



AWMF-Register Nr.	179/007	Klasse:	S1
-------------------	---------	---------	----

Querschnittslähmungsassoziierte Osteoporose

S1-AWMF-Leitlinie der Deutschsprachigen Medizinischen Gesellschaft für
Paraplegie (DMGP e.V.), Arbeitsgruppe Osteoporose

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
2. Grundlagen	4
2.1 Verlauf/Entwicklung der Osteoporose bei Querschnittlähmung	4
2.2 Diagnose	5
2.3. Therapie in Anlehnung an die DVO-Leitlinien	6
3. Stand der Literatur zu Prävention und Therapie der Osteoporose bei Querschnittlähmung	7
3.1. Pharmakologische Ansätze	7
3.2. Nicht-pharmakologische Ansätze	8
4. Empfehlungen zur Diagnostik, Prävention und Therapie	8
4.1. Basistherapie	8
4.2. Spezifische Osteoporosetherapie	9
4.3. Diagnostik und Therapie bei akuter Querschnittlähmung	9
4.4. Diagnostik und Therapie bei Osteopenie oder Osteoporose in Folge einer persistierenden Querschnittlähmung	10
4.5. Stellenwert der FES	10
4.6. Therapie bei osteoporotischer Fraktur in Folge einer Querschnittlähmung	10
5. Zusammenfassung der Empfehlungen	11
6. Literatur	13

Prolog

Die Entwicklung der Osteoporose im gelähmten Körperabschnitt ist eine sehr häufige Komplikation insbesondere im Verlauf der rollstuhlpflichtigen Querschnittslähmung. Teilweise schwer therapierbare osteoporotisch-bedingte Frakturen insbesondere der unteren Extremitäten sind häufig die Folge. Die Entwicklung von Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie dieser querschnittspezifischen Osteoporose ist aufgrund unzureichender wissenschaftlicher Evidenz und insbesondere fehlender Endpunktstudien herausfordernd.

Die Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der querschnittsassoziierten Osteoporose werden zunächst in Form einer Leitlinie auf S1-Niveau nachfolgend dargelegt. Grundsätzlich haben sich die Möglichkeiten der Diagnostik und insbesondere der medikamentösen Therapie der Osteoporose, außerhalb des Bereiches der Paraplegiologie, in den letzten Jahren deutlich weiterentwickelt.

Um eine bessere Evidenz für die Empfehlungen zu Diagnostik, Prävention und Therapie der querschnittsassoziierten Osteoporose zu erreichen, fehlen bislang v.a. aussagekräftige Langzeitstudien. Die spezifische Osteoporoseprophylaxe und -Therapie kann gegebenenfalls nur „off-label“ durchgeführt werden.

Die Empfehlungen der Leitliniengruppe Osteoporose der DMGP wurden in Anlehnung an die Leitlinie des Dachverbandes Osteologie (DVO) „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen“ (Neufassung 2014) (1) entwickelt. In der DVO-Leitlinie wird die Querschnittslähmung als Ursache bzw. Risikofaktor für eine Osteoporose nicht berücksichtigt. Es ist lediglich die Immobilität (Gehstrecke <100 Meter) als Risikofaktor aufgeführt. Die DVO-Leitlinie verweist explizit bei „sekundären Osteoporosen“ auf die besonderen Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften. Die Osteodensitometrie ist zur Frühdiagnostik und Verlaufsbeobachtung der Osteopenie bzw. Osteoporose erforderlich. Von der WHO wird die Osteoporose anhand der T-scores, welche durch die Anwendung der Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) Messung ermittelt werden, definiert. Dabei lehnt sich die DVO bezüglich der Methode der Osteodensitometrie an die Empfehlungen der International Society of Clinical Densitometry¹ (ISCD) und der International Osteoporosis Foundation² (IOF) an. Die Indikationsstellung der medikamentösen Basistherapie mit Calcium und Vitamin D sowie der spezifischen Therapie mit Antiresorptiva / Osteoanabolika basiert auf den T-scores, gegebenenfalls den laborchemischen Parametern sowie dem Frakturrisiko.

1. Einleitung

Die Osteoporose zählt zu den häufigen sekundären Komplikation einer Querschnittslähmung (2). Als Folge einer Osteoporose besteht eine gesteigerte Knochenfragilität und somit ein erhöhtes Frakturrisiko (3-5). Die Reduktion der Frakturunizidenz durch Prävention oder Therapie einer Osteoporose bei Querschnittgelähmten ist daher von bedeutender klinischer Relevanz. Darauf wurde auch von der International Spinal Cord Society in deren internetgestützten e-learning-Programm hingewiesen (6).

Ziel dieser vorliegenden S1-AWMF-Leitlinie ist es, die verschiedenen präventiven Massnahmen gegen eine Osteoporose sowie Behandlungsansätze bei einer bestehenden Osteoporose bei Querschnittslähmung darzustellen und eine Entscheidungshilfe bezüglich diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen im Falle einer querschnittsassoziierten Osteoporose zu geben. Aufgrund der unzureichenden wissenschaftlichen Evidenz, fehlender Endpunktstudien und gegebenenfalls „off-label“-Anwendungen der spezifischen Osteoporosepräparate muss die Entscheidung therapeutischer aber auch diagnostischer Maßnahmen in der Regel individuell getroffen werden, in enger Absprache mit dem Patienten.

Die am 13.11.2014 verabschiedete Leitlinie des Dachverbandes Osteologie (DVO) (1) gilt hierbei als Rahmenbedingung. Gegenstand der DVO-Leitlinie 2014 ist die Prävention, Diagnose und

¹ www.iscd.org

² www.iofbonehealth.org

Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. Als weitere Basis für die vorliegende S1-Leitlinie wurden die Empfehlungen der SCIRE (Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence) bezüglich „Bone Health“, sowie die Erkenntnisse aus der Literatur berücksichtigt (7).

2. Grundlagen

2.1 Verlauf/Entwicklung der Osteoporose bei Querschnittlähmung

Osteoporose wird definiert als eine verminderte Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes mit der Folge eines erhöhten Frakturrisikos. Die Klassifikation einer Osteoporose besteht gemäß Empfehlung der WHO bei einem an der Lendenwirbelsäule oder Hüfte mittels DXA erhobenen T-score von ≤ -2.5 .

Die exakte Pathophysiologie einer Osteoporose bei Querschnittlähmung ist bislang nicht geklärt. Es werden multifaktorielle Ansätze diskutiert. Die fehlende mechanische Belastung (8) gilt als einer der Hauptfaktoren für das Auftreten einer Osteoporose. Desgleichen scheinen nicht-mechanische Faktoren die Entwicklung einer Osteoporose bei Querschnittlähmung zu begünstigen. Die Schädigung des neurovegetativen Systems assoziiert mit vaskulären Anpassungen (9, 10) und Blutzirkulationsstörungen (11), wodurch die Differenzierung von Knochenzellen beeinträchtigt wird (12). Des Weiteren führen metabolische (13), neuronale (14) und hormonelle Umstellung (z. B. Suppression der PTH-VitD3-Achse) (15), Glucocorticoide und Calcitonin (16, 17) zu Veränderungen des Knochenstoffwechsels und schliesslich der Knochenfestigkeit. Als Folge resultiert eine Entkopplung von Knochenformations- und -resorptionsprozessen (18, 19). Dies führt zu einem Ungleichgewicht zwischen Knochenauf- und Knochenabbau. Innerhalb der ersten Wochen nach einer Querschnittlähmung steigt die Knochenresorption kontinuierlich an und erreicht ihr Maximum zwischen 10 und 16 Wochen (20). Indirekt kann die Aktivität der für die Knochenresorption verantwortlichen Osteoklasten über biochemische Parameter wie beispielsweise Pyridinolin und Deoxypyridinolin, NTx, CTx beschrieben werden (18). Diese Resorptionsparameter sind in der Akutphase einer Querschnittlähmung um das 10-fache gegenüber Normwerten erhöht (15, 20) und verbleiben innerhalb des ersten Jahres auf diesem Niveau (21). Die Parameter der Knochenformation (z. B. Osteocalcin, alkalische Phosphatase) beschreiben indirekt die Osteoblastenaktivität und weisen bei Querschnittgelähmten nur geringfügige Veränderungen auf (15, 22, 23). Densitometrisch kann bereits innerhalb der ersten Monate nach Querschnittlähmung ein subläsionaler Verlust an Knochenmineraldichte von -2% bis -4% pro Monat nachgewiesen werden (24, 25). Rund zwei bis sechs Jahre nach einer motorisch kompletten Querschnittlähmung beschreiben einige Autoren das Auftreten eines neuen, stabilen Gleichgewichts im Knochenumbau in der unteren Extremität (26-29). In dieser Phase ist die Knochenmineraldichte der gelähmten unteren Extremität bereits um bis zu 40-70% reduziert (21, 24, 29-33). Der Knochenabbau manifestiert sich hauptsächlich in einer Reduktion der Dichte der Spongiosa und der Dicke der Kortikalis (29, 34). Die Lendenwirbelsäule weist demgegenüber und unabhängig von der Läsionsdauer häufig normale (2, 35) bis leicht über dem Normwert liegende Dichtewerte auf (26). Insgesamt ist das Ausmass des subläsionalen Knochenabbaus der unteren Extremität bei chronischer Querschnittlähmung ausgeprägter als bei postmenopausalen Frauen (36).

Eine Querschnittlähmung ist somit ein dominanter Risikofaktor für die Entstehung einer subläsionalen Osteoporose. Als weitere wichtige klinische Risikofaktoren gelten die Anzahl der Jahre seit Diagnose einer Querschnittlähmung (29, 35) und das Ausmaß der Schädigung des Rückenmarks bzw. der Cauda Equina (37). Personen mit einer motorisch kompletten Läsion weisen in der betroffenen Extremität tiefere Knochenmineraldichtewerte auf als motorisch inkomplett gelähmte Personen (37, 38). Die Knochenmineraldichte der oberen Extremität ist nur bei tetraplegischen Personen beeinträchtigt. Das Ausmaß des Knochenabbaus in der unteren Extremität scheint dagegen bei para- und tetraplegischen Patienten vergleichbar und somit von der Läsionshöhe unabhängig zu sein (21). Die Schädigung des unteren Motoneurons gilt als weiterer klinischer Risikofaktor. Studien weisen darauf hin, dass der Knochenabbau bei Personen mit einer schlaffen Querschnittlähmung ausgeprägter ist als bei Querschnittlähmung mit intaktem unteren Motoneuron (39, 40). Frauen mit einer chronischen Querschnittlähmung weisen zudem

leicht tiefere Knochenwerte in verschiedenen Knochenparametern der Tibia und des Femurs auf als vergleichbare Männer (41). Im Gegensatz zur Normalpopulation scheint das Alter bei Personen mit einer motorisch kompletten Querschnittslähmung kein dominanter Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose darzustellen. Der Knochenabbau in der gelähmten Extremität weist demnach keine signifikante Korrelation mit dem Alter auf (33, 42).

2.2 Diagnose

Gemäß den Empfehlungen der WHO kann die mittels DXA erfasste Knochenmineraldichte zur Klassifikation in vier diagnostische Kategorien herangezogen werden. Die vier Kategorien lauten: Normal / Osteopenie / Osteoporose / manifeste Osteoporose. Eine Osteoporose liegt dann vor, wenn die Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule und / oder am proximalen Femur (Gesamtareal oder Schenkelhals) um mehr als -2.5 Standardabweichungen vom Mittelwert einer 20 bis 29 jährigen Frau (laut DVO-Leitlinie 2014) abweicht (1). Bei Männern werden geschlechtsspezifische Referenzwerte verwendet (DVO-Leitlinie 2014). Diese Standardabweichungen vom Referenzmittelwert werden als T-Scores ausgegeben:

	<u>WHO-Kategorien</u>
T-score > -1	normaler Knochen
T-score ≤ -1 aber > -2.5	Osteopenie
T-score ≤ -2.5	Osteoporose
T-score ≤ -2.5 mit inadäquater Fraktur	manifeste Osteoporose

Mehrere Studien beschreiben den Nutzen der peripheren quantitativen Computertomographie (pQCT) zur Erhebung diverser Knochenparameter insbesondere der gelähmten unteren Extremität bei Querschnittgelähmten (5, 29, 41, 43). Die periphere QCT zeichnet sich durch die differenzierte Erfassung der Parameter der Spongiosa und der Kompakta gegeben als physikalische Dichte in Masse pro Volumen aus. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass die DXA als „gold standard“ gilt und die Klassifikation der Osteoporose gemäss WHO und der DVO auf DXA-Messwerten basiert.

Gemäss den DVO-Leitlinien (1) wird die Durchführung eines Basislabors zur Prüfung der wichtigsten laborchemisch erfassbaren Risikofaktoren und sekundären Osteoporosen und differentialdiagnostisch in Frage kommenden anderen Osteopathien empfohlen (Tab. 1).

Tabelle 1: Laborparameter gemäss DVO-Leitlinien (4, S. 171/172).

Laborparameter	Wichtige damit verbundene Fragestellungen
Serum-Kalzium	↑ Primärer Hyperparathyreoidismus oder andere Ursachen einer Hyperkalzämie ↓ z.B. sekundärer Hyperparathyreoidismus, Malabsorption, Hypocalzämie als Kontraindikation für mehrere Osteoporosemedikamente
Serum-Phosphat	↑ Niereninsuffizienz Stadium IV ↑ sekundärer renaler Hyperparathyreoidismus, ↓ Malabsorption
Serum-Natrium optional	↓ erhöhtes Risiko für vertebrale und nicht vertebrale Frakturen

Alkalische Phosphatase (AP) (Serum)	↑ z.B. Osteomalazie
Gamma-GT	Zur Differentialdiagnose einer hepatisch bedingten AP-Erhöhung, Hinweis auf Zöliakie oder Alkoholabusus (Sturzrisiko)
Kreatinin-Clearance	↓ renale Osteopathie Höhergradige Niereninsuffizienz als Kontraindikation für verschiedene Medikamente
BSG /C-Reaktives Protein	↑ Differentialdiagnose entzündlicher Ursachen von Wirbelkörperdeformitäten, entzündlich rheumatische Erkrankungen
Blutbild	Hinweise auf entzündliche und maligne Erkrankungen oder Zöliakie
Serum-Eiweißelektrophorese	Hinweise auf eine monoklonale Gammopathie oder Hypogamma-globulinämie als Hinweis auf MGUS oder Multiples Myelom bzw. auf eine systemisch inflammatorische Erkrankung
TSH	<0,3 mU/L endogen oder durch L-Thyroxin-Medikation bedingt als Risikofaktor für Frakturen
Ggf. Testosteron bei Männern	Testosteronmangel
Ggf. 25-Hydroxy-Vitamin D3 in Einzelfällen	Vitamin D Mangel
Ggf. Knochenresorptionparameter in Einzelfällen (inkonsistente Daten beim Mann)	hoher Knochenumbau als Frakturrisiko

Sind Laborwerte im Basislabor auffällig, sollte ggfs. eine weitere Abklärung in Zusammenarbeit mit anderen Fachbereichen erfolgen.

2.3. Therapie in Anlehnung an die DVO-Leitlinien

Basistherapie:

Zur Basistherapie gehört die Gabe von Calcium sowie von Vitamin-D3. Empfohlen wird eine Calciumgesamtaufuhr von 1000 mg bis maximal 2000 mg täglich, wobei die herkömmliche Ernährung in der Regel hierfür als ausreichend angesehen wird (1). Die Gabe von Vitamin-D3 wird empfohlen bei hohem Sturz- und/oder Frakturrisiko und geringer Sonnenlichtexposition. Die Dosis sollte 800 – 1000 IE pro Tag betragen. Eine messwertgesteuerte Vitamin-D3-Substitution wird nicht empfohlen. Im Rahmen der Basistherapie sollte zudem eine bestehende Dauertherapie mit Glukokortikoiden wenn möglich reduziert oder bestenfalls beendet werden.

Entsprechend der DVO-Leitlinie sollte eine prophylaktische Osteoporose-Basistherapie bei „Risikopersonen“ durchgeführt werden, zu denen folgerichtig die Patienten mit rollstuhlpflichtiger Querschnittslähmung aufgrund ihrer besonderen, Osteoporose fördernden Pathophysiologie gezählt werden müssen.

Spezifische Osteoporosetherapie:

Zur spezifischen Osteoporosetherapie stehen Bisphosphonate, sowie wenige andere Präparate, wie Östrogene, Teriparatid (PTH 1-34), Raloxifen und Denosumab zur Verfügung. Die Indikationsstellung zur spezifischen Osteoporosetherapie folgt laut DVO-Leitlinie einem komplexen Algorithmus unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, T-score und genauer beschriebenen Risikofaktoren. Die Anwendung des von der DVO dargestellten Algorithmus zur Indikationsstellung der spezifischen Osteoporosetherapie auch bei der querschnittsassoziierten Osteoporose, würde

dieser nicht gerecht werden, da die ausgeprägte Querschnittslähmung zweifelsohne einen besonders schwerwiegenden Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose, eben der querschnittsassoziierten Osteoporose, darstellt. Als besonders wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung einer Osteoporose wird in der DVO-Leitlinie die Prednisolon-Dauer-Therapie beschrieben und eingeordnet. In Ermangelung weiterführender Risikostudien besteht Expertenkonsensus, die Indikationsstellung zur spezifischen Therapie der querschnittsassoziierten Osteoporose analog dem Prednisolon-Modell zu präzisieren. Dabei bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass es sich im Falle der Prednisolontherapie oftmals zwar um eine langwierige aber dennoch meist zeitlich begrenzte Anwendung handelt, während die Querschnittslähmung lebenslang bestehen bleibt.

3. Stand der Literatur zu Prävention und Therapie der Osteoporose bei Querschnittslähmung

Es existiert eine Vielzahl von physiotherapeutischen und pharmakologischen Behandlungsansätzen mit unterschiedlich guten Wirksamkeitsnachweisen. Bislang sind nur wenige Berichte mit hohen Evidenzklassen zur Prävention oder Therapie einer Osteoporose bei Querschnittgelähmten vorhanden (44, 45). Nachfolgend wird auf pharmakologische und auf nicht-pharmakologische Ansätze eingegangen.

3.1. Pharmakologische Ansätze

Nach Querschnittslähmung ist die Aktivität der Osteoklasten und somit die Knochenresorption stark erhöht. In verschiedenen Studien zur Prävention (46-51) oder Therapie (52, 53) einer querschnittsassoziierten Osteoporose wurden daher vorwiegend Bisphosphonate als Osteoklastenhemmer eingesetzt. Die zusammenfassende Interpretation der Studien ist erschwert durch die Heterogenität der verwendeten Bisphosphonate und der involvierten Patienten bezüglich AIS-Score, der jeweils geringen Fallzahl sowie der unterschiedlichen Outcome-Parameter. Zusammenfassend zeigen die Studien einen Trend der Bisphosphonate zur Reduktion der Knochenresorption bei Querschnittgelähmten. Insgesamt stehen folgende Medikamente zur Auswahl (in alphabetischer Reihenfolge, Stand Januar 2016): Alendronat, Bazedoxifen, Denosumab, Ibandronat, Östrogene, PTH 1-84, Teriparatid (PTH 1-34), Raloxifen, Risedronat sowie Zoledronat.

Im Bereich der Prävention einer Osteoporose innerhalb von 12 Monaten nach Diagnose einer Querschnittslähmung zeigten sowohl oral verabreichte Bisphosphonate (Tiludronat, Etidronat und Alendronat) als auch intravenös applizierte Bisphosphonate (Zoledronat, Pamidronat) eine Reduktion des subläsionalen Knochenabbaus gegenüber Placebo (46, 49, 51). Es gibt Hinweise dafür, dass eine einmalige intravenöse Gabe von Zoledronat den intertrochantären Femur innerhalb von 12 Monaten nach einer Querschnittslähmung AIS A oder B gegenüber Placebo stabilisiert (48). Ob der Einsatz von Osteoklastenhemmern und Osteoanabolika insbesondere in der Primärphase einer Querschnittslähmung und damit der Phase der größten Knochenresorption wirklich erwogen werden kann, werden weitere Studien zeigen müssen.

Die Studienlage zur Therapie einer Osteoporose bei chronischer Querschnittslähmung (> 12 Monate) beschränkt sich auf Untersuchungen mit Alendronat (10mg/d + 500mg Calcium/d) über den Zeitraum von 2 Jahren bei Querschnittgelähmten (AIS A, B, C) (52, 53). Alendronat + Calcium erwies sich als effektiv in der Stabilisierung der Knochenparameter der Tibia und der Hüfte und resultiert in einer Zunahme der Dichtewerte der LWS bei chronischer Querschnittslähmung. Dies im Gegensatz zur Kontrollgruppe, welche unter Substitution mit 500mg Calcium pro Tag einen signifikanten Abbau der Knochenmineraldichte der Tibia und der Hüfte aufwies (52).

Es ist zu beachten, dass in den genannten Studien die Knochenmineraldichte der Hüfte oder der Lendenwirbelsäule als Primärouitcome-Parameter definiert wurde. Insgesamt liegen keine Studien vor, welche den Effekt einer Intervention mit Bisphosphonat auf die Frakturinzidenz bei Querschnittgelähmten beschreibt, sodass Endpunktstudien fehlen. Es gibt somit keine Daten darüber, inwieweit das erhöhte Frakturrisiko tatsächlich durch die spezifische Osteoporosetherapie im Falle der Querschnittslähmung beeinflusst werden kann.

Als maßgebliche Nebenwirkungen von Bisphosphonaten werden grundsätzlich atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen, die Entwicklung einer Kiefernekrose (54), sowie die Osteonekrose des äußeren Gehörgangs (55) aufgeführt. Die fundierte Nutzen-Risikoabschätzung einer Therapie mit Bisphosphonaten bei Querschnittgelähmten müssen weitere Studien zeigen.

3.2. Nicht-pharmakologische Ansätze

Studien über die Effekte von nicht-pharmakologischen Interventionen wie Steh- oder Gehtraining (21, 56-58), Sport (40, 58, 59), Vibration (60, 61) sowie Funktionelle Elektrostimulation (FES) (62-67) auf die subläsionalen Knochenparameter von Personen mit akuter oder chronischer Querschnittlähmung zeigen keine eindeutigen Ergebnisse (68). Mehrheitlich basieren die Resultate auf Studien von geringer Evidenzklasse und kleiner Fallzahl. Zudem weisen die Studien eine Heterogenität bezüglich der Kriterien der involvierten Patienten, der Trainingshäufigkeit sowie der Trainingsintensität auf, sodass keine allgemeingültigen Konklusionen formuliert werden können.

Einzig der Effekt von FES wurde in mehreren Studien (62, 63, 66, 67, 69-75) bei Querschnittgelähmten mit intaktem unterem Motoneuron untersucht und in einer Metaanalyse zusammengefasst (45). FES-induziertes Cycling oder das Knie-Flexion-Extensionstraining weisen demnach einen knochenbauenden Effekt auf die Knochenparameter der gelähmten Extremitäten auf. Bei akuter Querschnittlähmung vermag die FES-Intervention die Knochenresorption geringfügig zu verlangsamen. Bei chronischer Querschnittlähmung bewirkt die FES-Intervention eine Zunahme der Knochenmineraldichte um 10% (60, 73). Hierzu wären FES-Trainingsumfänge von 3 bis 5 Einheiten pro Woche für jeweils 0.5 bis 1 Stunde während 6 bis 12 Monaten erforderlich. Bei der Durchführung einer FES-Intervention sollte beachtet werden, dass die Stimulation mit ausreichender Intensität erfolgt und eine gut sichtbare und palpierbare Muskelkontraktion resultiert. Im Sinne einer mechanischen Stimulation des Knochens ist die Durchführung der FES-Intervention gegen Widerstand zu empfehlen. Bei der Anwendung der FES-Intervention muss die bestehende erhöhte Knochenfragilität berücksichtigt werden, um Frakturen als Folge der FES-Intervention zu vermeiden.

4. Empfehlungen zur Diagnostik, Prävention und Therapie

Wie bereits im Prolog, sowie in der Einleitung dargelegt, sollen die folgenden Empfehlungen als Entscheidungshilfen gesehen werden. Die wissenschaftliche Evidenz ist unzureichend, Endpunktstudien bezüglich der therapeutischen Beeinflussung der Frakturhäufigkeit liegen nicht vor und die spezifische Osteoporosetherapie erfolgt gegebenenfalls „off-label“. Die Entscheidungen bezüglich diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen müssen deshalb stets im individuellen Kontext getroffen werden, in engem Dialog mit dem Patienten.

Die vorliegenden Empfehlungen gelten für Patienten mit überwiegend rollstuhlpflichtiger Querschnittlähmung, in der Regel mit den Schweregraden AIS A-C.

In Bezug auf überwiegend gehfähige Patienten mit einer Querschnittlähmung wird auf die DVO-Richtlinien (1) verwiesen.

4.1. Basistherapie

Entsprechend der DVO-Leitlinie sollte eine prophylaktische Osteoporose-Basistherapie bei „Risikopersonen“ durchgeführt werden, zu denen Patienten mit rollstuhlpflichtiger Querschnittlähmung gezählt werden müssen (Expertenkonsensus).

Demgemäß sollte bei querschnittgelähmten Menschen, also auch nach akutem Eintritt einer vermutlich dauerhaft rollstuhlpflichtigen Lähmung, die Gabe von Vitamin-D3 bei unzureichender Sonnenlichtexposition und die Gabe von Calcium in Erwägung gezogen werden, wenn vermutet werden kann, dass die mit der Nahrung zugeführte Calciummenge den von der DVO empfohlenen Tagesmengen nicht entspricht.

Laut DVO-Leitlinie wird zudem vor Einleitung einer spezifischen Osteoporosetherapie die Basistherapie mit Calcium und Vitamin-D3 empfohlen.

4.2. Spezifische Osteoporosetherapie

Zur spezifischen Osteoporosetherapie stehen Bisphosphonate sowie Östrogene, PTH 1-84, Teriparatid (PTH 1-34), Raloxifen und Denosumab zur Verfügung. Im Falle der spezifischen Osteoporosetherapie wird man je nach Nebenwirkungsprofil und möglicher Applikationsform individuell das geeignetste Präparat auswählen.

Nebenwirkungen:

Relativ häufige, je nach Präparat beschriebene Nebenwirkungen, die insbesondere bei vorliegender Querschnittslähmung beachtet werden sollten, sind z.B. Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen, Diarrhoe und Thromboembolien.

Bezüglich weiterer möglicher Nebenwirkungen der spezifischen medikamentösen Osteoporosetherapie wird auf die DVO-Leitlinie (4) verwiesen.

Ebenso wird im Hinblick auf die Entstehung von Kiefernekrosen bei der Gabe von Bisphosphonaten u.a. auf die DVO-Leitlinie (1) verwiesen. Bezugnehmend auf die S3-Leitlinie „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen“ sollte vor der Behandlung mit Bisphosphonaten oder Denosumab eine zahnärztliche Vorstellung erfolgen, wenn der Patient sich nicht in regelmäßiger zahnärztlicher Kontrolle befindet. Gegebenenfalls wird, falls erforderlich und durchführbar, eine Kiefersanierung vorgenommen. Der Beginn einer Osteoporosetherapie sollte jedoch durch die vorgeschlagene zahnärztliche Prophylaxe nicht hinausgezögert werden, so dass man gegebenenfalls mit der Osteoporose-Therapie zunächst auch ohne zahnärztliche Vorstellung beginnen kann. Regelmäßige zahnärztliche Nachsorge und eine sorgfältige Mundhygiene werden im Verlauf der antiosteoporotischen Behandlung grundsätzlich empfohlen.

Im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 4/Dezember 2015 (55), wird die Osteonekrose des Kiefers (ONJ) als „Klasseneffekt für Bisphosphonate“ beschrieben. Erhöht scheint das Risiko insbesondere bei der Behandlung mit dem Bisphosphonat Zoledronsäure, sowie bei der Behandlung mit Denosumab zu sein. Das Risiko der Entwicklung einer ONJ ist jedoch bei dem Vorgehen, wie es zur Behandlung der Osteoporose empfohlen wird, recht gering im Vergleich zur Therapie bei malignen Kochenaffektionen. Auch ist es bei der intravenösen Gabe deutlich höher als bei der oralen Verabreichung. Das Bulletin weist darauf hin, dass zusätzlich zu den bereits andernorts empfohlenen risikominimierenden Maßnahmen die Patienten besser in die Thematik eingebunden werden sollen. Den intravenös zu verabreichenden Präparaten (Zoledronsäure und Denosumab) werden deshalb „Patienten-Erinnerungskarten“ beigelegt, zur besseren Patientenaufklärung und zur Aufforderung an die Patienten ihrem Arzt bzw. Zahnarzt sofort mitzuteilen, wenn sie „Probleme mit dem Mund oder den Zähnen wahrnehmen“ sollten. Darüber hinaus wurde die Osteonekrose des äußeren Gehörgangs als neuer Klasseneffekt aller Bisphosphonate (nicht Denosumab) besonders bei Langzeitanwendung eingestuft. Besondere Empfehlungen werden daraus im Bulletin nicht abgeleitet.

Insgesamt ist darauf hinzuweisen, dass die spezifische Osteoporose-Therapie bei Querschnittgelähmten immer noch als off-label-use zu werten ist und deshalb eine besondere Aufklärungspflicht gegenüber dem Patienten besteht. Auch fehlen qualifizierte Langzeitstudien, um aussagekräftige Ergebnisse bezüglich der Beeinflussung Osteoporose-bedingter Frakturen bei Menschen mit Querschnittslähmung zu erhalten.

4.3. Diagnostik und Therapie bei akuter Querschnittslähmung

Diagnostik:

Zur generellen Ausgangswertbestimmung und um eine evtl. vorbestehende Osteopenie/Osteoporose nicht zu übersehen, kann in Abhängigkeit der vorliegenden diagnostischen Möglichkeiten die Abklärung mittels Osteodensitometrie der LWS-Region und einer Hüfte innerhalb von 12 Wochen nach Eintritt der Querschnittslähmung erfolgen. Dies bei Patienten mit dem Lähmungsstadium AIS A-C, bei denen eine dauerhaft rollstuhlspflichtige Lähmung erwartet werden kann (Expertenkonsensus).

Eventuelle Vergleichsmessungen im Verlauf sollten dann auf identischer Hüftseite und nicht mehr an der LWS durchgeführt werden. Die nächste Knochendichtemessung als Kontrollmessung kann 12 Monate nach Eintritt der Querschnittslähmung erfolgen, da der Abbau der Knochenmineraldichte

innerhalb der ersten Monate nach Eintritt einer Querschnittslähmung eine große Varianz aufweist (56).

Therapie:

Eine vorbestehende Osteoporosetherapie mit nachvollziehbarer Indikation bestehend aus Basistherapie und spezifischer Therapie sollte weitergeführt werden, auch wenn keine Möglichkeit zur DXA-Messung besteht.

4.4. Diagnostik und Therapie bei Osteopenie oder Osteoporose in Folge einer persistierenden Querschnittslähmung

Diagnostik:

Wie unter Punkt 4.3. beschrieben kann (Expertenkonsensus) in Abhängigkeit von den gegebenen diagnostischen Möglichkeiten, die Osteodensitometrie der LWS-Region und einer Hüfte innerhalb von 12 Wochen nach Eintritt der Querschnittslähmung erfolgen. Die nächste osteodensitometrische Kontrolle könnte dann ein Jahr nach Eintritt der Querschnittslähmung erfolgen, im Bereich der Hüfte auf der gleichen Seite wie die Vormessung.

Die densitometrische Kontrolluntersuchung zur Überprüfung des Therapieerfolges bei den rollstuhlpflichtigen AIS A-C-Patienten ist im Hüftbereich ausreichend (Expertenkonsensus), die LWS-Messung kann im Verlauf aufgrund von degenerativen Veränderungen zu hohe Knochendichtewerte ergeben.

Die Kontrolluntersuchungen können (Expertenkonsensus) entsprechend den wissenschaftlichen Erkenntnissen bezüglich des Knochenabbaus (17, 20, 21, 24-28) wie folgt erfolgen: 3 x nach 12 Monaten (1, 2 und 3 Jahre nach Eintritt der Querschnittslähmung), weitere 3 x nach 24 Monaten (5, 7, und 9 Jahre nach Eintritt der Querschnittslähmung), weitere 3 x nach 36 Monaten (12, 15 und 18 Jahre nach Eintritt der Querschnittslähmung) und dann abhängig vom bisherigen und weiteren Verlauf.

Im Falle von pathologischen Werten bei der Osteodensitometrie könnte zudem eine Basislabordiagnostische Abklärung gemäss DVO durchgeführt werden.

Therapie:

Bei osteopenischen T-scores zwischen $-1,0$ und $-2,0$ kann jeweils die Basistherapie mit Calcium und Vitamin D erfolgen (siehe 2.3.). Calcium und Vitamin-D3 können ab einem T-score von $\leq -1,0$ in der von der DVO empfohlenen Dosierung gegeben werden (Expertenkonsensus).

Entsprechend der Osteoporoseentwicklung unter Prednisolondauergabe (mit einer Tagesdosis 2.5 bis 7.5 mg) und in Anlehnung an die DVO-Leitlinienempfehlungen kann man die Therapieschwelle bei Patienten mit einer rollstuhlpflichtigen Querschnittslähmung auf einen T-score von $-2,0$ hochsetzen (siehe 2.3.). Ab dieser Schwelle kann zuzüglich zur Basistherapie mit Calcium und Vitamin D eine spezifische Medikation mit Antiresorptiva/Osteoanabolika in Anlehnung an die DVO-Leitlinie (1) erfolgen und zwar unabhängig von Alter und Geschlecht (Expertenkonsensus).

Solange in Kontrolluntersuchungen der T-score bei den nicht-gefähigen Patienten $-2,0$ und tiefer ist, kann eine spezifische Osteoporose-Therapie in Kombination mit der Basistherapie erwogen werden, in Abhängigkeit von der Verträglichkeit des Präparates (Expertenkonsensus).

4.5. Stellenwert der FES

Die FES kann zur Beeinflussung der Knochenmineraldichte bei querschnittgelähmten Menschen mit intaktem unteren Motoneuron eingesetzt werden. Diese kann sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen Querschnittslähmung erfolgen. Ein osteoanaboler Effekt ist nachgewiesen bei FES-Trainingsumfängen (Cycling oder Knieflexion / Extension) von 3 bis 5 Einheiten pro Woche für jeweils 0.5 bis 1 Stunde während 6 bis 12 Monaten. Der osteoanabole Effekt bildet sich nach Beenden der FES-Intervention langsam wieder zurück.

4.6. Therapie bei osteoporotischer Fraktur in Folge einer Querschnittslähmung

Bezüglich der operativen bzw. konservativen Versorgung wird auf die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie verwiesen.

Bei osteoporotischer Fraktur in Folge Querschnittslähmung sollte die Basis- und spezifische Therapie gemäß der Empfehlungen der DVO-Leitlinie in Erwägung gezogen werden.

5. Zusammenfassung der Empfehlungen

Die Hinweise gelten in der Regel für Querschnittslähmungen mit der Zuordnung zu AIS A-C, wenn eine dauerhaft rollstuhlpflichtige Lähmung erwartet werden kann. Für gehfähige AIS D- und E-Patienten gelten grundsätzlich die DVO-Richtlinien.

Diagnostik

Akute Querschnittslähmung

Osteodensitometrie (DXA-Scan) von LWS und einer Hüfte innerhalb 12 Wochen nach Eintritt einer Querschnittslähmung.

Durchführung eines Osteoporose-Basis-Labors:

Serum-Kalzium, Serum-Phosphat, Serum-Natrium(optional), Gamma-GT, Krea-Clearance, BSG/CRP, Blutbild, Serum-Eiweißelektrophorese, TSH, ggf. Testosteron bei Männern, ggf. 25-Hydroxy-Vitamin D3, ggf. Knochenresorptionsparameter (Einzelfälle).

Verlaufs-, bzw. Kontrollmessungen (DXA-Scan)

Messungen nur an der Hüfte auf der gleichen Seite wie die Vormessung sowie ggf. auch Bestimmung von Serum-Kalzium und 25-Hydroxy-Vitamin D3.

Verlaufsuntersuchungen zu den Zeitpunkten 1,2,3,5,7,9,12,15 und 18 Jahre nach Eintritt der Querschnittslähmung.

Anschließend abhängig vom weiteren Verlauf.

Medikamentöse Therapie

Basistherapie

Substitution nach Eintritt der Querschnittslähmung: Calciumtagesgesamtaufuhr 1000 bis maximal 2000 mg (Ernährung in der Regel ausreichend).

Vitamin D3-Substitution 800 – 1000 IE pro Tag.

Gegebenenfalls Glukokortikoid-Dauertherapie nach Möglichkeit reduzieren oder beenden.

Durchführung:

Bei akut eingetretener Querschnittslähmung wird eine vorbestehende Osteoporosetherapie in der Regel beibehalten.

Gabe von Calcium und Vitamin-D3 im Verlauf der persistierenden Querschnittslähmung:

ab einem T-Wert von minus 1,0 oder darunter;

ab einem T-Wert von minus 2,0 oder darunter in Kombination mit der spezifischen

Therapie.

Dauer: Calcium und Vitamin-D3 kombiniert, solange der T-Wert unter minus 1,0 liegt.

Spezifische Osteoporosetherapie

Antiresorptive und Osteoanabole Medikamente

Durchführung:

Bei akut eingetretener Querschnittslähmung wird eine vorbestehende Osteoporosetherapie in der Regel beibehalten.

Spezifische Osteoporosetherapie im Verlauf der persistierenden Querschnittslähmung:

ab einem T-Wert von minus 2,0 oder darunter unter Beibehaltung der Basistherapie.

Cave: off-label-use (Aufklärungspflicht)

Dauer: 3 – 5 Jahre lang, soweit der T-Wert unter minus 2,0 liegt.

Nicht-medikamentöse Osteoporosetherapie

Positive gesicherte Ergebnisse gibt es nur für die funktionelle Elektrostimulation (FES).

Funktionelle Elektrostimulation (FES)

Sowohl bei akuter als auch bei chronischer Querschnittlähmung einsetzbar.

Durchführung: Mindestens 3-5 Einheiten pro Woche, für 30 bis 60 Minuten über 6 bis 12 Monate