

## Seltene sekundäre Knochenstoffwechselstörung

# Schwangerschaftsassozierte Osteoporose

Dr. med. univ. (AT) Jessica Schwaller<sup>a</sup>, Dr. med. Caroline Kronisch<sup>b</sup>, Dr. med. Philipp Suter<sup>a,c</sup><sup>a</sup> Departement für Innere Medizin, HFR Fribourg – Kantonsspital, Fribourg; <sup>b</sup> Departement für Rheumatologie, HFR Fribourg – Kantonsspital, Fribourg;<sup>c</sup> Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital Bern, Bern

## Hintergrund

Die schwangerschafts- und laktationsassoziierte Osteoporose («pregnancy- and lactation-associated osteoporosis» [PLO]) ist eine seltene Erkrankung, die sich durch Frakturen besonders im Bereich der Wirbelsäule und der Hüften manifestiert. Sie tritt mehrheitlich während des letzten Trimenons der Schwangerschaft und der postpartalen Phase auf. Die Inzidenz dieser Form der sekundären Osteoporose wird unterschätzt. Becken- und Rückenschmerzen treten bei weit über der Hälfte der Schwangeren auf; die Selektion der Patientinnen, die sich für weitere Abklärungen qualifizieren, stellt eine Herausforderung dar. Eine frühe Diagnosestellung und die Einleitung einer adäquaten Therapie sind bei diesen jungen Patientinnen jedoch besonders wichtig.

Wir berichten über eine Patientin mit peri- und postpartalen Rückenschmerzen, bei der erst nach mehreren ambulanten Konsultationen multiple Kompressionsfrakturen der Wirbelsäule festgestellt wurden. Die durchgeführten Abklärungen liessen auf eine PLO schliessen.

## Fallbericht

### Anamnese

Eine 37-jährige, kaukasische Patientin stellte sich zwölf Wochen nach der Geburt ihres ersten Kindes mit thorakolumbalen Schmerzen auf der Notfallstation vor. Die Geburt war komplikationslos verlaufen. Es waren keine Vorerkrankungen bekannt, die Patientin war normalgewichtig und Nichtraucherin. Die Beschwerden bestanden seit dem letzten Trimenon ihrer Schwangerschaft und nahmen peri- und postnatal zu, ohne identifizierbaren Auslöser. Zum Zeitpunkt der Vorstellung war die Patientin bettlägerig und konnte sich nicht

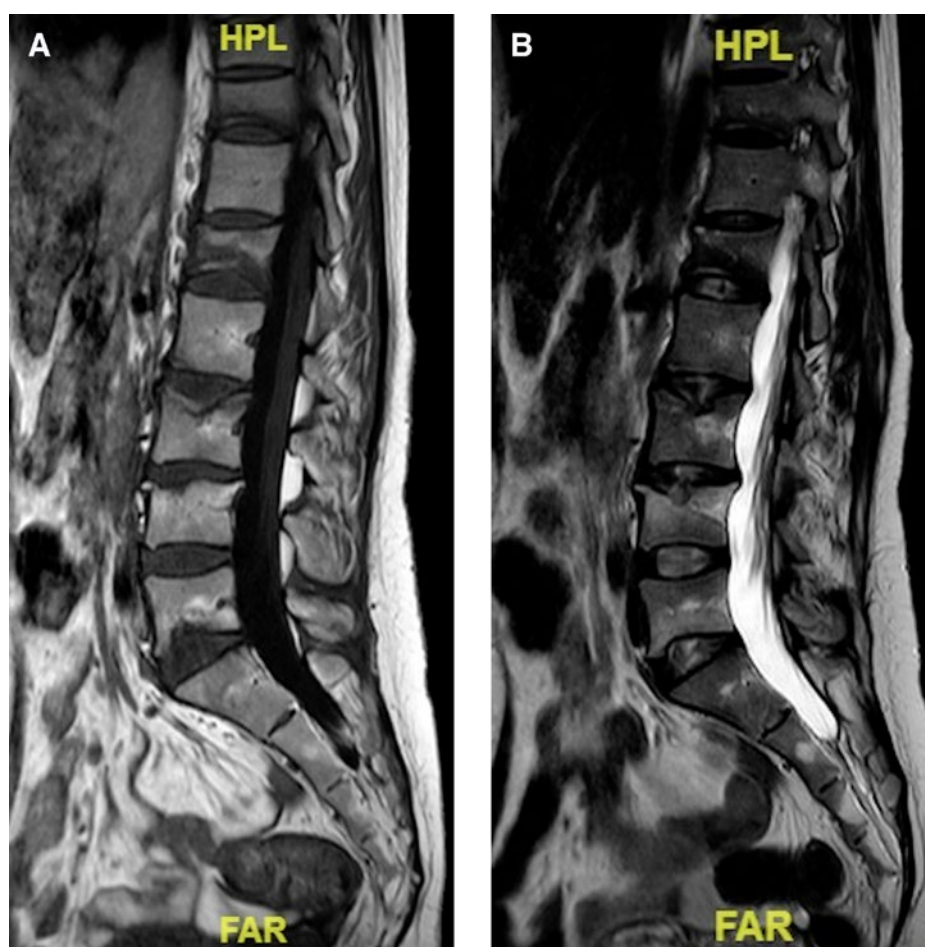
mehr angemessen um ihr Kind kümmern. Es bestanden keine systemischen oder neurologischen Symptome.

Die Schmerzen wurden durch den Hausarzt und Gynäkologen als muskulären Ursprungs interpretiert. Die Befundbesprechung

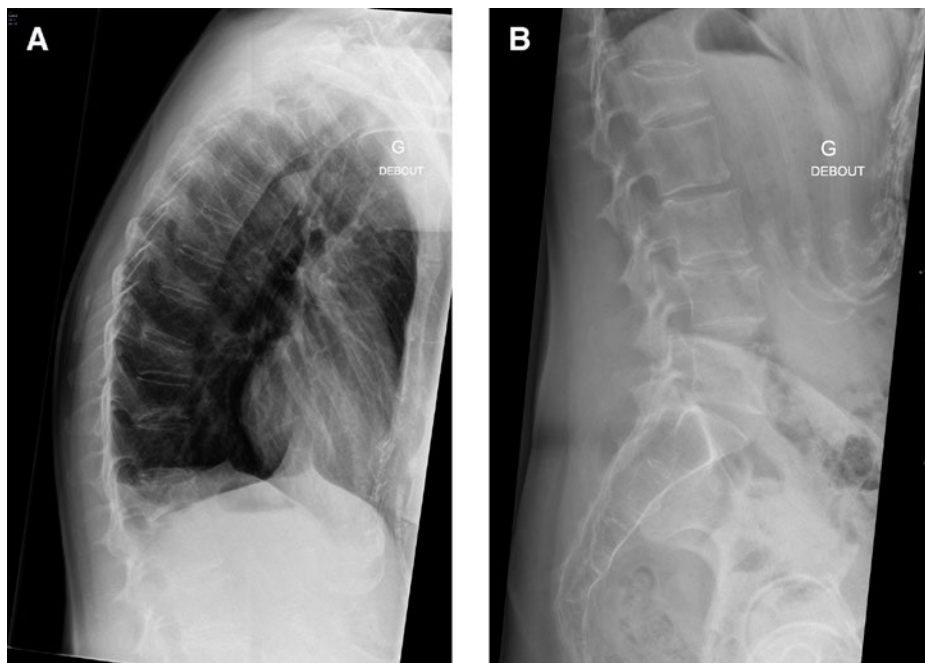
der ambulant veranlassten Magnetresonanztomographie (MRT) war noch ausstehend.

### Status

Im klinischen Status zeigte sich eine Patientin mit Deformation der Wirbelsäule im Sinne



**Abbildung 1:** Magnetresonanztomogramm der lumbalen Wirbelsäule, Sagittalschnitt, Sequenzen T1 (A) und T2 (B). Nachweis multipler Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper T10, T11, L1, L3, L4 und L5 unterschiedlichen Alters mit Knochenödem.



**Abbildung 2:** Laterale Röntgenaufnahme der thorakalen (A) und lumbalen (B) Wirbelsäule: Nachweis multipler Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper T10, T11, L1 und L4.

einer thorakalen Hyperkyphose von 50° und mit diffuser Perkussions- und Druckdolenz am thorakolumbalen Übergang. Die thorakolumbale Mobilität war in allen Ebenen eingeschränkt, es bestanden keine fokal-neurologischen Ausfallsymptome.

### Befunde und Diagnose

Die Standard-Laboruntersuchung bei Eintritt ergab keine Auffälligkeiten. Die MRT-Bilder zeigten multiple Kompressionsfrakturen der Wirbelsäule auf Höhe T10, T11, L1, L3, L4 und L5 unterschiedlichen Alters, Grad 1–3 nach Genant (Abb. 1A und 1B).

Die radiologische Diagnostik wurde durch konventionell-radiologische Röntgenbilder ergänzt (Abb. 2A und 2B).

Eine Osteodensitometrie bestätigte eine für das Alter der Patientin erniedrigte Knochendichte im Sinne einer Osteoporose mit einem Z-Wert von  $-2,3$  SD (Standarddeviation) am Collum ossis femoris links (T-Wert von  $-2,5$  SD) und von  $-2,7$  SD am ultradistalen Radius links (T-Wert von  $-2,9$  SD). Die Knochendichte der Wirbelsäule konnte wegen der multiplen Kompressionsfrakturen nicht bestimmt werden.

Die Familienanamnese brachte eine altersbedingte Osteoporose bei der Grossmutter mütterlicherseits hervor. Die Laborabklärung einer sekundären Osteoporose-Ursache fiel negativ aus (Tab. 1). Für eine Hypophosphatasie bestand kein Anhalt. Die alkalische Phosphatase sowie die Knochenstoffwechsellparameter waren frakturbedingt erhöht. Ein grenzwertig erhöhtes basales Kortisol wurde in der postpartalen Phase als noch physiologisch erachtet und es wurde

auf weitere Abklärungen verzichtet. Dies erlaubte die Diagnosestellung einer PLO.

### Therapie

Bei Aufnahme wurde die Patientin konservativ analgetisch und physiotherapeutisch behandelt. Eine Substitutionstherapie mit Cholecalciferol und Kalzium wurde eingeführt sowie eine gezielte Therapie mit Teriparatid  $20 \mu\text{g/d}$  subkutan initiiert. Die Patientin konnte innerhalb weniger Tage problemlos und ohne medikamentöse Unterstützung abstillen und nach zweiwöchiger Hospitalisation in schmerzkompenziertem Zustand nach Hause entlassen werden. Diverse Hilfsdienste für den Haushalt und die Kindesbetreuung wurden organisiert.

### Verlauf

Zwei Wochen nach Entlassung zeigte das Kontroll-Röntgenbild eine Progression der thorakalen Hyperkyphose, jedoch keine neuen Frakturen (Abb. 3).

Die Progression wurde auf eine global instabile Statik der Wirbelsäule zurückgeführt und die initiierte Therapie als erfolgreich beurteilt. Aufgrund der schweren posturalen Deformität wurde eine chirurgische Korrektur mit Kyphoplastie von T4 bis L2, Vertebroplastie von L3 bis L5 sowie Spondylodese vorgeschlagen, was von der Patientin abgelehnt wurde. Eine stationäre Rehabilitation wie auch eine spezifische Genanalyse wurden ebenfalls nicht gewünscht.

Aktuell wird die Patientin weiterhin medikamentös und physiotherapeutisch behandelt. Es kam im Verlauf zu keinen weiteren Frakturen. Die schwere posturale Deformität ist unver-

ändert, die Patientin trägt auf eigenen Wunsch ein Korsett und mobilisiert sich schmerzkompenziert mit einem Rollator. Eine operative Aufrichtung der Wirbelkörper und Korrektur der Fehlstellungen werden weiterhin abgelehnt.

### Diskussion

Die PLO ist eine seltene Erkrankung, die erstmals 1955 von Nordin beschrieben wurde [2]. Die Inzidenz beträgt etwa 0,4 pro 100 000 Schwangerschaften, wobei von einer grossen Dunkelziffer ausgegangen wird [3].

Die Pathogenese ist weitgehend unbekannt. Bei vielen betroffenen Patientinnen können retrospektiv prädisponierende Faktoren identifiziert werden, wie Kalzium- und Vitamin-D-Mangel während der Schwangerschaft und Stillzeit oder erbliche Faktoren wie Genmutationen, die mit



**Abbildung 3:** Laterale Röntgenaufnahme der Wirbelsäule im 3-Wochen-Verlauf: Ausgeprägte dorsale Kyphose im Rahmen der multiplen Kompressionsfrakturen der unteren Wirbelsäule. Keine signifikante Veränderung der magnetresonanztomographisch nachgewiesenen Frakturen der Wirbelkörper T10, T11, L1, L3, L4 und L5.

Tabelle 1: Laborabklärung sekundärer Osteoporose-Ursachen [1]

| Pathologie             | Parameter                  | Normwert (HFR)   | Ergebnis |
|------------------------|----------------------------|------------------|----------|
| Entzündung             | CRP                        | <5 mg/l          | <5       |
|                        | BSG                        | 0–20 mm/h        | 11       |
|                        | Leukozyten                 | 4–10 g/l         | 6,8      |
|                        | Hämoglobin                 | 120–160 g/l      | 147      |
|                        | Thrombozyten               | 150–350 g/l      | 321      |
| Multiples Myelom       | Kappa-/Lambda-Leichtketten | 0,26–1,65        | 1,37     |
|                        | Elektrophorese             | -                | Normal   |
|                        | Immunfixation              | Negativ          | Negativ  |
| Hyperparathyreoidismus | PTH                        | 15–65 ng/l       | 65       |
|                        | Kalzium, korrigiert        | 2,20–2,55 mmol/l | 2,27     |
|                        | Phosphat                   | 0,8–1,6 mmol/l   | 1,03     |
| Vitamin-Karenz         | 25-OH-Vitamin D3           | 75–150 nmol/l    | 78       |
| Hyperthyreose          | TSH                        | 0,27–4,20 mU/l   | 1,760    |
| Hypophosphatasie       | Alkalische Phosphatase     | 35–105 U/l       | 173 U/l  |
| Renale Osteopathie     | Kreatinin                  | 50–95 µmol/l     | 55       |
| Mastozytose            | Tryptase                   | <13,5 µg/l       | 1,77     |
| Zöliakie               | IgA, gesamt                | 0,7–4,0 g/l      | 2,16     |
|                        | Transglutaminase (IgA)     | ≤7 U/l           | <1       |
| Hyperkortisolismus     | Kortisol, basal            | 171–536 nmol/l   | 671      |
| Knochenstoffwechsel    | B-Crosslaps                | <0,57 µg/l       | 0,64     |
|                        | P1NP, total                | 15–59 µg/l       | 56       |

CRP: C-reaktives Protein; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; PTH: Parathormon; OH: Hydroxy; TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon; Ig: Immunglobulin; P1NP: Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid; HFR: Kantonsspital in Fribourg.

einem erniedrigten Knochenumsatz einhergehen [4–6]. Immobilität und Übergewicht während der Schwangerschaft, Bewegungsmangel im Kindesalter, langfristig niedriges Körpergewicht, Alkohol- oder Tabakmissbrauch, Darmerkrankungen und die längere Einnahme von Glukokortikoiden oder Heparin zählen ebenfalls zu den bekannten Risikofaktoren für die Entstehung einer PLO [3–5, 7, 8].

Bekanntlich ist der Knochenumsatz während Schwangerschaft und Stillzeit erhöht. Für die Skelettmineralisierung des Fötus muss die mütterliche intestinale Kalziumabsorption fast verdoppelt werden, was im Normalfall mit einem Knochen-dichteverlust von 2–4% einhergeht; ist die Kalziumabsorption jedoch unzureichend, kann dies zu einer erheblichen mütterlichen Knochenresorption führen. Auch wird der Knochenmetabolismus durch das Parathormon-verwandte Protein (PTHrP) sowie durch die erhöhten Prolaktin Spiegel beeinflusst: Durch das erhöhte Prolaktin besteht eine negative Rückkopplung zu den Gonadotropinen und in Folge ein erniedrigter

Estradiolspiegel. Die hohen Prolaktin- und niedrigen Estradiolspiegel stimulieren die PTHrP-Sekretion im Brust- und Plazentagewebe, was zu erhöhter Knochenresorption und erniedrigter Knochendichte führt [3, 7, 9–13].

Die PLO manifestiert sich meistens im letzten Trimenon oder während der ersten beiden postpartalen Monate mit Schmerzen durch Osteoporose-typische Frakturen. Am häufigsten werden Kompressionsfrakturen der Wirbelsäule beobachtet [4]. Die Diagnose wird durch Nachweis typischer Frakturen sowie erniedrigter Knochendichte in der Osteodensitometrie und nach Ausschluss anderer Formen der sekundären Osteoporose gestellt. Während der Schwangerschaft ist die MRT-Untersuchung die Bildgebung der Wahl, nach der Geburt können die konventionellen Röntgenbilder gegebenenfalls durch eine MRT oder eine Computertomographie ergänzt werden. Häufig erfolgt die Diagnosestellung mit Verzögerung, da die Beschwerden als muskuloskelettale Über- oder Fehlbelastung während der Schwangerschaft und der frühen

Kindesbetreuung interpretiert werden. Dies resultiert somit auch in einer verzögerten Therapieeinleitung. Ausgeprägte Schmerzen, physische Einschränkung und die Unfähigkeit, sich um das eigene Kind zu kümmern, führen zu einer starken psychischen Belastung bis hin zu einer postpartalen Depression [3, 5, 7–9, 14].

Aufgrund der Seltenheit der PLO existieren keine randomisierten, kontrollierten Studien zur medikamentösen Therapie. Da wegen der transienten Natur dieser Osteoporoseform eine spontane Erholung der Knochenmasse zu erwarten ist, sollte eine pharmakologische und chirurgische Behandlung genau überlegt sein. Behandlungsmöglichkeiten für PLO umfassen eine Substitutionsbehandlung mit Kalzium und Cholecalciferol, spezifische medikamentöse Therapien sowie physio- und psychotherapeutische Massnahmen. Nach derzeitiger Studienlage empfiehlt sich ein Abstillen nach Diagnosestellung. Beschriebene gezielte Behandlungen umfassen die Gabe von Bisphosphonaten, Denosumab und Teriparatid. Die Wahl der Thera-

## Das Wichtigste für die Praxis

- Die schwangerschafts- und laktationsassoziierte Osteoporose (PLO) ist eine seltene, aber schwere Erkrankung, die sich durch Wirbelkörperfrakturen während des dritten Trimenons und in den ersten postpartalen Monaten manifestieren kann.
- Die Diagnose wird häufig verzögert gestellt. Dies resultiert in zunehmenden Schmerzen, psychischer Belastung, körperlicher Beeinträchtigung und der Unfähigkeit, sich um das eigene Kind zu sorgen.
- Die Pathogenese ergibt sich aus dem erhöhten Kalziumbedarf, den hormonellen Umstellungen sowie möglichen genetischen Komponenten. Retrospektiv ist dies bei vielen betroffenen Patientinnen an prädisponierende Faktoren für eine Osteoporose gekoppelt. Die genaue Pathophysiologie bleibt aber weitgehend unbekannt.
- Ein erhöhtes Bewusstsein ist erforderlich, um betroffene Patientinnen frühzeitig zu identifizieren und sofort eine wirksame Therapie einzuleiten. Die Langzeitprognose ist günstig.
- Nebst Abstillen, Analgesie, physio- und psychotherapeutischen Massnahmen sowie einer Substitutionsbehandlung mit Kalzium und Cholecalciferol muss die medikamentöse Therapie aufgrund der transienten Natur der PLO gut abgewogen werden. In erster Linie werden Teriparatid und Bisphosphonate (möglichst nach abgeschlossener Familienplanung) empfohlen.

pie ist nach Abwägen von Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil der einzelnen Medikamente individuell zu treffen. Bisphosphonate und Denosumab können die Plazentaschranke passieren und haben jeweils eine lange Halbwertszeit. Bei weiterem Kinderwunsch sollten sie deswegen zurückhaltend verschrieben werden [3, 5, 7, 9]. Teriparatid hat einen positiven Effekt auf die Knochendichte, führt zur Abnahme der Schmerzen und zeigt bezüglich zukünftiger Schwangerschaften, bedingt durch die kurze Halbwertszeit und die fehlende Akkumulation im Knochengewebe, ein günstiges Risikoprofil [5, 7, 9, 15, 16].

Die PLO hat einen erheblichen Einfluss auf die körperliche und psychische Verfassung, die Lebensqualität und die Arbeitsfähigkeit [14]. Die Langzeitprognose ist jedoch günstig. Die meisten Patientinnen erleiden gemäss Langzeitstudien keine weiteren Frakturen bis zur Menopause. Da jedoch eine Rezidivrate von bis zu 20% angenommen wird, sollten Patientinnen bei einer erneuten Schwangerschaft engmaschig kontrolliert werden [17].

## Korrespondenz

Jessica Schwaller  
Département für Innere Medizin  
HFR Fribourg  
Chemin des Pensionnats 2–6  
CH-1708 Fribourg  
jessica.schwaller[at]h-fr.ch

## Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

## Verdankung

Wir danken Dr. med. Etienne Monnard, Abteilung für Radiologie des HFR Fribourg, für die Befundung des radiologischen Bildmaterials und Dr. med. Joyce Le-coultré, Département für Rheumatologie des HFR Fribourg, für die osteologische Beurteilung und ambulante Weiterbetreuung der Patientin.

## Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben

## Literatur

- 1 Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, Vincent AJ, Wong P, Milat F. Secondary osteoporosis. *Endocr Rev.* 2022;43(2):240–313.
- 2 Nordin BE, Roper A. Post-pregnancy osteoporosis: a syndrome? *Lancet.* 1955;268(6861):431–4.
- 3 Jia P, Wang R, Yuan J, Chen H, Bao L, Feng F, Tang H. A case of pregnancy and lactation-associated osteoporosis and a review of the literature. *Arch Osteoporos.* 2020;15(1):94.
- 4 Laroche M, Talibart M, Cormier C, Roux C, Guggenbuhl P, Degboe Y. Pregnancy-related fractures: a retrospective study of a French cohort of 52 patients and review of the literature. *Osteoporos Int.* 2017;28(11):3135–42.
- 5 Hardcastle SA, Yahya F, Bhalla AK. Pregnancy-associated osteoporosis: a UK case series and literature review. *Osteoporos Int.* 2019;30(5):939–48.
- 6 Butscheidt S, Tsourdi E, Rolvien T, Delsmann A, Stürz-nickel J, Barvencik F, et al. Relevant genetic variants are common in women with pregnancy and lactation-associated osteoporosis (PLO) and predispose to more severe clinical manifestations. *Bone.* 2021;147:115911.
- 7 Kovacs CS, Ralston SH. Presentation and management of osteoporosis presenting in association with pregnancy or lactation. *Osteoporos Int.* 2015;26(9):2223–41.
- 8 Hadji P, Boekhoff J, Hahn M, Hellmeyer L, Hars O, Kyvernitis I. Pregnancy-associated osteoporosis: a case-control study. *Osteoporos Int.* 2017;28(4):1393–9.
- 9 Gehlen M, Lazarescu AD, Hinz C, Boncu B, Schmidt N, Pfeifer M et al. Schwangerschaftsassozierte Osteoporose. *Z Für Rheumatol.* 2017;76(3):274–8.
- 10 Kovacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(4):795–826.
- 11 Salles JP. Bone metabolism during pregnancy. *Ann Endocrinol.* 2016;77(2):163–8.
- 12 Sanz-Salvador L, García-Pérez MÁ, Tarín JJ, Cano A. Bone metabolic changes during pregnancy: a period of vulnerability to osteoporosis and fracture. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(2):R53–R65.
- 13 Bazgir N, Shafiei E, Hashemi N, Nourmohamadi H. Woman with pregnancy and lactation-associated osteoporosis (PLO). *Case Rep Obstet Gynecol.* 2020;2020:8836583.
- 14 Gehlen M, Lazarescu AD, Hinz C, Schwarz-Eywill M, Pfeifer M, Balasingam S, Maier A. Long-term outcome of patients with pregnancy and lactation-associated osteoporosis (PLO) with a particular focus on quality of life. *Clin Rheumatol.* 2019;38(12):3575–83.
- 15 Lampropoulou-Adamidou K, Trovas G, Triantafyllou IK, Yavropoulou MP, Anastasilakis AD, Anagnostis P, et al. Teriparatide treatment in patients with pregnancy- and lactation-associated osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2021;109(5):554–62.
- 16 Choe EY, Song JE, Park KH, Seok H, Lee EJ, Lim SK, Rhee Y. Effect of teriparatide on pregnancy and lactation-associated osteoporosis with multiple vertebral fractures. *J Bone Miner Metab.* 2012;30(5):596–601.
- 17 Kyvernitis I, Reuter TC, Hellmeyer L, Hars O, Hadji P. Subsequent fracture risk of women with pregnancy and lactation-associated osteoporosis after a median of 6 years of follow-up. *Osteoporos Int.* 2018;29(1):135–42.

16 Choe EY, Song JE, Park KH, Seok H, Lee EJ, Lim SK, Rhee Y. Effect of teriparatide on pregnancy and lactation-associated osteoporosis with multiple vertebral fractures. *J Bone Miner Metab.* 2012;30(5):596–601.

17 Kyvernitis I, Reuter TC, Hellmeyer L, Hars O, Hadji P. Subsequent fracture risk of women with pregnancy and lactation-associated osteoporosis after a median of 6 years of follow-up. *Osteoporos Int.* 2018;29(1):135–42.



**Dr. med. univ. (AT) Jessica Schwaller**  
Département für Innere Medizin,  
HFR Fribourg – Kantonsspital, Fribourg