

## Osteoporose und Hereditäre Hämochromatose (HH)

### Empfehlungen für Patienten von der internationalen Hämochromatose-Arthropathie Forschungsinitiative (HARI)



#### Einleitung

Patienten mit Hämochromatose (HH) leiden öfter unter Osteoporose, als zu erwarten wäre. Jüngste Studien haben bei HH eine Abnahme der Knochenmineraldichte nachgewiesen, gemessen mithilfe der Osteodensitometrie (DXA), der in der klinischen Praxis verwendeten Standard-Nachweismethode [1, 2]. Die Abnahme der Knochenmineraldichte führt zu einem erhöhten Fraktur-Risiko [3]: Sogenannte ‚Fragilitätsfrakturen‘ treten ohne signifikantes Trauma auf, z. B. nach einem einfachen Sturz aus Stehhöhe bei peripheren Knochen (wie der Hüfte oder dem Handgelenk), und gelegentlich spontan bei Wirbelfrakturen. Diese Fragilitäts- oder Niedrig-Trauma-Frakturen sind charakteristisch für osteoporotische Erkrankungen und unterscheiden diese von herkömmlichen Frakturen, die durch hohe Krafteinwirkung verursacht werden.

#### Knochenstoffwechsel, Eisen und HH

Knochen ist ein lebendes Gewebe, das ständig erneuert wird, mit einer Resorptionsphase, die den alternden Knochen entfernt und einer Knochenaufbauphase, die es ersetzt. Bei Osteoporose ist dieses Gleichgewicht gestört, so dass es zu einem Ungleichgewicht kommt, bei dem Knochenabbau oder -resorption nicht durch Knochenbildung ausgeglichen wird. Dies kommt in vielen Situationen vor, z. B. nach der Menopause, wo es zu einer übermäßigen Knochenresorption kommt, und mit zunehmendem Alter oder bei der Einnahme therapeutischer Kortikosteroide, wo die Knochenbildung herabgesetzt ist. Bei HH ist der Knochenverlust sowohl auf eine Abnahme der Knochenneubildung als auch auf eine Zunahme der Knochenresorption zurückzuführen. Wie die HH dies verursacht, ist noch unklar, aber es hängt zusammen mit der Akkumulation von Eisen in der Knochensubstanz bzw. Matrix, was zu einer Abnahme der Knochenmasse und einer Veränderung der Knochenmikroarchitektur und -stärke führt [4]. Eisen kann zusätzlich eine Wirkung auf andere Gene haben, die den Knochenumbau und die Knochenstärke beeinflussen und die zu Knochenverlust und Osteoporose beitragen. Es scheint eine Verbindung zwischen dem Ausmaß der Eisenüberladung und dem Schweregrad der Osteoporose zu geben. Doch dieser Zusammenhang ist nicht absolut, und bei einigen Menschen mit nur mäßiger Eisenüberladung ist ein signifikanter Knochenverlust zu beobachten. Manche der organbezogenen gravierenden

Folgen von HH, wie z. B. eine Leberzirrhose und die verminderte Produktion von Sexualhormonen (Hypogonadismus), wirken sich negativ auf die Knochen aus. Dies erhöht das Osteoporose-Risiko, zusätzlich zu den nicht mit HH assoziierten traditionellen Risikofaktoren wie Menopause, zunehmendes Alter, Aufnahme knochentoxischer Substanzen (z. B. Steroide, Alkohol, Tabak) und Hormonerkrankungen [4]. Dennoch ist die Eisenüberladung ein Risikofaktor für Osteoporose, und selbst in der Allgemeinbevölkerung scheint der Eisenstoffwechsel das Auftreten von Osteoporose zu beeinflussen. Zum Beispiel weisen postmenopausale Frauen mit relativ hohen Ferritinwerten (aber immer noch im normalen Bereich) eine signifikant geringere Knochendichte und ein höheres Frakturrisiko auf [5].

### **Prävalenz von Osteoporose und Frakturen bei HH**

Die Prävalenz von Osteoporose (definiert als ein mit DXA gemessener T-Score von weniger als -2,5) bei HH liegt zwischen 23,3% und 34,2% im Vergleich zu 4,6% bei einer dem Alter und Geschlecht entsprechenden gesunden Vergleichspopulation in einer Studie [1, 2]. Die Prävalenz von Frakturen bei HH ist noch nicht genau ermittelt worden, wird aber auf etwa 20% geschätzt. Laut einer Studie scheinen bei Menschen mit HH osteoporotische Frakturen vorwiegend in Wirbelkörpern aufzutreten, und mit besonders hoher Wahrscheinlichkeit bei Menschen mit einem gemessenem Spitzen-Ferritin-Wert von mehr als 1000 µg/l [3]. Wenn eine Osteoporose-bedingte Fraktur in einem unerwartet jungen Alter auftritt, ohne dass traditionelle Risikofaktoren vorliegen – z. B. ein niedriger Body Mass Index oder bei Frauen, die längere Zeit keine Periode hatten – sollte der Ursache nachgegangen werden. Eine mögliche Erklärung könnte die Erstdiagnose einer HH sein.

### **Behandlung der Osteoporose**

Zurzeit unterscheidet sich die Behandlung einer Osteoporose bei Menschen mit HH nicht grundsätzlich von der bei Menschen ohne Hämochromatose, da es für Menschen mit HH keine Osteoporose-spezifische Therapieempfehlungen gibt [DVO-Leitlinie]. Bisher ist noch nicht bekannt, ob Aderlässe einen Einfluss auf die Entwicklung des Osteoporose-assoziierten Knochenverlusts bei HH haben – aber es finden zurzeit Studien statt, die diese Fragestellung untersuchen.

Therapiestandards zur Frakturprävention bei Menschen mit Osteoporose werden gemäß länderspezifischer Empfehlungen umgesetzt, nach Schweregrad des Knochenverlusts stratifiziert (der T -Score gemäß DXA), und ob die Person bereits eine Fragilitätsfraktur erlitten hat oder nicht bzw. andere traditionelle Risikofaktoren für Osteoporose aufweist.

Empfohlen wird ein gezielte/s muskuläres Training /Physiotherapie der Gewichts-tragenden Körperpartien für alle Betroffenen (siehe die ergänzenden 'Trainingsempfehlungen' am Ende dieses Beitrags). Ggf. sollten diese Übungen an die Belastungskapazität von Patienten angepasst werden, die gleichzeitig unter einer Arthropathie leiden.

Ein wichtiger Bestandteil der Osteoporose-Therapie ist ein multidisziplinäres Programm zur Verringerung des Sturzrisikos, insbesondere für gebrechliche Patienten und ältere Menschen. Dazu gehört die Beseitigung von Gefahren im Haushalt (z. B. rutschige Böden, Hindernisse, unzureichende Beleuchtung, fehlende Geländer), die Beurteilung und Korrektur der Sehschärfe sowie das Absetzen von Psychopharmaka, die die Wahrscheinlichkeit von Stürzen erhöhen.

### **Ernährungstipps**

Es wird empfohlen, täglich ca. 1 g Calcium (einer der Hauptbestandteile des Knochens) mit der Nahrung aufzunehmen. Milch (auch teilentrahmte Milch und Magermilch) und Joghurt (selbst fettarmer Joghurt) sind die besten Calciumquellen. Weitere Lebensmittel, die hohe Mengen an Calcium enthalten, sind Käse, Grünkohl, Brokkoli, Brunnenkresse, Bok Choy, Okra, Sardinen und Mandeln. Manche Getränke, Brotsorten und Cerealien sind mit Calcium angereichert, und Calcium kann auch als Nahrungsergänzungsmittel (Tabletten oder Tütchen) mit oder ohne Vitamin D eingenommen werden.

Vitamin D wird auch für die Knochenbildung und -funktion benötigt, weshalb bei Menschen mit Osteoporose eine Plasmakonzentration von mindestens 30ng/ml Vitamin D empfohlen wird. Vitamin D befördert die Aufnahme von Calcium im Verdauungstrakt und fördert den Einbau von Calcium in die Knochenmatrix (Mineralisation). Es wird in der Haut mithilfe der ultravioletten B-Strahlen (UV-B) der Sonne gebildet. In Ländern auf Höhe der nordeuropäischen Breitengrade ist von Oktober bis März der Anteil an UV-B im Sonnenlicht nicht stark genug ausgeprägt, um Vitamin D in der Haut zu produzieren. Damit besteht in der Allgemeinbevölkerung bis zum Ende dieses Zeitraums jedes Jahr das Risiko für einen Vitamin-D-Mangel. Zu den Nahrungsmitteln, die reich an Vitamin D sind, gehören öliger Fisch (z. B. Lachs, Thunfisch, Makrele, Kabeljau), Pilze, Ricotta-Käse, Eigelb, Sojamilch und Tofu. Allerdings können die meisten Menschen ihren Vitamin D Bedarf zusätzlich nicht allein durch die Nahrungsmittelaufnahme decken, so dass eine Supplementierung durch Tabletten notwendig wird. Um Mangelzustände zu beheben, werden zuerst Hochdosispräparate verabreicht, z.B. Vitamin D3 20.000 IU dreimal pro Woche. Sobald die Vitamin D Spiegel sich normalisiert haben, wird die Therapie mit niedrigdosierten Präparaten fortgeführt, z. B. 1.000 IU (25 Mikrogramm) täglich bzw. das Äquivalent in geteilten Dosen über die Woche hinweg. Verschiedene Formen von

Vitamin D sind verfügbar, wobei Vitamin D3 (der in unserer Haut produzierte Typ) gegenüber Vitamin D2 (aus Pflanzen) zu bevorzugen ist. Man sollte nicht zu viel Vitamin D pro Dosis verabreichen. Zudem ist es essentiell, die Vitamin D Konzentration im Blut zu kontrollieren, um sicherzustellen, dass adäquate und nicht toxische Werte eingehalten werden. Für HH Patienten ist es besonders wichtig, übermäßigen Alkoholkonsum zu vermeiden, da dieser nicht nur lebertoxisch ist, sondern auch einen Knochenverlust begünstigt.

### **Medikamente zur Osteoporose-Therapie**

Zusätzlich zur Ernährung und/oder Supplementierung mit Calcium und Vitamin D gibt es für Menschen mit Osteoporose weitere Medikamente, die dem gestörten Knochenumbauprozess entgegenwirken. Einige dieser Medikamente verhindern den Knochenabbau (z.B. der monoklonale Antikörper Denosumab und so genannte Bisphosphonate wie Alendronsäure und Zoledronsäure); andere fördern auch die Knochenneubildung (z. B. Teriparatid). Sie werden nach länderspezifischen Richtlinien verschrieben, basierend auf einer Bewertung des Schweregrads der Osteoporose, des Vorhandenseins von Risikofaktoren, des bisherigen Auftretens von Fragilitätsfrakturen und der Wahrscheinlichkeit zukünftiger Fragilitätsfrakturen.

### **Schlussfolgerungen und Zusammenfassung**

Zusammenfassend ist die Osteoporose eine anerkannte Komplikation der Hämochromatose, die zu Fragilitätsfrakturen führen kann. Beim Auftreten einer osteoporotischen Fraktur in einem unerwartet jungen Alter sollte umgehend auch eine Untersuchung auf das Vorliegen einer Eisenüberladung veranlasst werden. Diese kann tatsächlich zur frühen Diagnose einer HH beitragen. Die Behandlung folgt den Prinzipien der Therapie einer Osteoporose in der Allgemeinbevölkerung, einschließlich stabilisierendem Krafttraining, der Aufrechterhaltung eines angemessenen Calcium- und Vitamin-D-Spiegels und ggf. spezifischer antiresorptiver Medikamente.

### **Literaturangaben**

- [1] Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet JF, et al. Bone mineral density in men with genetic Hämochromatose und HFE gene mutation. *Osteoporos Int* 2005;16: 1809-14.
- [2] Sinigaglia L, Fargion S, Fracanzani AL, et al. Bone und joint involvement in genetic Hämochromatose: role of cirrhosis und Eisen overload. *J Rheumatol* 1997;24: 1809-13.
- [3] Richette P, Ottaviani S, Vicaud E, et al. Musculoskeletal complications of hereditary Hämochromatose: a case-control study. *J Rheumatol* 2010;37: 2145-50.
- [4] Guggenbuhl P, Brissot P, Loreal O. Miscellaneous non-inflammatory musculoskeletal conditions. Haemochromatosis: the bone und the joint. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25: 649-64.
- [5] Kim BJ, Ahn SH, Bae SJ, et al. Eisen overload accelerates Knochenverlust in healthy postmenopausal women und middle-aged men: a 3-year retrospective longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2012;27: 2279-90.

## Die HARI Gruppe

Dr Axel Braner, Rheumatologe, Universität Frankfurt, Frankfurt/Main, Deutschland

Dr Barbara Butzeck, Patientenvertreterin, HVD Deutschland, EFAPH Frankreich

Dr Graeme Carroll, Rheumatologe, Universität Notre Dame, Freemantle, Australien

Dr Stephanie Finzel, Rheumatologe, Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

Prof. Pascal Guggenbuhl, Rheumatologe, Universität Rennes, Rennes, Frankreich

Dr Patrick Kiely, Rheumatologe, St George's Healthcare NHS Foundation Trust, London, UK

Dr Jochen Zwerina, Rheumatologe, Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

Juni 2018



## Trainingsempfehlungen

- Lebenslanges **altersgerechtes Training** ist eine wirksame Methode, um die Knochengesundheit zu erhalten.
- **Regelmäßige Bewegung** steigert die Muskelkraft, verbessert das Gleichgewicht und die Koordination und erhält die Knochenstärke durch Stimulation der Knochenbildung und Verringerung der Knochenresorption.
- **Intensive Kräftigungsübungen** (High-impact weight-bearing exercises) tragen zum Knochenaufbau und zur Knochenstärkung bei.\* Beispiele für diese Art von Übung sind:
  - Tanzen
  - High-impact Aerobic
  - Wandern
  - Joggen/Laufen
  - Seilspringen
  - Treppensteigen

\* Achtung: Wenn Sie jemals einen Osteoporose-bedingten Knochenbruch erlitten haben, oder ein Knochenbruch-Risiko besteht, sollten Sie diese Art von Übungen vermeiden. Im Zweifelsfall sollten Sie vor Beginn des Trainings Rücksprache mit Ihrem Arzt/Ihrer Ärztin halten.
- **Leichte Kräftigungsübungen** (Low-impact weight-bearing exercises) tragen ebenfalls zur Knochenstärkung bei und sind eine sichere Alternative, wenn Sie keine intensiven Kräftigungsübungen machen dürfen. Dazu gehören beispielsweise:
  - Übungen am Ellipsentrainer, Crosstrainer
  - Low-impact Aerobic
  - Übungen am Stepper
  - Rasches Gehen auf dem Laufband oder im Freien
- **Muskelkräftigungs-Übungen oder Widerstands-Übungen** sind Übungen, bei denen Sie Ihren Körper, ein Gewicht oder einen anderen Widerstand gegen die Schwerkraft bewegen. Dazu gehören beispielsweise:
  - Gewichte heben
  - Verwendung von elastischen Übungsbändern
  - Einsatz von Kraftgeräten
  - Anheben Ihres eigenen Körpergewichts
  - Funktionelle Bewegungen wie z. B. auf den Zehenspitzen stehen und wippen
- Laut einer Reihe systematischer Übersichtsarbeiten, beugen Spazierengehen oder Schwimmen alleine nicht der Osteoporose vor, da diese Bewegungsarten die mechanischen Belastungen auf das Skelett nur geringfügig erhöhen.
- **Bei postmenopausalen oder älteren Frauen haben die oft beworbenen „Ganzkörper-Vibrationsübungen“ keine positiven Auswirkungen auf die Knochen gezeigt.**
- Auch Yoga und Pilates können die Kraft, Balance und Flexibilität verbessern. Allerdings sind bestimmte Positionen möglicherweise nicht ohne Risiko für Menschen mit Osteoporose oder mit erhöhtem Knochenbruch-Risiko. Beispielsweise kann bei Übungen, bei denen Sie sich nach vorne beugen, die Wahrscheinlichkeit steigen, einen Knochen in der Wirbelsäule zu brechen. Im Zweifelsfall kann ein Physiotherapeut Ihnen empfehlen, welche Übungen für Sie geeignet und ohne Risiko sind.