von Osteoblasten aus pluripotenten Progenitorzellen [15], fördert die Reifung von Osteoklasten und deren Resorptionstätigkeit [16] und inhibiert die Kollagenbiosynthese in vitro [17]. IL-1 stimuliert die Sekretion von IL-6 durch Osteoblasten [18], welches seinerseits potent Osteoklasten aktiviert. Zusätzlich führen TNF- α und IL-1 zu einer erhöhten Apoptosebereitschaft seitens der Osteoblasten [19] (Abb. 1).

Am Mausmodell wurde ferner gezeigt, dass die Blockade von TNF- α oder IL-1 den Knochenverlust, welcher nach Ovariectomie zu erwarten ist, verhindert [20]. Zusätzlich wurde eine große Zahl weiterer Zytokine mit einem erhöhten Knochenumsatz in Verbindung gebracht, darunter IL-11, IL-17, Transforming Growth Factor α , Epidermal Growth Factor und PGE₂ [21].

Diese Zusammenhänge könnten für die oben genannten Unterschiede der sekundären Osteoporose bei CED mitverantwortlich sein.

Glukokortikoidtherapie

In einer Metaanalyse von Kanis et al. wurde der Gebrauch von Steroiden als wichtiger Prädiktor für Frakturen unabhängig von Knochendichte (BMD) und vorbestehenden osteoporotischen Frakturen identifiziert [22]. Selbst geringe Kortison Dosen (2,5–7,5 mg/Tag) erhöhen das Risiko für osteoporotische Frakturen [23].

Steroide werden häufig bei der Remissionsinduktion des aktiven Morbus Crohn und Colitis ulcerosa verordnet. Eine wesentliche unerwünschte Wirkung dieser Therapie ist ein initial beschleunigter Knochenabbau bei langfristig auch deutlich reduzierter Knochenformation [24]. Ausschlaggebend hierfür ist einerseits der durch renalen Kalziumverlust und verminderte intestinale Kalziumresorption induzierte sekundäre Hyperparathyreoidismus, andererseits auch eine direkte steroidinduzierte Hemmung von Reifung und Funktion der Osteoblasten [25] (Abb. 1). Trotz der klaren pathophysiologischen Verbindung zwischen Steroidtherapie und Knochenstoffwechsel ist die gegenwärtige Datenlage bezüglich IBD-Patienten unter Kortisontherapie durchaus widersprüchlich. Die meisten Autoren konnten zwar einen Zusammenhang zwischen Steroidgebrauch und Knochendichteverlust herstellen [26–30], andere Arbeiten bestätigten dies jedoch nicht [31, 32]. Möglicherweise unterbricht eine suffiziente Steroidtherapie den Einfluss der bei IBD dominanten Entzündungsmediatoren und hebt in Summe deren osteokatabole Wirkung auf. Auch konnte die Bedeutung des Entzündungsprozesses am Modellfall kolektomierter Colitis-ulcerosa-Patienten mit Ileum-Pouch gezeigt werden. In der Arbeit von Kuisma et al. zeigten jene Patienten mit Zeichen einer fortbestehenden Entzündung (Pouchitis) signifikant reduzierte BMD-Werte. Fünf Jahre nach der Operation war dann eine entzündungsfreie Histologie hochsignifikant mit einer normalen BMD assoziiert [33].

Knochen-Turnover bei CED

Knochenmarker sind hochspezifische Laborparameter, die aus dem Serum oder Harn bestimmt werden können und Rückschlüsse auf die vorherrschende Knochenstoffwechsellage zulassen. Sie können grundsätzlich in Formations- und Resorptionsmarker eingeteilt werden. Typische Formationsmarker sind Osteocalcin, PINP sowie die knochenspezifische alkalische Phosphatase. Sämtliche Resorptionsmarker sind Kollagenspaltprodukte, für deren Bestimmung verschiedene kommerzielle Tests zur Verfügung stehen. Ein häufig verwendeter Parameter ist beispielsweise CTX („C-terminal telopeptide of collagen crosslinks“).

Bei Patienten mit Morbus Crohn sind die oben genannten Formationsmarker dauerhaft erniedrigt. Insbesondere Studien mit Patienten in langen Remissionsphasen belegen diesen Umstand anschaulich [34]. Auch Glukokortikoide beeinflussen die im Serum messbaren Umbaumarke. Initial bewirken sie ein Ansteigen sämtlicher Resorptionsmarker. Bei fortgesetzter Therapie sinken zusätzlich auch die Formationsmarker deutlich ab [35, 36].

Markerstudien, die bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität durchgeführt wurden, deuten weiters darauf hin, dass im Entzündungsschub einer Crohn-Erkrankung auch ohne Steroidmedikamentierung eine katabole Knochenstoffwechsellage entsteht [37, 38]. Nicht überraschend ist daher die Tatsache, dass eine Therapie mit Anti-TNF- α -Antikörpern nicht nur die Aktivität der Grunderkrankung reduziert, sondern auch die genannten Knochenumbaumarker normalisiert [39, 40].

Ardizzone et al. verglichen die beiden Entitäten Morbus Crohn und Colitis ulcerosa und fanden bei letzterer eine signifikante Erhöhung sowohl von Osteocalcin und alkalischer Phosphatase

als auch ICTP („serum carboxy-terminal pyridinoline-cross-linked telopeptide of type I“). Bei CU sind daher sowohl Marker der Formation als auch der Resorption erhöht, entsprechend einem erhöhten Knochenumbau bei Colitis ulcerosa [41].

Immunsuppressiva und Anti-TNF

TNF-Blocker zeichnen sich durch ihre potente antientzündliche Wirkung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen aus. Durch einen derartigen pharmakologischen Eingriff in das Entzündungsgeschehen lassen sich die oben genannten osteoimmunologischen Auswirkungen teilweise unterbinden und positive Effekte sowohl auf die Grunderkrankung als auch auf die Knochendichte erzielen. Bei Infliximab, dem derzeit meistverwendeten TNF-Blocker, konnten Bernstein et al. in der Erhaltungstherapie bei Morbus Crohn eine signifikante Verbesserung der lumbalen und femoralen Knochendichte belegen [42]. Obwohl die beobachteten Knochendichtezuwächse in Relation zu jenen, welche von klassischen Osteoporosemedikamenten (z. B. Bisphosphonaten) erzielt werden, nur halb bis ein Viertel so stark waren, ist dieser Effekt als schlichte „Nebenwirkung“ einer antientzündlichen Therapie bemerkenswert. Auch aus anderen Anwendungsgebieten von Infliximab, wie beispielsweise der rheumatoiden Arthritis oder dem Morbus Bechterew, wurden ähnliche Ergebnisse publiziert [43, 44].

Bezüglich des gebräuchlichsten Immunsuppressivums für die Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, Azathioprin, konnte neben der Remissionsinduktion auch eine Stabilisierung der Knochendichte und eine Annäherung der gemessenen Z-Scores an die altersentsprechende Norm nachgewiesen werden [45]. Jene Patienten, die unter Therapie keine Heilung erreichten, wiesen vergleichbare Z-Scores auf wie die Gruppe der Azathioprin-freien Patienten in aktiver Erkrankungsphase. Daher handelt es sich bei dem beobachteten osteoprotektiven Effekt nicht um eine substanzspezifische erwünschte Nebenwirkung, sondern um eine durch die erzielte Remissionsinduktion bedingte Verbesserung des Knochenstoffwechsels.

Körpergewicht und BMI

Niedriges Körpergewicht beziehungsweise ein erniedrigter Body-Mass-Index wurden in mehreren Arbeiten als wichtiger Risikofaktor für Osteoporose auch im Kontext chronisch entzündlicher Darmerkrankungen erkannt [46–49]. Beide Faktoren sind nicht von der Aktivität der Grunderkrankung zu trennen, so dass deren signifikante Assoziation mit reduzierter Knochendichte auch als Konsequenz der oben geschilderten osteoimmunologischen Zusammenhänge verstanden werden könnte. Allerdings wurde der Ernährungszustand auch außerhalb des CED-Kollektivs, beispielsweise im Rahmen der Framingham-Studie, als unabhängiger Risikofaktor für Osteoporose beschrieben [50, 51].

Osteomalazie und Vitamin-D-Mangel

Basierend auf Studien, welche vor allem in den Achtzigerjahren durchgeführt wurden, wird der Mangel an Vitamin D und die daraus resultierende osteokatabole Stoffwechsellage häufig als Risikofaktor für Mineralisationsstörungen bei CED zitiert. Rezenter Daten bestätigen dies jedoch nicht. Erstens konnte bei Morbus-Crohn-Patienten kaum eine nennenswerte Einschrän-

kung der intestinalen Vitamin-D-Resorption nachgewiesen werden [52], zum zweiten zeigte sich keine Korrelation zwischen den im Serum von CED-Patienten gemessenen 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Konzentrationen und deren BMD [53].

Durch die vornehmlich im Dünndarm lokalisierte Entzündung müsste man bei Morbus Crohn die bedeutendsten Abweichungen im Vitamin-D-Stoffwechsel erwarten. Gerade das Gegenteil scheint aber der Fall zu sein. Zwei Arbeiten wiesen bei Colitis ulcerosa im Vergleich niedrigere Vitamin-D-Spiegel auf [54, 55]. Trotzdem scheint es sinnvoll, besonders im Lichte möglicher generalisierter Malnutrition bei CED einen beim individuellen Patienten eventuell bestehenden Vitamin-D-Mangel pharmakologisch auszugleichen.

Screening, Therapie, Prophylaxe

In Ermangelung spezifischer Guidelines steht die suffiziente Behandlung der grundlegenden chronisch entzündlichen Darm-erkrankung an erster Stelle. Trotz widersprüchlicher Evidenz gilt es, die hierfür bei 50 % der Patienten nicht zu vermeidende Verabreichung von systemischen Steroiden in Bezug auf Dosis und Behandlungsdauer auf ein Minimum zu beschränken. Folgende Substanzen haben sich als „steroidsparend“ erwiesen: Budesonid (für Morbus Crohn), Mesalamin (Morbus Crohn), Thioguanin (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Methotrexat (Morbus Crohn) und Infliximab (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) [56].

Weiters empfehlen sich Allgemeinmaßnahmen (Abb. 2) wie Vitamin-D- (Evidenzgrad I, bei nachgewiesenem Mangel) und Kalzium-Gabe (Evidenzgrad II), regelmäßige körperliche Bewegung unter Einschluss von Gewichtsbelastung (Evidenzgrad II) und die Vermeidung von exzessivem Alkohol- und Nikotinkonsum (Evidenzgrad II).

■ Osteoporose und Zöliakie

Definition

Die Zöliakie unterscheidet sich markant von anderen Autoimmunerkrankungen durch die Tatsache, dass das auslösende Agens bekannt und damit eine kausale Therapie möglich ist. Vor dem Hintergrund einer genetischen Prädisposition führt der Verzehr glutenhaltiger Nahrungsmittel zu einer anhaltenden intestinalen Entzündung, deren Endstrecke ein reversibler Umbau der Mikroarchitektur der Dünndarmschleimhaut ist. Unter Verlust der Zotten und Hyperplasie der Krypten („Kolonisierung der Intestinalmukosa“) entsteht ein klinisch der tropischen Sprue ähnliches Syndrom, welches gekennzeichnet ist von Durchfall, Steatorrhö und Malabsorption.

Initial wurde die Zöliakie als pädiatrisches Krankheitsbild eingereicht. Tatsächlich aber ist eine Erstdiagnose in jedem Lebensalter möglich. Auch kann Zöliakie nicht länger als seltene Erkrankung gelten. Betroffen ist mittlerweile bis zu ein Prozent der Bevölkerung [57–59].

Neben der intestinalen Symptomatik verdienen die möglichen Komplikationen besondere Beachtung, führend Malignome

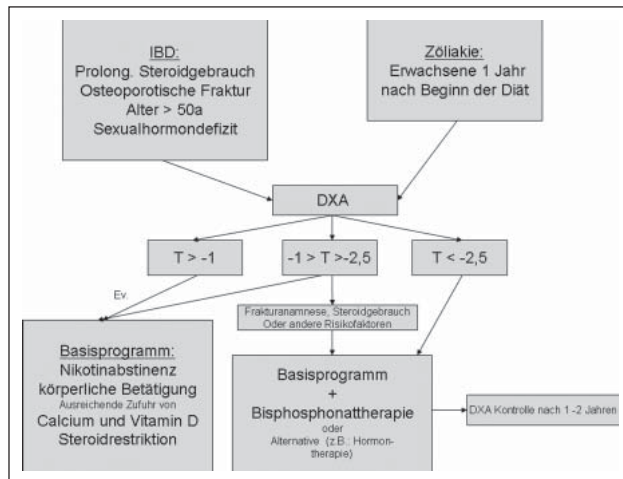


Abbildung 2: Algorithmus für die Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

(Non-Hodgkin-Lymphome) und eben auch Störungen im Knochenstoffwechsel [60, 61].

Epidemiologie der Osteoporose bei Zöliakie

Patienten mit nachgewiesener Zöliakie zeigen bei Diagnosestellung übernormal häufig reduzierte Knochendichtewerte [62, 63]. Wird der Patient konsequent therapiert, kehrt die gemessene Knochendichte häufig wieder in den oder nahe an den Normalbereich zurück [64]. Dieser Effekt ist besonders bei pädiatrischen Zöliakiepatienten ausgeprägt [65, 66].

Fasst man die vorliegenden Studien zusammen, so ergibt sich bei unbehandelten Zöliakiepatienten ein mittlerer lumbaler T-Score von -1,91, ein lumbaler Z-Score von -1,42, ein Hüft-T-Score von -1,72 und ein Hüft-Z-Score von -1,14. Aus den gepoolten Daten ergibt sich eine Prävalenz der Osteoporose im unbehandelten Patientengut von 28 % an der Wirbelsäule und von 0 % an der Hüfte (T-Score < -2,5). Im Vergleich zu einem alters- und geschlechtsgematchten Kollektiv (Z-Score < -2) war bei 40 % an der Wirbelsäule und 15 % der Patienten an der Hüfte eine deutliche Reduktion der Knochendichte festzustellen [67].

Eine Einschätzung der Frakturinzidenz bei Zöliakiepatienten ist schwerer zu treffen. Zusammenfassend scheint das Frakturrisiko gegenüber der Normalbevölkerung nur moderat erhöht zu sein [68].

Pathogenese der Osteoporose bei Zöliakie

Unentdeckte und daher unbehandelte Zöliakie führt zu einer Reduktion der Knochendichte. Dies konnte in zahlreichen Arbeiten hinreichend belegt werden [69–71]. Patienten mit anhaltender Zottenatrophie zeigen im Vergleich zu jenen mit ausgeheilter Schleimhaut reduzierte Knochendichtewerte [72].

Nach Einleitung einer glutenfreien Ernährung verbessert sich die gemessene Knochendichte im Allgemeinen. Einige Arbeiten konnten keinen Unterschied mehr zu einem gesunden Kontrollkollektiv nachweisen [73–75], während sich in der Mehrzahl der publizierten Studien die Knochendichte nicht

vollständig erholte [76–80]. Allerdings ist eine vollständige histologische Restitution der Dünndarmschleimhaut kein Garant für einen gesunden Knochen [81]. Bis zu 17 % der Patienten weisen trotz suffizienter diätetischer Einstellung weiterhin osteoporotische Dichtewerte an der Wirbelsäule auf.

Reduzierte Kalziumresorption steht vermutlich am Anfang einer Kaskade von Ereignissen, welche letztlich zu der bei Zöliakie beobachteten verminderten Knochendichte führt. Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus ist die Folge, welcher seinerseits die Aktivität der nierenständigen 1- α -Hydroxylase steigert. Das hieraus hervorgehende aktive 1,25-(OH)₂-Vitamin-D trifft allerdings auf defekte Enterozyten, die sich einerseits durch eine gestörte Aktivität des Vitamin-D-Rezeptors und andererseits auch durch eine reduzierte Expression von Vitamin-D-abhängigen Transportproteinen auszeichnen [82]. Daher kann der systemische Kalziummangel nicht durch eine gesteigerte enterale Resorption kompensiert werden. Der Hyperparathyreoidismus bleibt also bestehen und hält eine osteokatabole Stoffwechsellage aufrecht.

In einzelnen Fällen von schwer verlaufender oder mangelhaft therapierter Zöliakie kann auch Hypogonadismus zum Ausgangspunkt für Osteoporose werden [83, 84].

Screening, Therapie, Prophylaxe

Die Britische Gesellschaft für Gastroenterologie publizierte in ihren Leitlinien für das Management der Osteoporose bei Zöliakie und CED von 1998 die Empfehlung, alle Patienten bei Diagnose mittels DXA zu screenen. Diese Empfehlung basierte auf der damals verfügbaren Evidenz, für die zwar Studien zur Knochendichte, nicht aber zur Frakturprävalenz zur Verfügung standen. Im Lichte der rezenteren Daten, welche ein nur gering erhöhtes Frakturrisiko bei Zöliakie nahelegen, überprüften die damaligen Autoren ihre Empfehlungen anhand der seit damals routinemäßig durchgeführten Knochendichtemessungen. Die Ergebnisse zeigten nur geringe Argumentation für das Knochendichte-Screening bei Zöliakie. Aus diesem Grund kann keine allgemeine Empfehlung mehr für Osteoporose-Screening bei Zöliakie ausgesprochen werden [85].

Literatur:

- Bernstein CN, Leslie WD. Osteoporosis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 941–52.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1116–22.
- Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 401–12.
- Bernstein CN. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 152–6.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2000; 133: 795–9.
- Loftus EV Jr, Crowson CS, Sandborn WJ, Tremaine WJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Long-term fracture risk in patients with Crohn's disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 123: 468–75.
- Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Laurberg S, Mosekilde L. Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut* 2000; 46: 176–81.
- American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 791–4.
- Loftus EV Jr, Crowson CS, Sandborn WJ, Tremaine WJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Long-term fracture risk in patients with Crohn's disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 123: 468–75.

10. Stockbrügger RW, Schoon EJ, Bolland S, Mills PR, Israeli E, Landgraf L, Felsenberg D, Ljunghall S, Nygard G, Persson T, Graffner H, Bianchi Porro G, Ferguon A. Discordance between the degree of osteopenia and the prevalence of spontaneous vertebral fractures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1519–27.
11. Bernstein CN, Leslie WD. The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 857–64.
12. Mahida YR, Wu K, Jewell DP. Enhanced production of interleukin 1-beta by mononuclear cells isolated from mucosa with active ulcerative colitis of Crohn's disease. *Gut* 1989; 30: 835–8.
13. Pullman WE, Elsbury S, Kobayashi M, Hapel AJ, Doe WF. Enhanced mucosal cytokine production in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1992; 102: 529–37.
14. Hyams JS, Wyzga N, Kreutzer DL, Justinich CJ, Gronowicz GA. Alterations in bone metabolism in children with inflammatory bowel disease: an in vitro study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 289–95.
15. Gilbert L, He X, Farmer P, Boden S, Kozlowski M, Rubin J, Nanes MS. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor-alpha. *Endocrinology* 2000; 141: 3956–64.
16. Azuma Y, Kaji K, Katogi R, Takeshita S, Kudo A. Tumor necrosis factor-alpha induces differentiation of and bone resorption by osteoclasts. *J Biol Chem* 2000; 275: 4858–64.
17. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature* 1986; 319: 516–8.
18. Kurokouchi K, Kambe F, Yasukawa K, Izumi R, Ishiguro N, Iwata H, Seo H. TNF-alpha increases expression of IL-6 and ICAM-1 genes through activation of NF-kappaB in osteoblast-like ROS17/2.8 cells. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1290–9.
19. Tsuboi M, Kawakami A, Nakashima T, Matsuo N, Urayama S, Kawabe Y, Fujiyama K, Kiriya T, Aoyagi T, Maeda K, Eguchi K. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta increase the Fas-mediated apoptosis of human osteoblasts. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 222–31.
20. Ammann P, Rizzoli R, Bonjour JP, Bourrin S, Meyer JM, Vassalli P, Garcia I. Transgenic mice expressing soluble tumor necrosis factor-receptor are protected against bone loss caused by estrogen deficiency. *J Clin Invest* 1997; 99: 1699–703.
21. Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, Capparelli C, Li J, Elliott R, McCabe S, Wong T, Campagnuolo G, Moran E, Bogoch ER, Van G, Nguyen LT, Ohashi PS, Lacey DL, Fish E, Boyle WJ, Penninger JM. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; 402: 304–9.
22. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HA, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 893–9.
23. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1383–9.
24. Woolf AD. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 370–5.
25. De Vos M, De Keyser F, Mielants H, Cuvelier C, Veys E. Review article: bone and joint diseases in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 397–404.
26. Abitbol V, Roux C, Chaussade S, Guillemant S, Kolta S, Dougados M, Couturier D, Amor B. Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 417–22.
27. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemelä SE, Manelius JJ, Lehtola JK. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37: 71–6.
28. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 352–64.
29. Bernstein CN, Seeger LL, Sayre JW, Anton PA, Artinian L, Shanahan F. Decreased bone density in inflammatory bowel disease is related to corticosteroid use and not disease diagnosis. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 250–6.
30. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *Gut* 1997; 40: 313–9.
31. Roux C, Abitbol V, Chaussade S, Kolta S, Guillemant S, Dougados M, Amor B, Couturier D. Bone loss in patients with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Osteoporos Int* 1995; 5: 156–60.
32. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40: 228–33.
33. Kuisma J, Luukkonen P, Jarvinen H, Kahri A, Farkkila M. Risk of osteopenia after proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 171–6.
34. Schoon EJ, Geerling BG, Van Dooren IM, Schurgers LJ, Vermeer C, Brummer RJ, Stockbrügger RW. Abnormal bone turnover in long-standing Crohn's disease in remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 783–92.
35. Canalis E, Delany AM. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 73–81.
36. Von Tirpitz C, Epp S, Klaus J, Mason R, Hawa G, Brinskelle-Schmal N, Hofbauer LC, Adler G, Kratzer W, Reinshagen M. Effect of systemic glucocorticoid therapy on bone metabolism and the osteoprotegerin system in patients with active Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1165–70.
37. Teichmann J, Lange U, Stracke H, Doppl W, Klor HU, Federlin K. Rapid spinal trabecular bone loss in female patients with ileitis terminalis Crohn and additional sacroiliac joint inflammation. *Rheumatol Int* 1997; 17: 45–8.
38. Bischoff SC, Herrmann A, Goke M, Manns MP, von zur Muhlen A, Brabant G. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1157–63.
39. Franchimont N, Putzeys V, Collette J, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossom A, Franchimont D, Fiasse R, Pelckmans P, Malaise M, Belaiche J, Louis E. Rapid improvement of bone metabolism after infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 607–14.
40. Miheller P, Muzes G, Zagoni T, Toth M, Racz K, Tulassay Z. Infliximab therapy improves the bone metabolism in fistulizing Crohn's disease. *Dig Dis* 2006; 24: 201–6.
41. Arduzzone S, Bolland S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Bianchi Porro G. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Intern Med* 2000; 247: 63–70.
42. Bernstein M, Irwin S, Greenberg GR. Maintenance infliximab treatment is associated with improved bone mineral density in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2031–5.
43. Lange U, Teichmann J, Muller-Ladner U, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1546–8.
44. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensor E, O'connor P, Tan AL, Conaghan PG, Greenstein A, Emery P. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1568–75.
45. Reffitt DM, Meenan J, Sanderson JD, Jugdaohsingh R, Powell JJ, Thompson RP. Bone density improves with disease remission in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1267–73.
46. Schulte C, Dignass AU, Mann K, Goebell H. Reduced bone mineral density and unbalanced bone metabolism in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4: 268–75.
47. Compston JE, Judd D, Crawley EO, Evans WD, Evans C, Church HA, Reid EM, Rhodes J. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987; 28: 410–5.
48. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *Gut* 1997; 40: 313–9.
49. Robinson RJ, al-Azawi F, Iqbal SJ, Krysucki T, Almond L, Abrams K, Mayberry JF. Osteoporosis and determinants of bone density in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2500–6.
50. Edelstein SL, Barrett-Connor E. Relation between body size and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 160–9.
51. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 567–73.
52. Vogelsang H, Schöfl R, Tillinger W, Ferenci P, Gangl A. 25-hydroxyvitamin D absorption in patients with Crohn's disease and with pancreatic insufficiency. *Wien Klin Wochenschr* 1997; 109: 678–82.
53. Silvennoinen J. Relationships between vitamin D, parathyroid hormone and bone mineral density in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 1996; 239: 131–7.
54. Abitbol V, Roux C, Chaussade S, Guillemant S, Kolta S, Dougados M, Couturier D, Amor B. Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 417–22.
55. Bernstein CN, Seeger LL, Sayre JW, Anton PA, Artinian L, Shanahan F. Decreased bone density in inflammatory bowel disease is related to corticosteroid use and not disease diagnosis. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 250–6.
56. Lichtenstein GR, Sands BE, Pazianas M. Prevention and treatment of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 797–813.
57. West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, Reader R, Holmes GK, Khaw KT. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003; 52: 960–5.
58. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, Ilonen J, Laurila K, Dahlbom I, Hansson T, Höpfl P, Knip M. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348: 2517–24.
59. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornari F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286–92.
60. Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac disease – effect of a gluten free diet. *Gut* 1989; 30: 333–8.
61. Kempainen T, Kröger H, Janatuinen E, Arnala I, Kosma VM, Pikkarainen P, Julkunen R, Jurvelin J, Alhava E, Uusitupa M. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone* 1999; 24: 249–55.
62. Meyer D, Stavropoulos S, Diamond B, Shane E, Green PH. Osteoporosis in a North American adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 112–9.
63. Walters JR, Banks LM, Butcher GP, Fowler CR. Detection of low bone mineral density by dual energy x ray absorptiometry in unsuspected optimally treated coeliac disease. *Gut* 1995; 37: 220–4.
64. Arden NK, Cooper C. Assessment of the risk of fracture in patients with gastrointestinal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 865–8.
65. Mora S, Barera G, Ricotti A, Weber G, Bianchi C, Chiumello G. Reversal of low bone density with a gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 477–81.
66. Mora S, Weber G, Barera G, Bellini A, Pasolini D, Prinster C, Bianchi C, Chiumello G. Effect of gluten-free diet on bone mineral content in growing patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 224–8.
67. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003; 124: 795–841.
68. Thomson K, West J, Logan RF, Coupland C, Holmes GK. Fracture experience of patients with coeliac disease: a population based survey. *Gut* 2003; 52: 518–22.
69. Kempainen T, Kröger H, Janatuinen E, Arnala I, Kosma VM, Pikkarainen P, Julkunen R, Jurvelin J, Alhava E, Uusitupa M. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone* 1999; 24: 249–55.
70. Mustalahti K, Collin P, Sievänen H, Salmi J, Mäki M. Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening. *Lancet* 1999; 354: 744–5.

71. González D, Mazure R, Mautalen C, Vazquez H, Bai J. Body composition and bone mineral density in untreated and treated patients with celiac disease. *Bone* 1995; 16: 231–4.
72. Valdimarsson T, Toss G, Ross I, Löfman O, Ström M. Bone mineral density in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 457–61.
73. Selby PL, Davies M, Adams JE, Mawer EB. Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 652–7.
74. Walters JR, Banks LM, Butcher GP, Fowler CR. Detection of low bone mineral density by dual energy x ray absorptiometry in unsuspected suboptimally treated coeliac disease. *Gut* 1995; 37: 220–4.
75. Molteni N, Caraceni MP, Bardella MT, Ortolani S, Gandolini GG, Bianchi P. Bone mineral density in adult celiac patients and the effect of gluten-free diet from childhood. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 51–3.
76. Keaveny AP, Freaney R, McKenna MJ, Masterson J, O'Donoghue DP. Bone remodeling indices and secondary hyperparathyroidism in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1226–31.
77. Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L, Tarozzi C, Corrao G, Bernardi M, Gasbarrini G. Bone mass and metabolism in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1995; 109: 122–8.
78. González D, Mazure R, Mautalen C, Vazquez H, Bai J. Body composition and bone mineral density in untreated and treated patients with celiac disease. *Bone* 1995; 16: 231–4.
79. McFarlane XA, Bhalla AK, Reeves DE, Morgan LM, Robertson DA. Osteoporosis in treated adult coeliac disease. *Gut* 1995; 36: 710–4.
80. Pistorius LR, Sweidan WH, Purdie DW, Steel SA, Howey S, Bennett JR, Sutton DR. Coeliac disease and bone mineral density in adult female patients. *Gut* 1995; 37: 639–42.
81. Kempainen T, Kröger H, Janatuinen E, Arnala I, Kosma VM, Pikkarainen P, Julkunen R, Jurvelin J, Alhava E, Uusitupa M. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone* 1999; 24: 249–55.
82. Caraceni MP, Molteni N, Bardella MT, Ortolani S, Nogara A, Bianchi PA. Bone and mineral metabolism in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 274–7.
83. Farthing MJ, Rees LH, Dawson AM. Male gonadal function in coeliac disease III: pituitary regulation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 19: 661–71.
84. Sher KS, Jayanthi V, Probert CS, Stewart CR, Mayberry JF. Infertility, obstetric and gynecological problems in celiac sprue. *Dig Dis* 1994; 12: 186–90.
85. Lewis NR, Scott BB. Should patients with coeliac disease have their bone mineral density measured? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1065–70.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)