

7 Osteoporose – Frakturen vermeiden

In Zusammenarbeit mit Dr. med. Christoph Bartl

7.1 Frakturheilung – ein phasenhafter Ablauf

Bei der **Frakturheilung** wiederholt sich der Prozess der embryonalen Ossifikation. Damit nimmt der Knochen eine Sonderstellung ein, da er im Gegensatz zu allen anderen Organen kein minderwertiges Narbengewebe, vielmehr einen vollwertigen Knochen regeneriert. Die lokale Durchblutung kann nach einer Fraktur innerhalb weniger Tage auf das Doppelte des Ausgangswertes ansteigen. Ziel der etwa sechsmonatigen Heilungsphase ist die stabile knöcherne Durchbauung des Frakturspaltes. Beträgt der Frakturspalt weniger als 0,5 mm, liegt eine gute Durchblutung vor und sind die Fraktursegmente stabil, so kommt es zu einer unkomplizierten Kontaktheilung (primäre Frakturheilung in der Regel nach stabiler Osteosynthese). Bei größeren Frakturspalten findet eine sekundäre Frakturheilung mit Kallusbildung statt. Der **Verlauf der sekundären Frakturheilung** wird in 4 Phasen eingeteilt (Abb. 7.1):

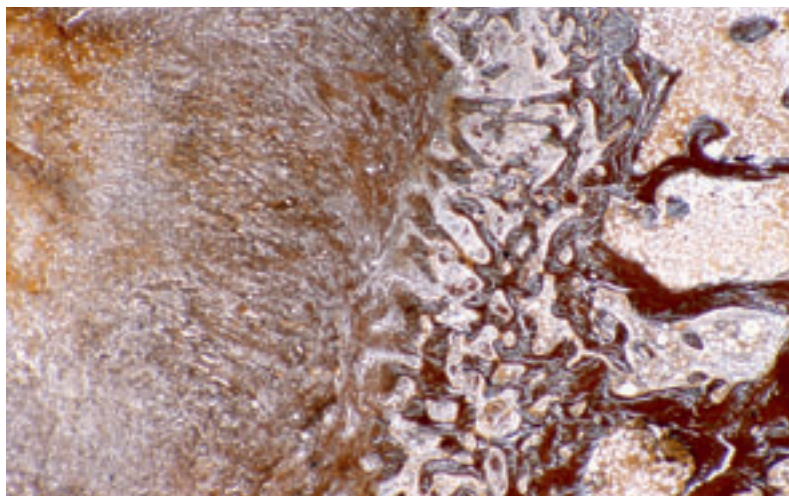


Abb. 7.1 Phasen der Frakturheilung, von links nach rechts: Frakturhämatom, Brückenkallus, Faserknochen und abschließend lamellärer Knochen. Gomori-Färbung.

- Entzündungsphase mit starker Einblutung (Frakturhämatom)
- Regenerationsphase mit bindegewebiger Kallusbildung (Brückenkallus)
- Mineralisationsphase mit Einlagerung von Kalziumkristallen (Faserknochen)
- Remodellierungsphase mit stabiler Durchbauung der Kallusschicht (lamellärer Knochen).

Der Prozess der Knochenheilung kann durch verschiedene physiologische, pathologische und Umwelteinflüsse behindert und verzögert werden. Die bedeutendsten Faktoren sind **Alter, Diabetes mellitus und Rauchen**. Studien haben gezeigt, dass mit zunehmendem Alter die vielfältigen Prozesse der Frakturheilung negativ beeinflusst werden. Infrage kommen eine Abnahme und ein schlechteres Ansprechen der Osteoprogenitorzellen, eine verminderte Durchblutung des Periosts sowie eine verminderte Potenz der Gefäßneubildung. Auch **Medikamente** können den Heilungsprozess negativ wie positiv beeinflussen. Dies gilt für immunkompetente Zellen, Fibrozyten, hämatopoetische Zellen, Stromazellen, Makrophagen, Chondrozyten, Osteoblasten, Osteoklasten und Gefäßsprossung. Die wichtigsten **Substanzgruppen mit negativem Einfluss auf die Phasen der Frakturheilung** sind:

- Zytostatika
- Antibiotika (z.B. Tetrazykline und Fluorochinolone)
- Kortikosteroide
- Antikoagulanzen
- COX-Inhibitoren (z.B. NSAIDs, Diclofenac)

Zu den **Substanzen mit Stimulation der Frakturheilung** zählen:

- Knochenmorphogeneseproteine (BMPs)
- Parathormon(-fragmente) (PTH)
- Androgene
- selektive Prostaglandin-Agonisten
- Statine
- Betablocker

Die Frakturheilung setzt insbesondere in der Initialphase eine normale Osteoklastenaktivität voraus. Die Frage ist daher naheliegend, ob die antiresorptive Wirkung der Bisphosphonate einen negativen Einfluss auf die Abläufe der Frakturheilung haben könnte. Aus Tierexperimenten wissen wir, dass die modernen stickstoffhaltigen Bisphosphonate keinen negativen Einfluss auf die Frakturheilung haben. Im Gegenteil, experimentelle Versuche mit Alendronat haben gezeigt, dass die Kallusbildung angeregt wird und dessen Mineralisation ungestört abläuft. Lediglich die Zeit der Durchbauung des Kallus zum geordneten lamellären Knochen wird auf Grund der reduzierten Osteoklastenaktivität verlängert. Neue klinische Studien berichten aber von

Stressfrakturen unter einer Langzeittherapie mit Alendronat, wobei ursächlich Mikrofrakturen auf der Basis eines langjährigen, deutlich reduzierten Knochenumbaus diskutiert werden. Bei Einsatz von Zoledronat als Jahresinfusion wird dagegen die Osteoblastenfunktion und damit der Knochenanbau nicht wesentlich beeinträchtigt. Zoledronat sollte jedoch nicht unmittelbar nach einer Knochenfraktur gegeben werden, da eine Subanalyse der HORIZON-Studie gezeigt hat, dass die Reduktion des Frakturrisikos bei unmittelbarer Gabe nach Fraktur geringer war als bei Gabe von einigen Wochen nach dem Frakturereignis. Möglicherweise wird vermehrt Zoledronat in den Frakturbereich eingelagert, auf Kosten der übrigen Skelettregionen.

7.2 Ursachen der Frakturneigung

Der Knochen bricht nicht allein deswegen, weil er dünn ist. Diese Ungereimtheit erkennt man schon daran, dass die Hälfte aller Patienten mit erniedrigter Knochendichte nie eine Fraktur erleidet. Neuere Studien haben gezeigt, dass Osteoporose mehr ist als nur ein Dichteproblem, sie ist auch ein Qualitätsproblem. Im Knochen laufen ständig Perforationen von Knochenbälkchen, Mikrofrakturen ab, die zu einer Schwächung der Belastbarkeit führen und einer sofortigen Reparatur bedürfen. Eine vorausgehende Ausdünnung der Knochenbälkchen durch verminderte osteoblastäre Aktivität beschleunigt noch zusätzlich die Zerstörung der Mikroarchitektur. Freistehende Knochenbälkchen, die ihre Verbindung zu den Knotenpunkten verloren haben und damit mechanisch funktionslos sind, werden rasch als nutzlos erkannt und abgebaut. Heilen diese Tausende winziger Frakturen nicht komplett aus, so kommt es ab einem kritischen Punkt zum Bruch des gesamten Knochens. Ist zudem die Knochenstruktur von Anfang an qualitativ minderwertig angelegt, so kann der Knochen selbst bei normaler Dichte brechen. Die osteoporotisch bedingte Fraktur basiert daher in der Regel auf 8 unterschiedlich ausgeprägten **Abnormitäten des Knochengewebes**:

- erniedrigte Knochendichte
- Unausgewogenheit von Kompakta und Spongiosa
- Abnahme der „Knotenpunkte“ der Spongiosa
- osteoklastische Perforation der Knochenbälkchen
- minderwertiger Aufbau der Knochensubstanz
- mangelhafte Mineralisation der Knochenmatrix
- fehlerhafte Struktur und Verknüpfung der Kollagenmoleküle
- mangelhafte Reparaturmechanismen

Eine Vielfalt von Faktoren ist verantwortlich für die **Störung der Selbstreparatur-Mechanismen** des Knochens:

- Mangel an Baustoffen
- Mangel an Vitaminen

- toxische Substanzen
- Chemotherapeutika
- Schwermetalle
- Strahlentherapie
- Alterung der Knochenzellen
- Durchblutungsstörungen
- neurologische Störungen
- Hormonstörungen
- Immobilität

Bei der Behandlung der Osteoporose muss also nicht nur eine Erhöhung der Knochendichte, sondern auch eine Verbesserung der Mikroarchitektur, der Knochenqualität und der Reparaturmechanismen angestrebt werden. Es ist heute kein Problem, tiefe Resorptionslakunen auszufüllen und dünne Knochenbälkchen wieder zu stärken. Es ist aber unwahrscheinlich, einmal zerstörte und unterbrochene Verstrebungen von Knochenbälkchen wiederherzustellen.

7.3 Knochenbruch – kein Grund zur Verzweiflung

Primäres Ziel der Prävention und Therapie der Osteoporose ist die Vermeidung der initialen Fraktur, im Englischen auch „fragility fracture“ oder „low trauma fracture“ genannt. Häufig wird die Diagnose Osteoporose aber erst nach Auftreten der ersten Fraktur gestellt: **„manifeste Osteoporose“**. Das Risiko, eine Osteoporose-assoziierte Fraktur nach dem 50. Lebensjahr zu erleiden, beträgt bei der Frau 40% und beim Mann 13%. Die Abhängigkeit des Frakturrisikos vom Lebensalter und Geschlecht ist in Abb. 7.2a ersichtlich, die Frakturhäufigkeit verschiedener Lokalisationen in Abhängigkeit vom Alter ist in Abb. 7.2b dargestellt. Jährlich erleiden etwa 230 000 Männer und Frauen in Deutschland Wirbelbrüche und in diesem Zusammenhang extreme Schmerzen, Immobilität und soziale Abhängigkeit. Das kumulative Frakturrisiko im Leben einer Frau (eines Mannes in Klammern) beträgt in folgenden Skelettarealen:

- Wirbelsäule 32% (5%),
- Schenkelhals 18% (6%),
- Unterarm 15% (3%).

Frauen über 45 Jahre verbringen wegen Osteoporose mehr Tage im Krankenhaus als wegen vieler anderer Volkskrankheiten, einschließlich Diabetes mellitus, Herzinfarkt und Brustkrebs, dem häufigsten Tumor der Frau (Abb. 7.3). Es wird angenommen, dass sich in der EU die Zahl der Betten, die von Patienten mit osteoporosebedingten Brüchen belegt sind, innerhalb von 50 Jahren verdoppelt.

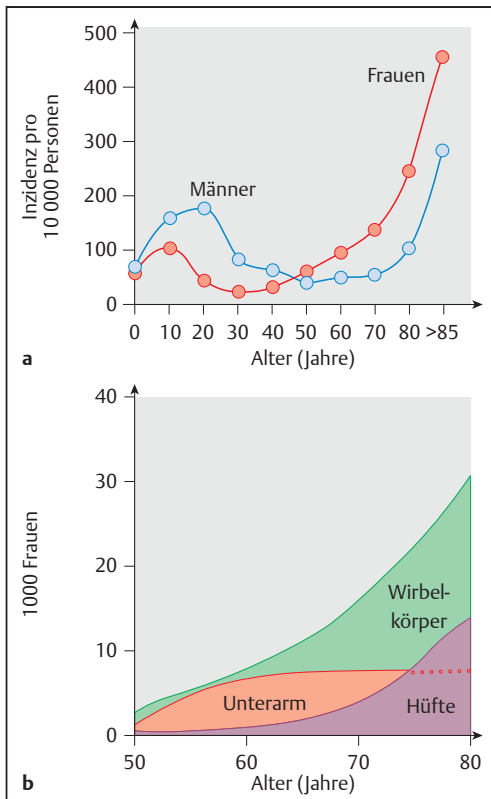


Abb. 7.2a,b a Frakturhäufigkeit bei Frauen und Männern in den Lebensabschnitten. b Altersabhängige Häufigkeit von Frakturen unterschiedlicher Lokalisation.

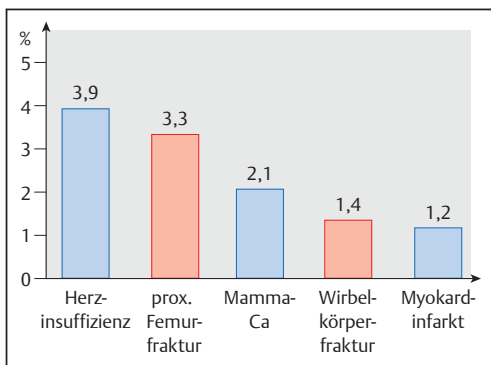


Abb. 7.3 Krankenhausbetten-Belegung bei Frauen älter als 45 Jahre in Abhängigkeit von der Grundkrankheit (Quelle: Kanis 2001).

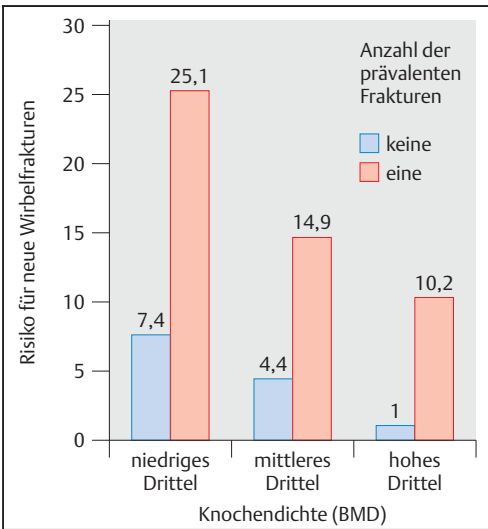


Abb. 7.4 Zusammenhang zwischen der Knochendichte (BMD), den prävalenten und neuen Wirbelkörperfrakturen.

Mit Auftreten der ersten Wirbelkörperfraktur steigt das Risiko einer Folgefraktur um das 5- bis 10-Fache, je nach vorliegendem Knochendichtewert (Abb. 7.4)! Eine von 4 postmenopausalen Frauen erleidet nach einer Wirbelkörperfraktur innerhalb eines Jahres erneut eine osteoporotische Fraktur. Mit Auftreten der ersten Fraktur kommt es zu einer Kaskade von Beschwerden und Einschränkungen: Immobilität, akute und chronische Schmerzen, Depression, Einschränkungen in den Tätigkeiten des täglichen Lebens sowie finanzielle Belastungen für den Patienten wie für die Gesellschaft. Hüft- und Wirbelfrakturen sind mit einer altersangepassten erhöhten Mortalität von etwa 20–25% verbunden. Es steigt auch das allgemeine Hospitalisierungsrisiko, es sinkt messbar die objektive Lebensqualität, es steigt das Risiko, bei alltäglichen Verrichtungen von Fremdhilfe abhängig zu werden.

Bei jedem Patienten mit einer „low trauma“-Fraktur muss zur Etablierung der Diagnose und als Ausgangswert für pharmakologische Interventionen eine zentrale DXA-Knochendichtemessung durchgeführt werden. Das Auftreten einer Fraktur bedeutet ja noch nicht automatisch, dass eine Osteoporose zugrunde liegt. Andererseits sind doch 90% aller Hüft- und Wirbelfrakturen bei älteren Frauen durch Osteoporose verursacht. Sollte der Patient/die Patientin mit „low trauma“-Fraktur in der DXA-Messung keine osteoporotischen Werte aufweisen, so muss v.a. eine sekundäre oder lokalisierte Osteoporose, z.B. im Rahmen einer Knochenmetastasierung, ausgeschlossen werden. Bei der Behandlung Osteoporose-assoziiierter Frakturen sind folgende **Allgemeinaussagen** hervorzuheben:

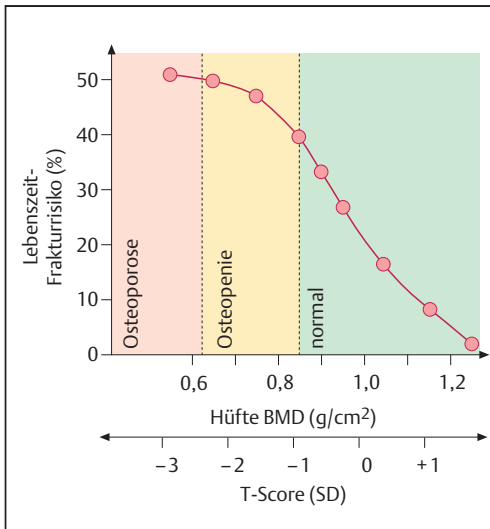


Abb. 7.5 Lebenszeitliches Risiko für Hüftfrakturen bei 50-jährigen schwedischen Frauen. BMD = Knochendichte.

Fast alle Frakturen stehen in Zusammenhang mit einer niedrigen Knochendichte (Abb. 7.5). Einzige Ausnahmen sind Frakturen des Schädels, der Finger und der Zehen. Andererseits nimmt auch das Risiko traumatischer Frakturen mit dem Vorliegen einer niedrigen Knochendichte zu.

Frauen haben ein höheres Frakturrisiko als Männer. Mit Eintreten der Menopause haben Frauen ein 2- bis 3-fach höheres Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen als Männer. Da Frauen im Durchschnitt länger leben als Männer, haben Frauen insgesamt ein 3- bis 5-fach höheres Frakturrisiko als Männer.

Das Frakturrisiko nimmt mit dem Alter zu (Abb. 7.2a, b). Die Frakturen nehmen dramatisch zu nach dem 50. Lebensjahr (Wirbel) und nach dem 65. Lebensjahr (Hüfte). Die Frakturprävention hat daher den größten Nutzen bei alten Menschen.

Patienten mit Nachweis einer Fraktur in der Anamnese haben ein hohes Risiko für Folgefrakturen. Diese Aussage gilt unabhängig von der gerade vorliegenden Knochenmasse.

Wirbelfrakturen sind sehr häufig, verursachen schwerste Schmerzen und Bewegungseinschränkung, können aber auch unerkannt bleiben. Die meisten radiologisch nachgewiesenen Wirbelfrakturen werden klinisch entweder gar nicht oder nur als Kreuzschmerz realisiert.