

OSTEOPOROSE

Ätiologie, Pathophysiologie, Klinik, Prävention, Diagnostik und Therapie

Ätiologie:

Primäre Osteoporose (80-90% der Fälle):

- Postmenopausale Osteoporose
- Altersassoziierte (senile) Osteoporose
- Juvenile Osteoporose
- Idiopathische Osteoporose

Sekundäre Osteoporose:

- Hypogonadismus (z.B. längerdauernde Amenorrhoe bei jüngeren Patientinnen)
- Steroid-Osteoporose (iatrogen, M. Cushing)
- Diabetes mellitus
- Chronischer Alkoholismus
- Immobilisation
- Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Akromegalie
- Antiepileptika, langdauernde Heparintherapie
- Gastrointestinale Erkrankungen (Malabsorptionssyndrom, Zöliakie, prim. biliäre Zirrhose, subtotale Gastrektomie, Anorexia nervosa)
- Terminale Niereninsuffizienz
- Knochen- und Bindegewebserkrankungen, Rheumatoide Arthritis, Osteogenesis imperfecta u.a.
- Malignome, Multiples Myelom, Knochenmetastasen

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 <20 (-30) pg/ml als kritische Grenze angesehen werden.

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/m²), körperliche Inaktivität, geringe oder fehlende Sonnenlichtexposition, Zigarettenrauchen, Alkohol, Zyklusstörungen in der Anamnese.

Die Ursachen des veränderten Knochenumsatzes mit einem Überwiegen der resorptiven Vorgänge sind komplex. Östradiol hat einen osteoprotektiven Effekt, bei Östrogenmangel kommt es zu einer stärkeren Aktivierung der Osteoklasten. Dieser Effekt ist auch bei Männern von Bedeutung.

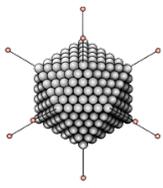
Klinik:

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 Wirbeleinbrüche 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, Vitamin D, ggf. Sturzabklärung und -Intervention).



Eine präventive Substitution von Östrogenen allein oder in Kombination mit Gestagenen wird heute eher zurückhaltend beurteilt. Auch konnte 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 wesentliche 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. Eine Beurteilung des individuellen Frakturrisikos ist aufgrund der Messung der Knochendichte allein aber nicht möglich, darüber hinaus können die Verfahren signifikante Änderungen des Knochenmineralgehaltes (z.B. unter Therapie) frühestens nach 6-12 Monaten anzeigen.

Deshalb wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen nach verbesserten laborchemischen Parametern gesucht, die eine direkte Beurteilung des Knochenumsatzes gestatten.

Der Schwerpunkt der Labordiagnostik liegt zum einen in der Abklärung bzw. dem Ausschluss der sekundären Osteoporoseformen und zum anderen in der Therapie- und Verlaufsbeurteilung der Osteoporose. Wir empfehlen folgendes Vorgehen zur laboratoriumsmedizinischen Diagnostik, Differentialdiagnose und Verlaufskontrolle:

I. Eingangsdagnostik

- BSG	(4 ml EDTA-Blut)
- CRP	(0.5 ml Serum)
- Blutbild	(4 ml EDTA-Blut)
- Serumeiweißelektrophorese 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 γ -GT	(0.5 ml Serum)
- Kreatinin bzw. GFR	(1.0 ml Serum)
- TSH-basal	(0.5 ml Serum)
- Östradiol bzw. Testosteron	(1 ml Serum gefroren)
- intaktes Parathormon	(1.0 ml Serum)
- Vitamin D (25-OH- und ggf. 1-25-OH-Vit. D)	(0.5 ml Serum)

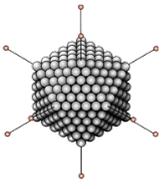
Interpretation:

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 (niedriges Östradiol <13 pg/ml korreliert auch beim Mann mit niedrigen Knochendichtewerten).

Die übrigen Parameter dienen dem Ausschluss sekundärer Osteoporosen bzw. anderer Osteopathien (s.o.).

II. Beurteilung der Aktivität (Turnover-Marker)

- β -Crosslaps (CTX)	(2.0 ml EDTA-Plasma, nüchtern)
- Pyridinolin / Desoxypyridinolin	(10 ml eines 1. Morgenurin ohne Zusätze)
- n-terminales Propeptid P1NP	(1 ml Serum)
- Osteocalcin	(2 ml Nüchternserum gefroren, in extra Röhren falls noch andere Parameter angefordert sind)
- Knochen-AP (Ostase)	(1 ml Serum)



Interpretation:

Die β -Crosslaps (CTX) im EDTA-Plasma und die Pyridinoline im Urin sind spezifische Marker für den Knochenabbau. Die β -Crosslaps sind im EDTA-Plasma bis zu 24h haltbar und den Pyridinolininen i.d.R. vorzuziehen. Lediglich bei Tumorpatienten sind die Pyridinoline häufig aussagekräftiger.

P1NP, Osteocalcin und Ostase sind dagegen ein Maß für den Knochenanbau. Sie sind bei Patienten mit Niereninsuffizienz ab Stadium 3 aussagekräftiger als die Resorptionsmarker. Die hier vorgestellten Parameter erlauben eine gewisse 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 (z.B. Substitution) erleichtern.

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 mindestens 800 IE Vitamin D3 (Cholecalciferol) p.o. täglich bei Mangelzuständen bzw. als begleitende Maßnahmen bei anderen Therapien

Spezielle Pharmakotherapie (je nach Risikosituation)

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 fort-geschrittener Osteoporose keine Alleintherapie sein). Postmenopausale Frauen mit Östrogenwerten <10 pg/ml weisen eine erhöhte Frakturrate auf. Nach Anheben der Östradiolwerte auf $>20-30$ pg/ml (z.B. Pflaster mit 25 μ g/die) kommt es zu einem Zuwachs der Knochendichte (8% in 3 Jahren), der sich auch durch höhere Dosierung kaum verbessern lässt.

Bei sekundärer Osteoporose steht die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund.

Die Dauer der speziellen Pharmakotherapie beträgt i.d.R. mindestens 3-5 Jahre, klinische Verlaufskontrollen alle 3-6 Monate, die Messung der Knochendichte ist frühestens nach 1-2 Jahren aussagekräftig.

Therapie- und Verlaufskontrolle

Der optimaler Zeitpunkt zur Therapiekontrolle liegt bei Therapie mit Biphosphonaten 1 Monat nach Therapiebeginn, bei Therapie mit Östrogen 6 Monate nach Therapiebeginn. Die Absolutwerte der Turnovermarker sind weniger aussagekräftig als Veränderungen im Verlauf. Unter erfolgreicher Therapie zeigt sich i.d.R. ein Abfall der Turnover-Marker um 30-70%, danach sind meist keine weiteren Änderungen zu sehen. 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