

Osteoporose-Update

Sequenzielle Therapie im Langzeitmanagement planen

Bei der Osteoporose ist die Abschätzung des Frakturrisikos für die Therapieentscheidung massgebend. Eine Behandlung mit den verschiedenen Medikamenten gegen Osteoporose ist jeweils auf eine bestimmte Zeitdauer begrenzt. Teilweise ist eine sehr lange Behandlung oder Wiederaufnahme einer Behandlung notwendig. Dabei spielt die sequenzielle Therapie eine wichtige Rolle. Worauf es ankommt, erklärte Dr. Birsan Arici, Endokrinologie und Diabetologie, Kantonsspital Baselland, Liestal, und Endodiab Praxis Liestal, am Osteoporose-Update des Kantonsspitals Liestal.

Bei Personen über 50 Jahre ist das Risiko, eine osteoporosebedingte Fraktur zu erleiden, relativ hoch: 51,3 Prozent der Frauen und 20 Prozent der Männer werden im Laufe ihres weiteren Lebens eine Fraktur erleiden. Das schlägt sich auch in Hospitalisationszahlen und Folgekosten nieder: Spitalweisungen von Frauen in der Schweiz aufgrund von osteoporotischen Frakturen sind häufiger als wegen Brustkrebs und akuter kardiovaskulärer Ereignisse zusammen. Im Jahr 2010 verursachten 74 000 osteoporosebedingte Frakturen Folgekosten von 2 Milliarden Franken (1).

Eine einmal erlittene Fraktur erhöht das Risiko für weitere Frakturen, und Hüftfrakturen erhöhen auch das Mortalitätsrisiko. Die 1-Jahres-Mortalität beträgt für Männer nach osteoporotischer Hüftfraktur bis zu 39 Prozent und für Frauen 19 Prozent (2).

DEXA-Screening

Die Diagnostik fusst auf Anamnese und Klinik. Vorbestehende Wirbelsäule- und proximale Femurfrakturen wie auch niedrig traumatische periphere Frakturen müssen hellhörig machen: Es könnte sich um osteoporotische Knochenbrüche handeln. Wenn jemand beim Hochheben seiner Einkaufstasche über einen einschliessenden Schmerz im Rücken klagt oder bei einem Sturz aus Standhöhe einen Knochenbruch erleidet oder einen Körpergrössenverlust von mehr als 4 Zentimetern beklagt, dann sollte bei einer Risikopopulation an eine osteoporotische Fraktur gedacht werden. Ein konventio-

nelles Röntgen bestätigt jeweils die Diagnose. Relevante Risikofaktoren sind beispielsweise Alter, Geschlecht, tiefer Body-Mass-Index, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum sowie sekundäre Osteoporoseursachen. Zu Letzteren gehören beispielsweise vormalige Wirbelfrakturen, Cushing-Syndrom, Typ-1-Diabetes bei > 70-Jährigen sowie Glukokortikoidtherapie mit $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent während mehr als 3 Monaten.

Eine knochendensitometrische Untersuchung mit DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) wird von der Schweizerischen Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO) bei spontanen Wirbelkörperfrakturen oder nach inadäquatem Trauma, bei peripheren Frakturen nach inadäquatem Trauma, bei sekundären Ursachen und Risikofaktoren empfohlen (3) und in bestimmten Fällen auch von der Krankenkasse übernommen (*Kasten 1*).

Eine Knochendichtemessung ermittelt den T-Score, der zwischen $-1,0$ und $-2,5$ eine Osteopenie und bei $> -2,5$ eine Osteoporose bezeichnet. Bei neueren Geräten wird zusätzlich der TBS (trabecular bone score) erhoben, der die Knochenarchitektur besser wiedergibt. Je höher der Wert, desto besser frakturresistenter die Mikroarchitektur. TBS-Werte $> 1,35$ stehen für normale Knochen, TBS-Werte $< 1,2$ für eine gestörte Mikroarchitektur (*Kasten 2*).

Nach der Diagnosestellung einer Osteoporose sollte ein Basislabor zum Nachweis beziehungsweise Ausschluss einer sekundären Osteoporoseursache, wie beispielsweise schwere Erkrankungen, durchgeführt werden, so Arici.

Massnahmen bei spröden Knochen

Das oberste Ziel aller Massnahmen sollte die Erhaltung der Mobilität sein. Körperliche Aktivitäten wie Tai Chi, Gymnastik und Krafttraining unterstützen diesen Weg. Sturzursachen sollten wenn möglich beseitigt und der Nikotin- wie auch übermässiger Alkoholkonsum eingestellt werden. Bei ungenügender Kalziumaufnahme über die Ernährung (Ziel: ≥ 1000 mg täglich) sollten eine Supplementierung von Kalzium 500 mg und für Personen ab 60 Jahren eine Supplementierung von Vitamin D 800 IE erwogen werden. Bei älteren

MERKSÄTZE

- ▶ Ein hohes beziehungsweise niedriges Frakturrisiko ist massgebend für die Therapiewahl.
- ▶ Eine sequenzielle Therapie kommt immer häufiger zum Einsatz.
- ▶ Denosumab nicht ohne weitere antiresorptive Therapie absetzen.

Tabelle:

Evidenzgrade der medikamentösen Osteoporosetherapie

	Wirbelfraktur	Nicht vertebrale Fraktur	Hüftfraktur
Alendronat (Alendronsäure div., Binosto®, Fosavance®)	A	A	A
Ibandronat (Ibandronsäure div.)	A	A*	nae
Risedronat (Actonel®)	A	A	A
Zoledronat (Aclasta®, Zoledronsäure div.)	A	A	A
Hormonersatztherapie	A	A	A
Raloxifen (Evista®)	A	nae	nae
Teriparatid (Forsteo®)	A	A	nae
Denosumab (Prolia®)	A	A	A

Abkürzungen: nae: nicht adäquat evaluiert
 *nur in Subgruppen von Patienten (Post-hoc-Analyse)

Quelle: modifiziert nach (3)

Menschen kann eventuell auch eine Erhöhung der Proteinzufuhr (1 g/kg KG pro Tag) notwendig werden.

Eine medikamentöse Therapie erhalten Patienten, die bereits eine osteoporotische Wirbel- oder eine Hüftfraktur erlitten haben oder bei denen eine periphere Fraktur mit gleichzeitig erhöhtem Frakturrisiko besteht. Dieses Risiko kann mittels FRAX-Rechner, einem Risikorechner der World Health Organization, ermittelt werden (s. *Link auf Seite 25*). Das 10-Jahres-Risiko für eine osteoporotische Fraktur wird länderspezifisch aufgrund von 13 Parametern wie unter anderem Alter, vorangegangene Frakturen, chronische Erkrankungen, Steroidtherapie und Knochendichte berechnet. Anhand des ermittelten 10-Jahres-Risikos und des Alters kann dann die Empfehlung für eine medikamentöse Therapie in einer Tabelle abgelesen werden. Demnach liegt die Behandlungsschwelle beispielsweise für einen 60-jährigen Patienten mit einem 10-Jahres-Risiko bei ≥ 17 Prozent, bei einem 70-jährigen Patienten bei ≥ 23 Prozent und bei einem ≥ 80-Jährigen bei ≥ 33 Prozent (4).

Pharmakologische Möglichkeiten

Bei postmenopausalen Frauen unter 60 Jahren kann der selektive Östrogenrezeptormodulator (SERM) Raloxifen eingesetzt werden. Dieser erhöhte in der MORE-Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose die Knochendichte in

Wirbeln und Schenkelhals und reduzierte das Risiko für vertebrale Frakturen (5). Die SERM-Therapie ist auch zur Prävention bei Osteopenie (T-Score mindestens -1) zugelassen (6).

Bisphosphonate lagern sich auf der Oberfläche des Knochens ab, werden von reifen Osteoklasten aufgenommen und wirken intrazellulär. Mit der langen Verweilzeit auf der Knochenoberfläche haben Bisphosphonate eine Langzeitwirkung, die auch nach Therapieende weiter anhält (7). Alendronat, Risedronat und Zoledronat sind wirksam in der Prävention vertebraler, nicht vertebraler und Schenkelhalsfrakturen bei Frauen und Männern (Evidenzgrad A) (3). Laut Arici sind orale Bisphosphonate die erste Wahl, sofern keine schweren gastrointestinalen, vor allem ösophageale Erkrankungen vorhanden sind und der Patient betreffend die orale Einnahme gut informiert ist. Eine weitere Möglichkeit ist die halbjährliche subkutane Verabreichung des RANKL-(receptor activator of NF κB ligand-)Inhibitors Denosumab. Dieser hemmt die Reifung und die Aktivität der Osteoklasten und erhöht so die Knochendichte. Die Wirkung besteht nur für die Dauer der Behandlung. Nach Absetzen des Präparats kann ein Rebound-Effekt mit gesteigertem Knochenumbau und raschem Mineralgehaltverlust eintreten (8). Innerhalb eines Jahres nach Absetzen ist das Auftreten neuer Wirbelfrakturen um das 4-Fache höher als während der Therapie. Um die Auswirkungen dieses Phänomens aufzufangen, sollte nach Absetzen von Denosumab mindestens ein Jahr lang mit einer antiresorptiven Therapie behandelt werden, so Arici.

Teriparatid ist eine weitere antiresorptive Behandlungsform, die bei schwerer postmenopausaler Osteoporose sowie bei glukokortikoidinduzierter und hypogonadaler Osteoporose bei Männern indiziert ist. Als aktives, biotechnologisch hergestelltes Fragment 1–34 des menschlichen Parathormons hat es osteoanabole Eigenschaften, die Knochendichte wird dadurch gesteigert. Es wirkt aber auch nur während der Dauer der Verabreichung, diese ist auf 2 Jahre beschränkt. Teriparatid sollte unter anderem bei bestehender Hyperkalzämie, schwerer Niereninsuffizienz, malignen Knochentumoren und Metastasen sowie bei einer vorausgegangenen Knochenbestrahlung nicht verabreicht werden (9).

Sequenzielle Therapie planen

Die Behandlungsdauer richtet sich jeweils nach dem Frakturrisiko der Patienten. Ein hohes Risiko besteht bei Frakturen

Kasten 1:

DEXA-Pflichtleistung der Krankenkasse

Bei:

- ▲ Osteoporose (T-Score < -2,5)
- ▲ Knochenbruch durch inadäquates Trauma
- ▲ Langzeit-Steroidbehandlung
- ▲ Hypogonadismus
- ▲ gastrointestinale Erkrankungen mit Malabsorption
- ▲ primärer Hypoparathyreoidismus bei unklarer Operationsindikation
- ▲ Osteogenesis imperfecta
- ▲ HIV
- ▲ Verlaufskontrolle unter Therapie

Quelle: Krankenpflege-Leistungsverordnung (Stand 1.10.2019), Anhang 1, Absatz 9.

Kasten 2:

Mit DEXA ermittelte Werte: T-Score, Z-Score, TBS

Die beiden Werte werden bei einer Knochendichtemessung an der Wirbelsäule L1 bis L4 und am Schenkelhals ermittelt. Entscheidend für die Diagnose der Osteoporose ist der T-Score.

T-Score: Standardabweichung gegenüber jungen (30 Jahre), gesunden Erwachsenen des gleichen Geschlechts. Im Alter von 30 Jahren ist die Knochendichte am höchsten. Ein T-Score $-1,0$ bis $-2,5$ bezeichnet eine Osteopenie, Werte $> -2,5$ eine Osteoporose.

Z-Score: Standardabweichung gegenüber gleichaltrigen Erwachsenen des gleichen Geschlechts.

TBS: Der Trabecular Bone Score ist ein quantitativer Texturindex, mit dem die räumliche Inhomogenität von DXA-Bildern (analog Waldluftaufnahme mit und ohne Lichtungen) analysiert wird, was einen Rückschluss auf Trabekelanzahl und -abstand erlaubt. TBS $> 1,35$: normaler frakturresistenter Knochen; TBS $< 1,2$: gestörte Mikroarchitektur.

an Hüfte, Wirbeln oder mehreren Loci bis zu 5 Jahre vor oder während der Therapie. Ein weiterer Hinweis ist ein T-Score am Schenkelhals von $< -2,5$ bei < 65 -Jährigen oder $< -2,0$ bei > 65 -Jährigen und/oder häufigen Stürzen. Patienten mit fortgesetzter Hormonablationstherapie mit Aromataseinhibitoren oder Androgendeprivation, fortgesetzter Glukokortikoidtherapie sowie sekundärer Osteoporose haben ebenfalls ein hohes Risiko.

Für das Langzeitmanagement in der Osteoporosetherapie empfiehlt sich eine Planung für eine sequenzielle Weiterführung nach Beendigung der jeweiligen Therapie. Gemäss der SVGO dauert eine SERM-Therapie 3 bis 5 Jahre, danach kann bei niedrigem Risiko eine Therapiepause erwogen werden. Die begleitende Kalzium-/Vitamin-D-Gabe wird fortge-

setzt. Eine Knochendichtemessung alle 2 bis 3 Jahre ist empfohlen. Besteht dagegen ein hohes Risiko, ist ein Wechsel zu Bisphosphonaten oder Denosumab angezeigt.

Bisphosphonate werden i.v. für 3 Jahre und oral für 5 Jahre verabreicht. Bei niedrigem Risiko kann die Therapie abgesetzt und die Knochendichtemessung nach 2 bis 3 Jahren wiederholt werden. Die begleitende Kalzium-/Vitamin-D-Gabe wird fortgesetzt. Besteht dagegen ein hohes Risiko, soll auf Bisphosphonate oder Denosumab umgestellt werden. Eine Therapie mit Bisphosphonaten sollte für 3 bis 5 Jahre weitergeführt und anschliessend nochmals beurteilt werden.

Eine Therapie mit Denosumab wird für 4 bis 5 Jahre durchgeführt. Besteht danach ein niedriges Risiko, sollte Denosumab durch eine Bisphosphonattherapie während 12 bis 24 Monaten ergänzt werden. Bei hohem Risiko kann Denosumab weitergeführt oder mit Teriparatid ergänzt werden. Eine Therapie mit Teriparatid ist auf 2 Jahre beschränkt. Nach Ablauf dieser Zeit soll auf Bisphosphonate oder auf Denosumab umgestellt werden (10). ▲

Valérie Herzog

Quelle: Osteoporose-Update, Kantonsspital Baselland, 24. Oktober 2019 in Liestal.

Referenzen:

1. Svedbom A et al.: Epidemiology and economic burden of osteoporosis in Switzerland. Arch Osteoporos 2014; 9: 187.
2. Lippuner K et al.: Fracture hospitalizations between years 2000 and 2007 in Switzerland: a trend analysis. Osteoporos Int 2011; 22: 2487–2497.
3. Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose: Empfehlungen 2015. www.svgo.ch. Letzter Zugriff 17.12.2019.
4. FRAX-Frakturrisikorechner. <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=de>. Letzter Zugriff 17.12.2019.
5. Ettinger B et al.: Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA 1999; 282: 637–645.
6. Fachinformation Raloxifen. www.swissmedinfo.ch. Letzter Zugriff 17.12.2019.
7. Meier C et al.: Medikamentöse Osteoporosetherapie: Behandlungsdauer und Vorgehen nach Therapieende. Schweiz Med Forum 2017; 17: 873–877.
8. Baron R et al.: Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. Bone 2011; 48: 677–692.
9. Fachinformation Teriparatid. www.swissmedinfo.ch. Letzter Zugriff 17.12.2019.
10. Meier C et al.: Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the SVGO/ASCO. Swiss Med Wkly 2017; 147: w14484.



FRAX-Frakturrisikorechner
<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=de>