

## Laborärzte Singen

Prof. Dr. med. J. Blessing

Dr. med. F. Blessing

Dr. med. L. Hehmann und Kollegen

Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin,  
Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie

Virchowstraße 10 c

78224 Singen

Tel.: 07731-9956-0

Fax: 07731-9826831

www.labor-blessing.de

# OSTEOPOROSE

## Ätiologie, Pathophysiologie, Klinik, Prävention, Diagnostik und Therapie

### Ätiologie:

Primäre Osteoporose: (Juvenile Osteoporose, Idiopathische Osteoporose, Involutionsosteoporose)

Sekundäre Osteoporose:

- Hypogonadismus (am häufigsten postmenopausales Östrogendefizit, aber auch längerdauernde Amenorrhöen bei jüngeren Patientinnen)
- Steroid-Osteoporose (iatrogen, M. Cushing)
- Diabetes mellitus
- Chronischer Alkoholismus
- Immobilisation
- Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Akromegalie
- Antiepileptika, langdauernde Heparintherapie
- Gastrointestinale Erkrankungen (Malabsorptionssyndrom, prim. biliäre Zirrhose, subtotale Gastrektomie, Anorexia nervosa)
- Terminale Niereninsuffizienz
- Knochen- und Bindegewebserkrankungen (Multiples Myelom, disseminierte Karzinome, Rheumatoide Arthritis, Osteogenesis imperfecta u.a.)

### Pathophysiologie des postmenopausalen Östrogendefizits:

Mit dem perimenopausalen Abfall der ovariellen Östrogensekretion kommt es zunächst zu einem raschen Verlust an Knochenmasse (>5% pro Jahr), der sich nach ca. 4-5 Jahren verlangsamt auf Werte von 1-2% pro Jahr. Dabei kann eine reproduzierbar erniedrigte Östradiolkonzentration auf Werte <30(-60) pg/ml als kritische Grenze angesehen werden.

Die Ursachen des veränderten Knochenumsatzes mit einem Überwiegen der resorptiven Vorgänge sind komplex. Diskutiert wird ein Mangel an biologisch aktivem Parathormon und Calcitonin sowie eine gestörte Calciumresorption bei normalen oder subnormalen Vitamin-D-Spiegeln. Sowohl der Abfall des Calcitonins als auch des Parathormons lassen sich durch Östrogengabe antagonisieren. Dieser physiologischen Verlaufsform kann man eine pathologische gegenüberstellen, die bei gleichem Pathomechanismus zu einem akzelerierten Knochenschwund führt

("fast losers"). Neben genetischen Einflüssen scheinen dabei auch gewisse Risikofaktoren eine Rolle zu spielen, z.B. niedriges Körpergewicht (BMI <20kg/m<sup>2</sup>), körperliche Inaktivität, geringe oder fehlende Sonnenlichtexposition, Zigarettenrauchen, Alkohol, Zyklusstörungen in der Anamnese.

### Klinik:

Die beginnende Osteoporose macht zunächst keine oder nur uncharakteristische Beschwerden. Akute oder chronische Rückenschmerzen sind das wichtigste Leitsymptom, sie treten jedoch häufig erst in fortgeschrittenen Stadien bzw. nach osteoporotischer Wirbelfraktur auf.

Symptome wie Rundrücken, Rumpfvverkürzung mit typischen Hautfalten beiderseits der Wirbelsäule und schließlich Wirbelsäuleinbrüche sowie andere Frakturen (Vorderarm, Schenkelhals) sind typische Spätsymptome.

### Prävention:

Unstrittig ist der Wert allgemeinmedizinischer Maßnahmen (ausreichende Bewegung, täglicher Aufenthalt im Freien, ausreichende Grundversorgung mit Calcium, ggf. Sturzabklärung und -Intervention).

Eine präventive Substitution von Östrogenen allein oder in Kombination mit Gestagenen wird heute aufgrund neuerer Daten zurückhaltend beurteilt.

Im Sommer 2002 wurde in den USA die größte diesbezügliche Studie (Womens's Health Initiative, WHI) aufgrund einer ungünstigen Nutzen-Risiko-Bewertung abgebrochen. Die FDA empfiehlt daraufhin z.Zt. eine Hormonersatztherapie nur bei schweren Wechseljahresbeschwerden und auch dann nur so niedrig dosiert und so kurz wie möglich. Obwohl aufgrund der unterschiedlichen Hormonpräparate die Übertragbarkeit auf deutsche Verhältnisse noch heftig diskutiert wird, empfehlen heute auch in Deutschland die meisten Fachleute eine sehr zurückhaltende Indikationsstellung.

Es konnte auch gezeigt werden, daß bereits unter sehr niedriger Hormonsubstitution (z.B. Estraderm TTS 25 Pflaster) eine signifikante Osteoprotektion erreichbar ist.

Unter diesen Voraussetzungen kommt der Identifizierung der besonders gefährdeten Patientinnen eine noch größere Bedeutung zu. In jedem Fall ist ein differenziertes Vorgehen angezeigt unter strenger Abwägung von Nutzen und Risiko, bei dem gezielt z.B. nur diejenigen Frauen niedrigdosiert substituiert werden, die als "fast loser" identifiziert wurden oder die mit weiteren Risikofaktoren belastet sind.

### Diagnostik:

Zur Diagnostik und Verlaufskontrolle stehen heute verschiedene Methoden der Osteodensitometrie zur Verfügung (DXA, QUS, QCT). Aufgrund der verfügbaren Datenlage wird in den aktuellen Leitlinien stets auf die Ergebnisse der DXA (Dual-X-Ray-Absorptiometry) Bezug genommen, andere Methoden der Knochendichtemessung werden z.Zt. für die Routinediagnostik nicht empfohlen. Eine Beurteilung des individuellen Frakturrisikos ist aufgrund der Messung der Knochendichte allein nicht möglich, darüberhinaus können die Verfahren signifikante Änderungen des Knochenmineralgehaltes frühestens nach 6-12 Monaten anzeigen. Eine Verlaufskontrolle wird derzeit frühestens nach 2 Jahren empfohlen.

Deshalb wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen nach verbesserten laborchemischen Parametern gesucht, die eine direkte Beurteilung des Knochenumsatzes gestatten. So scheint z.B. mit den Pyridinolen zum erstmalig ein spezifischer Parameter für das Ausmaß der Knochenresorption zur Verfügung zu stehen.

Wir empfehlen folgendes Vorgehen zur laboratoriumsmedizinischen Diagnostik, Differentialdiagnose und Verlaufskontrolle:

#### I. Eingangsdiagnostik

- BSG	(BSG-Röhrchen)
- CRP	(0.5 ml Serum)
- Blutbild	(4 ml EDTA-Blut)
- Serumweißelektrophorese und/oder Immunfixationselektrophorese in Serum und/oder Urin	(0.5 ml Serum bzw. 20 ml Urin)
- Calcium und Phosphat im Serum	(0.5 ml Serum)
- AP und $\gamma$ -GT	(0.5 ml Serum)
- Kreatinin	(0.5 ml Serum)
- TSH-basal	(1.0 ml Serum)
- Östradiol (Frauen) bzw. Testosteron (Männer)	(0.5 ml Serum)
- intaktes Parathormon	(1 ml Serum gefroren)
- Vitamin D (25-OH- und ggf. 1-25-OH-Vit. D)	(2.0 ml Serum)
- Cortisol	(0.5 ml Serum)

#### Interpretation:

Ca, Phosphat und AP sind bei Osteoporose meist normal, bei deutlich erhöhtem Knochenumsatz kann die AP erhöht sein. Östradiol bzw. Testosteron zum Ausschluß bzw. zur Abschätzung des Ausmaßes eines Hypogonadismus. Die übrigen Parameter dienen dem Ausschluß sekundärer Osteoporosen bzw. anderer Osteopathien (s.o.).

#### II. Beurteilung der Aktivität

- Pyridinolin/Desoxyypyridinolin	(10 ml eines 2. Morgenurin ohne Zusätze)
- Hydroxyprolin (obsolet, s.u.)	(24-h-Urin, pH <2)
- Crosslaps (CTX)	(2.0 ml EDTA-Plasma)
- Osteocalcin	(2 ml Serum gefroren, in extra Röhrchen falls noch andere Parameter angefordert sind)
- AP	(bei erhöhten AP-Ausgangswerten)

#### Interpretation:

Die Pyridinoline und das Hydroxyprolin zeigen eine verstärkte Knochenresorption an während das Osteocalcin ein Maß für den Knochenanbau darstellt. Anders als das Hydroxyprolin, das nur noch der Vollständigkeit halber erwähnt wird, sind die Pyridinoline ein spezifisches Produkt des Knochenabbaus und nahrungsunabhängig.

Alternativ zu den Pyridinolen kann man auch die Crosslaps (CTX) im EDTA-Plasma bestimmen, die ebenfalls ein Marker für den Knochenabbau darstellen.

Die hier vorgestellten Parameter erlauben erstmals eine differenzierte Beurteilung des Verhältnisses von Knochenan- und Abbau. Neben der Therapie- und Verlaufsbeobachtung können sie eine wichtige Hilfestellung zur Ermittlung von Risikopatienten ("fast losers") geben und so im Einzelfall die Entscheidung für oder gegen präventive Maßnahmen (Substitution) erleichtern.

#### III. Verlaufskontrolle

Neben den oben aufgeführten Parametern zur Beurteilung der Aktivität des Knochenstoffwechsels können im Einzelfall weitere Untersuchungen notwendig sein:

- Östradiol bzw. (bei Gabe von konjugierten Östrogenen) Östron zur Kontrolle einer Substitutionstherapie
- Ca und/oder Vitamin D

#### Therapie:

Die verschiedenen Therapiemöglichkeiten können im Rahmen dieser Übersicht nur kurz vorgestellt werden:

#### Allgemeine Maßnahmen (siehe auch unter Prävention)

ausreichende Schmerztherapie (WHO-Schema), rasche Mobilisierung, Physiotherapie

- ggf. 500-1000 mg Calcium und 400-800 IE Vitamin D3 (Cholecalciferol) p.o. täglich bei Mangelzuständen bzw. als begleitende Maßnahmen bei anderen Therapien

#### Spezielle Pharmakotherapie

##### Therapien 1. Wahl:

- Biphosphonate, z.B. Alendronat oder Risedronat (Hemmer der Osteoklasten, auch prophylaktisch wirksam) oder
- Raloxifen (als Vertreter der Selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren)

##### Reservetherapien bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen

- Östrogene (sollten vor allem bei Frauen über 65 J und bei bereits fortgeschrittener Osteoporose keine Alleintherapie sein)
- Calcitonin (Hemmung der Osteoklasten, analgetischer Effekt); meist phasenweise Therapie für Wochen bis Monate in Kombination mit Ca; beste Wirkung bei "high-turnover"-Osteoporose; Nachteil: nach 6 Wo in bis zu 70% Entwicklung neutralisierender AK)
- Etidronat zyklisch intermittierend
- Fluoride (Stimulation der Osteoblasten bewirkt einen Anstieg der Knochendichte bis zu 5-8% pro Jahr, jedoch ist eine Abnahme der Frakturrisiko nicht belegt); wirkt besser bei "low-turnover"-Osteoporose

Für Thiazid-Diuretika, Strontium-Salze und Parathormon liegen z.Zt. noch keine ausreichenden klinischen Daten vor.

Dauer der speziellen Pharmakotherapie für zunächst 3(-5) Jahre, klinische Verlaufskontrollen alle 3-6 Monate, Knochendichte frühestens nach 2 Jahren kontrollieren.