

EDITORIAL

Liebe Kolleginnen und Kollegen
Liebe Mitglieder der SVGO

Dieser Newsletter ist dem Thema der Anorexie und deren Bedeutung für die Knochengesundheit gewidmet. In seinem äusserst lesenswerten Übersichtsartikel legt Martin Birkhäuser dar, welche pathophysiologischen Faktoren für den eingeschränkten Mineralgehaltsaufbau in der Adoleszenz bei von Anorexie betroffenen Patienten verantwortlich sind. Im klinischen Alltag stellt sich bei amenorrhöischen Patientinnen immer wieder die Frage nach dem Stellenwert einer Östrogensatzbehandlung, insbesondere wenn wie häufig die Wiederaufnahme der Kalorienzufuhr bzw. eine Gewichtsnormalisierung eine therapeutische Herausforderung bleibt. In diesem Artikel wird der Einsatz von Östrogenen und anderen antiresorptiv wirkenden Substanzen kritisch diskutiert.

Gerne möchte ich Sie auf zwei Dienstleistungen der SVGO aufmerksam machen, die beide im Oktober 2012 zu Ihrer Verfügung stehen:

- **E-Learning Kurs:**
Curriculum in metabolischen Knochenkrankungen
Der von der SVGO organisierte Fortbildungskurs startet wieder im Herbst, in diesem Jahr erstmalig sowohl in französischer als auch in deutscher Sprache. Der Kurs richtet sich an Ärzte aller Fachdisziplinen, die Interesse haben, die eigenen Kenntnisse im Gebiet der metabolischen Knochenkrankheiten zu vertiefen. Anmeldeschluss ist der 1. Oktober 2012, weitere Details zum Kurs finden Sie auf unserer Homepage oder unter www.swissbone.org

- **SWISS-QC** ist ein halbautomatisches Informatikprogramm zur Qualitätskontrolle für DXA-Geräte, das von QUALIM im Auftrag der SVGO entwickelt worden ist. Die SVGO stellt ihren Mitgliedern Swiss-QC kostenlos zur Optimierung der täglichen Qualitätskontrollen zur Verfügung. Ende Oktober 2012 wird die neueste Version (SWISS-QC 3.0) aktiviert, welche noch benutzerfreundlicher ist und mit einem verbesserten Hilfsprogramm zur Verfügung steht. Die neue Version ist in den Sprachen Deutsch, Französisch und Englisch wählbar.

Die SVGO ist eine multidisziplinäre Gesellschaft, was sich auch in der Zusammenstellung des Vorstandes widerspiegelt. Ganz herzlich begrüsse ich folgende neuen Vorstandsmitglieder: Frau Prof. Heike Bischoff-Ferrari (Zürich), Frau PD Dr. Petra Stute (Bern), PD Dr. Lorin M. Benneker (Bern) und Prof. Reto W. Kressig (Basel). Gleichzeitig sind zwei verdiente Vorstandsmitglieder zurückgetre-

Ist die Behandlung der Anorexie mit Oestrogenen sinnvoll?

Häufigkeit, Bedeutung der Amenorrhö

Die mittlere Prävalenz der Anorexia nervosa wird in den entwickelten Ländern mit 0,4–1,5 % für Frauen zwischen 14 und 35 Jahren und 0.1% für Männer angegeben. Bei Adolescenten ist die Anorexia nervosa die dritthäufigste chronische Erkrankung überhaupt. Meist entwickelt sich eine Essstörung zu Beginn der Pubertät. Am häufigsten ist sie bei Mädchen um das Alter von 14 Jahren. Selten findet sich eine Anorexie schon bei 8- bis 10-jährigen präpubertären Mädchen. Besonders anfällig für schwere Essstörungen sind junge Frauen mit einem Beruf oder einem Hobby, bei dem die Aesthetik und das Gewicht eine grosse Rolle spielen, wie Ballett, Modelling oder Spitzensport („Athletic Triad“, am häufigsten bei Läuferinnen und Leichtathletinnen).

Frauen erreichen ihre maximale Knochenmasse („Peak Bone Mass“) bis zum Alter von ca. 25 Jahren. Bis zu diesem Alter sollte keine Amenorrhö über mehr als 6 Monate, mit oder ohne Essstörungen, unbehandelt bleiben, da Frauen 40% bis 60% ihrer Knochenmasse während der Adoleszenz und dem frühen Erwachsenenalter erwerben. Da sich im gleichen Zeitraum die höchste Inzidenz von Anorexia nervosa findet, ist bei Adolescenten mit länger dauernden Essstörungen in der Folge die Peak Bone Mass reduziert mit lebenslänglichen Konsequenzen für die Knochengesundheit.

Kommt es bei einer Amenorrhö nach einer Gestagengabe über 10-14 Tage zu keiner Abbruchblutung auf, so handelt es sich um eine schwere Form der hypothalamischen Amenorrhö mit stark reduzierter GnRH-Pulsatilität, massiv eingeschränkter LH- und FSH-Sekretion, tiefen endogenen Oestradiolspiegeln und in der Folge hohem Osteoporoserisiko. Die Osteoporose mit erhöhtem Risiko für Fragilitätsfrakturen ist die wichtigste und schwerste langfristige Komplikation der Anorexie. Bei prämenopausalen Frauen ist die Osteoporose als niedrige Knochenmineraldichte in Kombination mit Risikofaktoren wie chronischer Malnutrition, Essstörungen, Hypogonadismus, Glucocorticoid-Exposition oder früheren Frakturen definiert. Bei Anorexia nervosa beträgt das kumulative Frakturrisiko bei einer Beobachtungszeit von 40 Jahren ab der Diagnose 57%. In der Studie von Sterling et al (1) bei 73 Frauen mit Anorexia nervosa (mittleres Alter 17,2 Jahre) war eine

Amenorrhö-Dauer von 20 Monate die Grenze, jenseits der die schwersten Fälle mit Osteopenie/ Osteoporose

gesehen wurden. Die Amenorrhö-Dauer beeinflusst somit die Knochengesundheit.

Das klinische Leitsymptom und gleichzeitig ein Indikator für den Schweregrad der Essstörung ist neben dem BMI die Amenorrhö. Tritt die Anorexie oder bei Spitzensportlerinnen die „Athletic Triad“ bereits vor der Menarche auf, so führt sie zu einer Verzögerung der Menarche (siehe Abbildung 1B), hat die Menarche bereits stattgefunden, so kommt es zu einer sekundären Amenorrhöe (Abbildung 1A). Abbildung 1A zeigt auch, dass bei Spitzensportlerinnen vor allem der Körperfettanteil und damit die Ernährungslage und erst danach die wöchentliche Trainingsleistung darüber entscheidet, ob eine Amenorrhö eintritt oder nicht.

Pathophysiologische Mechanismen bei der anorektischen Osteoporose

Der Knochen ist ein metabolisch hoch aktives Gewebe, vor allem in seiner Aufbauphase. Die meisten durch eine Anorexie induzierten endokrinen Veränderungen tragen bei der jungen Patientin zum fehlenden Aufbau der Peak Bone Mass, später zur sekundären Osteoporose bei. Vereinfacht finden sich bei Anorexie folgende für das Skelett relevanten Veränderungen:

- Die GnRH-Pulsatilität regrediert bei Anorektikerinnen in den präpubertären Ruhezustand, Oestradiol sinkt auf kindliche Wert ab.

- Leptin ist ein anorexigenes Polypeptid aus Fett- und andern peripheren Zellen, das wahrscheinlich dem Gehirn den Ernährungszustand signalisiert. Bei Fasten und damit auch bei der Anorexie fällt Leptin ab und steigt bei Wiederaufnahme der Nahrungszufuhr wieder an. Dabei übt es eine positive Rückkoppelung auf die GnRH-Pulsatilität aus. Leptin könnte auch zu einem Anstieg von Osteocalcin führen, einem Marker der Knochenformation.

- Ghrelin (aus Magenzellen) hat als orexigenes Peptid eine gegenteilige Wirkung zu Leptin und steigt bei Anorexie an.

- Peptid YY (PYY) stammt aus dem Darm und ist wie Leptin ein anorexigenes Peptid. Es wird bei Kalorienzufuhr und bei Adipositas vermehrt sezerniert und sinkt zwischen den Mahlzeiten ab. Bei Anorexie ist PYY paradox erhöht und hemmt die Nah-

Inhalt

- Editorial	Seite 1-2
- Anorexie	Seite 1-4
- Events	Seite 4

aktuell

SVGO
ASCO



ten, ganz herzlich möchte ich mich bei Prof. René Rizzoli und Prof. Marius Kraenzlin für ihr langjähriges Engagement für die SVGO bedanken.

Mit den besten Grüßen

PD Dr. med. Christian Meier
Präsident SVGO/ASCO

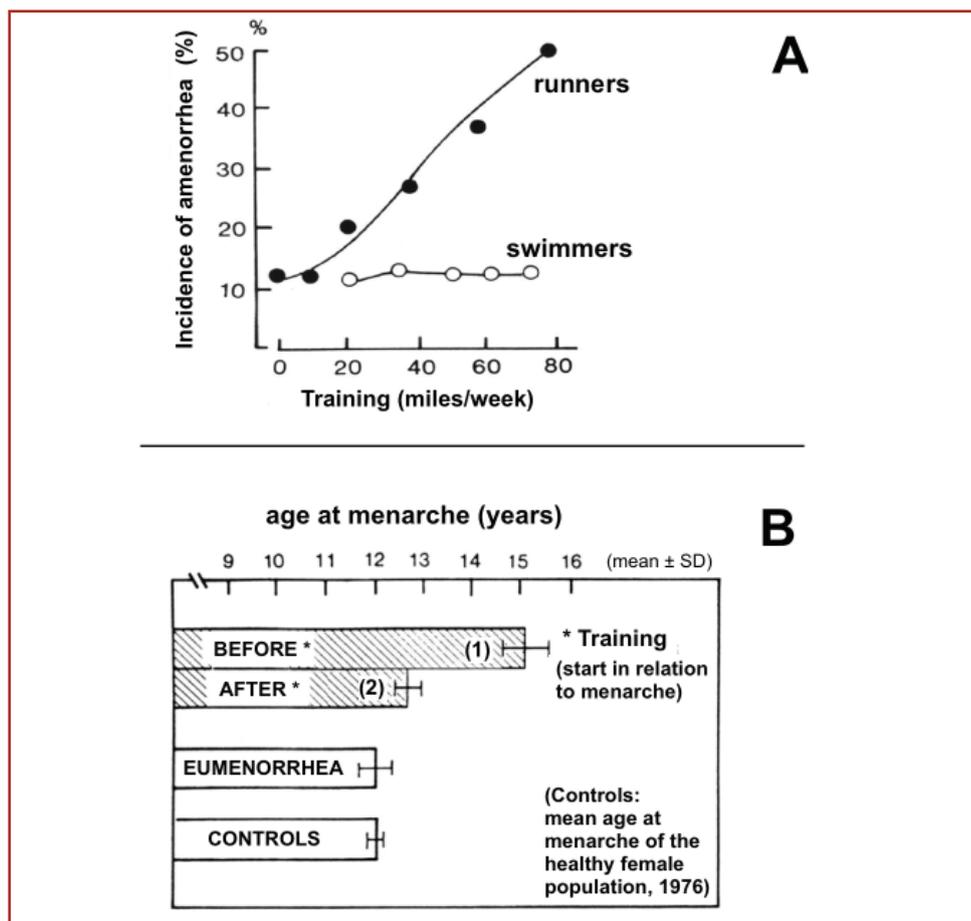


Abbildung 1:

A). Häufigkeit der Amenorrhö (%) bei Spitzensportlerinnen in Abhängigkeit vom Training und vom BMI: Vergleich zwischen Langstreckenläuferinnen und Schwimmerinnen. Die Inzidenz der Amenorrhoe wird neben der Trainingsintensität in Meilen/Woche auch durch den Anteil des Fettgewebes am Gesamtgewicht mitbestimmt: Schwimmerinnen haben einen Fettanteil von ca. 20%, Läuferinnen von ungefähr 15% (nach Sanborn CF, Martin BJ, Wagner WW: Is athletic amenorrhea specific to runners? Am J Obstet Gynec 1982; 143: 859-861)

B) Verschiebung des Menarchenalters bei Aufnahme eines intensiven Trainings vor dem zu erwartenden Eintreten der Menarche.

- Schraffiert: Spitzensport: Läuferinnen mit intensivem Training, (1) Trainingsbeginn vor dem zu erwartenden Menarcheneintritt; (2) Trainingsbeginn nach der Menarche
- Eumenorrhö: Menarcheneintritt bei Frauen mit 50% geringerer Laufleistung/Woche
- Kontrollen: durchschnittlicher Menarcheneintritt in der Bevölkerung im Jahre 1976

(nach Drinkwater BL, Nilson K, Chesnut Ch III et al. Bone mineral content of amenorrhoeic and eumenorrhoeic athletes. N Engl J Med 1984; 311: 277-281) nach Drinkwater b. et al. etes. N Engl J Med 1984; 311: 277-281)

rungsaufnahme zusätzlich.

PYY könnte zudem via Stimulation von POMC an der erhöhten Cortisol-Sekretion beteiligt sein. Das erhöhte Cortisol stimuliert die Gluconeogenese und hemmt den peripheren Glucoseverbrauch.

- Zusammen mit den erniedrigten IGF-1-Werten finden sich erhöhte Wachstumshormonspiegel (GH), was einer erworbenen Resistenz auf GH entspricht. Sobald die Nahrungszufuhr wieder einsetzt, bildet sich die GH-Resistenz zurück.

- Die niedrigen T3-Werte mit gleichzeitig erhöhten T4- und rT3-Spiegel entsprechen dem „Thyroid sick Syndrome“. Klinisch präsentieren Anorektikerinnen einige Symptome einer Hypothyreose, wie eine Bradykardie und eine Hypothermie.

- Die wegen des fehlenden Fettgewebes reduzierte periphere Metabolisierung von Androgenen zu Oestrogenen senken die Oestrogen-

Produktion zusätzlich; es werden vermehrt anti-oestrogene Katecholöestrogenen gebildet,

- Adiponectin ist bei Anorexie erhöht. Adiponectin ist wahrscheinlich bei der Induktion der Osteoklastenbildung und bei der Hemmung der Osteoprotegerin-Produktion durch die Osteoblasten beteiligt.

- Das Skelett ist mit dem Körpergewicht rückgekoppelt und an der Glucose-Homöostase beteiligt

Obschon die genauen Mechanismen der Skelettveränderungen bei Anorexie noch unklar sind, kann aus diesen Punkten folgendes abgeleitet werden: 1.) Bei hungernden Patientinnen entsprechen ein erniedrigter Grundumsatz, ein erhöhtes Cortisol und eine Stilllegung der Fertilität sinnvollen Anpassungsmechanismen bei fehlender Kalorienzufuhr. 2.) Die dadurch und zusammen mit den niedrigen IGF-1-Spiegeln erreichte Reduktion des Knochenstoffwechsels ist ein weiterer metabolischer „Sparmechanismus“.

mus". 3.) Die Ursache der erniedrigten Knochenmasse bei schweren Essstörungen ist multifunktionell, und nicht wie bei anderen

Der bisher einzige RCT mit transdermale E2 in allerdings suprphysiologisch hoher Dosis (100µg/Tag) zeigte in der E2-Gruppe einen

normalen Ernährung verweigern und ein hohes Frakturrisiko besitzen.

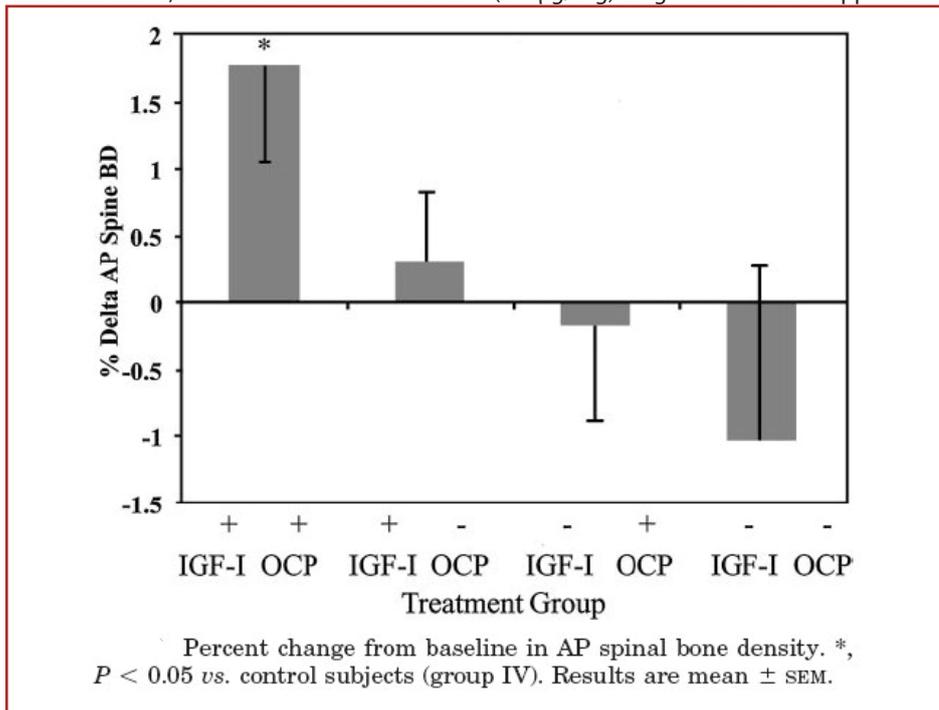


Abbildung 2:

Wirkung der Gabe von rekombinierten IGF-1 (IGF-1) mit und ohne einem oralen Kontrazeptivum mit 35µg EE (OCP) auf die Knochendichte an der Wirbelsäule bei anorektischen 23-27-jährigen Frauen (nach 7).

Formen der hypothalamischen Amenorrhö ohne Essstörung primär an die fehlende Oestradiolsekretion gebunden. 4.) Das bei Anorexie typische Oestrogen-Defizit kann somit die Skelettveränderungen bei Anorexie nicht allein erklären. Bei alleinigem Oestrogenmangel steigen sowohl Knochenformation als auch -resorption zusammen an, wogegen sich bei der Anorexie eine Entkopplung der beiden Mechanismen mit Hemmung der Knochenneubildung und Anstieg der Resorption findet. Beides normalisiert sich erst bei erneuter Nahrungsaufnahme und nach dem Wiedereinsetzen der Zyklustätigkeit.

Daten zur Therapie mit Oestrogenen

Aufgrund dieser pathophysiologischen Mechanismen ist nicht zu erwarten, dass eine alleinige Oestrogen-Substitution bei Anorexia nervosa zu einer Verbesserung der Knochenmineraldichte (BMD) führt. Bis heute wurden drei randomisierte, placebo-kontrollierte Trials und eine grössere prospektive Beobachtungsstudie zur peroralen Gabe von Oestrogenen publiziert (2-5). Keine davon zeigte bei Patientinnen mit Anorexia nervosa unter einer Oestrogen-Gabe eine signifikante Verbesserung der BMD im Vergleich zu Placebo. Bei Fortbestehen der Anorexie kann unter Oestrogengabe die BMD sogar weiter absinken (2), wie dies beim Einsatz von OC auch bei Spitzenathletinnen mit noch erhaltenen Regelblutungen beobachtet wird (6). Allerdings wurden bei diesen Studien orale kombinierte Kontrazeptiva (OC) mit Ethinyl-Estradiol (EE) und nicht substitutive Präparate mit 17-beta-Oestradiol (E2) verabreicht. Nachdosiertes orales EE in OC führt im Gegensatz zu transdermalem physiologischem E2 zu einer weiteren Suppression von IGF-1.

signifikant grösseren Anstieg des BMD als in der Kontrollgruppe (7). Leider hatten im gleichen Kollektiv die jüngeren klinisch noch präpubertären Probandinnen eine Behandlung mit peroralem EE erhalten, was in der Auswertung nicht sauber ausgewiesen wurde (7). Auch ist nicht ausgeschlossen, dass die Probandinnen dieser Studie bereits am Beginn ihrer Erholungsphase standen, was ein Ansprechen des Knochenstoffwechsels auf Oestradiol erklären könnte: nach meiner Erfahrung akzeptieren Anorekterinnen vor Beginn der psychischen Besserung keine Oestrogen-Präparate, auch nicht transdermal. Diese Studie (7) muss daher bestätigt werden, bevor ihre Aussage akzeptiert werden kann. Interessant ist allerdings ihre Hypothese, dass das Ausbleiben einer weiteren IGF-1-Suppression bei transdermalen Oestradiol-Gabe sich günstig auf den Knochen auswirken könnte. Eine ältere bisher ebenfalls unbestätigte Studie hatte gezeigt, dass bereits die alleinige Verabreichung von rekombiniertem IGF-1 zu einem geringen nicht-signifikanten Anstieg der BMD führt, dass aber die Kombination von IGF-1 mit einem OC als Oestrogen die BMD signifikant ansteigen lässt (Abb. 2). Neue RCT mit einer Kombination von transdermalem E2 und rekombiniertem IGF-1 wären nötig, um diese Hypothese zu bestätigen.

Die denkbaren hormonalen Alternativen zu einer Oestrogengabe, DHEA und Testosteron, ergaben bisher keine positiven Resultate. Die Studien zu Alendronat, das den bei Anorexie bereits tiefen Knochenturnover weiter supprimiert, sind widersprüchlich. Bisphosphonate sind bei jungen anorektischen Frauen auch wegen der langen Halbwertszeit nur mit grösster Vorsicht und nur bei Patientinnen zu empfehlen, die jede Wiederaufnahme einer

Schlussfolgerung

Die Gabe von Oestrogenen bei schweren Essstörungen ist nur als unterstützende Massnahme bei Wiederaufnahme der Nahrungszufuhr zu empfehlen. Allenfalls könnte eine Kombination von Oestradiol mit IGF-1 hilfreich sein (in der Klinik noch nicht eingeführt). Somit bleibt heute als einzige gesicherte und zuverlässige Therapie der anorektischen Osteoporose das aktive Hinarbeiten auf eine Wiederaufnahme der Kalorienzufuhr. Nach Beginn der erneuten Nahrungsaufnahme kann innert 3 Monaten ein Anstieg der BMD von 3 bis 4% gesehen werden, wobei allerdings auch bei anhaltendem Wiederanstieg des Gewichts und trotz Wiederaufnahme der Zyklustätigkeit als zuverlässigsten Indikatoren einer Besserung der Anorexie die Knochenmasse nicht immer auf normale Werte ansteigt, so dass gerade junge Frauen nach einer Anorexie ihre optimale Knochenmasse nie mehr erreichen und später ein erhöhtes Frakturrisiko besitzen.

Prof. Martin Birkhäuser, Basel

Literatur:

1. Sterling WM, Golden NH, Jacobson MS, Ornstein RM, Hertz SM. Metabolic assessment of menstruating and nonmenstruating normal weight adolescents. *Int J Eat Disord* 2009; 42:658-663.
2. Klibanski A, Biller BM, Schoenfeld DA, Herzog DB, Saxe VC. The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:898-904.
3. Strokosch GR, Friedman AJ, Wu SC, Kamin M. Effects of an oral contraceptive (norgestimate/ethinyl estradiol) on bone mineral density in adolescent females with anorexia nervosa: double-blind, placebo-controlled study. *J Adolesc Health* 2006; 39:819-827.
4. Golden NH, Lanzkowsky L, Schebendach J, Palestro CJ, Jacobson MS, Shenker IR. The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia
5. Munoz MT, Morande G, Garcia-Centenera JA, Hervas F, Pozo J, Argente J. The effects of estrogen administration on bone mineral density in adolescents with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2002;146:45-50.
6. Hartard M, Kleinmond C, Kirchbichler A et al. Age at first oral contraceptive use as a major determinant of vertebral bone mass in female endurance athlete. *Bone* 2004; 35: 836- 841
7. Misra M, Katzman D, Miller KK et al. Physiologic Estrogen Replacement Increases Bone Density in Adolescent Girls With Anorexia Nervosa. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 26, No. 10, October 2011, pp 2430-2438
8. Grinspoon S, Thomas L, Miller K, Herzog D, Klibanski A. Effects of recombinant human IGF-I and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2883-2891.

E-Learning Kurs: Curriculum in metabolischen Knochenkrankungen

Die SVGO organisiert einen E-Learning Kurs (37 wöchentliche Lektionen ab 1. Oktober 2012) über metabolische Knochenkrankungen (Physiologie des Knochens, Diagnostik metabolischer Knochenkrankungen, Osteoporose, andere metabolische Knochenkrankheiten).

Dieser Kurs richtet sich an Ärzte aller Fachdisziplinen, die Interesse haben, die eigenen Kenntnisse im Gebiet der metabolischen Knochenkrankheiten zu vertiefen. Dieser Kurs kann in französischer und deutscher Sprache absolviert werden.

Die Teilnahmegebühr von CHF 800.- deckt die Kosten für alle Lektionen und die Schlussprüfung.

Informationen und Einschreibung : www.swissbone.org

Wir freuen uns auf Ihr Interesse!

PD Dr. med. Christian Meier
Präsident

Prof. René Rizzoli
Wissenschaftliche Leitung

SWISS-QC 3.0

Dear SWISS-QC user, Autumn is coming with great news for SWISS-QC We are glad to announce a new upcoming release 3.0 of SWISS-QC that will be available as soon as the end of October 2012. This new version is going to take your DXA quality controls to a new step in terms of fluidity, speed and ergonomics. Among many exciting improvements, you're going to enjoy:

- A full French version in addition to English and German
- A totally new database engine for instant loading of Shewhart and CUSUM plots
- Enriched user help
- New design and optimized user interface
- Easier management of QC alerts

As a SWISS-QC user, we kindly thank you for your constant commitment in improving the quality control of Swiss DXA devices and we give you appointment on October 30th, 2012 to discover SWISS-QC 3.0.

Your QUALIM team

WWW.SWISSQC.CH

QUALIM – 12, Chemin Beau-Soleil, 1206 Geneva. Phone: +41 (0)22 839 55 18. Fax: +41 (0)22 839 59 83

EVENTS

ASBMR 2012

12.-15. Oktober 2012, Minneapolis (www.asbmr.org)

POST-ASBMR 2012

29. November 2012, Bern (www.svggo.ch)

Osteologie 2013

6.-9. März 2013, Weimar (www.osteologie13.de)

IOF-ECCEO 2013

17.-20. April 2013, Rom (www.iof-ecceo13.org)

SVGO- Jahrestagung 2013

6. Juni 2013, Bern (www.svggo.ch)

ECTS 2013

22.-25. Juni 2013, Rotterdam (www.ectsoc.org)

IMPRESSUM

Herausgeber: SVGO - ASCO

Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose
Association Suisse contre l'Ostéoporose
www.svggo.ch

Redaktion

Prof. Robert Theiler, Zürich
Robert.Theiler@triemli.stzh.ch

Übersetzung

Dag Ivar Olsen (info@olsen-traductions.ch)
Nicole Stoll (nicole.stoll@sunrise.ch)

Druck

WBZ (Wohn- und Bürozentrum für Körperbehinderte)
4153 Reinach/BL
© Nachdruck nur mit Nennung der Quelle

Vorstand SVGO

Prof. Dr. M. Birkhäuser, Basel
PD Dr. Patrick Ammann, Genf
PD Dr. L.M. Benneker, Bern
Frau Prof. Heike Bischoff-Ferrari, Zürich
Prof. Dr. Serge Ferrari, Genève
Prof. R.W. Kressig, Basel
PD Dr. Marc-Antoine Krieg, Fribourg
PD Dr. Olivier Lamy, Lausanne
Prof. Dr. Kurt Lippuner, Bern
PD Dr. Christian Meier, Basel (Präsident)
Prof. Dr. Robert Theiler, Zürich
Frau PD Dr. Petra Stute, Bern
PD Dr. Daniel Uebelhart, Freiburg