

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Osteoporose und Frakturen bei  
primär malignen Knochentumoren**

Hobusch G, Holzer G

*Journal für Mineralstoffwechsel &  
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2011; 18 (2), 64-68

**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](http://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

Unsere Räucherkegel fertigen wir aus den feinsten **Kräutern** und **Hölzern**, vermischt mit dem wohlriechenden **Harz** der **Schwarzföhre**, ihrem »Pech«. Vieles sammeln wir wild in den Wiesen und Wäldern unseres **Bio-Bauernhofes** am Fuß der Hohen Wand, manches bauen wir eigens an. Für unsere Räucherkegel verwenden wir reine **Holzkohle** aus traditioneller österreichischer Köhlerlei.

»Eure Räucherkegel sind einfach wunderbar.  
Bessere Räucherkegel als Eure sind mir nicht bekannt.«  
– Wolf-Dieter Storl

synthetische  
**OHNE**  
Zusätze

# Waldweihrauch

»Feines Räucherwerk  
aus dem *Schneeberg*«  
L A N D



[www.waldweihrauch.at](http://www.waldweihrauch.at)

# Osteoporose und Frakturen bei primär malignen Knochentumoren

G. Hobusch, G. Holzer

**Kurzfassung:** Durch die höheren Überlebensraten und die steigende Lebenserwartung von Patienten mit primären und sekundären Skelettumoren stellen skelettale Komplikationen eine drastische Reduktion der Lebensqualität in bereits frühem Lebensalter dar. Tumor- und therapieinduzierte osteoporotische Frakturen kommen definitionsgemäß an Prädispositionsstellen eines osteoporotischen Skeletts vor. Skelettkomplikationen von sekundären Knochentumoren finden zunehmend wissenschaftliches Interesse. Wenige Daten findet man vergleichsweise über Osteoporose und Frakturen bei primär malignen Knochentumoren, wie dem Osteosarkom und Ewing-Sarkom, wenngleich auch in diesen Fällen ein erhöhtes Risiko dazu besteht. Eine The-

rapie der chemotherapieinduzierten Osteoporose oder gar eine Prophylaxe mit Nitrobisphosphonaten bei primär malignen Knochentumoren bieten sich an.

**Schlüsselwörter:** Osteosarkom, Ewing-Sarkom, osteoporotische Frakturen, chemotherapieinduzierte Osteoporose, Bisphosphonate

**Abstract: Osteoporosis and Fractures in Primary Malign Bone Tumours.** Due to higher survival rates and the increasing life expectancy for patients with primary and secondary skeletal tumours, skeletal complications such as osteoporotic and pathological fractures pose a drastic reduction in the quality of life at an early age.

Tumour- and therapy-induced osteoporotic fractures occur by definition at predestined places on the osteoporotic skeleton. While skeletal complications of secondary bone tumours are becoming more interesting to science there is in comparison little data about osteoporosis and fractures in primary malign bone tumours, such as osteosarcoma and Ewing's sarcoma, although there is evidence for it. A therapy or even prophylaxis of chemotherapeutically induced osteoporosis in primary malign bone tumours is a good offer. **J Miner Stoffwechs 2011; 18 (2): 64–8.**

**Key words:** osteosarcoma, Ewing's sarcoma, fractures, tumour-induced osteoporosis, bisphosphonates

## ■ Einleitung

Durch die höheren Überlebensraten und die steigende Lebenserwartung von Patienten mit primären und sekundären Skelettumoren stellen skelettale Komplikationen, wie das Auftreten von Schmerzen, Frakturen und neurologischen Ausfällen, eine drastische Reduktion der Lebensqualität in bereits frühem Lebensalter dar. Unter den betroffenen Patienten befindet sich auch eine steigende Anzahl von Patienten mit tumorassoziierten Knochenkrankungen. Eine davon ist die tumorinduzierte Osteoporose.

Die Osteoporose und ihre Komplikationen betreffen heutzutage weltweit > 200 Mio. Menschen mit steigender Inzidenz. Zur Therapie der Osteoporose stehen heute in erster Linie Bisphosphonate (oral und parenteral), Strontiumranelat, PTH, selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs) und neuerdings Denosumab, ein monoklonaler IgG2-anti-RANKL-Antikörper, zur Verfügung. Eingeschränkte Indikationen bestehen für die Östrogen substitutionstherapie bei Frauen in der Menopause. Die Supplementation von Kalzium und Vitamin D gilt als Basistherapie.

Bei tumorassoziierten Frakturen kann man eine prinzipielle Unterscheidung treffen: Man unterscheidet osteoporotische von pathologischen Frakturen. Tumor- und therapieinduzierte osteoporotische Frakturen kommen definitionsgemäß an Prädispositionsstellen eines osteoporotischen Skeletts im Bereich des Schenkelhalses, der thorakolumbalen Wirbelsäule sowie des

Humerus und Radius vor. Abgesehen von subjektiven Beschwerden im Sinne akuter chronischer Schmerzen osteoporotischer Frakturen und deren unmittelbaren Folgen wie funktionelle Defizite und Hospitalisierung, besteht auch eine erhöhte Mortalität bei Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen.

Diesen gegenüber stehen pathologische Frakturen, die *per primam* durch den Knochentumor selbst oder durch lokale Osteolysen einer metastatischen Knochenabsiedelung entstehen.

Skelettkomplikationen von sekundären Knochentumoren finden zunehmend wissenschaftliches Interesse. Auch Patienten mit Knochenmetastasen haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Skelettkomplikationen. Hier zeigen sich in der Prävalenz der Knochenmetastasen das Mamma- und Prostatakarzinom am häufigsten (75–65 %), gefolgt von Schilddrüsen- (60 %), Lungen- (40 %) und Blasenkarzinommetastasen (30–40 %).

Vergleichsweise wenige Daten findet man über Osteoporose und Frakturen bei primär malignen Knochentumoren, wie dem Osteo- und Ewing-Sarkom.

## ■ Primär maligne Knochentumoren

Zu den primär malignen Knochentumoren werden das Osteo-, das Chondro- und das Ewing-Sarkom gezählt. Etwa jeder dritte primär maligne Knochentumor ist ein Osteosarkom, das mit einer Inzidenz von 2–3/1.000.000 Einwohnern/Jahr den häufigsten Knochentumor darstellt, gefolgt vom Chondrosarkom als zweithäufigster maligner Knochentumor und dem Ewing-Sarkom mit etwa 10 % aller primär malignen Knochentumoren. Sehr selten kommen das maligne fibröse Histiozytom und das Fibrosarkom vor.

Osteo- und Ewing-Sarkome treten bevorzugt in der zweiten und dritten Lebensdekade auf, wobei beim Osteosarkom noch ein

Eingelangt am 20. August 2010, angenommen nach Revision am 6. September 2010  
Aus der Universitätsklinik für Orthopädie, Medizinische Universität Wien

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Prof. Dr. med. Gerold Holzer, Universitätsklinik für Orthopädie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: gerold.holzer@meduniwien.ac.at



zweiter Altersgipfel ab der fünften Lebensdekade besteht. Als therapeutisches Konzept gilt für das Osteosarkom die Kombination einer neoadjuvanten Polychemotherapie und die radikale chirurgische Resektion bzw. die weite Resektion im Gesunden und der Ersatz des resezierten Knochens mittels Tumorendoprothese oder biologischen Rekonstruktionsverfahren. Immer seltener ist eine Amputation erforderlich. Für das Ewing-Sarkom gilt aktuell ein multimodales Behandlungskonzept aus Strahlen- und Chemotherapie und chirurgischer Resektion weit im Gesunden. Für das Chondrosarkom, das gehäuft zwischen der vierten und sechsten Lebensdekade vorkommt, gilt das alleinige chirurgische Vorgehen als Therapie der Wahl.

Durch den Einsatz von Tumorresektionen und Polychemotherapien bzw. der Strahlentherapie sind die generellen 5-Jahres-Überlebensraten von 10–20 % in den 1960er-Jahren auf derzeit etwa 60–80 % bei Osteo- und Ewing-Sarkomen gestiegen. Als negative prognostische Faktoren gelten neben der Größe, der ungünstigen Lage des Tumors, dem Vorhandensein von Metastasierung und einem schlechteren histologischen Grading [1] auch eine pathologische Fraktur bei Osteosarkomen [2]. Bei Ewing-Sarkomen konnte dieser Zusammenhang nicht nachgewiesen werden [3].

## ■ Osteoporose und Frakturen

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine Reduktion der Knochendichte und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochens charakterisiert ist, die den gesamten Körper betrifft und zu einem erhöhten Frakturrisiko und zu Frakturen an bestimmten Prädispositionsstellen führt. Die häufigere primäre (senile, idiopathische und postmenopausale) Osteoporose wird von einer sekundären Osteoporose unterschieden. Dazu zählt auch die vermehrt auftretende steroidinduzierte Osteoporose. Rheumatoide Arthritis, Anorexie, Hypothyreose und Tumoren stellen weitere Risikofaktoren dar.

Eine validierte Methode, die Osteoporose nachzuweisen, stellt heutzutage die DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) dar. Sie erfasst insbesondere den spongiösen Knochenanteil und liefert Werte, die – verglichen mit einer Referenzpopulation von jungen Erwachsenen und in Form einer Standardabweichung angegeben – den T-Wert ergeben. Der Vergleich mit einer altersgemacht verglichenen Population ergibt den Z-Wert. Als Osteoporose wird ein T-Wert  $< -2,5$  angesehen, als osteopenisch ein T-Wert zwischen  $-2,5$  und  $-1$ , ein Wert  $> -1$  als normal gewertet.

Obwohl die primäre Osteoporose zu 60–80 % genetisch determiniert ist, kann in Abhängigkeit unterschiedlicher Lebensbedingungen und Einflussfaktoren wie Ernährung, Nikotinkonsum, Alkohol und Stoffwechselerkrankungen (allen voran Diabetes mellitus) im Rahmen einer identen Knochenmineraldichte das Frakturrisiko variieren.

Mehr noch sind die Konsequenzen einer tumorinduzierten verringerten Knochendichte durch eine DEXA-Messung bestimmt bei jüngeren Menschen unklar, da die bis dato bestehenden

Therapieformen bei bestimmten T- und Z-Scores zur Behandlung älterer Frauen und Männer empfohlen werden.

Allerdings haben jüngste In-vitro-Forschungen gezeigt, dass in erster Linie nicht der spongiöse, sondern vor allem der kortikale Knochen für die Stabilität und damit für die Frakturprävention verantwortlich ist [4].

Eine noch nicht validierte, aber zur Verfügung stehende Möglichkeit, die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer Fraktur mithilfe von anamnestischen Faktoren abzuschätzen, stellt der FRAX-Score dar [5].

## ■ Pathophysiologie der tumorinduzierten Osteoporose

Der Einsatz multimodaler Behandlungskonzepte, wie die Verwendung von Polychemo- und Strahlentherapien, die Implantation von Tumorresektionsendoprothesen, lange Spitalsaufenthalte und Immobilisierung, bringt viele Faktoren ins Spiel, die zur Verschlechterung der Knochenqualität und Bildung einer Osteoporose beitragen können. Schlussendlich ist bei primären Knochentumoren auch noch die Frage unbeantwortet, ob sie *per se* ein osteoporogenes Potenzial darstellen.

Prinzipiell sind im adulten Knochen ständig Formations- und Resorptionsvorgänge im Gange. Die kleinste morphologische Entsprechung dieser Prozesse sind die so genannten „Bone-Remodelling-Units“ [6]. 20 % des trabekulären Knochens unterliegen ständigem Remodelling.

Diese Units bestehen einerseits aus Osteoblasten, Zellen mesenchymalen Ursprungs, die für den Knochenaufbau zuständig sind und auf mechanische und hormonelle Reize ein kollagenes Osteoid bilden, das allmählich mineralisiert wird. Auf diese Art bauen sich Osteoblasten im Knochen ein und werden zu Osteozyten, einem Netzwerk von mit Knochenkanälen in Verbindung stehenden Zellen. Andererseits bestehen sie aus in den Knochen eingewanderten, von hämatopoetischen Stammzellen abstammenden Osteoklasten, die durch ein spezialisiertes Zytoskelett eine Mikroumwelt zwischen sich und dem Knochen schaffen, um Knochen abzubauen [7]. Die Steuerung der knochenabbauenden Osteoklasten geschieht über Zytokine, die im Knochenmark gebildet werden und auf para- und autokrine Weise wirken.

Seit geraumer Zeit ist bekannt, dass Knochenumbauvorgänge auf ein Gleichgewicht zwischen knochenstärkendem Osteoprotegerin und dem Rezeptoraktivator von Nuklearfaktor-kappa-B (RANK) und Rankligand (RANKL) zurückzuführen sind. Beide gehören zur Familie der Tumornekrosefaktoren und werden von Osteoblasten gebildet [8].

Metastasierungen wie auch Chemo- und Hormontherapien greifen auf systemische oder lokale Weise in diese Mikroumwelt der Bone-Remodelling-Units in lokaler oder systemischer Form ein.

Die Bedeutung, die eine Mikroumwelt für die Bildung des metastatischen Knochenumbaus hatte, entdeckte bereits Ste-

phen Paget (1855–1926) in seinem Konzept „Seed and soil“. In einem Circulus vitiosus sind bei osteolytischen Läsionen die Freisetzung von osteolytischen Mediatoren durch Tumorzellen, eine konsekutive Knochendegradation und die weitere Freisetzung von Wachstumsfaktoren aus dem degradierten Knochen, die schlussendlich zu einem verstärkten Tumorzellwachstum und einer weiteren Freisetzung von osteolytischen Mediatoren führt, beschrieben [9].

Denkbar ist eine auf diese Art funktionierende primäre systemische osteoporoseinduzierende Wirkung auch bei primären malignen Knochenerkrankungen.

Vom ätiologischen Standpunkt kennen wir bis dato unterschiedliche Gründe der Osteoporose sowie deren Komplikationen im Bereich der sekundären Knochentumoren.

Rezente Resultate bei primär nicht-skelettalen Tumoren (z. B. Prostatakarzinom) konnten zeigen, dass die tumorassoziierte verminderte Knochendichte und die erhöhte Frakturrate in erster Linie durch die „Androgen Deprivation Therapy“ (ADT) verursacht werden [10]. Bei dem Mammakarzinom beispielsweise liegen die Gründe einer Osteoporose in der Induktion einer frühen Menopause, durch Chemotherapie und Ovariektomie sowie die weitere Suppression von Östrogenen durch Aromataseinhibitoren [11].

### ■ Entstehung der Osteoporose bei primär malignen Knochentumoren

Erscheint offensichtlich, dass Chemotherapien, die auf einen Knochentumor zielen, nicht nur an diesem selbst, sondern auch im Gesamtskelett den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen. Eine Osteoporose und eine damit erhöhte Frakturrate bei primär malignen Knochentumoren wäre als sekundäre Osteoporose zu sehen, die im Gegensatz zur pathologischen Fraktur steht, die letztendlich *per se* zur Diagnosestellung der malignen Knochenerkrankung führt. Häufiger sind chemotherapieinduzierte Osteoporosen und strahlentherapieinduzierte lokalisierte Osteopathien. Chemotherapieassoziierte Osteoporosen bei primären malignen Knochentumoren sind mögliche Nebenwirkungen von Chemotherapeutika, die neoadjuvant und adjuvant in diversen Chemotherapieprotokollen (COSS, EURAMOS und [E]CESS, EURO-E.W.I.N.G. EUROpean Ewing tumour Working Initiative of National Groups) Verwendung finden. Bei primären Knochentumoren konnten verminderte Knochendichtewerte und erhöhte Frakturrate verzeichnet werden [12]. Von hoch dosiert verabreichtem Methotrexat (MTX), das Bestandteil von oben genannten Chemotherapieprotokollen zur Behandlung von Osteosarkomen ist, sind aus Daten zur Behandlung von Leukämien knochenresorbierende Effekte bekannt.

MTX führt zu Osteopathie [13], die zu Knochenschmerz, Osteoporose und Frakturen führt. So wurden bei Osteosarkompatienten bei 10 Jahre zurückliegender Behandlung mittels neoadjuvanter Chemotherapie nach Tumorresektionen und Implantationen einer Megaendoprothese sowohl eine signifikant höhere Osteoporose- als auch Frakturrate nachgewiesen [12].

Vom Zyklophosphamid, das im VACA-Schema vorkommt, ist eine Verminderung von Osteoblasten und Osteoklasten in Tierversuchen beschrieben [14]. Das im VAIA-Protokoll verwendende Ifosfamid führt über eine Hyperphosphatämie und Hyperkalzämie zur Osteomalazie, und es gibt Hinweise, dass die Substanz inhibitorische Effekte auf die Knochenbildung hat.

Natürlich sind auch zusätzliche Faktoren, wie lange Immobilisation, häufige Operationen und Revisionen, eventuell Vitamin-D-Defizienz und verminderte sportliche Aktivitäten, an der Bildung osteopenischer und osteoporotischer Knochendichtewerte und Frakturen beteiligt. Das Ausmaß der Beteiligung letztgenannter Einflussfaktoren bei Knochentumoren, speziell bei primär malignen Knochentumoren, ist allerdings mit demzeitigem Wissensstand unbekannt.

Nach erfolgter primärer Radiatio sind bei mehreren Resektionsstudien aufgrund maligner Grunderkrankungen Knochennekrosen und Osteoporose bekannt [13]. Unmittelbar strahlenduzierte Frakturen nach Beginn der Radiatio wurden bei Ewing-Sarkomen mit Lokalisation im oberen Femurdrittel berichtet [15]. Von Patienten, die ein Ewing-Sarkom für lange Zeit überlebten, wurde ein Anstieg von Frakturen berichtet. Dabei könnten die Frakturen prinzipiell durch die lokal angewandte Radiotherapie verursacht worden sein, weil 75 % mit primär im Schenkelhals lokalisierten Tumoren ebendort Frakturen erlitten, wo zuvor eine Strahlentherapie stattgefunden hatte [16].

In dieser Studie waren die Strahlendosen der frakturierten und nicht-frakturierten Patienten allerdings gleich. Vielleicht ist daher doch ein von der Bestrahlung unabhängiges Potenzial zur Osteoporoseinduktion – möglicherweise durch den Tumor selbst – gegeben.

### ■ Therapie und Vorbeugung von Osteoporose und Frakturen bei primär malignen Knochenerkrankungen

Da es offensichtlich ist, dass eine chemotherapieinduzierte Osteoporose bei primär malignen Knochentumoren besteht, bietet sich eine parallel verlaufende Prophylaxe an. Als Therapie, aber auch zur Prophylaxe bei soliden Tumoren und metastatischen Absiedelungen sind Bisphosphonate in Verwendung, wobei neuere stickstoffhaltige Bisphosphonate (Alendronat, Ibandronat, Zolendronat) wesentlich stärker wirksam sind, als die der älteren Generation (Clodronat, Ethidronat und Pamidronat).

In diesem Fall bedeutet Vorbeugung von Osteoporose Maximierung der Peak-Bone-Mass, die bei vielen Patienten mit primär malignen Knochenerkrankungen gar nicht in vollem Ausmaß aufgebaut wird. Die Peak-Bone-Mass wird etwa im Alter von 25–30 Jahren erreicht.

Wie anfangs erwähnt, fehlen Richtlinien zur Osteoporose- bzw. Frakturprävention bei primär malignen Knochenerkrankungen. Das Erreichen bestimmter BMD-Scores ist ebenfalls, wie eingangs erwähnt, möglicherweise unverlässlich in der Vorhersage drohender Frakturen.

Notwendig wäre eine prospektive Studie, in der die Wirkung von Bisphosphonaten auf Tumoren und chemotherapieinduzierte Osteoporose und Frakturrisiko erfasst würden.

Dabei hätte die begleitende Bisphosphonattherapie noch weitere Vorteile. Viele Studien belegen mittlerweile eine antikanzerogene Wirkung wie auch einen lebensverlängernden Effekt von Bisphosphonaten bei Brustkrebs.

In vitro wurde bei Osteosarkom-Zelllinien die Wirkung von Zolidronsäure getestet. Das Bisphosphonat war in der Lage, eine Apoptose zu induzieren und verminderte die Migrationsfähigkeit der inkubierten Zellen. So könnte damit auch bei primär malignen Knochenerkrankungen eine Metastasierungstendenz gestoppt werden [17].

Damit wirken Bisphosphonate zumindest sekundär durch die mögliche Verhinderung von Metastasen, die ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Skelettkomplikationen mit sich bringen, auf die Knochengesundheit. Im Tierversuch konnte Zoledronsäure die Apoptose von Ewing-Sarkomzellen induzieren und beeinflusste auch das primäre Tumorwachstum über die Up-Regulation von Osteoprotegerin [18].

Der nächste Schritt war nun die Evaluierung der In-vitro-Ergebnisse von Bisphosphonaten im Rahmen von kontrollierten Multicenter-Studien. Das wird nun bei Patienten mit lokalisiertem Ewing-Tumor und gutem histologischem Ansprechen randomisiert und in Hinblick auf das ereignisfreie Überleben geprüft [19].

Die Ätiologie der Osteonekrose des Kiefergelenks im Zusammenhang mit der Bisphosphonattherapie ist bis dato nicht geklärt und auch statistisch nicht eindeutig erfasst. Sie kommt vermehrt bei vorbestehenden Kieferinfektionen und nach zahnchirurgischen Behandlungen vor. Chemotherapien und Glukokortikoide zählen zu den potenziellen Risikofaktoren. Für den Beginn einer geplanten Bisphosphonat-Infusionstherapie sind

2× jährlich zahnärztliche Kontrollen ausreichend. In jüngster Zeit wurden nach Langzeiteinnahme von Bisphosphonaten atypische proximale Femurfrakturen beschrieben. Die Ätiologie wird derzeit kontrovers diskutiert [20].

### ■ Konklusion

Bei der Diagnosestellung bei primär malignen Knochentumoren spielen Frakturen eine untergeordnete Rolle. Zumeist sind Schmerz, ein allmählich tast- und sichtbarer Tumor sowie die Funktionseinschränkung erste Anzeichen. Röntgen und Magnetresonanztomographie erhärten den Verdacht, bis schlussendlich die histologische Untersuchung einer offenen Biopsie die Erkrankung nachweist. Pathologische Frakturen während einer adjuvanten Chemotherapie werden mit einem schlechteren Gesamtüberleben in Verbindung gebracht.

Bisphosphonate können eine chemotherapieinduzierte Osteoporose verhindern, klinisch noch zu beweisen sind die Wirkungen gegen den Primärtumor und die Metastasen, die weitere Skelettkomplikationen wahrscheinlich stark reduzieren könnten.

### ■ Relevanz für die Praxis

Patienten mit primären oder sekundären Knochentumoren erfahren höhere Überlebensraten und steigende Lebenserwartung. Andererseits reduzieren skelettale Komplikationen die Lebensqualität in bereits frühem Lebensalter: Nichterreichen einer altersentsprechenden „Peak-Bone-Mass“, sekundäre Osteoporose und chemotherapieinduzierte Osteoporose verbunden mit erhöhten Frakturrisiken. Richtlinien zur Osteoporose- bzw. Frakturprävention bei primär malignen Knochenerkrankungen fehlen, Empfehlungen zur Basis- und Bisphosphonattherapie werden gegeben.

## ■ Interessenkonflikt

Dr. Gerhard Hobusch: Der Autor weist auf keine Beziehungen zur Industrie hin.

Prof. Dr. Gerold Holzer: Der korrespondierende Autor hat als Referent oder Advisor Beziehungen zu folgenden Firmen: MSD, Sanofi-Aventis, Eli Lilly, Nycomed, Novartis und Amgen. Trotz möglicher Interessenkonflikte ist der Beitrag unabhängig und produktneutral.

### Literatur:

1. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20: 776–90.
2. Scully SP, Ghert MA, Zurakowski D, et al. Pathologic fracture in osteosarcoma: prognostic importance and treatment implications. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84: 49–57.
3. Fuchs B. Pathologie fracture in osteosarcoma: prognostic importance and treatment implications. *Bone Joint Surg Am* 2002; 84: 49–57.
4. Holzer G, von Skrbensky G, Holzer LA, et al. Hip fractures and the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck strength. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 468–74.
5. Kanis JA et al. On behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007.
6. Frost HM. The origin and nature of transients in human bone remodeling dynamics. In: Frame B, Parfitt AM, Duncan H (eds). *Clinical Aspects of Metabolic Bone Disease*. Excerpta Medica, Amsterdam, 1973: 124–40.
7. Teitlebaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000; 289: 1504–8.
8. Kong YY. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; 402: 304–9.
9. Chirgwin JM, Guise TA. Molecular mechanisms of tumor-bone interactions in osteolytic metastases. *Crit Rev Eukaryot Gene Exp* 2000; 10: 159–78.
10. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, et al. A systematic review and meta-analysis of bone metabolism in prostate adenocarcinoma. *BMC Urol* 2010; 10: 9.
11. Lester J, Dodwell D, McCloskey E, et al. The causes and treatment of bone loss associated with carcinoma of the breast. *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 115–42.
12. Holzer G, Krepler P, Koschat MA, et al. Bone mineral density in long-term survivors of highly malignant osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85: 231–7.
13. Massin P, Duparc J. Total hip replacement in irradiated hips. A retrospective study of 71 cases. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77: 847–52.
14. Wang TM. Study of histomorphometric changes of the mandibular condyles in neonatal and juvenile rats after administration of cyclophosphamide. *Acta Anat (Basel)* 1986; 127: 93–9.
15. Wagner LM. Fractures in pediatric Ewing sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 568–71.
16. Fuch B. Complications in long-term survivors of Ewing sarcoma. *Cancer* 2003; 12: 2687–92.
17. Kubista B. Anticancer effects of zoledronic acid against human osteosarcoma cells. *J Orthop Res* 2006; 24: 1145–52.
18. Zhou Z. Zoledronic acid inhibits primary bone tumour growth in Ewing sarcoma. *Cancer* 2005; 104: 1713–20.
19. Jürgens H. Darstellung der neuen Studie, Ewing 2008. <http://euro-ewing.klinikum.uni-muenster.de>
20. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, Cauley J, Leung PC, Boonen S, Santora A, de Papp A, Bauer DC; Fracture Intervention Trial Steering Committee; HORIZON Pivotal Fracture Trial Steering Committee. Bisphosphonates and fractures of subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010; 362: 1761–71.

# 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](#)