



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

Querschnittlähmungsassoziierte 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 Frakturinzidenz 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 querschnittsassozierten 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 Primäroucome-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 Knochenerkrankungen. 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“ beigefügt, 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 rollstuhlpflichtige 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 Querschnittslähmung einsetzbar.

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

6. Literatur

1. DVO. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen. DVO, 2014.
2. Biering-Sorensen F, Bohr H, Schaadt O. Bone mineral content of the lumbar spine and lower extremities years after spinal cord lesion. *Paraplegia*. 1988;26(5):293-301.
3. Eser P, Frotzler A, Zehnder Y, Denoth J. Fracture threshold in the femur and tibia of people with spinal cord injury as determined by peripheral quantitative computed tomography. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2005;86(3):498-504.
4. Edwards WB, Schnitzer TJ. Bone Imaging and Fracture Risk after Spinal Cord Injury. *Current osteoporosis reports*. 2015;13(5):310-7. Epub 2015/08/19.
5. Troy KL, Morse LR. Measurement of Bone: Diagnosis of SCI-Induced Osteoporosis and Fracture Risk Prediction. *Topics in spinal cord injury rehabilitation*. 2015;21(4):267-74.
6. Chhabra HS, Harvey LA, Muldoon S, Chaudhary S, Arora M, Brown DJ, et al. www.elearnSCI.org: a global educational initiative of ISCoS. *Spinal cord*. 2013;51(3):176-82. Epub 2013/03/02.
7. Craven BC, Lynch CL, Eng JJ. Bone Health Following Spinal Cord Injury. *SCIRE, Spinal cord injury rehabilitation evidence2013*; Available from: https://www.scireproject.com/sites/default/files/bone_health.pdf.
8. Zerwekh JE, Ruml LA, Gottschalk F, Pak CY. The effects of twelve weeks of bed rest on bone histology, biochemical markers of bone turnover, and calcium homeostasis in eleven normal subjects. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1998;13(10):1594-601. Epub 1998/10/23.
9. Olive JL, Dudley GA, McCully KK. Vascular remodeling after spinal cord injury. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(6):901-7.
10. Thijssen DH, Ellenkamp R, Smits P, Hopman MT. Rapid vascular adaptations to training and detraining in persons with spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2006;87(4):474-81.
11. Chantraine A. Actual concept of osteoporosis in paraplegia. *Paraplegia*. 1978;16(1):51-8.
12. Van Ouwenaller C, Uebelhart D, Chantraine A. Bone metabolism in hemiplegic patients. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine*. 1989;21(3):165-70. Epub 1989/01/01.
13. Bauman WA, Spungen AM. Metabolic changes in persons after spinal cord injury. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2000;11(1):109-40.
14. Elefteriou F. Neuronal signaling and the regulation of bone remodeling. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62(19-20):2339-49.
15. Maimoun L, Couret I, Micallef JP, Peruchon E, Mariano-Goulart D, Rossi M, et al. Use of bone biochemical markers with dual-energy x-ray absorptiometry for early determination of bone loss in persons with spinal cord injury. *Metabolism*. 2002;51(8):958-63. Epub 2002/07/30.
16. Bauman WA, Spungen AM, Flanagan S, Zhong YG, Alexander LR, Tsitouras PD. Blunted growth hormone response to intravenous arginine in subjects with a spinal cord injury. *Hormone and Metabolic Research*. 1994;26(3):152-6. Epub 1994/03/01.
17. Vaziri ND, Pandian MR, Segal JL, Winer RL, Eltorai I, Brunnemann S. Vitamin D, parathormone, and calcitonin profiles in persons with long-standing spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1994;75(7):766-9.
18. Maimoun L, Fattal C, Sultan C. Bone remodeling and calcium homeostasis in patients with spinal cord injury: a review. *Metabolism*. 2011;60(12):1655-63. Epub 2011/06/03.
19. Gifre L, Vidal J, Carrasco JL, Muxi A, Portell E, Monegal A, et al. Risk factors for the development of osteoporosis after spinal cord injury. A 12-month follow-up study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2015;26(9):2273-80. Epub 2015/05/06.
20. Roberts D, Lee W, Cuneo RC, Wittmann J, Ward G, Flatman R, et al. Longitudinal study of bone turnover after acute spinal cord injury. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(2):415-22.

21. Dauty M, Perrouin Verbe B, Maugars Y, Dubois C, Mathe JF. Supralesional and sublesional bone mineral density in spinal cord-injured patients. *Bone*. 2000;27(2):305-9.
22. Pietschmann P, Pils P, Woloszczuk W, Maerk R, Lessan D, Stipicic J. Increased serum osteocalcin levels in patients with paraplegia. *Paraplegia*. 1992;30(3):204-9. Epub 1992/03/01.
23. Maimoun L, Couret I, Mariano-Goulart D, Dupuy AM, Micallef JP, Peruchon E, et al. Changes in osteoprotegerin/RANKL system, bone mineral density, and bone biochemical markers in patients with recent spinal cord injury. *Calcified tissue international*. 2005;76(6):404-11. Epub 2005/04/07.
24. Wilmet E, Ismail AA, Heilporn A, Welraeds D, Bergmann P. Longitudinal study of the bone mineral content and of soft tissue composition after spinal cord section. *Paraplegia*. 1995;33(11):674-7.
25. Varzi D, Coupaud SA, Purcell M, Allan DB, Gregory JS, Barr RJ. Bone morphology of the femur and tibia captured by statistical shape modelling predicts rapid bone loss in acute spinal cord injury patients. *Bone*. 2015;81:495-501. Epub 2015/09/06.
26. Garland DE, Stewart CA, Adkins RH, Hu SS, Rosen C, Liotta FJ, et al. Osteoporosis after spinal cord injury. *J Orthop Res*. 1992;10(3):371-8.
27. Biering-Sorensen F, Bohr HH, Schaadt OP. Longitudinal study of bone mineral content in the lumbar spine, the forearm and the lower extremities after spinal cord injury. *Eur J Clin Invest*. 1990;20(3):330-5.
28. Frotzler A, Berger M, Knecht H, Eser P. Bone steady-state is established at reduced bone strength after spinal cord injury: A longitudinal study using peripheral quantitative computed tomography (pQCT). *Bone*. 2008.
29. Eser P, Frotzler A, Zehnder Y, Wick L, Knecht H, Denoth J, et al. Relationship between the duration of paralysis and bone structure: a pQCT study of spinal cord injured individuals. *Bone*. 2004;34(5):869-80.
30. Garland DE, Adkins RH. Bone loss at the knee in spinal cord injury. *Topics in spinal cord injury rehabilitation*. 2001;6(3):37-46.
31. Szollar SM, Martin EM, Parthemore JG, Sartoris DJ, Deftos LJ. Densitometric patterns of spinal cord injury associated bone loss. *Spinal cord*. 1997;35(6):374-82.
32. Kiratli BJ, Smith AE, Nauenberg T, Kallfelz CF, Perkash I. Bone mineral and geometric changes through the femur with immobilization due to spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev*. 2000;37(2):225-33.
33. Bauman WA, Spungen AM, Wang J, Pierson RN, Jr., Schwartz E. Continuous loss of bone during chronic immobilization: a monozygotic twin study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1999;10(2):123-7.
34. Gibbs JC, Craven BC, Moore C, Thabane L, Adachi JD, Giangregorio LM. Muscle Density and Bone Quality of the Distal Lower Extremity Among Individuals with Chronic Spinal Cord Injury. *Topics in spinal cord injury rehabilitation*. 2015;21(4):282-93. Epub 2015/12/23.
35. Zehnder Y, Luthi M, Michel D, Knecht H, Perrelet R, Neto I, et al. Long-term changes in bone metabolism, bone mineral density, quantitative ultrasound parameters, and fracture incidence after spinal cord injury: a cross-sectional observational study in 100 paraplegic men. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2004;15(3):180-9.
36. Slade JM, Bickel CS, Modlesky CM, Majumdar S, Dudley GA. Trabecular bone is more deteriorated in spinal cord injured versus estrogen-free postmenopausal women. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2005;16(3):263-72.
37. Sabo D, Blaich S, Wenz W, Hohmann M, Loew M, Gerner HJ. Osteoporosis in patients with paralysis after spinal cord injury. A cross sectional study in 46 male patients with dual-energy X-ray absorptiometry. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2001;121(1-2):75-8.
38. Saltzstein RJ, Hardin S, Hastings J. Osteoporosis in spinal cord injury: using an index of mobility and its relationship to bone density. *J Am Paraplegia Soc*. 1992;15(4):232-4.

39. Demirel G, Yilmaz H, Paker N, Onel S. Osteoporosis after spinal cord injury. *Spinal cord*. 1998;36(12):822-5.
40. Eser P, Frotzler A, Zehnder Y, Schiessl H, Denoth J. Assessment of anthropometric, systemic, and lifestyle factors influencing bone status in the legs of spinal cord injured individuals. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2005;16(1):26-34.
41. Coupaud S, McLean AN, Allan DB. Role of peripheral quantitative computed tomography in identifying disuse osteoporosis in paraplegia. *Skeletal Radiology*. 2009;38(10):989-95. Epub 2009/03/12.
42. Wood DE, Dunkerley AL, Tromans AM. Results from bone mineral density scans in twenty-two complete lesion paraplegics. *Spinal cord*. 2001;39(3):145-8.
43. Rittweger J, Gerrits K, Altenburg T, Reeves N, Maganaris CN, de Haan A. Bone adaptation to altered loading after spinal cord injury: a study of bone and muscle strength. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2006;6(3):269-76.
44. Kalke YB, Frotzler A, Moosburger J. Osteoporose bei Querschnittlähmung - eine vermeidbare Komplikation? *Osteologie*. 2015;2(24):72-5.
45. Chang KV, Hung CY, Chen WS, Lai MS, Chien KL, Han DS. Effectiveness of bisphosphonate analogues and functional electrical stimulation on attenuating post-injury osteoporosis in spinal cord injury patients- a systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2013;8(11):e81124. Epub 2013/11/28.
46. Nance PW, Schryvers O, Leslie W, Ludwig S, Krahn J, Uebelhart D. Intravenous pamidronate attenuates bone density loss after acute spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1999;80(3):243-51.
47. Pearson EG, Nance PW, Leslie WD, Ludwig S. Cyclical etidronate: its effect on bone density in patients with acute spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1997;78(3):269-72. Epub 1997/03/01.
48. Shapiro J, Smith B, Beck T, Ballard P, Daphary M, BrintzenhofeSzoc K, et al. Treatment with zoledronic acid ameliorates negative geometric changes in the proximal femur following acute spinal cord injury. *Calcified tissue international*. 2007;80(5):316-22. Epub 2007/04/10.
49. Gilchrist NL, Frampton CM, Acland RH, Nicholls MG, March RL, Maguire P, et al. Alendronate prevents bone loss in patients with acute spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(4):1385-90.
50. Bauman WA, Wecht JM, Kirshblum S, Spungen AM, Morrison N, Cirnigliaro C, et al. Effect of pamidronate administration on bone in patients with acute spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev*. 2005;42(3):305-13.
51. Bubbear JS, Gall A, Middleton FR, Ferguson-Pell M, Swaminathan R, Keen RW. Early treatment with zoledronic acid prevents bone loss at the hip following acute spinal cord injury. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2011;22(1):271-9. Epub 2010/04/02.
52. Zehnder Y, Risi S, Michel D, Knecht H, Perrelet R, Kraenzlin M, et al. Prevention of bone loss in paraplegics over 2 years with alendronate. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2004;19(7):1067-74.
53. Moran de Brito CM, Battistella LR, Saito ET, Sakamoto H. Effect of alendronate on bone mineral density in spinal cord injury patients: a pilot study. *Spinal cord*. 2005;43(6):341-8.
54. Brown JP, Morin S, Leslie W, Papaioannou A, Cheung AM, Davison KS, et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: expected benefits, potential harms, and drug holidays. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2014;60(4):324-33. Epub 2014/04/16.
55. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Paul-Ehrlich-Institut. Osteonekrosen des Kiefers und Osteonekrosen des äußeren Gehörgangs unter der Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab – neue risikominimierende Maßnahmen. 2015;

Available from: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/bulletin-zur-arzneimittelsicherheit/2015/4-2015.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

56. Frey-Rindova P, de Bruin ED, Stussi E, Dambacher MA, Dietz V. Bone mineral density in upper and lower extremities during 12 months after spinal cord injury measured by peripheral quantitative computed tomography. *Spinal cord*. 2000;38(1):26-32.
57. Giangregorio LM, Hicks AL, Webber CE, Phillips SM, Craven BC, Bugaresti JM, et al. Body weight supported treadmill training in acute spinal cord injury: impact on muscle and bone. *Spinal cord*. 2005;43(11):649-57.
58. Goktepe AS, Tugcu I, Yilmaz B, Alaca R, Gunduz S. Does standing protect bone density in patients with chronic spinal cord injury? *Journal of Spinal Cord Medicine*. 2008;31(2):197-201. Epub 2008/06/28.
59. Goktepe AS, Yilmaz B, Alaca R, Yazicioglu K, Mohur H, Gunduz S. Bone density loss after spinal cord injury: elite paraplegic basketball players vs. paraplegic sedentary persons. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2004;83(4):279-83. Epub 2004/03/17.
60. Petrofsky JS, Phillips CA. The use of functional electrical stimulation for rehabilitation of spinal cord injured patients. *Central nervous system trauma : journal of the American Paralysis Association*. 1984;1(1):57-74. Epub 1984/01/01.
61. Dudley-Javoroski S, Petrie MA, McHenry CL, Amelon RE, Saha PK, Shields RK. Bone architecture adaptations after spinal cord injury: impact of long-term vibration of a constrained lower limb. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2016;27(3):1149-60. Epub 2015/09/24.
62. Eser P, de Bruin ED, Telley I, Lechner HE, Knecht H, Stussi E. Effect of electrical stimulation-induced cycling on bone mineral density in spinal cord-injured patients. *Eur J Clin Invest*. 2003;33(5):412-9.
63. Frotzler A, Coupaud S, Perret C, Kakebeeke TH, Hunt KJ, Donaldson N de N, et al. High-volume FES-cycling partially reverses bone loss in people with chronic spinal cord injury. *Bone*. 2008;43(1):169-76.
64. Shields RK, Dudley-Javoroski S, Law LA. Electrically induced muscle contractions influence bone density decline after spinal cord injury. *Spine*. 2006;31(5):548-53.
65. BeDell KK, Scremin AM, Perell KL, Kunkel CF. Effects of functional electrical stimulation-induced lower extremity cycling on bone density of spinal cord-injured patients. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 1996;75(1):29-34.
66. Mohr T, Andersen JL, Biering-Sorensen F, Galbo H, Bangsbo J, Wagner A, et al. Long-term adaptation to electrically induced cycle training in severe spinal cord injured individuals. *Spinal cord*. 1997;35(1):1-16.
67. Bloomfield SA, Mysiw WJ, Jackson RD. Bone mass and endocrine adaptations to training in spinal cord injured individuals. *Bone*. 1996;19(1):61-8.
68. Biering-Sorensen F, Hansen B, Lee BS. Non-pharmacological treatment and prevention of bone loss after spinal cord injury: a systematic review. *Spinal cord*. 2009;47(7):508-18. Epub 2009/01/28.
69. Lai CH, Chang WH, Chan WP, Peng CW, Shen LK, Chen JJ, et al. Effects of functional electrical stimulation cycling exercise on bone mineral density loss in the early stages of spinal cord injury. *J Rehabil Med*. 2010;42(2):150-4. Epub 2010/02/09.
70. Leeds EM, Klose KJ, Ganz W, Serafini A, Green BA. Bone mineral density after bicycle ergometry training. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1990;71(3):207-9.
71. Belanger M, Stein RB, Wheeler GD, Gordon T, Leduc B. Electrical stimulation: can it increase muscle strength and reverse osteopenia in spinal cord injured individuals? *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2000;81(8):1090-8.
72. Chen SC, Lai CH, Chan WP, Huang MH, Tsai HW, Chen JJ. Increases in bone mineral density after functional electrical stimulation cycling exercises in spinal cord injured patients. *Disability and rehabilitation*. 2005;27(22):1337-41.
73. Clark JM, Jelbart M, Rischbieth H, Strayer J, Chatterton B, Schultz C, et al. Physiological effects of lower extremity functional electrical stimulation in early spinal cord injury: lack of efficacy to prevent bone loss. *Spinal cord*. 2007;45(1):78-85. Epub 2006/04/26.

74. Groah SL, Lichy AM, Libin AV, Ljungberg I. Intensive electrical stimulation attenuates femoral bone loss in acute spinal cord injury. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*. 2010;2(12):1080-7. Epub 2010/12/15.
75. Griffin L, Decker MJ, Hwang JY, Wang B, Kitchen K, Ding Z, et al. Functional electrical stimulation cycling improves body composition, metabolic and neural factors in persons with spinal cord injury. *Journal of Electromyography and Kinesiology*. 2009;19(4):614-22. Epub 2008/04/29.

Federführende Fachgesellschaft:

Deutschsprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegie

Beteiligte Fachgesellschaften:

Dachverband Osteologie (Prof. Dr. Andreas Kurth)

Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation (Prof. Dr. Thomas Platz)

Deutsche Gesellschaft für Osteologie (Prof. Dr. Andreas Roth)

Österreichische Gesellschaft für Knochen- und Mineralstoffwechsel (Prof. Dr. Elisabeth Preisinger)

Leitlinienkoordinator:

Dr. med. Yorck-Bernhard Kalke, MBA
Sektionsleiter Querschnittgelähmtenzentrum Ulm
Orthopädische Universitätsklinik mit Querschnittgelähmtenzentrum Ulm
RKU – Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm
Oberer Eselsberg 45
D- 89081 Ulm
yorck-bernhard.kalke@rku.de

Leitliniengruppe:

Dr. rer. biol. hum. Angela Frotzler, MBA, Leiterin Forschung Wissen Innovation,
Paraplegikerzentrum Nottwil / Schweiz

Dr. med. Yorck-Bernhard Kalke, MBA, FA für Orthopädie und Unfallchirurgie, FA für
Allgemeinmedizin, Querschnittgelähmtenzentrum Orthopädische Universitätsklinik Ulm,
Deutschland

Dr. med. Jürgen Moosburger, FA für Neurologie, Leitender Oberarzt,
Querschnittgelähmtenzentrum Heinrich-Sommer-Klinik Bad Wildbad , Deutschland

Dr. med. Gabriela Wittgruber, FÄ für Plastische Chirurgie, FÄ für Allgemeinmedizin, Oberärztin,
Querschnittgelähmtenzentrum Reha-Zentrum Tobelbad, Österreich

Konsensbildung:

Die Konsensbildung erfolgte durch regelmäßige Arbeitstreffen der Leitliniengruppe, ergänzt durch telefonische Kontakte und email-Kontakte sowie eine Videokonferenz. Die S1-Leitlinie wurde mehreren Fachgesellschaften in Deutschland, Österreich und der Schweiz zur Kommentierung zugeschickt. Es antworteten der Dachverband Osteologie, die Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation, die Deutsche Gesellschaft für Osteologie und die Österreichische Gesellschaft für Knochen- und Mineralstoffwechsel. Deren eingegangenen Kommentare bzw. Änderungswünsche wurden gesammelt und im Konsens mit dem Expertenteam wurden Änderungen im Leitlinientext vorgenommen. Die Kommentierenden wurden über den Umgang mit den eingegangenen Kommentaren per email informiert. Ebenso wurde diese Leitlinie insgesamt dreimal im Leitlinienkomitee der DMGP vorgestellt und deren Kommentare im Konsens bearbeitet. Die fertige S1-Leitlinie wurde nach abschließender Genehmigung durch das Leitlinienkomitee der DMGP am 20.11.2017 den Mitgliedern der DMGP für vier Wochen vorgestellt. Vorab waren die Mitglieder der

DMGP durch einen Newsletter der 1. Vorsitzenden der DMGP darüber informiert worden, dass die Leitlinie auf der DMGP-Webseite für vier Wochen zur Diskussion steht. Nach Ablauf des Zeitraums waren keine Anmerkungen eingegangen. Darüber wurde das Leitlinienkomitee der DMGP am 19.12.2017 informiert, so dass die Einreichung bei der AWMF durch den Vorstand der DMGP genehmigt wurde.

Interessenkonflikte:

Eine Finanzierung dieser Leitlinie ist nicht erfolgt. Die Erklärung zu potentiellen Interessenkonflikten wurde nach den Kriterien des AWMF-Formblattes eingeholt und innerhalb der Autorengruppe diskutiert. Es erfolgte gemeinsam die Bewertung hinsichtlich möglicher Interessenkonflikte der einzelnen Autoren im Rahmen einer Selbstbewertung. Die Autorengruppe kam einstimmig zum Entschluss, dass bei dieser Leitlinie keiner der beteiligten Autoren einen Interessenskonflikt hat.

Nächste geplante Überprüfung:

Ab Datum der Veröffentlichung Januar 2018 soll die Leitlinie maximal fünf Jahre gültig sein, so dass die nächste Überprüfung Januar 2023 geplant ist.

Erstellungsdatum: 01/2018

Überarbeitung von:

Nächste Überprüfung geplant: 01/2023

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**