

J. Miner. Stoffwechs. Muskuloskelet. Erkrank. 2023
 · 30:6–11
<https://doi.org/10.1007/s41970-023-00221-4>
 Angenommen: 20. Januar 2023
 Online publiziert: 22. Februar 2023
 © Der/die Autor(en) 2023



Katharina Kersch-Schindl

Universitätsklinik für Physikalische Medizin, Rehabilitation und Arbeitsmedizin, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

„Critical illness“: erhöhtes Frakturrisiko und potenzielle Gegenmaßnahmen

Eine schwere Erkrankung oder Operation erfordert häufig einen Aufenthalt auf einer Intensivstation („intensive care unit“, ICU), manchmal leider sogar eine wiederholte Aufnahme auf einer ICU [1]. Trotz steigendem Schweregrad an Erkrankungen nimmt die Überlebensrate intensivpflichtiger PatientInnen glücklicherweise zu [2]. Daher ist es besonders wichtig, dass wir die Lebensqualität der Langzeitüberlebenden verbessern. Dazu gehört auch, auf den Knochenstoffwechsel zu achten und Fragilitätsfrakturen zu verhindern.

Es gibt klare Evidenz dafür, dass sehr schwere Erkrankungen zu einem beschleunigten Verlust an Knochenmasse führen können. Die Pathogenese ist multifaktoriell. Die dazu beitragenden Faktoren sind der Anstieg inflammatorischer Zytokine (bei Verbrennungen besonders hoch), die neuroendokrine Stresssituation, eine Vitamin-D-Defizienz (v.a. bei Langzeit-ICU-Aufenthalt), eine Malnutrition, die Dysregulation des Mikrobioms (z. B. durch Antibiotikatherapie) oder auf der ICU verabreichte Medikamente (v.a. Kortison, Katecholamine, Schleifendiuretika) und natürlich die mit der Erkrankung einhergehende Immobilität [3, 4]. Vorbestehende allgemeine Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, chronische Erkrankungen, Lebensstilfaktoren oder eine allfällige genetische Disposition sind ebenfalls relevant. Die Immobilisierung (z. B. durch Sedativa) führt zusätzlich zur Sarko-

penie, dem Verlust von Muskelmasse, -kraft und -funktion (Abb. 1).

Die durch eine schwere Erkrankung bedingte Immobilität/stark eingeschränkte Mobilität hat Effekte auf den Knochenstoffwechsel. Das erhöhte Knochenbruchrisiko und potenzielle Gegenmaßnahmen werden in diesem Artikel diskutiert.

Immobilität & Knochenmetabolismus

Bereits Galileo dokumentierte die Abhängigkeit der Knochenform von dessen Belastung – der Knochen ist mechanosensitiv. Das Mechanostat-Modell nach Harold Frost beschreibt die stete Anpassung der Knochenmasse an Belastung – Knochenanbau jenseits der Modelingsschwelle und Knochenmasseverlust unterhalb der Remodelingschwelle [5]. Sogenannte Bedrest-Studien, welche die Effekte der Immobilität bei jungen gesunden Männern untersuchten, zeigten eine Entkopplung der Knochenresorption von der Formation und eine Verschlechterung der Knochenstruktur [6]. In einem Tiermodell konnte gezeigt werden, dass Immobilisation zu einer vermehrten RANKL („receptor activator nuclear factor kappa B ligand“-Produktion) führt, welche einer gesteigerten Knochenresorption vorausgeht [7]. Ein fehlender mechanischer Stimulus führt auch zu einer Zunahme von Sklerostin und durch die gesteigerte Hemmung des WNT-Signalweges nimmt die Knochenformation ab [8]. Bedrest-Studien haben gezeigt, dass bereits im ersten 24-h-Harn nach Beginn einer Bettruhe die

Kalziumausscheidung deutlich erhöht ist. Am zweiten Tag der Bettruhe steigen die Marker für Knochenresorption signifikant an; die Knochenformationsmarker tendieren zu einer leichten Abnahme [9]. Auch sehr bald nach der Aufnahme auf einer ICU steigt die Knochenresorption an [10]. Eine rezente Übersichtsarbeit beschrieb die gesteigerte Resorption (CTX1, C-terminales Telopeptid vom Kollagen Typ 1) bei gleichzeitiger Reduktion des Osteoblastenmarkers Osteokalzin (Oc). Es dürfte hier – wie bei den Bedrest-Studien – zu einer Entkopplung von Knochenresorption und -formation kommen [11]. Die Wichtigkeit der Immobilität unterstreicht eine Post-mortem-Untersuchung. Der Oberschenkelknochen immobilisierter Frauen zeigte eine geringe Osteozytendichte mit verminderter Konnektivität und hypermineralisierten Lakunen, eine reduzierte Heterogenität der Mineralisation und eine kortikale Porosität [12, 13]. Diese Störung des Knochenstoffwechsels führt zu einem erhöhten Frakturrisiko, speziell bei älteren Frauen und Verbrennungsoffern [14–16].

Immobilität & Knochenbruchrisiko

Das gesamte muskuloskeletale System bedarf regelmäßiger Belastung. Seit langem ist bekannt, dass ein Mangel körperlicher Aktivität zu einer Abnahme von Muskelmasse und -funktion führt [17]. Innerhalb von 10 Tagen auf einer ICU gehen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung bis zu 20 % der Muskel-

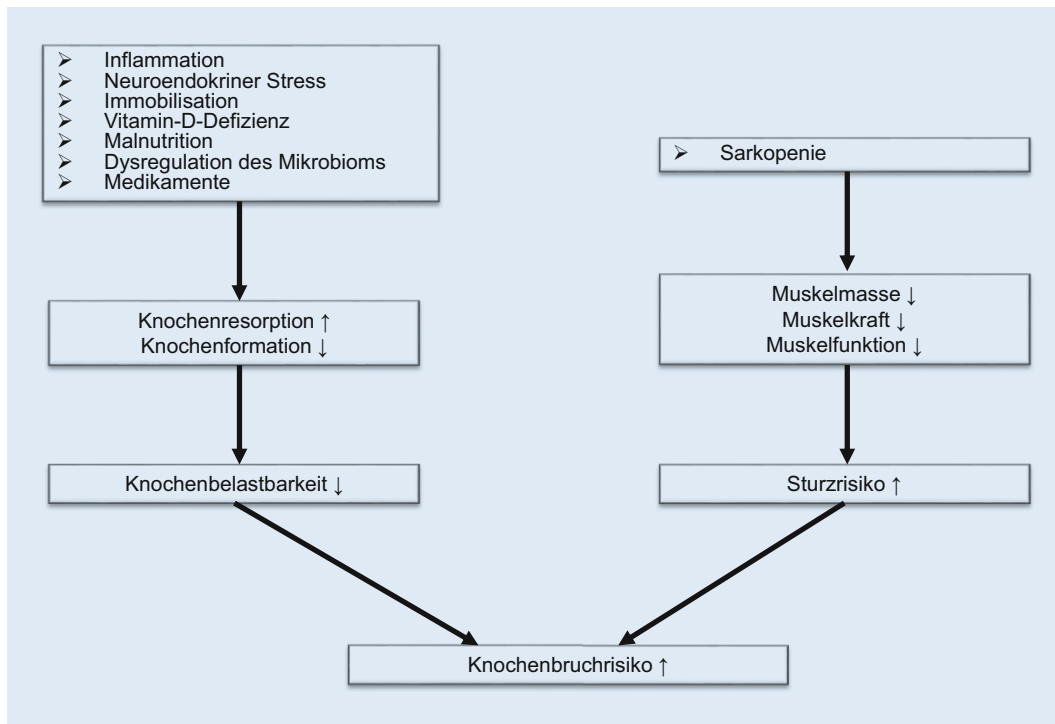


Abb. 1 ◀ Determinanten des erhöhten Knochenbruchrisikos bei schwerwiegend erkrankten Personen

masse verloren und es dauert leider sehr lange, bis diese Muskelmasse wieder aufgebaut und Funktion sowie Koordination wiederhergestellt sind [18].

Muskel und Knochen sind sehr eng miteinander verbunden – örtlich, funktionell und auch biochemisch [19, 20]. Eine tierexperimentelle Arbeit zeigte, dass der Knochenmasseverlust rasch auf den Muskelmasseverlust folgt [21]. Der Knochenmineraldichte(KMD)-Abfall hält allerdings nach Ende des ICU-

Aufenthaltes weiter an – nicht nur ein, sondern sogar 2 Jahre nach einem ICU-Aufenthalt. Männer verlieren im zweiten Jahr sogar mehr Knochenmasse als im ersten Jahr [22].

Neben verschiedenen anderen Faktoren sind die reduzierte Muskelmasse und -funktion mitverantwortlich für ein erhöhtes Sturzrisiko nach ICU-Aufenthalt [23, 24]. Die höhere Sturzhäufigkeit gepaart mit der reduzierten Knochenmasse bedeutet ein erhöhtes Frakturrisiko.

Bei älteren Frauen zeigte sich das Risiko für Fragilitätsfrakturen nach kritischer Erkrankung verglichen zu gleichaltrigen Kontrollpersonen erhöht (HR 1,65) [14].

Ein ICU-Aufenthalt stellt somit ein Risiko für einen gestörten Knochenmetabolismus und ein erhöhtes Frakturrisiko dar. Ist dieses Risiko bei den in Österreich üblicherweise verwendeten Risikorechnern berücksichtigt? Nein, aber in der Leitlinie des DVO (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaft-

Hier steht eine Anzeige.

lichen Osteologischen Gesellschaften; <https://dv-osteologie.org/osteoporose-leitlinien>) gibt es die Möglichkeit, ggf. Immobilität („so stark eingeschränkte Mobilität, dass die maximale Gehstrecke unter 100 m beträgt, die Wohnung nicht verlassen oder die Hausarbeit nicht ausgeführt werden kann“) und multiple Stürze („mindestens einmal in den letzten 12 Monaten“) als zusätzliche Risikofaktoren anzugeben. Auch im FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>) können wir einen ICU-Aufenthalt nicht als Risikofaktor angeben. Trotzdem macht es Sinn, den FRAX zu bestimmen, denn einer retrospektiven Arbeit zufolge ist der basale FRAX – dem Risiko vor ICU-Aufenthalt entsprechend – bei jenen, die sich in den folgenden 2 Jahren etwas brechen, signifikant erhöht [15].

Immobilität & osteoporose-spezifische Therapie

Derzeit ist kein Präparat zur Therapie der immobilisationsbedingten Osteoporose zugelassen. Es gibt aber durchaus positive Daten.

Antiresorptiva

Bisphosphonate

Sowohl bei jungen gesunden Männern im Rahmen einer Bedrest-Studie [25] als auch bei Querschnittpatienten [26] konnte der positive Effekt von Pamidronat auf den Knochenstoffwechsel im Sinne einer deutlichen Senkung der Knochenresorption gezeigt werden. Die Infusion von Zoledronsäure bei Immobilisation wegen eines Charcot-Fußes verhinderte einen signifikanten Abfall der KMD im Hüftbereich [27]. Eine einmalige Gabe von Ibandronat führte bei 20 Personen mit kritischer Erkrankung zu einer transienten Reduktion der Knochenresorption [28].

Eine große retrospektive Analyse zeigte, dass Personen, die bereits vor der Aufnahme auf die ICU unter Bisphosphonattherapie standen, eine geringere Abnahme der KMD (evaluiert mittels CT) aufwiesen als jene, die keine Bisphosphonattherapie hatten. Diese Unterschiede bestanden, obwohl jene mit Bisphosphonattherapie einen höheren Charlson

J. Miner. Stoffwechs. Muskuloskelet. Erkrank. 2023 · 30:6–11
<https://doi.org/10.1007/s41970-023-00221-4>
 © Der/die Autor(en) 2023

K. Kersch-Schindl

„Critical illness“: erhöhtes Frakturrisiko und potenzielle Gegenmaßnahmen

Zusammenfassung

Bei kritisch kranken PatientInnen, die einer intensivmedizinischen Betreuung bedürfen, hat neben Inflammation, Medikation (zum Beispiel Glukokortikoide), Malnutrition und Vitamin-D-Mangel auch die Immobilisation besonders starke negative Auswirkungen auf Knochen- und Muskelstoffwechsel. Die Entkoppelung von Knochenresorption und -formation führt zu einem verstärkten Abbau von Knochenmasse und daher zu einer geringeren Belastbarkeit. Dies bedeutet bei erhöhtem Sturzrisiko ein gesteigertes Frakturrisiko, speziell bei der Remobilisation. Aus diesem Grund sollte trotz des akuten Geschehens nach der kardiorespiratorischen und neurologischen Stabilisierung der PatientInnen an die Frakturprävention gedacht werden. Eine Basismaßnahme ist die adäquate parenterale bzw. enterale Ernährung, wobei speziell auf ausreichende Zufuhr von Proteinen und Vitamin D zu achten ist. Wichtige Beiträge in der Protektion von Knochen und Muskel leisten ein gezieltes Training und eine frühzeitige Mobilisation.

Auch wenn keine Osteoporosemedikamente für die Therapie bzw. Prävention der immobilisationsbedingten Osteoporose zugelassen sind, kann die Initiierung einer antiresorptiven Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab im Sinne einer Einzelfallentscheidung während des Intensiv Aufenthaltes in Erwägung gezogen werden. Nach dem Aufenthalt auf der Intensivstation sollte das individuelle Frakturrisiko bestimmt und ggf. eine osteoporosespezifische Therapie eingeleitet werden. Die Fortsetzung der rehabilitativen Maßnahmen (progressives Training, Sturzprophylaxe) und die den jeweiligen Bedürfnissen entsprechende Supplementation von Vitamin D und Kalzium sind weitere wesentliche Bausteine in der Frakturprävention der Betroffenen nach ihrem Intensivaufenthalt.

Schlüsselwörter

Immobilität · Knochenstoffwechsel · Sturzrisiko · Knochenbruchrisiko · Antiresorptiva · Rehabilitation

Critical illness: increased risk of fragility fracture and potential countermeasures

Abstract

Critical illness and admission to an intensive care unit are associated with negative effects on bone and muscle metabolism. Driving factors are inflammation, medication (for instance glucocorticoids), malnutrition, and vitamin D deficiency as well as immobilization. Uncoupling of bone resorption and bone formation leads to loss of bone mass and stability. Deficits in muscle function increase the risk of falling. Thus, fracture risk is especially high during remobilization. Despite acute illness, it is important to counteract elevated fracture risk as soon as possible. Providing appropriate nutrition including sufficient protein and vitamin D as well as supervised exercising and early mobilization are essential for the protection of muscle and bone. Despite the fact that no osteoporosis drug is approved for the prevention or therapy of immobilization-induced

osteoporosis, in special cases the treating physician may consider the initiation of an antiresorptive therapy with bisphosphonates or denosumab during the patient's stay in the intensive care unit. After discharge from the intensive care unit, it is important to evaluate the patient's risk for fragility fractures. If necessary, a bone-specific medication has to be implemented. Rehabilitation including progressive exercise and fall prevention strategies must be continued and, depending on the patient's needs, calcium and/or vitamin D supplemented. These are important modules for fracture prevention after a stay at an intensive care unit.

Keywords

Immobility · Bone turnover · Falls · Fracture risk · Antiresorptives · Rehabilitation

Tab. 1 Empfehlungen zur Reduktion des Risikos von Fragilitätsfrakturen bei kritisch kranken PatientInnen

Während ICU-Aufenthalt	Adäquate parenterale/enterale Ernährung mit ausreichender Zufuhr von Proteinen und Mikronährstoffen, ggf. Supplementation – v. a. Vitamin D
	Frührehabilitation: Muskelkräftigung, Mobilisation, neuromuskuläre Elektrostimulation
	Evtl. Einzelfallentscheidung für antiresorptive Therapie
	Verbrennungsofoper: Therapie mit Oxandrolon oder Propranolol in Erwägung ziehen
Nach ICU-Aufenthalt	Evaluierung des Frakturrisikos
	Bei erhöhtem Frakturrisiko Initiierung einer osteoporosespezifischen Therapie (antiresorptiv oder bei Bedarf anabol)
	Ausreichende Zufuhr von Proteinen, Kalzium, Vitamin D
	Fortsetzung der rehabilitativen Maßnahmen, v. a. supervidiertes progressives Training, Sturzprophylaxe

ICU „intensive care unit“

Comorbidity Index, also mehr Komorbiditäten hatten. Gerade bei intensivpflichtigen PatientInnen ist die Reduktion der Mortalität ein wesentliches Therapieziel und erfreulicherweise konnte die Mortalität durch Bisphosphonate deutlich gesenkt werden, in Kombination mit der Vitamin-D-Gabe noch mehr. Sogar die Vitamin-D-Zufuhr als singuläre Maßnahme zeigte positive Effekte auf die Mortalität [29].

Die positiven Effekte der Initiierung einer osteoporosespezifischen Therapie bei Frauen belegte eine prospektive Observationsstudie. Nicht alle Betroffenen, aber die Majorität der Patientinnen wurde mit einem Bisphosphonat behandelt. Die Zunahme anstelle des Abfalls der KMD in der Lendenwirbelsäule und im Hüftbereich konnte allerdings nur bei Frauen beobachtet werden. Bei Männern zeigte sich keine Assoziation zwischen der osteoporosespezifischen Therapie und der jährlichen Änderung der KMD [22].

Denosumab

Bei seit einigen Monaten bestehendem komplettem Querschnitt konnte eine Denosumab(DSMB)-Applikation innerhalb von 6 Monaten die Knochenumbau-marker reduzieren und die KMD lumbal und im Hüftbereich steigern [30, 31]. Neben diesen beiden unkontrollierten Studien gibt es auch eine kontrollierte Arbeit. Patienten mit komplettem Querschnitt infolge eines Traumas, welches nicht länger als 3 Monate zurücklag, erhielten DSMB oder Placebo. Nach 18 Monaten war in der Verumgruppe die KMD unverändert, während es in

der Placebogruppe zu einer Abnahme der KMD kam [32].

Zu bedenken ist, dass die Knochenumbau-marker nach Beendigung einer DSMB-Therapie kurzfristig überschießend ansteigen [33]. Dieses sogenannte Reboundphänomen, welches zu einem erhöhten Risiko vertebraler Frakturen führt, besteht vor allem nach einer Langzeittherapie mit DSMB [34]. Einer Post-hoc-Analyse der FREEDOM-Studie zufolge war die Inzidenz der Frakturen nach Therapieende allerdings nicht höher als in der Placebogruppe [35]. Da Frakturen bis dato nur nach mehrfacher Anwendung von DSMB aufgetreten sind [36], sollte eine einmalige Applikation während eines ICU-Aufenthaltes kein Problem darstellen. Vorteile von DSMB, die bei ICU-pflichtigen PatientInnen Relevanz haben, sind die positiven Effekte von DSMB auf Muskelmasse und -funktion [37] sowie das Sturzrisiko [38].

Wir haben die Effektivität von zu Beginn einer Immobilisation appliziertem DSMB auf den Knochenstoffwechsel bei zuvor gesunden Personen untersucht [39]: In diese Phase-2-Studie wurden 14 Personen mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung oder intrazerebraler Blutung (spontan/arteriovenöse Malformation) eingeschlossen. Innerhalb von 72 h nach Aufnahme auf der neurochirurgischen ICU erhielten die PatientInnen 1:1 randomisiert DSMB 60 mg oder Placebo subkutan. Primärer Endpunkt war die prozentuale Änderung von CTX1 innerhalb von 4 Wochen. In der Gruppe, die DSMB erhielt, fiel der CTX1-Spiegel um 80 %, während dieser in der Placebogruppe um 56 % anstieg. Dies bedeutet eine Differenz von 136 Prozentpunkten.

Es gab keinerlei Hinweise auf medikamentenassoziierte Nebenwirkungen. Diese Studie zeigte, dass eine einmalige Gabe von DSMB, wenn diese bald nach der Aufnahme auf einer ICU erfolgt, die immobilisationsbedingte Steigerung der Knochenresorption bei zuvor gesunden Personen verhindern kann. Der Effekt war ausgeprägter als bei den mobilen postmenopausalen, osteoporotischen Frauen der FREEDOM-Studie. Hier betrug der Gruppenunterschied nur 86 Prozentpunkte [40].

Ziel der australischen dreiarmigen Bone-Zone-Studie (www.clinicaltrials.gov) ist es, den Effekt von DSMB 60 mg und Zoledronsäure 5 mg verglichen zu Placebo auf Veränderungen der Knochenmineraldichte innerhalb eines Jahres bei insgesamt 450 Frauen, die über 50 Jahre alt sind und länger als 2 Tage auf einer ICU verbringen müssen, zu untersuchen. Die Rekrutierung läuft.

Weitere antiresorptiv wirkende Substanzen

Zur Hormonersatztherapie und der Behandlung mit Raloxifen, einem selektiven Östrogenrezeptormodulator (SERM), gibt es keine Daten bei akuter kritischer Erkrankung. Aus pathophysiologischer Sicht macht eine kurzfristige Anwendung dieser Substanzen im Rahmen einer kritischen Erkrankung aber nicht wirklich Sinn.

Anabole Osteoporosemedikation

Es gibt keine Literatur zum Einsatz anaboler Medikamente bei ICU-PatientInnen. Aufgrund der rasch ansteigenden Knochenresorption nach Beginn einer

Immobilisation erscheint eine antiresorptive Therapie jedenfalls besser geeignet zu sein. Vor der Initiierung einer Therapie mit Romosozumab muss man Kosten und Nutzen in Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko abwägen.

Kalzium und Vitamin D

Bei der Implementierung einer osteoporosespezifischen Therapie ist neben der Berücksichtigung von Kontraindikationen der jeweiligen Präparate auf normale Serumspiegel von Kalzium und Vitamin D sowie deren ausreichende Zufuhr zu achten. Dies ist auch Grundvoraussetzung für Wirksamkeit der Medikamente. Die positiven Effekte einer Vitamin-D-Gabe auch als singuläre Maßnahme [29] wurden bereits im Abschnitt über die Bisphosphonate erwähnt.

Spezifische Therapie bei Verbrennungsopfern

Das anabole Steroidhormon Oxandrolon [41] und der nichtselektive Betablocker Propranolol [42] zeigten bei Verbrennungsopfern positive Effekte auf den Muskel- und Knochenkatabolismus.

Immobilität & nicht-medikamentöse Frakturprotektion

In einer Übersichtsarbeit haben Rousseau und Mitarbeiter [43] auch Empfehlungen zu nichtmedikamentösen Maßnahmen für intensivpflichtige PatientInnen gegeben: Es ist zwar nicht möglich, durch eine hoch dosierte Proteinzufuhr die negativen Auswirkungen auf Muskel und Knochen zu verhindern, aber eine ausreichende Zufuhr ist wichtig, ebenso wie eine Supplementation mit Vitamin D. Die PatientInnen sollten so rasch wie möglich mobilisiert und unterstützend mit Elektrostimulation therapiert werden. Nach der Entlassung von der ICU ist es auch wichtig, die Rehabilitation mit progressivem Training und Sturzprophylaxe fortzusetzen. Eine entsprechende Ernährung beziehungsweise Nahrungsergänzung sind weiterhin wichtige Bausteine der Frakturprävention.

Konklusion

Die fehlende bzw. stark eingeschränkte Mobilität kritisch erkrankter Patienten wirkt sich negativ auf den Muskel- und Knochenstoffwechsel aus. Das hohe Sturzrisiko und die geringere Knochenfestigkeit bedeuten ein erhöhtes Knochenbruchrisiko. Deshalb sollte man trotz des akuten Geschehens auch die Frakturprävention im Auge haben. Entsprechende Empfehlungen sind in **Tab. 1** gegeben. Nicht derzeitigen Empfehlungen entsprechend, aber wie die Studie [39] zur Wirksamkeit von DSMB auf den Knochenstoffwechsel bei kritisch kranken PatientInnen gezeigt hat, ist in dem einen oder anderen Fall vielleicht auch die Initiierung einer osteoporosespezifischen Therapie sinnvoll. Nach einem Intensivaufenthalt sollten die PatientInnen in Hinblick auf ihr Frakturrisiko evaluiert werden. Im Falle eines erhöhten Frakturrisikos ist unbedingt eine osteoporosespezifische Therapie einzuleiten. Eine begleitende Kalzium- und Vitamin-D-Supplementation sind wie die Fortsetzung der rehabilitativen Maßnahmen essenziell.

Fazit für die Praxis

- Eine schwerwiegende Erkrankung bedeutet einen beschleunigten Verlust an Muskel- und Knochenmasse, nicht zuletzt wegen der stark eingeschränkten Mobilität/Immobilität.
- Innerhalb weniger Tage nach Beginn der Immobilität kommt es zur Entkopplung des Knochenstoffwechsels.
- Das erhöhte Sturzrisiko und die reduzierte Knochenmasse bedeuten ein erhöhtes Frakturrisiko.
- Derzeit ist kein Präparat zur Therapie der immobilisationsbedingten Osteoporose zugelassen, aber antiresorptiv wirksame Medikamente dürften sich positiv auswirken.
- Eine rezente Studie zeigt erstmalig, dass Denosumab, bald nach der Aufnahme auf einer Intensivstation gegeben, die immobilisationsbedingte Steigerung der Knochenresorption verhindern kann.
- Intensivpflichtige PatientInnen benötigen eine Frührehabilitation

mit rascher Mobilisierung sowie die ausreichende Zufuhr von Proteinen und Vitamin D.

- Nach dem intensivmedizinischen Aufenthalt sind eine Fortsetzung der Rehabilitation und ein osteologisches Screening sowie ggf. die Einleitung einer osteoporosespezifischen Therapie essenziell für die zukünftige Frakturprävention.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. Katharina Kersch-Schindl
 Universitätsklinik für Physikalische Medizin,
 Rehabilitation und Arbeitsmedizin,
 Medizinische Universität Wien
 Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien, Österreich
 katharina.kersch-schindl@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Kersch-Schindl gibt an, Forschungsunterstützung und/oder Vergütung von Amgen GmbH, Lilly GmbH, Merck, Sharp und Dohme GmbH, Stada GmbH, Roche Austria und Servier Austria erhalten zu haben.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

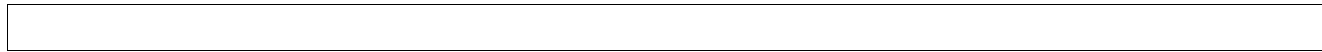
Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Garland A, Olafson K, Ramsey CD et al (2014) Distinct determinants of long-term and short-



term survival in critical illness. *Intensive Care Med* 40:1097–1105. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3348-y>

2. Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA (2013) Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Care* 17:R81

3. Orford NR, Cattigan C, Brennan SL et al (2014) The association between critical illness and changes in bone turnover in adults: a systematic review. *Osteoporos Int* 25:2335–2346. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2734-1>

4. Lee P, Nair P, Eisman JA, Center JR (2016) Bone failure in critical illness. *Crit Care Med* 44:2270–2274. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001874>

5. Frost HM (2000) The Utah paradigm of skeletal physiology: an overview of its insights for bone, cartilage and collagenous tissue organs. *J Bone Miner Metab* 18:305–316. <https://doi.org/10.1007/s007740070001>

6. Armbrecht G, Belavy DL, Backström M et al (2011) Trabecular and cortical bone density and architecture in women after 60 days of bed rest using high-resolution pQCT: WISE 2005. *J Bone Miner Res* 26:2399–2410

7. Cabahug-Zuckerman P, Frihka-Benayed D, Majeska RJ et al (2016) Osteocyte apoptosis caused by hindlimb unloading is required to trigger osteocyte RANKL production and subsequent resorption of cortical and trabecular bone in mice femurs. *J Bone Miner Res* 31:1356–1365. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2807>

8. Lin C, Jiang X, Dai Z et al (2009) Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing Wnt/beta-catenin signaling. *J Bone Miner Res* 24:1651–1661. <https://doi.org/10.1359/jbmr.090411>

9. Baecker N, Tomic A, Mika C et al (2003) Bone resorption is induced on the second day of bed rest: results of a controlled crossover trial. *J Appl Physiol* 95:977–982. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00264.2003>

10. Gavala A, Makris K, Korompeli A, Myrianthefs P (2016) Evaluation of bone metabolism in critically ill patients using CTX and PINP. *Biomed Res Int* 2016:1951707. <https://doi.org/10.1155/2016/1951707>

11. Orford NR, Pasco JA, Kotowicz MA (2019) Osteoporosis and the critically ill patient. *Crit Care Clin* 35:301–313. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2018.11.006>

12. Rolvien T, Milovanovic P, Schmidt FN et al (2020) Long-term immobilization in elderly females causes a specific pattern of cortical bone and osteocyte deterioration different from postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 35:1343–1351. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3970>

13. Rolvien T, Amling M (2022) Disuse osteoporosis: clinical and mechanistic insights. *Calcif Tissue Int* 110:592–604. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00836-1>

14. Orford NR, Saunders K, Merriman E et al (2011) Skeletal morbidity among survivors of critical illness. *Crit Care Med* 39:1295–1300. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318211ff3d>

15. Rousseau AF, Cavalier E, Reginster JY et al (2017) Occurrence of clinical bone fracture following a prolonged stay in intensive care unit: a retrospective controlled study. *Calcif Tissue Int* 101:465–472. <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0300-5>

16. Polychronopoulou E, Herndon DN, Porter C (2018) The long-term impact of severe burn trauma on musculoskeletal health. *J Burn Care Res* 39:869–880. <https://doi.org/10.1093/jbcr/iry035>

17. Bloomfield SA (1997) Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest. *Med Sci Sports Exerc* 29:197–206

18. van Gassel RJJ, Baggerman MR, van de Poll MCG (2020) Metabolic aspects of muscle wasting during critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 23:96–101. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000628>

19. Brotto M, Bonewald L (2015) Bone and muscle: interactions beyond mechanical. *Bone* 80:109–114

20. Bonewald L (2019) Use it or lose it to age: a review of bone and muscle communication. *Bone* 120:212–218

21. Lloyd SA, Lang CH, Zhang Y et al (2014) Interdependence of muscle atrophy and bone loss induced by mechanical unloading. *J Bone Miner Res* 29:1118–1130. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2113>

22. Orford NR, Bailey M, Bellomo R et al (2017) The association of time and medications with changes in bone mineral density in the 2 years after critical illness. *Crit Care* 21:69. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1657-6>

23. Patman SM, Dennis D, Hill K (2011) The incidence of falls in intensive care survivors. *Aust Crit Care* 24:167–174. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2011.06.001>

24. Parry S, Denehy L, Granger C et al (2020) The fear and risk of community falls in patients following an intensive care admission: an exploratory cohort study. *Aust Crit Care* 33:144–150. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2019.04.006>

25. Watanabe Y, Ohshima H, Mizuno K et al (2004) Intravenous pamidronate prevents femoral bone loss and renal stone formation during 90-day bed rest. *J Bone Miner Res* 19:1771–1778

26. Chen B, Mechanick JI, Niernan DM, Stein A (2001) Combined calcitriol-pamidronate therapy for bone hyperresorption in spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 24:235–240

27. Pakarinen TK, Laine HJ, Mäenpää H et al (2013) Effect of immobilization, off-loading and zoledronic acid on bone mineral density in patients with acute Charcot neuroarthropathy: a prospective randomized trial. *Foot Ankle Surg* 19:121–124

28. Via MA, Potenza MV, Hollander J et al (2012) Intravenous ibandronate acutely reduces bone hyperresorption in chronic critical illness. *J Intensive Care Med* 27:312–318

29. Lee P, Ng C, Slattery A et al (2016) Preadmission bisphosphonate and mortality in critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 101:1945–1953

30. Gifre L, Ruiz-Gaspa S, Carrasco JL et al (2017) Effect of recent spinal cord injury on the OPG/RANKL system and its relationship with bone loss and the response to denosumab therapy. *Osteoporos Int* 28:2707–2715

31. Gifre L, Vidal J, Carrasco JL et al (2016) Denosumab increases sublesional bone mass in osteoporotic individuals with recent spinal cord injury. *Osteoporos Int* 1:40510

32. Ciriigliaro CM, La Fountaine MF, Parrott JS et al (2020) Administration of denosumab preserves bone mineral density at the knee in persons with subacute spinal cord injury: findings from a randomized clinical trial. *JBMR Plus* 4:e10375

33. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK et al (2011) Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 96:972–980

34. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P et al (2017) Clinical fractures of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res* 32:1291–1296

35. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R et al (2018) Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res* 33:190–198

36. Anastasilakis AD, Makras P, Yavropoulou MP et al (2021) Denosumab discontinuation and the rebound phenomenon: a narrative review. *J Clin Med* 10:152

37. Bonnet N, Bourgoin L, Biver E et al (2019) RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass. *J Clin Invest* 129:3214–3223. <https://doi.org/10.1172/JCI125915>

38. Chotiayarnwong P, McCloskey E, Eastell R et al (2020) A pooled analysis of fall incidence from placebo-controlled trials of denosumab. *J Bone Miner Res* 35:1014–1021. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3972>

39. Wadiura LI, Butylina M, Reinprecht A et al (2022) Denosumab for prevention of acute onset immobilization-induced alterations of bone turnover: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4694>

40. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, FREEDOM Trial et al (2009) Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 361:756–765. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809493>

41. Ring J, Heinelt M, Sharma S et al (2019) Oxandrolone in the treatment of burn injuries: a systematic review and meta-analysis. *J Burn Care Res* 41:190–199

42. Herndon DN, Hart DW, Wolf SE et al (2001) Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med* 345:1223–1229

43. Rousseau AF, Kerschman-Schindl K, Scherkl M, Amrein K (2020) Bone metabolism and fracture risk during and after critical illness. *Curr Opin Crit Care* 26:379–385. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000734>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.