

# Therapie sekundärer und seltener Osteoporose-Formen

F. Jakob

Experimentelle und Klinische Osteologie, Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus, Universität Würzburg  
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. J. Eulert)

*Die Osteoporose des Mannes, Osteoporosen in jüngerem Lebensalter und sekundäre Osteoporosen sind (mit Ausnahme der glukokortikoidinduzierten Osteoporose) noch nicht in den evidenzbasierten Leitlinien des Dachverbandes Osteologie (DVO) erfasst. Für die Osteoporose des Mannes gibt es Daten, die eine Empfehlung zur Therapie mit Alendronat erlauben. Unsicherheiten bestehen hier bezüglich der Diagnostik und der Einschätzung der Frakturgefährdung aufgrund der Knochenmineraldichte. Für viele andere Osteoporosen ist die Datenlage sehr dünn, sodass derzeit die Erstellung evidenzbasierter Leitlinien schwer fiele. Bei den sekundären Osteoporosen kann die kausale Therapie durch einen Fachspezialisten bezüglich des Knochens eine Restitutio ad Integrum erreichen. Doch die Erkrankung bleibt ein lebenslanger Risikofaktor für die Entstehung einer manifesten Osteoporose. Entwickelt sich trotz effektiver Behandlung der Grunderkrankung eine manifeste Osteoporose, so kann man unter Beachtung der Besonderheiten des jeweiligen Lebensalters in Anlehnung an die Algorithmen der jetzt verfügbaren Leitlinien handeln.*

**D**ie primäre Osteoporose ist eine polygenetisch determinierte Erkrankung, deren Manifestation in einem hohen Maße durch Umwelt, Lebensbedingungen und Begleiterkrankungen beeinflusst wird. Sie manifestiert sich in unterschiedlichen Lebenssituationen mit jeweils anders gearteten Problemen. Daher hat eine Unterteilung – zum Beispiel in die postmenopausale Osteoporose und die Osteoporose im höheren Lebensalter – eine gewisse Berechtigung. Einige Formen der „idiopathischen“ Osteoporose (Osteoporose des Mannes und alle Formen der jüngeren Lebensalter) und die sekundären

Osteoporosen (mit Ausnahme der glukokortikoidinduzierten Osteoporose, GIO) sind durch die nun verfügbaren Leitlinien des Dachverbandes Osteologie nicht oder nur teilweise abgedeckt.

Sekundäre Formen der Osteoporose haben eine dominante Ursache, die diagnostisch aufgearbeitet werden muss und nach Möglichkeit kausal zu therapieren ist. Grundsätzlich sind die sekundären Formen der Osteoporose wahrscheinlich auf dem Hintergrund des individuellen Risikoprofils für die Entstehung einer primären Osteoporose zu sehen, welches die Suszeptibilität für eine sekundäre Ursache maßgeblich

beeinflusst. Naturgemäß entstehen hierdurch Grauzonen, in denen die Anteile einer primären Disposition und einer sekundären Begleiterkrankung an der Pathogenese nur unscharf voneinander zu trennen sind.

Die folgende Übersicht kann sicher keine evidenzbasierte Aufarbeitung der verfügbaren Literatur zur Diagnostik und Therapie zur Verfügung bereit stellen. Sie soll vielmehr einen Überblick über die vorhandenen Daten bei den wichtigsten Formen der sekundären Osteoporosen bieten, diese in Relation zu den DVO-Leitlinien stellen und Vorschläge zum vernünftigen Vorgehen angeben. Für viele Situationen gibt es nur wenige Daten in der Literatur, sodass evidenzbasierte Leitlinien ohnehin schwer zu erstellen sind. Es ist wünschenswert, dass möglichst viele Patienten und Patientinnen in Studien eingebracht werden, um die notwendige Datenbasis zu erarbeiten.

## Häufigkeit und Bedeutung sekundärer Osteoporosen

Zur Häufigkeit sekundärer Osteoporosen findet man sehr unterschiedliche Zahlen, die von den un-

tersuchten Populationen und den Kriterien für das Vorliegen einer sekundären Osteoporose abhängen. Insgesamt ist bei Frauen im Durchschnitt bei etwa 20% mit einer sekundären Genese der Osteoporose zu rechnen, bei Männern sind dies sogar bis zu mehr als 60% (13, 16, 21). Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Empfehlungen aller Leitlinien des Dachverbands Osteologie, welche in den diagnostischen Algorithmen den Untersuchungen zum Ausschluss einer sekundären Osteoporose einen hohen Stellenwert einräumen.

Erkrankungen, die eine sekundäre Osteoporose verursachen können, sind generell starke Risikofaktoren, welche die Durchführung einer Knochendichtemessung zur Erhärtung der Risikoabschätzung nach sich ziehen sollten. Sofern andere starke Risikofaktoren (Definition nach den Leitlinien) vorliegen, gilt diese Aussage umso mehr. Evidenzbasierte Daten liegen hierfür allerdings nicht vor.

Harte Kosten-Nutzen-Analysen führen zu dem Schluss, dass dies in der asymptomatischen Situation erst ab 50 Jahren zutrifft, bei eindeutigen klinischen Symptomen aber in jedem Lebensalter (7). Ganz sicher muss jedoch bedacht werden, dass die Dauer und Intensität der Einwirkung einer Erkrankung wie eines Cushing-Syndroms auch in jungem Alter bei einem solchen Statement in Betracht gezogen werden sollte. Es sei betont, dass praktisch alle sekundären Osteoporosen, ganz besonders natürlich die seltenen Formen, von einem Fachspezialisten mitbetreut werden sollten.

**Die Osteoporose des Mannes**

Die Häufigkeit sekundärer Formen bei der Osteoporose des Mannes erfordert oft eine erweiterte Diagnostik und nach Sicherung der Diagnose eine bestmögliche kausale Therapie. Der Algorithmus für die postmenopausale Osteoporose kann mit den geschlechtsspezifischen Einschränkungen durchaus auch als Hilfestellung für die Therapie der Osteoporose bei männlichen Patienten dienen – zumindest so lange, bis spezifische Daten für Männer vorliegen. So gibt es zum Beispiel Daten

zur Frakturdektion für die Therapie mit Alendronat aus einer kontrollierten Studie mit großen Patientenzahlen (21). Die kanadischen Leitlinien haben die Therapie mit Alendronat bereits mit dem Empfehlungsgrad A versehen (5).

Allerdings bestehen bezüglich der Diagnostik und der Therapie der Osteoporose des Mannes noch große Unsicherheiten, beispielsweise zur Frage der Definition eines Hypogonadismus und der Indikationsstellung zur Sexualhormon-Ersatz-Therapie (Testosteron, Östradiol oder Vorstufen wie das Dehydroepiandrosteron = DHEA), zur Höhe der mit einer negativen Knochenbilanz assoziierten Testosteronspiegel und zur Frakturschwelle bei Männern (27). Weitere Studien sind daher dringend erforderlich.

**Primäre Osteoporose in der Prämenopause**

Eine Osteoporose, die im jüngeren Lebensalter (als grobe Richtlinie vor dem 50. Lebensjahr für den Mann bzw. in der Prämenopause der Frau) auftritt, erfordert ebenfalls den sorgfältigen Ausschluss sekundärer Osteoporosen. Aufgrund der ungenügenden Datenlage ist zu fordern, dass solche Fälle von Spezialisten betreut werden sollten. Nach der Sicherung der Diagnose kann man die jüngeren Männer prinzipiell ebenso behandeln wie ihre älteren Geschlechtsgenossen. Bei der prämenopausalen Frau kann die Erkrankung im Grunde nach dem Schema der postmenopausalen Osteoporose leitliniengerecht diagnostiziert und (mit Einschränkungen) therapiert werden. Verstärkt zu nutzen sind im jüngeren Lebensalter allerdings die Möglichkeiten der nichtmedikamentösen Maßnahmen, wie zum Beispiel die körperliche Betätigung.

Für fertile Frauen, deren Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist, sind aber einige Besonderheiten zu beachten: So sollten diese bezüglich der Anwendung von Bisphosphonaten aufgeklärt werden – inklusive einer sorgfältigen Nutzen/Risiko-Analyse. Das Wissen darüber, dass die Halbwertszeit der Bisphosphonate im Knochen bis zu zehn Jahre beträgt (dies gilt für Alendro-

nat, bei Risedronat ist die Halbwertszeit wahrscheinlich deutlich kürzer), wird auch bei Kindern und Adoleszenten sehr intensiv diskutiert und geht in die verantwortungsbewusste Indikationsstellung mit ein (12, 18, 20, 29).

Generell wird die Diskussion über die Verabreichung dieser Substanzen vor und während der repro-

**Tab. 1 Wichtige Ursachen einer sekundären Osteoporose**

**endokrine Erkrankungen**

- Cushing-Syndrom
- Hypogonadismus
- Hyperparathyreoidismus
- Hyper- bzw. Hypothyreose
- Anorexia nervosa
- Hypovitaminosis D und erworbener Phosphatverlust

**gastrointestinale Erkrankungen**

- entzündliche Darmerkrankungen
- Zöliakie
- Laktoseintoleranz
- Gastrektomie
- exokrine Pankreasinsuffizienz
- chronische Lebererkrankungen

**hämatologische Erkrankungen und Malignome**

- systemische Mastozytose
- andere Erkrankungen mit Knochenmarksmarkmanifestationen (z.B. Sarkoidose, Lymphome, Leukämien)
- multiples Myelom
- Malignome mit paraneoplastischer Sekretion (z.B. PTHrP, RANKL)

**Organtransplantationen**

- z.B. Herz, Niere, Leber, Knochenmark

**chronische Entzündung und Glukokortikoidtherapie**

- rheumatischer Formenkreis
- Asthma bronchiale / chronisch obstruktive Lungenerkrankung

**monogenetische Erkrankungen**

- Osteogenesis imperfecta
- Hypophosphatasie
- renaler Phosphatverlust
- erbliche Formen der Rachitis

(nach 13)

**Alle angeführten Diagnosen sind auch nach ausreichender Behandlung lebenslang als potenzielle Risikofaktoren für die Entwicklung einer idiopathischen Osteoporose im höheren Lebensalter zu betrachten**

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

duktiven Lebenszeit des Mädchens respektive der jungen Frau vernachlässigt. Bislang ergaben sich keine Hinweise auf Auswirkungen auf die fetale Entwicklung durch die Freisetzung der Bisphosphonate aus dem Skelett der Mutter im Rahmen der Knochenresorption während der Schwangerschaft (Kasuistiken). Solide Daten hierüber existieren nicht. Frühe tierexperimentelle Ergebnisse über verschiedene Bisphosphonate zeigen jedoch teilweise erhebliche Auswirkungen auf Mütter und Feten – sowohl pränatal als auch peripartal (z.B. 14, 19, 23).

Da die Wirkung moderner Amino-Bisphosphonate über die Hemmung der Farnesylierung in der Induktion von Apoptose besteht, bliebe eine fehlende klinische Auswirkung derselben in der fetalen Phase zu belegen. Bis entsprechende Daten vorliegen, sollte somit die Anwendung von Bisphosphonaten in dieser Situation sehr kritisch erfolgen – und möglichst im Rahmen klinischer Studien in Zentren dokumentiert werden.

Während der Therapiephase sollte eine wirksame Kontrazeption betrieben und für eine geplante Schwangerschaft ein therapiefreies Intervall eingehalten werden. Für die Dauer dieser Zeitspanne gibt es jedoch keine rationale Grundlage. Im Zweifel wäre in solchen Ausnahmesituationen der Einsatz von Sexualhormonen in Kombination mit Zweitlinien-Medikamenten mit kurzer Halbwertszeit (wie z.B. Calcitonin) zu erwägen. Der Einsatz von Raloxifen erscheint in der Prämenopause aufgrund der zu erwartenden Nebenwirkungen im Sinne von Menopausenbeschwerden dagegen nicht sinnvoll. Die Episode der Perimenopause ist in Absprache mit dem Frauenarzt durch eine individuelle Hormon(ersatz)therapie zu überbrücken (26).

### ■ Juvenile Osteoporosen

In der pädiatrischen Literatur wird dieser Terminus für das Krankheitsbild „Osteoporose unerklärter Ursache“, somit bona fide primäre Osteoporose, verwendet. Aber auch eine Reihe von sekundären Osteoporosen auf dem Boden von chro-

nisch entzündlichen Erkrankungen – wie zum Beispiel bei M. Cushing, nach Transplantation oder bei hochdosierter Kortikoidtherapie – werden zu den juvenilen Formen gezählt, was eigentlich nicht korrekt ist (29). Eine Sonderstellung nimmt dabei sicher die Osteogenesis imperfecta ein, gegen die eine juvenile idiopathische Osteoporose immer abzugrenzen ist.

Die exakte Definition der idiopathischen Form der juvenilen Osteoporose ist diejenige nach Ausschluss aller sekundären Formen. Nach solchen strikten Kriterien ist die Erkrankung weltweit sehr selten. Sie manifestiert sich am häufigsten zwischen 8 und 14 Jahren und zeigt eine ausgeprägte Tendenz zur Spontanremission mit dem Eintritt der Pubertät. Zur Diagnostik und Therapie liegen naturgemäß wenig Daten vor. Bei den kasuistischen Fällen schwerer Osteoporose im Kindesalter fielen die Betroffenen stets durch Frakturen auf. Die meisten Autoren raten zu Entlastung, physikalischer Therapie und Optimierung der Versorgung mit Vitamin D<sub>3</sub> und Kalzium (12, 29).

Sofern eine Ursache für die Osteoporose zu finden ist, steht selbstverständlich die spezifische Therapie der Grunderkrankung im Fokus. Kasuistische Berichte und offene Therapiestudien berichten eine positive Wirkung von Bisphosphonaten in Bezug auf Frakturhäufigkeit und Schmerzen – sowohl bei idiopathischen als auch bei sekundären Formen (insbesondere bei der glukokortikoidinduzierten Osteoporose). Die meisten Erfahrungen bestehen mit der intermittierenden Anwendung intravenöser Pamidronsäure, besonders bei schwer erkrankten Kindern mit Osteogenesis imperfecta (12, 34).

Kinder mit Osteoporose sollten einem Spezialisten vorgestellt und in kontrollierte Studien eingebracht werden. Nur so sind Daten zu sammeln, die ein evidenzbasiertes Vorgehen erlauben.

### ■ Genetische Erkrankungen mit Bezug zur Osteoporose Rachitis

Seltene monogenetische rachitische Erkrankungen (1-alpha-Hydro-

xylase-Defizienz und die Vitamin-D-resistente Rachitis, erbliche Formen des Phosphat-Diabetes, Nierensteine und Osteopenie bei Polymorphismen des Phosphattransporters NPT2) (15, 24, 25) bedingen in ihrer reinsten Form ein von der Osteoporose völlig verschiedenes Bild: die Osteomalazie. Vor dem Hintergrund eines hohen Risikos für die primäre Osteoporose können sie die Manifestation einer Osteoporose deutlich beschleunigen oder anstoßen.

Erstes und ranghöchstes Ziel muss es damit sein, die Grunderkrankung optimal zu behandeln – und zwar abhängig von der jeweiligen Grunderkrankung mit dem Ersatz des Vitamin-D-Hormons, der pharmakologischen Therapie mit Vitamin-D-Hormon oder der kombinierten Therapie mit Phosphat und Vitamin-D-Hormon (8, 15). Der Behandlungserfolg ist gegebenenfalls durch eine Knochenbiopsie zu überprüfen. Unter der Voraussetzung der bestmöglichen Therapie des Grundleidens ist ansonsten der Einsatz von A1-Medikamenten nach den vorhandenen Leitlinien zur Behandlung der Osteoporose denkbar.

### Osteogenesis imperfecta

Die milde verlaufenden Formen der Osteogenesis imperfecta können im Laufe des Lebens eine schwere Osteoporose bedingen oder begünstigen. Liegt eine solche Erkrankung vor, besteht auch ein hohes Risiko-profil. Damit ist ein Monitoring der Knochendichte erforderlich, um den Zeitpunkt eines notwendigen Therapiebeginns nicht zu versäumen. Wenn die Messung der Knochendichte (BMD = „bone mineral density“) das Frakturrisiko nicht reflektiert, sollte – bei gesicherter Diagnose – die Frakturinzidenz bei der Indikation eine wichtige Rolle spielen.

Aufgrund der positiven Erfahrungen mit der Bisphosphonattherapie im Kindesalter wird man diese Substanzen bevorzugt auswählen. Höchstwahrscheinlich können die Ergebnisse der Behandlung mit Pamidronsäure bei Kindern auf die anderen Amino-Bisphosphonate und auf Erwachsene extrapoliert werden. Erste Hinweise dafür sind Daten

mit dem bei uns nicht gebräuchlichen Neridronat bei Erwachsenen mit Osteogenesis imperfecta (1). Die Optimierung der Zufuhr von Kalzium und Vitamin D<sub>3</sub> sollte nach der Vorgabe der Leitlinien für die primäre Osteoporose erfolgen.

### Metabolische Azidose

Hereditäre Formen der metabolischen Azidose erfordern ebenfalls eine stringente und möglichst optimale Behandlung der zugrunde liegenden Stoffwechselstörung (6). Ein entscheidender Mechanismus für die Entstehung einer Osteoporose bei einer Azidose besteht darin, dass eine hohe Kalziurie vorliegt. Daher sollte man diesem Phänomen bei der Wahl der Therapieoption erhöhte Aufmerksamkeit schenken.

Eine Behandlung mit Thiaziddiuretika kann die Kalziurie verbessern. Gleichzeitig ist aber auch auf die Optimierung der Zufuhr von Kalzium und Vitamin D besonderer Wert zu legen. Das Monitoring der Knochenmineraldichte ist sicher indiziert. Auf der Grundlage dieser therapeutischen und diagnostischen Situation kann die Diagnostik und Therapie in die Algorithmen der Leitlinien münden. Möglicherweise weist eine Subpopulation aller Osteoporosepatientinnen und -patienten eine milde Form der metabolischen Azidose auf (33).

## Endokrinologische Erkrankungen

### Erworbenener Vitamin-D-Mangel

Auch bei den erworbenen Formen der Vitamin-D-Mangel-Erkrankungen gilt, dass sie in ihrem Vollbild eigentlich eine Osteomalazie und nicht eine Osteoporose verursachen. Auch sie können vor dem Hintergrund des individuellen Risikos eine Osteoporose begünstigen oder auslösen. Häufigste Ursache ist eine Hypovitaminosis D (ausgelöst zum Beispiel durch geringe Besonnung aufgrund der Lebensweise oder wenn der Betroffene weit nördlich des 40. Breitengrades wohnt). Außerdem kommen gastroenterologische Syndrome der Malabsorption oder Malassimilation infrage. Die effektive Therapie des Grundleidens und die leitliniengerechte Optimie-

rung der Zufuhr von Kalzium und Vitamin D<sub>3</sub> stehen dabei an erster Stelle (15, 17).

Der erworbene Phosphatdiabetes beruht in der Regel auf einem (meist gutartigen) Tumor (28) oder auf einer ausgeprägten fibrösen Dysplasie im Rahmen eines McCune-Albright-Syndroms (8). Treten diese ausgeprägt und isoliert auf, verursachen auch sie ein charakteristisches osteomalazisches Krankheitsbild. Zudem sind sie ein hoher Risikofaktor für die Entstehung einer Osteoporose. Als erste Therapiemaßnahme ist der Ersatz von Phosphat oder die Operation des zugrunde liegenden Tumors zu nennen. Das Vorliegen einer Osteomalazie ist histologisch abzuklären und diese vor Einsatz von Antiresorptiva bestmöglich zu therapieren.

### Hypogonadismus

Bei allen Formen des Hypogonadismus steht der Ersatz der Sexualhormone therapeutisch im Vordergrund. Kommt es dennoch zu einer relevanten Osteopenie oder zu Frakturen, sollten individuell die Prinzipien der Therapie der Osteoporose des Mannes oder der leitliniengerechten Diagnostik und Therapie der postmenopausalen Osteoporose zum Tragen kommen.

### Hypo- oder Hyperthyreose

Neue Daten sprechen dafür, dass besonders eine – auch „subklinische“ – Hypothyreose das Frakturrisiko deutlich erhöht (32). Dies gilt auch für lang dauernde und chronische Fälle. Diesen Daten sollte Rechnung getragen werden durch eine erhöhte Aufmerksamkeit bezüglich des Risikos, der Optimierung der Kalzium- sowie Vitamin-D-Zufuhr und der Knochendichtemessung zur Substanziierung des Risikos. Tritt trotz optimaler Behandlung der Schilddrüsenerkrankung eine Osteoporose auf, sollte die Diagnostik und Therapie je nach Lebenssituation in die Anwendung der Leitlinien münden.

### Hyperparathyreoidismus

Durch eine chronische Erhöhung der Parathormon-Sekretion bewirkt der Hyperparathyreoidismus eine

negative Kalziumbilanz und eine erhöhte Knochenresorption, was zum Knochenverlust und zur Osteoporose führt. Die ursächliche Therapie besteht in der Entfernung des adenomatösen (selten auch karzinomatösen) Nebenschilddrüsengewebes. Auch hier ist eine Restitution des Knochens nach Heilung der Grunderkrankung zwar denkbar, jedoch wird sie in der Regel bei lang dauernder unerkannter Erkrankung nicht erreicht. Frakturen treten zudem häufig bereits in der aktiven Krankheitsphase auf.

Pathophysiologisch sinnvoll ist der Einsatz von Bisphosphonaten bei der unbehandelten oder nicht mehr operativ behandelbaren Erkrankung, jedoch kann diese Therapieoption die Kalziumspiegel im Serum nur beschränkt beeinflussen. Es gibt wenige kleine Studien über die Wirksamkeit von Bisphosphonaten (z.B. Alendronat, 22) auf die Osteoporose bei einem primären Hyperparathyreoidismus. Dabei zeigt sich eine Zunahme der Knochenmineraldichte an der Wirbelsäule, jedoch nicht an anderen Messorten. Daten zur Frakturdeklaration liegen nicht vor.

### Cushing-Erkrankung

Der Hyperkortisolismus aufgrund des Vorliegens von Hypophysenadenomen oder Nebennierenadenomen und -hyperplasien ist in Teilen analog zu sehen zur iatrogen steroidinduzierten Osteoporose. Der Hauptunterschied zur Situation bei chronisch entzündlichen Erkrankungen besteht darin, dass hier die zusätzlichen Mechanismen inflammatorisch bedingten Knochenmassenverlusts nicht zum Tragen kommen.

Die effektive Behandlung des Grundleidens bewirkt theoretisch eine Restitutio ad integrum, sofern die Dauer der Erkrankung und das Alter zum Zeitpunkt der Manifestation das Ausmaß des Knochenverlusts noch nicht irreparabel fortschreiten ließen. Nicht selten liegen allerdings zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Frakturen vor, die dann ein leitliniengerechtes Vorgehen wie bei der glukokortikoidinduzierten Osteoporose nach sich ziehen sollten.

### **Osteoporose bei Anorexia nervosa**

Besonderen Gesetzen gehorcht die Osteoporose bei der Anorexia nervosa. Laut den Ergebnissen guter metabolischer Studien ist hier – pathophysiologisch gesehen – der ausschlaggebende Faktor eine „Anergie“ des gesamten Knochenmetabolismus. Wichtig sind vor allem der Mangel an IGF-1 („insulin-like growth factor 1“) und an Sexualsteroiden (3, 18, 20). Unter einem Body-Mass-Index (BMI) von 15 kg/m<sup>2</sup> hat die Substitution mit Sexualhormonen in der schweren Phase der Erkrankung jedoch keinen signifikanten Effekt. Erst die Therapie der Grunderkrankung mit konsekutiver Anhebung des BMI über diesen kritischen Wert führt dazu, dass die anabolen Parameter des Knochens wieder ansteigen.

Zur Behandlung dieser Art der Osteoporose gibt es wenige Daten. Unzweifelhaft ist die Anorexie ein wichtiger Risikofaktor bei der Entstehung der Osteoporose. Insbesondere diejenigen Patientinnen, die eine schwer traktable und chronifizierte Form der Anorexie aufweisen, haben auch im späteren Leben ein erhöhtes Frakturrisiko. Tritt bereits in sehr jungen Jahren eine Osteoporose mit manifesten Frakturen im Rahmen der Erkrankung auf, erscheint die Substitution mit Sexualhormonen – sofern sie toleriert wird – und die Therapie mit Bisphosphonaten (cave: Diskussion um deren Einsatz bei fertilen Frauen) nach dem Vorbild der postmenopausalen Osteoporose sinnvoll. Einschränkungen ergeben sich gemäß den Unwägbarkeiten der Anwendung von Bisphosphonaten bei der fertilen Frau. Hauptanliegen muss die Normalisierung oder zumindest die Anhebung des BMI sein.

### **Gastroenterologische Erkrankungen**

Das Frakturrisiko bei entzündlichen Darmerkrankungen und bei Zöliakie untersuchten verschiedenste Studien. Dabei ergaben sich sehr variable Frakturinzidenzen – möglicherweise aufgrund unterschiedlicher Kollektive mit verschieden hoher Aktivität der Grunderkrankung

und unterschiedlicher kumulativer Steroiddosis. In einer großen Populations-Studie aus Dänemark mit über 16 000 Patienten (31) war die Frakturinzidenz nur leicht erhöht bei allen Patienten mit M. Crohn (Incidence Ratio 1,15 respektive 1,19), nicht erhöht bei Zöliakie und Colitis ulcerosa. Hingegen wurden in einer größeren Studie an Patienten mit M. Crohn bei Steroidfreien und bei Steroidbehandelten gleichermaßen etwa 14% asymptomatische Wirbelfrakturen gefunden. Dies entspricht den Zahlen aus den eben veröffentlichten Leitlinien der „American Gastroenterological Association“ für Osteoporose bei gastrointestinalen Erkrankungen (2, 4).

Die Korrelation der gemessenen Knochenmineraldichte mit der Häufigkeit asymptomatischer Frakturen ist in diesen Fällen schlechter als bei der primären Osteoporose. Dies hat Konsequenzen für die Einschätzung des Risikos mittels BMD-Messung. Das Alter (über 60 Jahre) ist auch bei diesen Patienten ein sehr starker zusätzlicher Risikofaktor. Somit gewinnt die konventionelle Radiologie und Morphometrie der Wirbelkörper bei diesem Patientenkollektiv an Bedeutung und sollte bei klinischem Verdacht und/oder hohem Risiko zum Einsatz kommen.

Es gibt kleine Studien, die eine Wirksamkeit von Alendronat auf die Knochenmineraldichte zeigen, Frakturdaten existieren nicht. Patienten, die chronische Prednisonmedikation benötigen, sollten nach den Leitlinien für die glukokortikoidinduzierte Osteoporose diagnostiziert und therapiert werden. Wichtig ist, die Zufuhr an Kalzium und Vitamin D zu optimieren, obwohl die Inzidenz des Vitamin-D-Mangels bei jungen Patienten erstaunlich niedrig ist. Weitere Studien sind dringend erforderlich.

Die Frakturinzidenz bei unbehandelter Zöliakie ist ebenfalls erhöht, sie beträgt 40% im Alter über 70 Jahren (4). Der häufig niedrige Body-Mass-Index ist als weiterer Risikofaktor relevant. Erhebliche Anstiege der Knochenmineraldichte werden durch die konsequente diätetische Behandlung erzielt.

Ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Osteomalazie und Osteo-

porose sind Postgastrektomie-Syndrome behaftet. Ein Unterschied zwischen der partiellen und der totalen Gastrektomie besteht jedoch nicht. Eine Hochrisikokonstellation ist die Situation über zehn Jahre nach der Operation, wenn betroffene Frauen postmenopausal und Männer über 50 Jahre alt sind. Hier wird die Messung der Knochenmineraldichte empfohlen (4). Evidenzbasierte Daten zur Therapie sind nicht vorhanden.

Sehr häufig ist in unseren Breiten die Laktoseintoleranz. Sie ist mit einer niedrigen Knochenmineraldichte und einem erhöhten Frakturrisiko verknüpft (9). Hier muss die Substitution mit Kalzium aus milchfreien Quellen und die Optimierung der Vitamin-D-Aufnahme bei der Behandlung im Fokus stehen. Die Diagnostik und Therapie der Osteoporose sollte ansonsten analog zu den Leitlinien der primären Osteoporose erfolgen.

### **Renale Osteodystrophie**

Für die komplexe Situation bei der chronischen Niereninsuffizienz in der Phase der Prä dialyse und der Dialyse gelten eigene Bedingungen. Hier ist der Forschungsbedarf zur Wertigkeit der Therapie der Knochenprobleme mit Medikamenten der A1-Klasse besonders groß. Die Faktoren, welche auf den Knochen einwirken, sind vielfältig, am wichtigsten sind:

- Vitamin-D(Hormon)-Mangel
- sekundärer Hyperparathyreoidismus
- Azidose
- Aluminium-Osteopathie
- toxische Auswirkungen harnpflichtiger Substanzen.

Die Therapie mit hormonell wirksamen 1-alpha-hydroxylierten Vitamin-D-Metaboliten und phosphatsenkende Maßnahmen stehen an erster Stelle, um den sekundären Hyperparathyreoidismus zu beherrschen. Häufig ist in der Phase der Dialyse eine bioptische Klärung der histologischen Situation erforderlich, um nicht eine adynamie Form der renalen Osteopathie mit einem Antiresorptivum inadäquat zu therapieren. Möglich scheint der Ein-

satz einer Hormonersatztherapie oder Raloxifen bei der Frau. Für die Hormonersatztherapie ist gezeigt worden, dass sie die Knochenmineraldichte erhält. Bisphosphonate sind nützlich zur Therapie des hohen Knochenumsatzes bei therapeutisch nicht zu beeinflussendem sekundären und/oder nicht operablem tertiären Hyperparathyroidismus. Aber auch hier gilt: Weitere Studien sind dringend erforderlich (11).

**Transplantationsassoziierte Osteoporose**

Auch Organtransplantationen sind in der späten Post-Transplantations-Phase mit einem hohen Risiko des Knochenverlusts und des Auftretens von Frakturen (7–21%) verbunden. Besonders in den ersten sechs Monaten nach der Transplantation ist ein hoher Knochenverlust zu verzeichnen (30). Nach einer Nieren- oder Lebertransplantation sind die größten Risikofaktoren für den Langzeitknochenverlust die Dauer und (weniger) die kumulative Dosis der Glukokortikoidtherapie, ein gestörter Vitamin-D-Haushalt und die zusätzliche immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin (z.B. im Vergleich mit Tacrolimus).

So weit vertretbar, wird daher die schnelle Reduktion der Glukokortikoide und die Umsetzung auf ein „knochenfreundlicheres“ Regime von Immunsuppressiva als frakturverhütende Maßnahme empfohlen. Sowohl eine präventive als auch eine späte Intervention mit Bisphosphonaten (Alendronat, Pamidronat und Clodronat) verhindern den weiteren

Knochenabbau und führen zu einem signifikanten Anstieg der Knochenmineraldichte). Eine andere Studie mit immerhin 99 Lebertransplantierten Patienten konnte hingegen keinen Effekt von Pamidronat auf die Frakturinzidenz dokumentieren: Auch in der Kontrollgruppe trat kein wesentlicher Knochenmasseverlust auf.

Ähnliches gilt für die Therapie mit aktivem Vitamin-D-Hormon und Kalzium bei Nierentransplantation. In einigen Studien konnte so der Knochenverlust signifikant reduziert werden, andere Untersuchungen zeigen dies nicht. Insgesamt sind die untersuchten Gruppen häufig klein (20–50 Patienten pro Gruppe) und die Ergebnisse inkonsistent. Studien zur Frage der präventiven oder der gezielten Intervention beim Hochrisikopatienten sind daher unbedingt erforderlich.

Als Hilfestellung für die präoperative Risikoeinschätzung kann – bis andere Daten zur Verfügung stehen – die Leitlinie für die glukokortikoidinduzierte Osteoporose herangezogen werden, da sie den Problemen des schnellen Knochenverlusts beim Hochrisikopatienten am ehesten gerecht werden kann. Dazu gehört dann auch die präoperative Diagnostik und Risikoabschätzung nach dem Algorithmus.

**Maligne Erkrankungen**

Maligne Erkrankungen bedienen sich grundsätzlich der physiologischen Endstrecke der Knochenresorption: der Stimulation osteoklastärer Knochenresorption. Denn da-

mit stehen den Tumorzellen Wachstumsfaktoren aus der resorbierten Knochenmatrix und aus der zellulären Interaktion zur Verfügung. Dabei spielen humorale und lokale Phänomene eine Rolle. Das klassische Bild einer Osteoporose wird bei den humoralen Mechanismen und bei den generalisierten knochenmarksassoziierten malignen Erkrankungen manifest. Ein herausragendes Beispiel für die Letzteren ist das multiple Myelom. Im Unterschied zur primären Osteoporose muss bei diesen Erkrankungen bei Wirbelkörperfrakturen mit neurologischen Problemen gerechnet werden.

Bei malignen Grunderkrankungen ist die Therapie der Osteoporose mit Bisphosphonaten in großen Studien abgesichert, welche den Erfordernissen der evidenzbasierten Therapie genügen. Lediglich der Zeitpunkt des Therapiebeginns und die Rolle der Knochendichtemessung bei Vorliegen eines Plasmozytoms sind nicht ausreichend charakterisiert. Den Studien ist eine Dosis-Wirkungsbeziehung zu entnehmen, die zeigt, dass eine vierwöchentliche Gabe von 90 mg Pamidronat effektiv ist – geringere Dosierungen senken das relative Risiko des Auftretens skelettbezogener Komplikationen nicht eindeutig. Für die Äquivalenzdosierung mit Zoledronat liegen ebenfalls bereits große Studien vor.

Andere Medikamente der A1-Klasse für die Osteoporose sind in dieser Indikation nicht belegt. Die Substitution mit Kalzium und Vitamin D<sub>3</sub> ist in einer solchen Situation eher mit Komplikationen behaftet

**Tab. 2 Therapie sekundärer Osteoporosen**

Indikation	Etidronat 400 mg (zyklisch)	Risedronat 5 mg/Tag 35 mg/Wo	Alendronat 10 mg/Tag 70 mg/Wo	Raloxifen 60 mg/Tag
postmenopausale Osteoporose	+	+	+	+
Osteoporose des Mannes	-	-	+	-
glukokortikoidinduzierte Osteoporose	+	+	-	-
senile Osteoporose		nicht spezifiziert		
sekundäre Osteoporoseformen	-	-	-	-

\* nur postmenopausale Frauen

(nach 13)

**Zulassungssituation der A1-Medikamente zu Beginn 2003. Hieraus wird deutlich, dass für die Therapie der sekundären und seltenen Osteoporoseformen keine Zulassung besteht. Damit ist eine Aufklärung der Patienten über die Durchführung einer „Off-label“-Behandlung notwendig**

(bezüglich des Auftretens der Hyperkalziämie), sodass diese Intervention nicht generell zu empfehlen ist – es sei denn unter engmaschiger Kontrolle und bei beherrschter Grunderkrankung (10). Andere maligne Erkrankungen verursachen durch ihre Manifestation im Knochen zum Beispiel Osteolysen und konsekutive Tumorhyperkalziämien. Auf diese Probleme kann hier nicht detailliert eingegangen werden. Bisphosphonate sind in solchen Situationen etablierte Supportiva, bei der Hyperkalziämie heute Therapeutika erster Wahl.

### Unconfident Data Base – Therapy of Secondary and Rare Forms of Osteoporosis

*The new evidence-based DVO guidelines for osteoporosis diagnosis and therapy do not yet comprise male osteoporosis, osteoporoses of the young and secondary osteoporoses (apart from that induced by glucocorticoids). There are data in the literature for male osteoporosis, which allow for therapeutic recommendations using alendronate, but substantial data are missing for diagnosis and the estimation of fracture risk. Establishing evidence-based guidelines for all other forms of osteoporosis would be difficult to date, because the data base in the literature is scarce. In secondary osteoporosis treatment of the underlying disease by a specialist may lead to complete restitution of bone. These patients however carry a substantial actual and live long risk to develop osteoporosis. Thus if osteoporosis develops in spite of effective treatment of underlying diseases, it should be treated in accordance with the new guidelines when ever possible.*

### Key Words

male osteoporosis – secondary osteoporosis

### Literatur beim Verfasser / bei der Redaktion

#### Anschrift des Verfassers

Prof. Dr. F. Jakob  
Internist, Endokrinologie  
Experimentelle und Klinische Osteologie  
Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus  
Brettreichstraße 11  
97074 Würzburg

**Georg Thieme Verlag**  
Rüdigerstraße 14  
70469 Stuttgart  
Telefon (07 11) 89 31-0  
Telefax (07 11) 89 31-2 98

**Verlag und Copyright:**  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

**Managing Editors:**  
Adolf Grünert, Ulm  
Winfried Hardinghaus, Osnabrück  
Burckart Stegemann, Hagen  
Achim Weizel, Mannheim

**Wissenschaftliche Beiräte:**  
**Anästhesiologie:** Reiner Dölp, Fulda; **Chirurgie:** Rainer Engemann, Aschaffenburg; Karl-Joseph Paquet, Bad Kissingen; **Dermatologie:** Hans F. Merk, Aachen; **Endokrinologie:** Klaus-Henning Usadel, Frankfurt; **Ernährung:** Adolf Grünert, Ulm; **Gastroenterologie:** Gerald Holtmann, Essen; **Gynäkologie/Geburtshilfe:** Matthias W. Beckmann, Erlangen; **Herz- und Thoraxchirurgie:** Bruno Reichart, München; **Hämatologie:** Hermann Heimpel, Ulm; **HNO:** Wolfgang Stoll, Münster; **Immunpharmakologie:** Ulrich Kleeberg, Berlin; **Innere Medizin:** Wolfram Domschke, Münster; Eckhart G. Hahn, Erlangen; **Intensivmedizin:** Jürgen E. Schmitz, Wiesbaden; **Kardiologie:** Berndt Lüderitz, Bonn; Thomas Meinertz, Hamburg; **Klinikhgiene:** Franz Daschner, Freiburg; **Klinische Chemie:** Klaus Dörner, Kiel; **Klinische Pathologie:** Paul Hermanek, Erlangen; **Klinische Pharmakologie:** Martin Wehling, Mannheim; **Med. Statistik und Dokumentation:** Wilhelm Gaus, Ulm; **Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie:** Rainer Schmelzeisen, Freiburg; **Nephrologie:** Konrad Andrassy, Heidelberg; **Neurologie:** Eberhard Schneider, Hamburg; **Onkologie:** Rainer Souchon, Hagen; Clemens Unger, Freiburg; **Ophthalmologie:** Gerhard K. Lang, Ulm; **Orthopädie:** Wolfgang Pförringer, München; **Pädiatrie:** Friedrich C. Sitzmann, Homburg/Saar; **Pulmologie:** Gerhard Schultze-Werninghaus, Bochum; **Psychiatrie:** Hans-Jürgen Möller, München; **Psychosomatik:** Ernst Petzold, Aachen; **Radiologie:** Ingolf P. Arlart, Stuttgart; **Strahlentherapie:** Michael Wannemacher, Heidelberg; **Thorax- und Gefäßchirurgie:** Ludger Sunder-Plassmann, Ulm; **Traumatologie:** Lothar Kinzl, Ulm; **Urologie:** Rolf Harzmann, Augsburg

**Manuskriptrichtlinien:**  
Es werden nur unveröffentlichte Manuskripte angenommen, die auch nicht gleichzeitig an anderer Stelle zur Veröffentlichung eingereicht sein dürfen. Autorenrichtlinien können beim Verlag angefordert werden. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Der Verlag geht davon aus, dass der Autor für alle zur Publikation eingereichten Abbildungen das Veröffentlichungsrecht hat. Der Verlag behält sich vor, Leserbriefe gekürzt wiederzugeben. Die eingereichten Arbeiten für Editorial, Schwerpunkt und Übersicht werden einem peer review der Schriftleitung unterzogen. Der Inhalt der übrigen Rubriken und der Supplements liegt in der Verantwortung der Redaktion.

**Copyright 2003:**  
Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikumsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Nachdruck, fotomechanische Wiedergabe und Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, auch auszugsweise, nur nach schriftlicher Genehmigung des Verlags. Die Abbildungen in den Beiträgen stammen, wenn im Inhaltsverzeichnis (s. o.) nicht anders vermerkt, von den jeweiligen Autoren.

**Redakteurin:**  
Stephanie Schikora, Telefon (0711) 89 31-4 16  
eMail: stephanie.schikora@thieme.de

**Redaktionsleitung:**  
Günther Buck, Telefon (0711) 89 31-4 40

**Redaktionsassistentin:**  
Sabine Bischoff, Telefon (0711) 89 31-5 51  
Telefax (0711) 89 31-3 22



Organ der  
Deutschen Gesellschaft  
für Interdisziplinäre  
Klinische Medizin  
Telefon (07 11) 89 31-4 16  
Telefax (07 11) 89 31-3 22

**Internet-Adresse:**  
<http://www.thieme.de>

**Verantwortlich für den Anzeigenteil:**  
pharmedia, Anzeigen- und Verlagsgesell. GmbH

**Anzeigenleitung:**  
Greta Weller, Telefon (0711) 89 31-304  
eMail: greta.weller@pharmedia.de

**Zeitschriftenvertrieb:**  
Telefon (0711) 89 31-3 21

Zurzeit gilt die Anzeigenpreisliste vom 1.10.2002

**Herstellung:**  
Karl-Heinz Zobel, Telefon (0711) 89 31-441

**Satz, Grafik, Layout:**  
Wolfgang Eckl, Andrea Stiller, Karl-Heinz Zobel

**Druck:** Konradin Druck GmbH,  
70771 Leinfelden-Echterdingen  
32. Jahrgang

**Druckauflage:** 23 000 Exemplare;  
Verbreitete Auflage: 22 100 Exemplare,  
(lt. IVW 2/96)

Erscheinungsweise: monatlich

**Bestellungen:**  
Über den Buchhandel oder direkt beim Verlag.

**Bankverbindung:**  
Deutsche Bank Stuttgart,  
BLZ 600 700 70, Kto.-Nr. 1420 017  
Landesbank Baden-Württemberg,  
BLZ 600 501 01, Kto.-Nr. 2 055 723  
Postgiro Stuttgart  
BLZ 600 100 70, Kto.-Nr. 4 500 00-75

**Bezugsbedingungen:**  
Einzelheft € 10,- inkl. Porto.  
Jahresabonnement € 84,- inkl. MwSt. und Porto.  
Für Medizinstudenten gegen Nachweis und Bank-  
einzug € 42,- inkl. MwSt. und Porto. Ausland  
zuzügl. Porto € 15,80 (Europa) bzw. 44,90 (Airlift)  
(cash with order).  
Für die Mitglieder der DGIM ist der Bezug der  
Zeitschrift im Mitgliedsbeitrag enthalten. Der  
Abonnementpreis umfasst 12 Kalendermonate  
(Mindestlaufzeit). Abonnements laufen weiter,  
wenn nicht 3 Monate vor Jahresfrist eine Abbestel-  
lung beim Verlag vorliegt. Bei Nichtbelieferung im  
Falle höherer Gewalt, bei Störungen des Betriebs-  
friedens, Arbeitskampf (Streik, Aussperrung) be-  
stehen keine Ansprüche gegen den Verlag.

Mitglied der Arbeitsgemeinschaft  
Leseranalyse medizinischer Zeit-  
schriften e.V.

Regularly listed in EMBASE/Excerpta Medica

**Hinweis:** Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnis, insbesondere was Behandlung, medikamentöse Therapie sowie Diagnostik (Laborwerte etc.) anbelangt. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angaben dem Wissensstand bei Fertigstellung entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitschrift abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Laborwerte müssen immer auf ihre Plausibilität geprüft werden und sind abhängig vom jeweiligen Testgerät bzw. Testkit. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.