

→ Hypophosphatasie

Lektion 1 – Dr. med. Christine Beck

Die **HPP** ist eine seltene, meist autosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Knochen- und Mineralstoffwechsels mit verminderter Aktivität der gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase (ALPL) und konsekutiver Akkumulation von nicht abgebauten Stoffwechselprodukten in Form von anorganischem Pyrophosphat (iPP), Pyridoxalphosphat (PLP) und Phosphoethanolamin (PEA).

Sie ist charakterisiert durch eine generelle Störung der Knochenmineralisation mit nachfolgenden Knochendeformitäten, Frakturen oder auch chronischer nicht bakterieller Osteomyelitis. Weitere Symptome wie Nierenbeteiligung mit Nephrokalzinose, Kraniosynostose, cerebrale Krampfanfälle, gastrointestinale Symptome und insbesondere Zahnveränderungen bzw. vorzeitiger Zahnverlust können auftreten. Anhand von Ausprägungsgrad und Manifestationsalter werden fünf Formen unterschieden, die sich z.T. deutlich überschneiden können: die perinatale, die infantile, die kindliche, die adulte Form und die Odonto-HPP. Durch die Seltenheit der Erkrankung und die Vielzahl ihrer möglichen Symptome, die denen anderer Erkrankungen ähneln können, ist die Diagnosestellung oft schwierig. Eine hohe Dunkelziffer von moderaten und nicht diagnostizierten Formen ist zu vermuten.

Zur **Diagnosesicherung** dienen laborchemische Analysen (AP, ALPL, Ca, P u.a.), humangenetische Tests sowie bildgebende Verfahren (Röntgen, MRT, Sonographie, DEXA/pQCT). Differentialdiagnostisch abzugrenzen sind abhängig insbesondere Formen der Rachitis, Osteoporose, Osteogenesis imperfecta, primäre Kraniosynostose, M. Paget, Achondroplasie, kleidokraniale Dysplasie, Parodontose, aber auch das Osteosarkom.

Die **ALPL**, ein Isoenzym der Alkalischen Phosphatase, ist ein Plasmamembran-gebundenes Glykoprotein und spielt eine wesentliche Rolle bei der Kristallisation von Hydroxylapatit und somit beim Aufbau gesunder Zähne und Knochen. Die exakte molekulare Funktion der AP ist letztlich bis heute nicht vollständig geklärt. Bei verminderter Aktivität der ALPL, wie sie bei der seltenen genetischen Erkrankung der HPP vorliegt, dagegen resultiert eine insuffiziente Knochenmineralisation mit weichen und spröden Knochen, die zu Deformierungen und Frakturen neigen. Der Zahnzement ist i. d. R. fehlstrukturiert oder fehlt vollständig, so dass eine fehlerhafte Ausbildung des Zahnhalteapparats mit verminderter Vertikalentwicklung des zahntragenden Knochens (Alveolarfortsatz) und vorzeitigem Zahnverlust resultiert.

Studien belegen eine gute Korrelation von Genotyp und Phänotyp, d.h. Patienten mit milden Formen besitzen Mutationen, die noch mit einer beträchtlichen Restaktivität der TNSAP einhergehen, während Patienten mit schweren Formen zum Teil Mutationen besitzen, infolge derer nahezu keine Aktivität der TNSAP mehr nachgewiesen werden kann. Nach neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen geht man zudem davon aus, dass genetisch veränderte Alkalische Phosphatasemoleküle auf der Proteinebene einen dominant negativen Effekt ausüben können, so dass auch heterozygote Störungen zu einem Aktivitätsverlust der ALPL verbunden mit relevanten klinischen Beeinträchtigungen führen können. Die dominant negativen Proteine stören die Aktivität des gesunden homodimeren Enzyms (als Heterodimer mutiert/wildtyp) und verursachen dadurch mehr Probleme, als man aus klinisch-chemischen Untersuchungen erwarten würde. Inzwischen sind bereits mehr als 190 verschiedene ursächliche Mutationen bekannt, die zu einer reduzierten Aktivität der TNSAP führen.

Insbesondere da derzeit noch keine kurative **Therapie** ausreichend evaluiert ist, stehen aktuell symptomatische Therapieansätze (analgetische/antiphlogistische Therapie, ggf. phosphatarmer Kost, Substitution von Vitamin D, Krankengymnastik, kieferorthopädische und chirurgische Interventionen etc.) im Vordergrund der Behandlung. Die Enzymersatztherapie und die allogene Stammzelltransplantation sind potentielle kurative Therapieansätze. Erstere ist in Deutschland bislang noch nicht zur Verfügung. Im Rahmen klinischen Studien wird derzeit in den USA/Kanada, ein humanes rekombinantes TNSAP Fusionsmolekül (sALP-FcD10) bei erwachsenen HPP-Patienten und schwer, potentiell letal betroffenen Kindern therapeutisch eingesetzt. Diese verbleibt aufgrund eines gentechnisch hergestellten Knochenankers aus 10 Asparaginsäure-Bausteinen für einige Tage im Knochen – bezüglich der Effekte auf weitere bei der HPP betroffene Organe bzw. bestehende Symptome liegen jedoch keine Daten vor. Weiterhin stellen die hohen Finanzierungskosten sowie die Gefahr der Antikörperbildung aufgrund der hohen und langjährig erforderlichen Dosis ein nicht zu vernachlässigendes Problem dar.

→ Vitamin D resistente Rachitis Lektion 2 – Prof. Dr. med. Heide Siggelkow

Der Begriff „Vitamin D resistente Rachitis“ (VDRR) beschreibt ursprünglich ein Syndrom mit **Hypophosphatämie und Rachitis** (und/oder Osteomalazie), das einer Vitamin D Defizienz ähnelt, aber nicht auf eine Vitamin D Substitution oder auf pharmakologische Dosen von Vitamin D anspricht. Die meisten dieser Fälle waren eigentlich durch den Phosphatverlust verursacht und haben zu der alternativen Bezeichnung „**Phosphatdiabetes**“ geführt. Diese Erkrankung wird nun als genetische Hypophosphatämische Rachitis bezeichnet, da das Hauptproblem der Phosphatverlust darstellt. Echte Vitamin D Resistenz tritt mit Hypocalcämie und Hypophosphatämie auf und wird durch einen genetischen Defekt im Vitamin D Metabolismus verursacht (im Calcitriolrezeptor oder in der Konversion von 25-OH-D3 zu 1,25-OH₂-D3).

Genetische Formen der hypophosphatämischen Rachitis beinhalten die x-chromosomale, die autosomal dominante und die autosomal rezessive Form, ebenso die hypophosphatämische Rachitis mit Hypercalciurie. Die x-chromosomale Form ist am häufigsten, für die anderen Formen sind ca. 100 Fälle beschrieben. Erworbene Formen, z.B. die tumor-induzierte Osteomalazie, stellen sich zwar ähnlich dar, gehen aber häufig auch mit normalem Calcium und Parathormon einher (siehe Lektion 4).

Die **x-chromosomale hypophosphatämische Rachitis** (XLH) ist eine dominante Erkrankung mit ca. 1:20000 Lebendgeburten. Die Pathogenese ist nicht vollständig verstanden. Es scheint jedoch eine Anzahl von phosphaturischen Faktoren verantwortlich zu sein statt des vermuteten Defektes in der Niere. Diese sogenannten „Phosphatonine“ oder „Minhibine“ zirkulieren im Blut und führen zu erhöhter Phosphatausscheidung und verminderter Knochenmineralisation.

Das Gen, welches für die XLH verantwortlich ist wird **PHEX** genannt (phosphate regulating Endopeptidase auf dem x-chromosome). Die gestörte Funktion dieser Endopeptidase ist für die XLH verantwortlich. Zahlreiche verschiedene Mutationen im PHEX Gen führen zur Funktionänderung, ohne offensichtliche Genotyp-Phänotyp Korrelation. Die gestörte Endopeptidase verändert die Degradation des Phosphatonins Fibroblast growth factor 23 (FGF 23), was zu erhöhten Serumleveln dieses phosphaturischen Faktors führt. FGF 23 verhindert die Phosphatreabsorption durch den Natrium/Phosphat-Cotransporter in der Niere. Aber auch andere Mechanismen als FGF 23 scheinen in die pathologische Mineralisation bei der XLH involviert zu sein.

Das **klinische Bild** ist durch Hypophosphatämie, langsames Wachstum, Rachitis oder Osteomalazie gekennzeichnet. Meist fällt die Erkrankung erst auf, wenn die Gewichtsbelastung zu Beinverformungen und deutlicher Wachstumsverzögerung führt. Die Kalzifizierung von Sehnen, Bändern und Gelenkkapseln (Enthesiopathie) ist typisch vor allem bei Erwachsenen. Weiterhin werden Dentindefekte und früher Zahnverlust beschrieben. Hypertonus und linksventrikuläre Hypertrophie können auftreten, es ist unklar ob durch die Erkrankung selbst oder durch die Therapie. Neben der Hypophosphatämie und der erniedrigten tubulären Reabsorption in der Niere findet sich ein normales Calcium, normal bis erhöhte PTH Werte, erhöhte oder normale Werte für die alkalische Phosphatase, eine normale Calcidiol- und normale oder erniedrigte Calcitriolkonzentration. Das Calcitriol sollte bei Phosphatmangel eigentlich erhöht sein, dies spricht für einen Defekt in der Calcitriolsynthese bei der XLH.

Die XLH ist dominant, aber die Schwere der Erkrankung variiert sogar unter Familienmitgliedern. Frauen und Männer scheinen gleich stark betroffen zu sein.

Die Therapie ist unterschiedlich bei Kindern und Erwachsenen. Bei **Kindern** steht die Normalisierung des Wachstums und das Erreichen der maximalen Größe im Vordergrund. Die Therapie besteht in der oralen Gabe von Phosphat und Calcitriol. Die Aufnahme von Phosphat bis zu 5 mal am Tag wird durch das Auftreten einer Diarrhoe limitiert, sonst werden Dosen bis zu 3500 mg/Tag gegeben. Die Phosphatgabe führt zu einem Abfall des Calciumwertes und damit zum Abfall des Calcitriols mit Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus. Das hohe PTH kann die Knochenkrankung verschlimmern und die Phosphatausscheidung erhöhen, was den Therapieeffekt aufhebt. Der beschriebene sekundäre Hyperparathyreoidismus kann durch die zusätzliche Calcitriolgabe verhindert werden. Die Dosis für Phosphat und Calcitriol konnte in kleinen Kollektiven durch die zusätzliche Gabe des Calcimimetikums Mimpara gesenkt werden und kann möglicherweise den sekundären Hyperparathyreoidismus verhindern helfen. Um das Ziel des normalen Wachstums zu erreichen wird die Therapie bis zum Verschluss der Wachstumsfugen durchgeführt (meist bis zum 15. bis 17. Lebensjahr).

Es ist unklar, ob die **Therapie bei den Erwachsenen** einfach fortgesetzt werden sollte. Nach Absetzen von Phosphat und Calcitriol entsteht erneut eine Osteomalazie, die aber häufig wenig Beschwerden macht. Beschwerden macht aber die Therapie mit Phosphat, die deshalb häufig auch nicht eingenommen wird. Das Ziel ist somit Beschwerdefreiheit und es wird die niedrigste Dosis verwendet die dafür notwendig ist, häufig ist dann auch keine Therapie erforderlich. Jährlich sollten die Werte für Phosphat, Calcium, Kreatinin und PTH überprüft werden.

Zwei wichtige **Komplikationen der Therapie** sind die Nephrokalzinose und der Hyperparathyreoidismus. Fast 80% der Betroffenen mit XLH haben Steine aus Calciumphosphat, die im Ultraschall nachweisbar sind. Der Grad der Ablagerung korreliert zur Menge der Phosphateinnahme, aber nicht zur Calcitrioldosis oder der Dauer der Erkrankung.

Der Hyperparathyreoidismus (HPT) taucht nach vielen Jahren Therapie auf. Die durch die Phosphatgabe entstehende Hypocalcämie führt zu einem Anstieg des PTH. Nach Jahren des sekundären HPT kann sich ein autonomisierter tertiärer HPT entwickeln, der operiert werden muss.

→ Fibröse Dysplasie

Lektion 3 – Dr. med. Lothar Seefried

Die fibröse Dysplasie ist eine umschriebene Entwicklungsstörung des Knochens. Ursache ist eine aktivierende (Gain of function-) Mutationen des Gens *GNAS1* auf Chromosom 20q13.32 dar. Dieses kodiert u.a. für die Alpha-Untereinheit des stimulatorischen G-Proteins (Guanine nucleotide-binding protein, alpha stimulating activity polypeptide) Gs-alpha und führt in den entsprechenden Zellen zu einer konstitutiv vermehrten Adenylatzyklase Aktivität und gesteigerter cAMP Produktion. Dadurch kommt es zu einer Störung der Osteoblasten-Differenzierung mit Bildung eines fibrösen, aufgetriebenen Ersatzgewebes anstelle von strukturiertem, mineralisiertem Knochen. Da es sich um eine somatische, postzygotische Mutation handelt, ist die Erkrankung nicht familiär erblich und im Körper der Betroffenen besteht eine mosaikartige Verteilung genetisch veränderter Zellen in einem ansonsten genetisch normalen Organismus. Areale mit genetisch veränderten Zellen können sich dabei in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens der Mutation in nur einem Knochen (monostotische Verlaufsform, ca. 75%), in mehreren Knochen (polyostotische Form, ca. 25%) oder aber auch in anderen Organen finden.

Die Erkrankung betrifft das weibliche Geschlecht etwas häufiger als das männliche. Für die nach den Erstbeschreibern häufig auch als Jaffé-Lichtenstein-Syndrom bezeichnete rein ossäre Manifestation wird eine Prävalenz von 1:4000 bis 1:10.000 angenommen. Sie wird meist im 1. – 2. Lebensjahrzehnt (monostotische Formen auch später) diagnostiziert. Hauptlokalisationen sind Schädel, Kiefer, proximales Femur und gerade bei Kindern unter 10 Jahren die Tibiae.

Für das Auftreten extraskelettaler Manifestationen sind typische Erscheinungsformen bekannt. Häufig betroffen ist dabei das endokrine System mit Auftreten einer Pubertas praecox bereits im Kleinkindalter, renalem Phosphatverlust, Hyperthyreose und/oder einem Wachstumshormon-Exzess. Auch eine Pigmentierungsstörung der Haut mit charakteristischer Weise einseitigen, unregelmäßig begrenzten, nicht Dermatome-bezogenen Café-au-lait spots ist typisch. Die Trias aus polyostotischer fibröser Dysplasie, Pigmentierungsstörung und Endokrinopathie (klassischer Weise Pubertas praecox) firmiert nach den Erstbeschreibern unter der Bezeichnung McCune-Albright Syndrom und wird mit einer Häufigkeit von 1:100.000 bis 1:1.000.000 angenommen. Deutlich seltener aber doch wiederholt kasuistisch beschrieben ist die Kombination einer fibrösen Dysplasie mit gleichzeitigem Auftreten von Myxomen, das sogenannte Mazabraud-Syndrom.

Klinisch findet sich eine große Bandbreite möglicher Verläufe. In milden Fällen verursacht die fibröse Dysplasie am Knochen keine Beschwerden oder nur geringe Belastungsschmerzen. Die Erstdiagnose bei rein ossärer Manifestation ist daher nicht selten ein asymptomatischer Zufallsbefund oder die Erkrankung wird manifest durch eine pathologische Frakturen. Bei schweren Verläufe finden sich dagegen teils erhebliche Deformierungen des Knochens (Skoliose, Hirtenstabdeformität des prox Femur, Säbelscheidentibia,...).

Patienten mit einem McCune-Albright Syndrom werden in der Regel nicht erst durch den Knochenbefund sondern bereits früher beispielsweise durch das Auftreten vaginaler Blutungen bzw. einer Hodenvergrößerung oder die Entwicklung von Schambehaarung im Kindesalter auffällig. In diesem Kontext sei darauf hingewiesen, dass natürlich auch die Endokrinopathien am Skelett manifest werden können, etwa durch Kleinwuchs bei vorzeitigem Epiphysenverschluss oder Akromaglie. Die café-au-lait spots sind zwar in der Regel bereits ab Geburt vorhandenen, werden aber meist erst nach anderweitiger Manifestation der Erkrankung entsprechend zugeordnet.

Diagnostisch wegweisend ist bei der fibrösen Dysplasie der Röntgenbefund. Am betroffenen Knochen findet sich eine umschriebene milchglasartige Osteolyse mit reaktiver Randsklerose. Dabei kann es auch zu einer Auftreibung der platten Knochen, bzw. einer Ausweitung und Spongiosierung der Dia- und Metaphysen der langen Röhrenknochen (insb. Femur und Humerus) mit exzentrischer Kompaktaatrophie kommen. Im MRT findet sich eine Suppression des Knochenmarksignals durch das fibröse Gewebe, das in T1-gewichteten Sequenzen signalarm ist. In den T2-gewichteten Aufnahmen sind die Läsionen mäßig hyperintens, jedoch weniger signalreich als Wasser. In der Skelettszintigraphie zeigen die Läsionen eine deutliche Mehranreicherung.

Im Routinelabor finden sich bei rein knöcherner Manifestation in Abhängigkeit vom Ausmaß betroffener Knochenmasse ggf. erhöhte Knochenumbau-marker, d.h. erhöhte Werte für die AP einerseits sowie Collagen-Abbauprodukte andererseits, wobei derartige Veränderungen differentialdiagnostisch viele Ursachen haben können. Etwas spezifischer ist eine Erhöhung von FGF-23 und häufig damit einhergehend ein Phosphatverlust-Syndrom, ggf. mit serologischer Hypophosphatämie. Sofern endokrinologische Störungen vorliegen, so werden diese natürlich durch die entsprechenden organspezifischen Veränderungen auch laborchemisch manifest. Histologisch ist die fibröse Dysplasie gekennzeichnet durch proliferierende Fibroblasten sowie

Kollagenablagerungen, Trabekel und Osteoid in fibrösem Stroma (sog. „Buchstabensuppe“ oder „Chinese Characters“), wobei eine Histologie nur bei unklarer Diagnose erforderlich ist.

Differentialdiagnostisch kommen auf Basis des Röntgenbefundes vor allem das Enchondrom und die aneurysmatische Knochenzyste in Betracht. Insbesondere bei einer Manifestation an der Tibia ist daneben auch an eine Adamantinom (niedrig malignes Sarkom) zu denken.

Kommt es zu einer pathologischen Fraktur im Bereich der FD-Läsion, so zeigt dies grundsätzlich eine gute Heilungstendenz, jedoch wird der Kallus von fibrösem „Knochen“gewebe unfiltriert, so dass die Läsion nach der Fraktur nicht ausheilt sondern weiterhin besteht. Der natürliche Verlauf der Erkrankung lässt einen Rückgang der Umbauaktivität in den Läsionen mit zunehmendem Alter erwarten („Reifung“). Damit einher geht auch ein Rückgang der Frakturrate. Das Risiko einer malignen Transformation (beschrieben wurden v.a. Osteosarkome, Fibrosarkome und Chondrosarkome) einer FD-Läsion lässt sich auf der vorhandenen Datenbasis sich verlässlich quantifizieren. Angenommen wird insgesamt eine Größenordnung von 1% oder weniger, wobei das Risiko wohl höher ist bei polyostotischem Verlauf, bei Mazabraud-Syndrom und bei Befall von (in absteigender Reihung) kraniofazialen Knochen > Femur > Tibia. Auch ein gehäuftes Auftreten von Malignomen im Kontext der Endokrinopathien bei McCune-Albright Syndrom (z.B. Schilddrüse, Mamma) wird diskutiert und sollte bei den Patienten bedacht werden.

Eine kausale medikamentöse Therapie ist in Anbetracht der zu Grunde liegenden somatischen Mutation nicht verfügbar. Das Vorliegen endokriner Störungen erfordert eine entsprechende medikamentöse Behandlung durch einen (pädiatrischen) Endokrinologen. Die Frage einer medikamentösen Therapie der Skelettmanifestationen orientiert sich an den konkreten Erfordernissen im Einzelfall. Bei Vorliegen eines Phosphatverlust-Syndroms und damit häufig einher gehenden Knochenschmerzen kann eine Phosphat-Supplementation hilfreich sein. Darüber kann eine Behandlung mit aktivem / 1-alpha hydroxyliertem Vitamin D (-Hormon) hilfreich sein, einerseits um die Phosphatabsorption im GI-Trakt und die Phosphat-Reabsorption im Nierentubulus zu steigern, andererseits bei laufender Phosphat-Supplementation zur Prävention eines sekundären Hyperparathyreoidismus. Darüber hinaus eingesetzt werden Bisphosphonate (v.a. intravenös), in der Regel mit der primären Zielsetzung einer Reduktion der Knochenschmerzen, wobei eine solche Behandlung gerade bei jungen Patienten mit noch nicht geschlossenen Wachstumsfugen bzw. bei Patientinnen mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung besonders differenziert indiziert werden sollte.

Die Indikation zu einer operativen Intervention kann bei fibröser Dysplasie durchaus zurückhaltend gestellt werden. Vor allem Zufallsbefunde ohne lokale Schmerzhaftigkeit oder Frakturgefährdung können nach Ausschluss anderer zu Grunde liegender Erkrankungen beobachtet werden. Bei medikamentös nicht beherrschbaren Knochenschmerzen, vor allem an gewichtstragenden Skelettabschnitten oder einer relevanten Frakturgefährdung kann das Problem mittels Kürettage und Auffüllung der FD-Läsion in der Regel beseitigt werden, wobei eine Rezidiv im Einzelfall nicht ausgeschlossen werden kann.

Weitergehende operative Maßnahmen sind erforderlich bei konservativ nicht heilenden oder rezidivierenden Frakturen, bei Deformitäten in Abhängigkeit von den damit verbundenen Einschränkungen sowie bei Hinweisen auf eine maligne Transformation. Grundsätzlich ist bei Operationen an FD-Herden zu beachten, dass es zu verstärkten Blutungen kommen kann, dass bei Auffüllung mit autologem Material, speziell Spongiosa das Risiko einer Resorption des Materials größer ist und dass angesichts der ausgedünnten Kortikalis für die Stabilisierung intramedulläre Kraftträger zu bevorzugen sind.

→ Tumorosteomalazie anhand von Fallbeispielen

Lektion 4 – Prof. Dr. med. Helmut W. Minne

Die Tumorosteomalazie oder auch onkogene Osteomalazie genannt ist ein erworbenes paraneoplastisches Syndrom mit renalem Phosphatverlust und ähnelt der angeborenen Form der hypophosphatämischen Rachitis. Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter vorkommen. Sogar Kinder können betroffen sein und dann durch die typischen rachitischen Krankheitszeichen auffallen: Gangabnormalitäten, Wachstumsstörungen und Skelettdeformierungen. Die Tumorosteomalazie wird oft sehr spät nach dem Auftreten erster Krankheitssymptome diagnostiziert. Dies kann oft mehrere Jahre bis sogar Jahrzehnte in Anspruch nehmen, da die verursachenden Tumore aus mesenchymalem Gewebe oft sehr klein und versteckt liegen können.

Die Erkrankung ist abzugrenzen gegen die autosomal dominant vererbliche hypophosphatämische Rachitis, die sich auch beim Erwachsenen manifestieren kann. Deshalb ist es wichtig zu wissen, ob bei den Patienten in der Vergangenheit normale Phosphatspiegel im Serum vorlagen. In den Fällen, in denen eine angeborene hypophosphatämische Rachitis auszuschließen ist, kann dies neuerdings durch genetische Tests im Hinblick auf Mutationen des **PHEX-Gens** oder des **FGF23-Gens** erfolgen.

Die typischen Laborbefunde der Tumorosteomalazie bestehen aus einem sehr niedrigen Phosphat-Spiegel im Serum bei hoher Phosphatausscheidung im Urin, da die renale tubuläre Reabsorption von Phosphat gestört ist. Knochenhistologisch zeigen sich die typischen Zeichen einer schweren Osteomalazie beruhend auf einer erheblichen Mineralisationstörung, die auch die Entstehung von Frakturen begünstigt.

Die mesenchymalen ektopischen Tumore sezernieren FGF 23 und andere phosphaturische Proteine, die die Reabsorption von Phosphat in der Niere vermindern und damit zur Hypophosphatämie beitragen. Zusätzlich wird die Aktivität der 1- α -Hydroxylase in der Niere verringert, die das 25-Hydroxy-Cholecalciferol zum aktiven Vitamin D Hormon 1,25-Dihydroxycholecalciferol umwandelt, wodurch ein relativer Mangel an aktivem Vitamin D Hormon entsteht.

Die kausale und zur Ausheilung führende Behandlung besteht in der Identifikation und Resektion des ursächlichen mesenchymalen Tumors. Hierzu können Szintigrafien mit radioaktiv markiertem Somatostatin hilfreich sein, da sich *in vitro* gezeigt hat, dass viele dieser mesenchymalen Tumore Rezeptoren für Somatostatin besitzen. In einigen Fällen konnte der Tumor auch durch ein Ganzkörper-MRT oder durch eine Positronenemissionstomografie (PET) lokalisiert werden. In Einzelfällen wurde auch versucht, die Konzentration von FGF 23 im Blut verschiedener Körpervenen zur Lokalisation zu verwenden.

So lange der Tumor nicht identifiziert oder nur unvollständig reseziert werden konnte, besteht die Behandlung in einer Supplementation von etwa 2 g Phosphat pro Tag ergänzt durch 1-3 μ g Calcitriol pro Tag. Bei Patienten, die diese hohen Mengen an Phosphat und Calcitriol nicht tolerieren kann neuerdings auch die medikamentöse Induktion eines Hypoparathyreoidismus durch Cinacalcet die notwendige Phosphataufnahme vermindern, wenngleich diese Behandlung aufgrund fehlender Erfahrung nur besonders schweren Fällen vorbehalten sein sollte. Eine erfolgreiche Behandlung führt zur Linderung von Muskel- und Knochenschmerzen, sowie zum Ausheilen der Osteomalazie mit Normalisierung des Frakturrisikos.

→ Osteopetrose, Melorheostose, Osteopoikilie und Pachydermoperiostose anhand von Fallbeispielen Lektion 5 – Dr. med. Michael Pfeifer

Seltene Osteopathien sind nicht dadurch charakterisiert, dass sie einem selbst unbekannt sind, sondern dass sie auch in einer gut frequentierten Praxis nur ein- bis zweimal im Jahr vorkommen. Im ersten Teil werden die angeborenen sklerosierenden hyperostotischen Skelettveränderungen (Osteopetrose, Melorheostose, Osteopoikilie, Diaphysäre Dysplasie – Camurati-Engelmann – und Pachydermoperiostose) vorgestellt.

Bei der Osteopetrose kommt es in Folge eingeschränkter Osteoklastenaktivität zu einer verminderten Knochenresorption bei normalem Knochenaufbau und damit zu einer generalisierten Osteosklerose. Aufgrund des häufig auftretenden „Rugger-Jersey-Wirbels“ muss differenzialdiagnostisch gegen einen primären oder sekundären Hyperparathyreoidismus, eine renale Osteopathie oder einen Morbus Paget abgegrenzt werden. Weiterhin muss aufgrund der Verdichtung an eine Vitamin D Überdosierung, Fluorintoxikation oder Osteomyelosklerose gedacht werden.

Die Melorheostose ist laborchemisch und histologisch unauffällig und fällt durch eine unregelmäßige, breitbandige in der Längsachse an der Knochenoberfläche sich ausbreitende Sklerose auf. Differentialdiagnostisch abzugrenzen sind ein juxtakortikales Osteosarkom, posttraumatische subperiostale Blutungen mit anschließender Ossifikation oder ein kortikales Osteoidosteom.

Die Osteopoikilie ist charakterisiert durch linsengroße, scharf begrenzte Spongiosaverdichtungen (meist Zufallsbefund) mit einer Häufigkeit von ca. 12 zu 100.000. Sie ist laborchemisch und szintigrafisch neutral. Differentialdiagnostisch muss bis zum Beweis des Gegenteils von osteoplastischen Metastasen ausgegangen werden.

Die diaphysäre Dysplasie oder auch Camurati Engelmann Syndrom genannte Erkrankung ist gekennzeichnet durch Sklerosierung im Bereich des Schädels und im Bereich der Röhrenknochen durch diaphysäre Verdickungen der Kortikalis gekennzeichnet. Neben einer endostalen Hyperostose ist differenzialdiagnostisch auch an einen Morbus Paget zu denken, wobei bei letzterem eine erhöhte alkalische Phosphatase richtungsweisend sein kann.

Bei der Pachydermoperiostose zeigt sich eine ausgeprägte Periostverknöcherung der Extremitätenknochen mit meist bilateralem Befall. Zusätzlich finden sich „Trommelschlegelfinger“ und die im Namen mit enthaltene Pachydermie. Dabei sind Männer häufiger betroffen, wobei die Erkrankung obwohl angeboren meistens erst nach der Pubertät in der zweiten bis dritten Lebensdekade auftritt. Die Krankheit beginnt schleichend mit „rheumaartigen Beschwerden“. Differentialdiagnostisch ist die Pachydermoperiostose gegen die hypertrophe Osteoarthropathie abzugrenzen.

Die sich daraus ergebenden differenzialdiagnostischen Abklärungen werden anhand charakteristischer Fälle diskutiert.

→ Mastozytosen: Ossäre Effekte und Therapie

Lektion 6 – Dr. med. Michael Pfeifer

Alle Formen der Mastozytose sind dadurch charakterisiert, dass sich Mastzellen an die Knochenoberflächen anlagern, an denen gerade Knochenumbau stattfindet. Diese Anlagerung findet typischerweise auch perivaskulär statt, so dass dadurch die durch die Mastzellen sezernierenden Faktoren auch direkt auf den Knochenstoffwechsel einwirken können. Dabei sind die Mastzellen in der Lage, eine große Anzahl von Mediatoren (Histamin) und Zytokinen (Interleukine 4 und 5, TNF α und TGF β) herzustellen, die den Knochenumbau entscheidend beeinflussen können. Da sowohl die Interleukine als auch TNF α eher die Knochenresorption stärken, während im Gegensatz TGF β auch osteoanabol wirken kann, können die ossären Effekte der systemischen Mastozytose von schweren Osteolysen mit entsprechenden Wirbelkörperfrakturen bis zu signifikanten osteosklerotischen Veränderungen mit deutlich erhöhtem Knochenmineralsalzgehalt führen. Aufgrund der Tatsache, dass die durch die Dermatologen beschriebenen Mastozytosen, die sich durch eine Urticaria pigmentosa manifestieren am Knochen eher osteosklerotische Veränderungen beschreiben wurden, scheint es möglicherweise zwei Krankheitsentitäten zu geben, da die Mastozytosen mit einer Osteoporose als Erstmanifestation nur selten Hautveränderungen aufweisen. Diese Unterteilung beruht allerdings bisher noch auf reiner Empirie und ist wissenschaftlich nicht bestätigt.

Diagnostisch kann eine systemische Mastozytose nur durch eine knochenhistologische Abklärung mittels Beckenkammbiopsie festgestellt werden. Besondere klinische Verdachtsmomente für das Vorliegen einer systemischen Mastozytose als Ursache einer Osteoporose können besonders starke Schmerzen bei rascher Frakturprogredienz mit röntgenologisch erheblicher Strahlentransparenz und deutlichen atraumatischen Wirbelkörperfrakturen bis hin zu „Plattwirbeln“ sein. Entsprechend sind dann auch die Knochenumsatzmarker (zum Beispiel „Desoxypyridinolin-Ausscheidung im Morgen-Spot-Urin“) relativ deutlich erhöht. Weitere diagnostische Hinweise können die Messung der Tryptase im Serum, sowie die Histamausscheidung im 24-Stunden-Urin geben.

Therapeutisch haben sich schon vor 10 Jahren die ersten zur Verfügung stehenden intravenösen Bisphosphonate bewährt, die wir auch heute noch mit gutem Therapieerfolg einsetzen. Möglicherweise könnte auch das im letzten Jahr zugelassene Denosumab hilfreich sein, wenngleich hier sowohl Empirie als auch wissenschaftliche Daten gänzlich fehlen.

In sehr seltenen Fällen kann es vorkommen, dass die Ausprägung der Mastozytose im Knochenmark zu einer Verdrängung der Hämatopoese führt und danach eine Anämie auftritt. In diesen, allerdings äußerst seltenen Fällen, muss dann eine Hämatologe hinzugezogen werden und eine Chemotherapie in Betracht gezogen werden muss.

→ Osteoporose bei rheumatoider Arthritis Lektion 7 – Dr. med. Winfried Demary

Mechanismen lokaler und systemischer Entzündungsprozesse:

Im Rahmen der Rheumatoiden Arthritis treten im Gelenk entzündliche Synovialhypertrophie. Es entwickelt sich ein entzündlicher Pannus mit einer Infiltration von T-Lymphozyten und Plasmazellen sowie einer Vermehrung synovialer Fibroblasten. Die Synovialflüssigkeit weist eine Häufung von neutrophilen Granulozyten auf. Diesen makroskopisch fassbaren Veränderungen liegen ein komplexes Zusammenspiel von Antigen-präsentierenden Zellen, Makrophagen, T- und B-Lymphozyten zugrunde, die sich gegenseitig über Zytokine, wie IL-1 sowie TNF- α , aktivieren und dadurch die synovialen Fibroblasten und Osteoblasten aktivieren. Mittels RANKL, welches von aktivierten T-Zellen sowie Osteoblasten sezerniert wird, werden die Osteoklastenvorläuferzellen sowie die Osteoklasten aktiviert. T-Zellen aktivieren zusätzlich über IL-17 die Osteoklasten, die erosive Lakunen im subchondralen Knochen bilden.

RANK-L:

RANKL hat eine zentrale Bedeutung in der Osteoklastogenese und Osteoklastenaktivierung. RANKL verzögert die Osteoklastenapoptose. Es ist intraartikulär und intraossär nachweisbar. Es besitzt damit eine zentrale Funktion bei der lokalen/systemischen Osteoporose und der Destruktion bei RA/Ankylosierende Spondylitis. Eine physiologische Hemmung erfolgt durch Osteoprotegerin.

Knocheneffekte der Rheumatoiden Arthritis sind: Periartikuläre Osteoporose, Destruktion des periartikulären Knochens, gelenknahe und gelenkferne (systemische) Osteoporose. Juxtraartikulärer Knochenverlust bei RA ist ein frühes Krankheitszeichen am trabekulären metaphysären Knochen, verhält sich Proportional zur entzündlichen Aktivität (CrP), ist ein indirekter Prädiktor für einen erosiven Verlauf. Er wird von der Krankheitsdauer nicht beeinflusst. Generalisierter Knochenverlust tritt bereits im frühen Krankheitsverlauf auf. Der BMD-Verlust im erste Jahr der Erkrankung beträgt an der LWS 2,5%, der Hüfte 5% bei unkontrolliertem Krankheitsverlauf. Das relative Risiko für Schenkelhalsfrakturen durch RA beträgt: 1,95, vergleichbar mit einem niedrigen BMI.

Einfluss der antirheumatischen Therapie:

Negative Effekte sind bezüglich Steroiden bekannt. Osteokatabol wirkt zusätzlich Ciclosporin, welches allerdings in der Therapie der RA nur noch von geringer Bedeutung ist. Entsprechende Effekte sind für andere Immunsuppressiva nicht bekannt.

Eine frühzeitige konsequente Entzündungshemmung, auch unter dem Einsatz von Biologica, zeigt in verschiedenen Untersuchungen einen günstigen Effekt auf die BMD.

Fazit:

Zytokinmedierte lokale und systemische Osteoklastenaktivierung führt zu lokalen erosiven Wirkungen am Knochen mit gelenknahem Knochenmasseverlust, zu systemischem Knochenmasseverlust durch eine generalisierte Imbalance zwischen osteoklastärer und osteoblastärer Funktion. Es besteht eine Interaktion immunologischer und osteologischer Mechanismen.

→ Endokrine Ursachen der Osteoporose Lektion 8 – Prof. Dr. med. Heide Siggelkow

Sekundäre Osteoporosen entstehen im Rahmen anderer Erkrankungen und sind durch eine niedrige Knochenmasse charakterisiert, die zu pathologischen Frakturen führt. Endokrin bedingte sekundäre Osteoporosen betreffen prämenopausale Frauen oder jüngere Männer und sind daher routinemäßig nicht im Osteoporosescreening erfasst. Die ursächlichen Erkrankungen sind oft selten und häufig nur mit speziellen Untersuchungen zu diagnostizieren. Zusätzlich basiert die Therapie auf der Behandlung der Grunderkrankung; antiosteoporotische Medikamente sind häufig nicht bezüglich ihrer Frakturrisikosenkung bei diesen Osteoporoseformen evaluiert.

Eine endogene Überproduktion oder die systemische Gabe von **Glukokortikoiden** beeinflussen den Knochen durch verschiedene Mechanismen. Neben der Verminderung der Calciumaufnahme und Hemmung der gonadotropen Funktion scheint der direkte apoptosefördernde Effekt auf die Osteoblasten und Osteozyten ein entscheidender Faktor bei der Entstehung des spinalen Knochenmasseverlustes und der hohen vertebrealen Frakturrate zu sein. Der negative Einfluß auf Muskelkraft und neuromuskuläre Funktion erklären die erhöhte Sturzhäufigkeit. Bereits niedrige Dosierungen von 2,5 bis 7,5 mg Prednisolon täglich erhöhen das Frakturrisiko auf das 2,6 fache, höhere Dosierungen führen zu einem 5 fachen erhöhtem Frakturrisiko.

Nach einer **manifesten Hyperthyreose** in der Vorgeschichte ist das Frakturrisiko erhöht. Aber auch ein TSH Wert < 0.1 mU/l ist mit einem 4 bis 5 fachen erhöhtem Risiko für Hüft- und Wirbelkörperfrakturen assoziiert. Eine Thyroxintherapie in suppressiver Dosis nach Schilddrüsenkarzinombehandlung führt bei postmenopausalen Frauen zu einer Osteoporose.

Beim **primären Hyperparathyreoidismus** (pHPT) handelt es sich um eine Überfunktion der Nebenschilddrüsen einhergehend mit einer Überproduktion des Nebenschilddrüsenhormons Parathormon (PTH). Die Funktion der Nebenschilddrüse selbst und damit die normale Regulation der PTH -Sekretion sind gestört. Bei den Patienten zeigt sich laborchemisch trotz einer Hypercalcämie ein erhöhter Parathormonspiegel. Frauen sind 3 mal häufiger betroffen als Männer, bei einer Inzidenz von 1:500 in älteren Frauen keine seltene Ursache. Die chronische PTH Erhöhung führt zu einem Verlust von kortikalem Knochen, vor allem der distale Radius und der Femurhals sind betroffen. Eine erniedrigte Knochendichte $< -2,5$ T-score ist bei diesen Patienten eine Indikation zum operativen Therapievorgehen bei sonst asymptomatischen Patienten. Weitere Medikamente die eingesetzt werden können sind Bisphosphonate, Calcitonin, Östrogene und selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM), die vor allem zum Schutz vor Knochenverlust wirksam sind aber keinen entscheidenden Einfluss auf die Hypercalcämie haben. Der Schutz vor Knochenverlust dieser Medikamente scheint vergleichbar zu dem Effekt des operativen Therapievorgehens zu sein.

Patienten mit **Diabetes mellitus Typ 1** haben ein 12 faches erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen. Bei kürzlich aufgetretenem Typ 1 Diabetes scheint die verschlechterte Knochenfunktion durch die fehlenden anabolen Effekte von Insulin und Amylin bedingt zu sein, wohingegen bei Langzeitdiabetes Typ 1 vaskuläre Komplikationen für eine niedrige Knochenmasse und ein erhöhtes Frakturrisiko verantwortlich sind. Behandlungsziel zur Verbesserung der Knochendichte und zur Frakturverhinderung bei Typ 1 Diabetikern beinhaltet eine optimale Blutzuckereinstellung und eine aggressive Prävention und Behandlung von vaskulären Komplikationen.

Patienten mit **Typ 2 Diabetes mellitus** haben ein 1,7 faches erhöhtes Frakturrisiko trotz einer erhöhten Knochendichte, welches vor allem durch ein erhöhtes Sturzrisiko bedingt ist. Typ 2 Diabetiker profitieren wahrscheinlich zusätzlich zur optimierten Blutzuckereinstellung von frühzeitiger augenärztlicher Kontrolle, durch regelmäßige körperliche Bewegung zur Verbesserung der Muskelkraft- und Koordination und spezifischer Einflussnahme um Stürze zu verhindern. Thiazolidindione, die für die Therapie des Typ 2 Diabetes eingesetzt werden, erhöhen das Risiko für Knochenverlust und Frakturen vor allem bei Frauen zusätzlich. Über eine Aktivierung des Transkriptionsfaktor PPAR- γ wird die Knochenformation inhibiert. Bei bereits erhöhtem Frakturrisiko sollten diese Medikamente nicht zum Einsatz kommen.

Beim **männlichen Hypogonadismus** fehlen die Hormone, die für das Erreichen der maximalen Knochenmasse und deren Erhalt relevant sind. Der Effekt der Androgene scheint über die Östrogenwirkung am Knochen mediiert zu werden. Ein Hypogonadismus ist ein Hauptrisikofaktor für eine niedrige Knochendichte und eine erhöhte Frakturrate beim Mann und führt zu Knochenverlust durch erhöhten Knochenumsatz. Insbesondere bei der **anti-androgenen Therapie** beim Prostata-Ca zeigt sich der Effekt auch des Medikamenten-induzierten Hypogonadismus beim Mann.

Bei der **Anorexia nervosa** handelt es sich um eine Essstörung, die durch schwere Unterernährung und hypogonadotropen Hypogonadismus charakterisiert ist und mit Mangel an Östrogenen, Androgenen und Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor 1 (IGF-1) und erhöhtem Cortisol einhergeht. Die Folge ist neben der fehlenden Pubertätsentwicklung, eine Wachstumsstörung mit geringerer Endgröße und eine verminderte maximale Knochenmasse bei der Hälfte der betroffenen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko im späteren Leben. Eine Hormontherapie ist nur teilweise in der Lage die Knochenmasse zu erhöhen, während die Aufnahme einer höheren Kalorienmenge über die Körpergewichtszunahme und Normalisierung der Menses eine essentielle Strategie zur Normalisierung der Knochenveränderungen bei Anorexia nervosa darzustellen scheint. Eine prinzipielle Behandlung der betroffenen Frauen mit niedrig dosiertem Östrogen zur Therapie oder Prophylaxe der Osteoporose wird zwar in der Praxis noch oft durchgeführt, entbehrt jedoch entsprechender Evidenz. Ohne nachweisbare positive Effekte auf den Knochen überwiegen die möglichen Nebenwirkungen der Östrogentherapie. Zusätzlich könnte der regelmäßige Zyklus Betroffene und Familien in scheinbarer Sicherheit wiegen und die psychologische und ernährungstherapeutische Heilung verhindern. Therapiestrategien mit Insulin-ähnlichem Wachstumsfaktor IGF-1, DHEA, Testosteron oder Leptin zeigten keine bessere Effektivität als die erhöhte Kalorienaufnahme. Die Therapie mit Bisphosphonaten über 3 bis 12 Monate bei anorektischen Frauen war nur bedingt effektiv und ebenfalls der reinen Ernährungstherapie unterlegen. Auch die Amenorrhoe bei Sportlerinnen scheint eine Kombination aus Training, Gewichtsverlust und Mangelernährung zu sein und ähnelt damit der reinen Anorexia, neben der Hormongabe steht damit auch die ausreichende Nahrungsaufnahme im Mittelpunkt der Therapie.

Humanes Wachstumshormon (hGH) stimuliert die Produktion von IGF-1 auch die IGF-Bindungs-faktoren in der Leber, was zu einer Stimulation der Osteoblasten und damit der Knochenformation führt. Patienten mit **unbehandeltem Wachstumshormonmangel** haben ein 2-3 fach erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen.

→ Die renale Osteopathie Lektion 9 – Dr. med. Gabriele Lehmann

Renale Osteodystrophie

Patienten mit chronischer Nierenfunktionseinschränkung entwickeln bereits ab einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von <60 ml/min Knochenstoffwechselstörungen, die unter dem Begriff renale Osteodystrophie (ROD) subsumiert werden. Für die Ausprägung der ROD sind neben der zugrundeliegenden Nierenerkrankung das Ausmaß der Störungen im Calcium-Phosphat-Stoffwechsel sowie Einsatz und Anwendungsdauer potentiell knochenschädigender Medikamente maßgebend. Die Progredienz der Niereninsuffizienz und der Einfluß von Nierenersatzverfahren führen zu ihrer Aggravation.

Für die exakte Klassifizierung der ROD stellt die Beckenkammbiopsie auch heute noch die Methode der Wahl dar. Vergleichbare Aussagen lassen sich aus der Analyse der Vielzahl zur Verfügung stehender biochemischer Marker des Knochenumbaus nicht treffen.

Im Gegensatz zur Osteoporose, bei der das Ausmaß der Mineraldichtereduktion einen hohen Vorhersagewert für das Frakturrisiko hat, gestattet die Knochenmineraldichtemessung bei ROD keinen Rückschluss auf die Schwere der Erkrankung.

Histologisch werden 4 verschiedene Typen der ROD unterschieden: Typ 1, Hyperparathyreoidismus, Typ 2, Osteomalazie, Typ 3 gemischte urämische Osteodystrophie und Typ 4 adynome renale Knochenerkrankung. Funktionell werden die Typen 1 und 3 als high bone turnover lesions und die Typen 2 und 4, als low bone turnover lesions zusammengefaßt. Ihre Zuordnung beruht auf dem Nachweis folgender charakteristischer histologischer Befunde:

Hyperparathyreoidismus (Typ 1)

Bei diesem Typ dominieren die Zeichen des PTH-Effektes am Knochen. Das Knochenvolumen ist im Vergleich zu den anderen Formen häufig erhöht; es kann jedoch bei vorbestehenden Erkrankungen mit einer negativen Knochenbilanz (zum Beispiel frühe postmenopausale Osteoporose, Immobilisation) auch vermindert sein. Das Osteoidvolumen und die mit Osteoid bedeckte Trabekeloberfläche sind als Folge des PTH induzierten gesteigerten Knochenumbaus mit Akkumulation von „woven“ Osteoid gesteigert. Die Mineralisation des Osteoids erfolgt rasch aber irregulär – dies erklärt die trotz hohen Knochenvolumens bestehende erhöhte Frakturneigung bei diesen Patienten. Zahl und Aktivität der Knochenzellen sind gesteigert. Das von den Osteoblasten gebildete Kollagen wird nicht mehr nur an der Trabekeloberfläche abgelagert, sondern weitet sich in Richtung Markraum aus und formiert sich zur endostalen Fibrose. Große, vielkernige Osteoklasten durchbrechen die Lamellengrenzen, resorbieren die mineralisierten Trabekel an mehreren Stellen zur gleichen Zeit und führen damit zu Tunnelierungen und Perforationen. Da die Hyperzellularität und die Fibrose früher als Hinweis auf eine Entzündung gewertet wurden, werden diese Veränderungen bis heute als „Osteitis fibrosa“ bezeichnet.

Gemischte urämische Osteodystrophie (Typ 3)

Dieser Typ ist charakterisiert durch das Nebeneinander von Hyperparathyreoidismus und gestörter Mineralisation, wobei der Anteil der einzelnen Komponenten erheblich differieren kann. Das Osteoid kann lamellär oder irregulär angeordnet sein. Diese Differenzierung setzt eine polarisationsmikroskopische Beurteilung voraus. Die zellulären Parameter können normal oder gesteigert sein; auch das Ausmaß der endostalen Fibrose variiert.

Osteomalazie (Typ 2)

Die Akkumulation von lamellär angeordnetem Osteoid, das fast die gesamte endostale Oberfläche bedeckt und der Mangel an Osteoblasten und Osteoklasten sind die Hauptkriterien der Osteomalazie. Eine peritrabekuläre oder Markfibrose sind nicht nachweisbar.

Adynome renale Knochenerkrankung (Typ 4)

Diese Form der ROD wurde ursprünglich im Zusammenhang mit Aluminiumbelastungen bei Dialysepatienten beschrieben. Der führende histologische Befund ist eine Knochenvolumenreduktion verursacht durch eine verminderte Knochenformation und –resorption. Das Osteoid ist erheblich reduziert oder nicht nachweisbar. Diese Befunde können in gleicher Weise auch bei anderen Osteopathien, wie der Glucocorticoid-induzierten Osteopathie, der Immobilisationsosteoporose oder der postmenopausalen Osteoporose nachweisbar sein und sind pathogenetisch nicht an eine Niereninsuffizienz gebunden. Patienten mit dieser ROD Form weisen ein deutlich gesteigertes Frakturrisiko auf.

→ Folgetherapie nach mehrjähriger Behandlung mit Bisphosphonaten; Sequenztherapie Lektion 10 – Dr. med. Winfried Demary

Die Leitlinien Osteoporose 2009 der DVO liefern uns sehr gute Entscheidungshilfen, bezüglich der Identifizierung von Patienten mit dem Risiko für eine osteoporotische Fraktur und der Indikationsstellung Einleitung einer spezifischen Therapie zur Senkung eines erhöhten Frakturrisikos.

Mittlerweile steht diesbezüglich eine ganze Palette an Substanzen zur Verfügung. Wegen der umfangreichen und Langzeittherapieerfahrung werden überwiegend Bisphosphonate (BP) eingesetzt. Diese bieten ein breites Indikationsspektrum und lassen sich oral und parenteral applizieren. Unbeantwortet ist allerdings die Frage der Therapiedauer und ob es bei einem vieljährigen Einsatz durch die starke antiresorptive Wirkung nicht zu negativen Auswirkungen auf die Knochenstruktur und -festigkeit kommt. Ferner führen sie zu keiner relevanten Vermehrung von Knochensubstanz oder zur Wiederherstellung verloren gegangener

Trabekelarchitektur. Theoretisch wäre der sequentielle Einsatz osteoanaboler Substanzen nach einer mehrjährigen BP-Therapie bei dauerhafter Therapiebedürftigkeit sinnvoll. Diesbezüglich geben uns die Leitlinien keine klaren Empfehlungen.

Wie sieht diesbezüglich die Datenlage aus?

Vergleichstudien, die den sequentiellen Einsatz von Bisphosphonaten und PTH untersuchen, liegen vor. Allerdings existiert keine Untersuchung, die die Reduktion des Frakturrisikos als primären Endpunkt untersucht. Aufgrund zu kleiner Patientenzahlen sowie kurzer Studiendauer werden nur Surrogatparameter, wie der Anstieg der Knochendichte sowie die Veränderung von Knochenbauparameter, herangezogen.

Die EUROFORS-Studie untersuchte in einer 2-jährigen prospektiven randomisierten Studie die Veränderung der Knochenaufbauparameter sowie die Veränderung der Knochendichte im Anschluss eine vorherige Therapie mit Alendronat, Risedronat, Etidronat sowie ohne vorherige BP-Therapie. Es zeigte sich in allen Gruppen nach einem Monat Teriparatid-Therapie ein signifikanter Anstieg der Knochenaufbauparameter; innerhalb von 2 Jahren kam es nach allen BP sowie bei den nicht mit BP vortherapierten Patienten zu einem signifikanten Anstieg der Knochendichte (9,2-13,5%). Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich der vorherigen Dauer der BP-Therapie oder der Karenzphase zwischen Ende der BP-Therapie und Einleitung der Teriparatid-Therapie. (S.Boonen, et al. J Clin Endocrinol Metab. March 2008, 93(3):852-860).

Der Anstieg der BMD-Werte stellt sich nach Bisphosphonattherapie im Vergleich zum Einsatz nach vorheriger Raloxifentherapie verzögert ein. (Ettinger, B. et al. J Bone Miner Res 2004;19:745-751) Entsprechende Untersuchungen zum sequentiellen Einsatz von Strontiumranelat liegen nur nach vorheriger Teriparatid-Therapie vor.

Ein neues Therapiekonzept stellt die RANKL-Hemmung mit Denosumab dar, welche allerdings ebenfalls antiresorptiv wirkt. Denosumab kann auch bei einer GFR von <30 bzw. 35 ml/min/m² KO eingesetzt werden und ist bei eine wichtige Therapieoption, wenn BP nicht mehr eingesetzt werden dürfen. In der zweiarmigen STAND-Studie trat nach einer vorherigen Therapie mit Alendronat 70mg/Woche im Vergleich zur Fortführung der Alendronattherapie ein signifikanter BMD-Anstieg innerhalb von 12 Monaten ein; 1,9% v. 1,05%. Dabei ist allerdings nicht geklärt, in wieweit die parenterale Applikationsform von Denosumab diesen Unterschied bedingt. (Kendler DL, et al. J Bone Miner Res. 2009)

Die Entscheidung welche Substanz wie lange eingesetzt und wann durch welche andere abgelöst wird, ist individuell zu entscheiden. Sie ist abhängig davon, ob eine Therapieumstellung wegen Wirkungslosigkeit, wie weiterer BMD-Verlust oder neue Frakturen, eingetretenen Nebenwirkungen oder einer verschlechterten Nierenfunktion erfolgen muss.

→ Messung von Muskelkraft, Koordination und Gleichgewicht zur Sturzprophylaxe

Lektion 11 – Christian Hinz

Der Sturz ist ein monokausales Ereignis und betrifft etwa ein Drittel aller Menschen über dem 65. Lebensjahr. Zur Früherkennung eines erhöhten Sturzrisikos werden in den DVO-Leitlinien 2009 der „Timed-up & go“-Test (TUG), sowie der „Chair-Rising-Test“ empfohlen. Beim TUG stehen die Probanden ohne Benutzung der Arme von einem 45 cm hohen Stuhl auf, gehen danach 3 Meter um ein Hindernis herum, um sich anschließend wieder hinzusetzen. Der „Chair-Rising-Test“ überprüft schwerpunktmäßig die Kraft im M. quadriceps. Hier geht es darum, wieder ohne Benutzung der Arme von einem standardisierten Stuhl aufstehen und diese Übung anschließend fünfmal zu wiederholen. Dabei ist vor allem darauf zu achten, dass die Teilnehmer ihre Knie vollständig strecken. Während der TUG überwiegend die koordinativen Fähigkeiten der Patienten überprüft, testet der „Chair-Rising-Test“ die Kraft im M. quadriceps, wobei beide Fähigkeiten von einander unabhängige Risikofaktoren für Schenkelhalsfrakturen darstellen. Dies gilt selbst dann noch, wenn die Knochendichte als weiterer Parameter in das Modell mit einbezogen wird.

Allein die Anzahl der eingenommenen Medikamente erhöht das Sturzrisiko. Dies gilt vor allem für Sedativa, orthostatisch wirkende Substanzen oder Antidepressiva die regelmäßig in Bezug auf Dosis und Notwendigkeit überprüft werden sollten.

Entsprechend den DVO-Leitlinien zur Physiotherapie 2007 erhielten folgende zwei, im Rahmen randomisierter, kontrollierter und prospektiver Studien überprüfte Übungsprogramme einen hohen Evidenzgrad:

An einem homogenen Hochrisikokollektiv in unmittelbarem Anschluss an einen erlittenen Sturz hat ein kurzzeitiges, intensives Sturzpräventionstraining mit zusätzlichen Kraft- und Balanceübungen einen positiven Effekt auf die Sturzinzidenz ausgeübt. Eine wesentliche Voraussetzung war der Therapieeinstieg durch Assessment der Beinkraft und der Balancefähigkeit, sowie eine kontinuierliche weitere Beratung und Betreuung der Patienten über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr.

In einer Sturzrisikopopulation bestehend aus Männern und Frauen hatte ein Gruppentraining, das mit einem Heimübungsprogramm und Informationsmaterial kombiniert wurde und über ein Jahr verteilt in vier größeren Blöcken durchgeführt wurde einen sehr guten Effekt auf die Verringerung von Stürzen. Es ist zu empfehlen, dabei den Schwerpunkt auf das Training der Balance zu legen und dabei Komponenten wie Krafttraining, Ausdauer und Koordination mit zu berücksichtigen. Dabei sollte der Schwerpunkt auf alltagsnahe Bewegungsübungen gelegt werden, die auch einige Tai Chi Elemente enthalten.

Folgende Übungsprogramme wurden mit einem „Mittleren Evidenzgrad“ bewertet:

An einem Risikokollektiv hat ein kurzzeitiges, 6-wöchiges Training, das zweimal in der Woche durchgeführt wurde einen signifikanten Effekt auf die Sturzreduktion. Inhalte des betreuten Trainings waren funktionelles Geh- und Transfertraining beispielsweise unterstützt durch „sit-to-stand“, „functional reach“ und „step-ups“, sowie monitorierte Balanceübungen. Die Steuerung des Trainings erfolgte über eine progressive Anspannung der Trainingsdosierung und durch Zeitverbesserungen pro absolvierter Gehstrecke.

In einem gemischten Kollektiv, das sowohl Personen mit bereits häufig erlebten Stürzen als auch solche mit lediglich einem erhöhten Risiko aufgrund degenerierter Muskulatur einschließt, hat ein kombiniertes Training mit einem Gesamtumfang von 7,5 Stunden pro Monat über 2 Jahre die Sturzinzidenz signifikant reduziert. Das Training bestand aus Kraft-, Balance- und Beweglichkeitsübungen, die unter Anleitung über 90 Minuten pro Monat durchgeführt wurde und einem zusätzlichen selbstständigem Gehtraining über dreimal 30 Minuten pro Woche. Zusätzlich wurden häusliche Risikofaktoren vor Ort untersucht und behoben. Diese Intervention zeigte sich gegenüber einer isolierten Behebung häuslicher Stolpergefahren sowie Informationen zu Sturzrisiken im Alltag überlegen.

→ Bedeutung von Labordiagnostik in der osteologischen Schwerpunktpraxis

Lektion 12 – Dr. med. Winfried Demary

Laboruntersuchungen sind in der osteologischen Schwerpunktpraxis Bestandteil der Untersuchung der PatientInnen. Sie dienen nicht primär der Diagnose einer Osteoporose, sondern dem Ausschluss einer sekundären Osteoporose, von Neoplasien sowie einer sonstigen Osteopathie.

Die primäre Osteoporose führt nicht zu pathologischen Laborbefunden, abgesehen von erhöhten Knochenumbauparametern.

Daher gehört die Bestimmung von Calcium, Phosphat, alkalische Phosphatase, γ -GT, Creatinin-Clearance, BSG/CrP, Blutbild, Elektrophorese, TSH-basal zur unabdingbaren Basisuntersuchung nach den DVO-Leitlinien 2009.

Darüber hinausgehend kann die Bestimmung weiterer Laborwerte erforderlich werden. Hierzu gehören das Testosteron bei Männern, 25-OH-Vitamin D3 und Knochenresorptionsparameter. Diese Untersuchungen sind allerdings nicht Bestandteil der Routineuntersuchung. Grund hierfür ist die mangelnde Standardisierung dieser Testmethode und die hohen Anforderungen an die Präanalytik und Analytik.

Allerdings gibt es zunehmende Daten, dass die Knochenumbauparameter zusätzliche Informationen über das Frakturrisiko liefern.

Der prädiktive Wert bezüglich des späteren Auftretens ist aber noch unklar und weiterhin Gegenstand einer Kontroverse.

Bei den Knochenumbauparametern wird zwischen Aufbaumarkern (alkalische Phosphatase, Ostase, Osteocalcin) und Abbaumarkern (Pyridinolinum-Crosslinks, Telo peptide NTX/CTX) unterschieden.

Es ist zu erwarten, dass insbesondere die Bestimmung von 25-OH-Vit. D3 zunehmende Bedeutung erlangen wird.

Bei der Durchführung von Laboruntersuchungen ist die Beachtung der Präanalytik von Bedeutung, um aussagekräftige Untersuchungsergebnisse zu erhalten. Zur Präanalytik gehören alle Einflussgrößen und Prozesse, die auf das Untersuchungsmaterial einwirken, bevor dieses im Labor analysiert wird. Daran sind verschiedene Personen beteiligt: Patient, Arzt, Arzthelferin, Fahrdienst, MTA, Laborarzt.

Sie umfasst verschiedene Phasen: Anforderung der Analytik, Patientenvorbereitung, Patienten- und Probenidentifikation, Blutentnahme, Mischen von Bestandteilen/Ausfall von Monovetten, Verwahrung bis zum Transport, Proben transport, Annahme, Lagerung und Vorbereitung der Proben.

Bei der Interpretation von Laborbefunden ist zu bedenken, dass die vorgenannten und patientenbezogene Faktoren die Untersuchungsergebnisse beeinflussen.

So unterscheiden sich Normwerte in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht; Kinder weisen im Wachstum höhere Werte der alkalischen Phosphatase auf.

Ferner kann eine Hypercalcämie durch eine Hypalbuminämie bedingt sein.

Die tagesabhängige Rhythmik ist insbesondere bei der Bestimmung der Knochenumbauparameter von Bedeutung. Serum-Crosslinks und Telo peptide müssen bei der Serumbestimmung am Morgen oder aus dem Spontanmorgenurin bestimmt werden.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Bestimmung von Laboruntersuchungen zum festen Bestandteil der Betreuung von Patienten in einer osteologischen Schwerpunktpraxis ist. Allerdings ist Beachtung der Präanalytik und patientenabhängiger Faktoren wichtig, um verwertbare Ergebnisse zu erhalten, die die Therapieentscheidungen unterstützen und teils erst möglich machen.