

Bisphosphonate als erfolgversprechende Therapieoption

Knochenmarködem: Pathogenese, Diagnostik und Therapie

R. BARTL, CH. BARTL

Das Knochenmark-Ödem (KMÖ) ist ein zunehmend häufiger Befund bei der Abklärung schmerzhafter Knochen- und Gelenkprozesse mittels Magnetresonanztomografie (MRT). Der Morbus Sudeck wird heute pathogenetisch dem KMÖ zugerechnet.

Sowohl dem KMÖ wie auch dem Morbus Sudeck (Synonyme: Algodystrophie, sympathische Reflexdystrophie [SRD], komplexes regionales Schmerzsyndrom [CRPS]) können mannigfache Ursachen zugrundeliegen. Bisphosphonate sind eine erfolgversprechende Therapieoption, die bis dato allerdings off-label eingesetzt werden muss.

Knochenmark-Ödem

Definition und Diagnostik

Konventionelle Röntgenaufnahmen und CT-Befunde fallen bei KMÖ in der Regel unauffällig aus. Die Erkrankung kann daher nur mit der MRT sicher diagnosti-

ziert werden. Das typische Signalverhalten des KMÖ ist zwar sehr sensitiv, jedoch unspezifisch und tritt bei vielen Krankheitsbildern auf. Es ist typischerweise T1-gewichtet signalarm und T2-gewichtet signalreich. In der T2-gewichteten Sequenz besteht eine Signalintensität, die jener von fetthaltigem Knochenmark entspricht und erst bei Verwendung einer Fettunterdrückung den typischen Kontrast zeigt. Diese hohe Signalintensität wird durch vermehrte extrazelluläre Flüssigkeit (Ödem) verursacht.

Bezüglich der Pathogenese werden neurale, humorale und zirkulatorische Mechanismen diskutiert. Bei der Entstehung des schmerzhaften Syndroms spie-

len die Osteoklasten, die lokal ein saures Milieu erzeugen, und die Sekretion entzündungsauslösender Zytokine eine entscheidende Rolle (**Abb. 1**). Die Freilegung und Irritation benachbarter Nervenfasern im Knochengewebe induzieren die charakteristischen Schmerzen. Vor Einführung der MRT wurde synonym der Begriff „transitorische Osteoporose“ gebraucht. Dieser Begriff verharmlost die Erkrankung allerdings, da er Geringfügigkeit und Flüchtigkeit andeutet, was aber oft nicht der Realität entspricht. Ein KMÖ kann sich vielmehr verselbstständigen und zu unerträglichen Dauerschmerzen mit massiver Bewegungseinschränkung bis hin zur Immo-

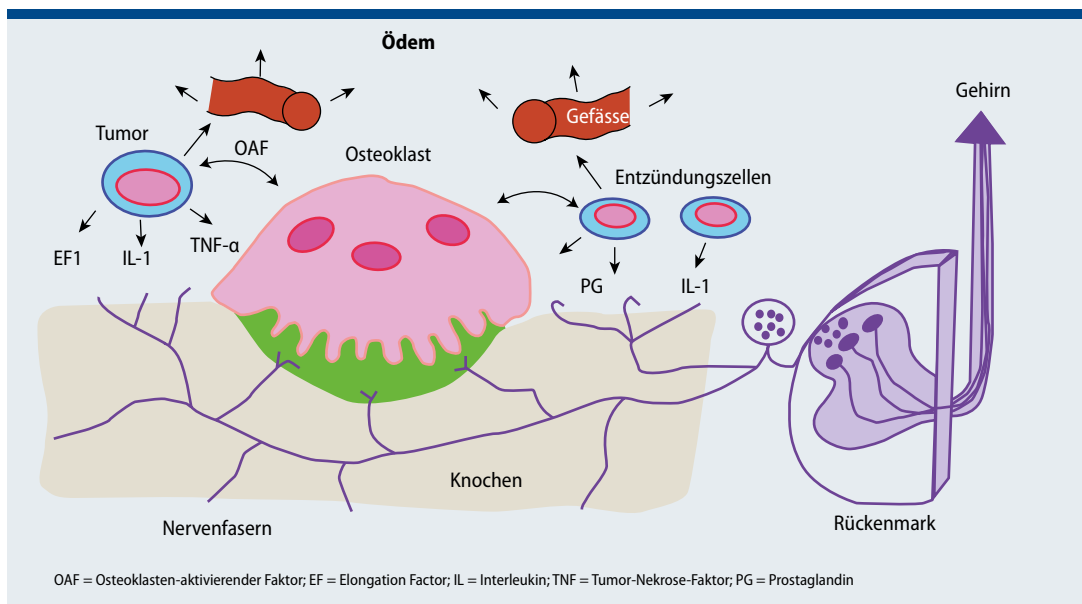


Abb. 1: Osteoklasten spielen eine zentrale Rolle des in der Pathogenese des Knochenmarködems und des Knochenmarködems-Syndroms.

bilität und Zerstörung des Knochens führen.

Symptomatik

Der Zusammenhang zwischen erhöhtem intraossärem Druck des KMÖ und Schmerzen ist bereits früher beschrieben worden. Hinzu kommt die Ausschüttung zahlreicher Zytokine wie Prostaglandine, Interleukin 1 und TNF α . Die Patienten klagten über heftige, therapieresistente Schmerzen und Bewegungseinschränkung in den betroffenen Gelenken. Das typische Schmerzbild eines KMÖ ist ein mechanischer Belastungsschmerz in Verbindung mit einem quälenden, dumpfen Dauerschmerz, der auch in Ruhe anhält.

Formen

Nach Hofmann et al. (2006) wird das KMÖ heute ätiologisch in drei klinische Gruppen unterteilt:

- ischämisches KMÖ (Osteonekrose, Osteochondrosis dissecans, Morbus Ahlbäck und CRPS)
- mechanisches KMÖ (Kontusionen, Mikro- und Stressfrakturen, „bone bruise“)
- reaktives KMÖ (Arthrose und Tumore)

Als weitere Gruppen sollten noch eine idiopathische Form ohne Nachweis eines Gelenkschadens sowie das KMÖ im Femurbereich nach einer Schwangerschaft aufgeführt werden. Diese beiden Formen

wurden vor Einführung der MRT als „transitorische Osteoporose“ bezeichnet.

Als iatrogen muss das postoperative Auftreten eines KMÖ mit und ohne subchondrale Osteonekrose interpretiert werden, das auffallend häufig unmittelbar nach arthroskopischer Behandlung von Meniskusschäden auftritt.

Therapieoptionen

Neben einer konsequenten mechanischen Entlastung bzw. einer Entlastungsbohrung wurden bisher konventionelle Analgetika und neuerdings auch das Prosta-zyklin-Analogen Iloprost eingesetzt. Dabei sind allerdings spezifische Nebenwirkungen und die stationäre Behandlung zu beachten. Reduktion von Übergewicht und Verbesserungen im Lebensstil (besonders Einstellen des Rauchens) sind wichtige begleitende Maßnahmen.

Als erfolgreiche und nebenwirkungsarme neue Option erwies sich in unserer firmenunabhängigen, nicht placebo-kontrollierten Off-label-Beobachtungsstudie die Therapie mit modernen, intravenös applizierten Bisphosphonaten (BP). Die Wahl der Einzel- und Gesamtdosis sowie die Intervalle basierten auf den langjährigen Erfahrungen mit Ibandronat bei onkologischen Patienten. Neben der konsequenten Entlastung des betroffenen Gelenks und der obligaten Gabe von 2.000 IE Vitamin D3 täglich erhielten die Patienten das BP Ibandronat (6 mg als mo-

natliche Infusion in 250 ml NaCl Lösung über 30 min, insgesamt drei Infusionen). Vor und nach dieser Behandlung wurde der klinische (Schmerzprofil, Beweglichkeit, Arzneimittelnebenwirkungen) und der MRT-Befund erhoben.

Zwischen 2006 und 2008 wurden 130 Patienten mit KMÖ nach dem oben beschriebenen Protokoll behandelt. Voraussetzung zur Therapie mit BP waren der Nachweis von KMÖ in der MRT sowie anhaltende oder progrediente Schmerzen über einen Zeitraum von mindestens zwei bis drei Monaten (um Fälle mit spontaner Ausheilung des Ödems auszuschließen).

Aufgeschlüsselt nach der Ätiologie lagen bei den Studienteilnehmern folgende KMÖ-Typen vor:

- ischämisches KMÖ (n = 45)
- mechanisches KMÖ (n = 36)
- reaktives KMÖ (n = 19)
- idiopathisches KMÖ (n = 22)
- schwangerschaftsassoziertes KMÖ (n = 8)

Nach den betroffenen Skelettarealen aufgeschlüsselt, in der Reihenfolge der Häufigkeit:

- Kniegelenk (insbesondere medialer Femurkondylus [Abb. 2], Tibiaplateau [Abb. 3] und Kniescheibe)
- Sprunggelenk und Mittelfuß (insbesondere Talusschulter [Abb. 4], Os naviculare und Fersenbein)
- Femurkopf (insbesondere nach Schwangerschaft und als Frühform



Abb. 2: Schmerzhaftes KMÖ des medialen Femurkondylus bei Meniskusschaden.



Abb. 3: Schmerzhaftes KMÖ des Tibiaplateaus (links) mit Schmerzfremie und nahezu vollständiger Rückbildung des Ödems (rechts) nach dreimaliger Gabe eines Bisphosphonats.





Abb. 4: Massives schmerzhaftes KMÖ in Talus, Tibia und Mittelfuß (links) eines 17-jährigen Patienten nach Prellung beim Fußballspielen. Persistierende Schmerzen und Bewegungseinschränkung über sieben Monate. Nach drei BP-Infusionen vollständiger Schwund des KMÖ (rechts), Schmerzfreiheit und vollständige Beweglichkeit im Sprunggelenk.

einer Femurkopfnekrose bei Kortisongabe)

- Mittel- und Vorderfuß (insbesondere nach Ausdauersport und bei Fehlbelastungen)
- Lenden- und Brustwirbelkörper (**Abb. 5**) in Verbindung mit chronischen Bandscheibenschäden oder frischen Wirbelkörperbrüchen)

Eine rasche Schmerzänderung bereits nach der ersten oder zweiten Infusion trat bei 88 Patienten auf, eine komplette Remission mit völligem Schwund des KMÖ in der MRT und Beschwerdefreiheit war bei 75% aller Patienten nach Abschluss des Protokolls zu verzeichnen. Bei 10% konnte zumindest eine Schmerzreduktion, aber kein völliger Schwund des Ödems in der MRT erreicht werden. Bei 5% sprach die BP-Therapie nicht an. Ursache dafür waren extraossäre Schäden, progrediente Osteonekrosen oder schwere arthrotische Veränderungen. Bei 18% trat ein Rezidiv auf – entweder am gleichen und/oder an einem anderen Gelenk, das aber auf eine erneute intravenöse Bisphosphonat wiederum ansprach.

Als typische Nebenwirkung unter der BP-Therapie war nach der ersten Infusion bei 8% der Patienten eine unterschiedlich starke Akute-Phase-Reaktion mit Glieder- und Muskelschmerzen, Temperaturerhöhung und Krankheitsgefühl zu beobachten, die aber in keinem Falle einer speziellen Therapie bedurfte. Über die Möglichkeit dieser Nebenwirkung wurde der Patient vor Therapiebeginn aufgeklärt. Hinweise für eine Nierenschädigung (Kreatinin- und GFR-Kontrollen im Serum) oder Auftreten einer Kiefernekrose

waren in keinem der behandelten Fälle zu verzeichnen.

Morbus Sudeck (CRPS)

Definition

Der Morbus Sudeck gibt heute noch viele Rätsel auf, wird heute aber pathogenetisch zum KMÖ-Syndrom gezählt. Im Vordergrund der zahlreichen möglichen Ursachen stehen Störungen der vegetativen Innervation des betroffenen Skelettabschnitts. Endokrine und psychosomatische Störungen werden angeschuldigt, als Auslöser kommen Verstauchungen, Frakturen, Operationen, Infektionen und Nervenschädigungen in Frage. Auch bei dieser Unterform des KMÖ-Syndroms spielen die Osteoklasten pathogenetisch eine Schlüsselrolle. Dies gilt sowohl für das Frühstadium mit dem KMÖ als auch für das Spätstadium mit der gefürchteten fleckigen Demineralisierung erkrankter Skelettareale.

Symptomatik

Die Klinik des CRPS wird von der Trias sympathischer, motorischer und sensibler Störungen bestimmt. Fünf Leitsymptome sind typisch:

- Schmerzen
- Schwellung
- Hautverfärbung
- Haarwuchs
- Gelenkversteifung

Für die Diagnose sind Thermografie, Skelettszintigrafie, Röntgenbild und in frühen Stadien bzw. in unklaren Fällen die MRT hilfreich. Eine deutliche Schmerzmilderung nach Sympathikusblockade sichert

die Diagnose. Die Erkrankung verläuft chronisch und kann in drei Stadien eingeteilt werden:

1. Stadium der Entzündung (0–3 Monate): lokalisierte Schmerzen, bläuliche Verfärbung und Überwärmung der Haut, teigiges Ödem und Funktionseinschränkung des Gelenks sind typisch. Das Röntgenbild ist normal, in der MRT ist aber bereits ein KMÖ nachweisbar.
2. Stadium der Dystrophie (3–6 Monate): Schwellung und Überwärmung der Haut bilden sich zurück, es entwickelt sich eine trophische Hautstörung. Am Gelenk nimmt die Bewegungseinschränkung zu. Das Röntgenbild zeigt jetzt eine fleckige oder diffuse Osteopenie.
3. Stadium der Atrophie (6–12+ Monate): Endstadium ist die generalisierte Atrophie der Haut, der Muskulatur und des Knochens. Die Versteifung des Gelenks nimmt zu, es findet sich eine massive fleckförmige Rarefizierung des Knochens (**Abb. 6**).

Therapie

Die Therapie des Morbus Sudeck ist häufig frustrierend und bedeutet für Betroffene oft einen langen Leidensweg. Im Stadium 1 werden Ruhigstellung sowie eine analgetische, antiphlogistische und durchblutungsfördernde Behandlung empfohlen. Eine frühzeitige invasive Sympathikolyse (Stellatumblockade) kann den Verlauf günstig beeinflussen. In den Stadien 2 und 3 kommen physikalische und krankengymnastische Maßnahmen zum Tragen.

Wir wissen heute, dass Bisphosphonate die Ausschüttung des Prostaglandin E und von Neuromodulatoren an den Nervenendigungen verhindern. Es hat sich daher angeboten, BP nicht nur bei tumorösen, sondern auch bei entzündlichen Erkrankungen des Knochens und des Knochenmarks einzusetzen. Auch bei CRPS spielen zahlreiche, von aktivierten Osteoklasten sezernierte Zytokine in der Schmerzentscheidung und im weiteren Verlauf eine wichtige Rolle. Seit 1988 wurden international vier Studien mit intravenösem Pamidronat durchgeführt. Alle belegten eine deutliche Schmerzmilderung und in vielen Fällen auch eine Heilung. Weitere Studien wurden erfolgreich mit Clodronat

und Alendronat durchgeführt. Wir setzen mit Erfolg folgende die intravenöse PB Ibandronat (6 mg als monatliche Infusion, insgesamt drei- bis viermal und Zoledronat (5 mg als einmalige Infusion) ein. Schmerzreduzierung und der Zunahme der Beweglichkeit im betroffenen Gelenk sind in der Regel bereits nach der ersten Infusion zu erkennen.

Es muss betont werden, dass BP für die Behandlung des KMÖ-Syndroms einschließlich des Morbus Sudeck nicht zugelassen sind, es sich also um eine Off-label-Therapie handelt. Der Patient muss darüber und über die möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt werden und sein Einverständnis schriftlich geben.

Frakturheilung stellt keine Kontraindikation dar. Bei Mädchen und prämenopausalen Frauen sind BP grundsätzlich nicht zugelassen, ihr Einsatz muss daher individuell diskutiert und abgewogen werden. Als absolute Kontraindikationen gelten Schwangerschaft und Stillzeit, da einige BP plazentagängig sind.

Fazit

Mit dem konsequenten diagnostischen Einsatz der MRT bei der Abklärung von Gelenk- und Knochenschmerzen wird das KMÖ zunehmend häufiger diagnostiziert und in Verbindung mit völlig unterschiedlichen Ätiologien beobachtet. Bisher beschränkte sich die Therapie auf Entlastung

des betroffenen Gelenks und eventuell auf eine Entlastungsbohrung. Die Behandlung mit Iloprost erwies sich als aufwendig (stationäre Aufnahme) und mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet.

Als erfolgreiche, einfache und nebenwirkungsarme Therapie erwies sich nach unseren Erfahrungen bei 130 Patienten mit KMÖ die intravenöse Behandlung mit einem modernen stickstoffhaltigen Bisphosphonat. Komplettremissionen mit Schmerzfreiheit, uneingeschränkter Beweglichkeit und Schwund des Knochenmarködems in der MRT waren in 75% der ätiologisch heterogenen Patientengruppe zu verzeichnen. Die BP-Therapie kann bei allen KMÖ-Formen unabhängig von der Ätiologie und unabhängig vom betroffenen Skelettareal ambulant durchgeführt werden.

Literatur beim Verfasser

Prof. Dr. Reiner Bartl
Osteoporosezentrum München am Dom
Kaufingerstr. 15, 5. OG
80331 München



Abb. 5: Massives schmerzhaftes KMÖ in nahezu sämtlichen Wirbelkörpern.



Abb. 6: Fleckige lokale Demineralisation der Handwurzelknochen bei CRPS Stadium III.