

Osteoporose

Die letzte Dekade hat grosse Fortschritte im Verständnis von Epidemiologie, Pathophysiologie und bei der Therapie der Osteoporose gebracht. Weitere Behandlungsneuerungen sind zu erwarten.

THE LANCET

In Bevölkerungen weisser Hautfarbe erleben rund die Hälfte der Frauen und 20 Prozent der Männer über 50 Jahre während der verbleibenden Lebenszeit eine durch Knochenfragilität bedingte Fraktur. Bei Frauen ist das Lebenszeitrisko einer Hüftfraktur mit 1 auf 6 höher als dasjenige für Brustkrebs (1 auf 9). Hüft-, Wirbel- und Vorderarmbrüche sind lange als typische Osteoporosefrakturen angesehen worden. Inzwischen ist aber aus prospektiven Studien klar, dass der Effekt systemisch und das Risiko für fast alle Frakturtypen erhöht ist. Zudem ist bei Individuen, die schon einen durch geringe Knochendichte bedingten Bruch erlitten haben, das Risiko auch für andere Frakturtypen gesteigert.

Das Problem wird uns auch in Zukunft weiterbegleiten, da die älteren Menschen die weltweit am raschesten wachsende Bevölkerungsgruppe ist, schreiben die beiden australischen Knochenspezialisten Philip Sambrook und Cyrus Cooper in ihrer Übersicht in «The Lancet».

Epidemiologie

Hüftfrakturen sind das verheerendste Ergebnis der Osteoporose. Sie machen eine Hospitalisation notwendig und verursachen eine schwere Behinderung, ebenso wie eine Überschussmortalität. Die meisten Hüftfrakturen passieren nach einem Sturz, 80 Prozent betreffen Frauen und 90 Prozent die zweite Lebenshälfte. Zwischen verschiedenen Populationen gibt es beachtliche Unterschiede in der Häufigkeit von Hüftfrakturen. Be-

Merksätze

- ❑ Bei der Häufigkeit osteoporotischer Hüftfrakturen gibt es grosse geografische Unterschiede, bei Wirbel- oder Vorderarmfrakturen sind sie viel geringer.
- ❑ Die Bestimmung der Knochenmineraldichte ist zwar die beste nicht invasive Erfassungsmethode, daneben haben aber auch andere Skeletteigenschaften (Makro- und Mikroarchitektur, Matrix- und Mineralzusammensetzung, Mikroschäden, Rate des Knochenumbaus) Bedeutung.
- ❑ Die gegen Osteoporose eingesetzten Medikamente hemmen die Knochenresorption (Antiresorptiva) oder stimulieren die Knochenneubildung (anabol wirkende Medikamente). Zu den antiresorptiven Therapien gehören Kalzium, Vitamin D, Hormone, Bisphosphonate, selektive Östrogenrezeptormodulatoren und Calcitonin, zu den anabolen neuerdings Teriparatid.

sonders dazu zu neigen scheinen skandinavische und nordamerikanische Bevölkerungen, südeuropäische Menschen sind hingegen siebenmal weniger betroffen. In Asien und Südamerika sind Hüftfrakturen ebenfalls seltener, und generell sind die Frakturraten auf dem Lande tiefer als in städtischen Siedlungsgebieten.

Bei den *Wirbelfrakturen* sind die geografischen Unterschiede in Prävalenz und Inzidenz wesentlich geringer. Nur etwa ein Drittel aller radiologisch erkennbaren Wirbeldeformitäten kommt zur spezialärztlichen Begutachtung, und weniger als 10 Prozent führen zu einer Hospitalisation. Zunehmende Kyphosierung der Brustwirbelsäule und chronische Schmerzen belasten jedoch die Betroffenen stark. Wirbelfrakturen entstehen höchstens in einem Viertel der Fälle durch einen Sturz, sonst sind Alltagsaktivitäten wie Vornüberbeugen oder Heben die Auslöser. Die Prävalenz von Wirbelfrakturen ist bei Männern fast ebenso hoch wie bei Frauen, was mit berufsbedingten Traumata bei Männern erklärt wird.

Vorderarmfrakturen haben wiederum ein anderes Vorkommensmuster. Bei Frauen weisser Hautfarbe ist eine Zunahme schon zwischen 45 und 60 Jahren festzustellen, die später in ein Plateau übergeht. Frakturen im Bereich des Handgelenks sind bei Männern selten und nehmen auch im Alter kaum zu.

Patienten mit irgendeinem der erwähnten Frakturtypen haben ein höheres Risiko für weitere Knochenbrüche. Eine Wirbelfraktur führt zu einem zehnfach erhöhten Risiko für weitere Wirbelbrüche, und auch Hüft- und Vorderarmfrakturen bedingen ein erhöhtes Risiko für Brüche an denselben Lokalisationen. Hüftfrakturen führen zu einer Überschussmortalität von 10 bis 20 Prozent während des ersten Jahres, wobei das Sterberisiko in den ersten sechs Monaten am höchsten ist. Die meisten dieser Todesfälle sind jedoch nicht direkt dem Knochenbruch zuzuschreiben, sondern gehen auf ein Grundleiden zurück, das zum Sturz und zum Tod führt. Die Überschussmortalität bei Wirbelfrakturen hält hingegen länger als ein Jahr an, aber auch hier spielen Begleiterkrankungen eine wichtige Rolle.

Pathophysiologie

Osteoporotische Frakturen sind das Resultat der Kombination von verminderter Knochenstärke und erhöhter Sturzrate. Die Bestimmung der Knochenmineraldichte ist zwar die beste nicht invasive Erfassungsmethode, daneben haben aber auch andere Skeletteigenschaften Bedeutung. Diese betreffen die Makroarchitektur (Form und Geometrie) ebenso wie die Mikroarchitektur (trabekulär und kortikal) und die Matrix- und Mineralzusammensetzung sowie kumulative Mikroschäden und die Rate des Knochenbaus. Heute versucht die Forschung, diese Aspekte der Knochenqualität besser zu charakterisieren und zukünftig auch in die Algorithmen zur Abschätzung der Frakturgefährdung einzubinden.

Die Knochenmasse im späteren Lebensabschnitt ist abhängig von der Maximalmasse im frühen Erwachsenenalter. Diese ist zwar durch genetische Faktoren beeinflusst, wird aber durch Umweltfaktoren intrauterin sowie in Kindheit und Adoleszenz deutlich mitbestimmt.

Bei postmenopausalen Frauen kommt es durch das Östrogendefizit zum Knochenschwund. Davon unabhängig und durch das Altern bedingt sind aber weitere Mechanismen im Spiel, zum Beispiel ein sekundärer Hyperparathyreoidismus oder eine Verringerung der mechanischen Belastung des Skeletts. Auf zellulärer Ebene kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen Osteoklasten und Osteoblasten, was auch das ständige «Remodelling» des Knochens aus den Fugen bringt. Dieses Ungleichgewicht äussert sich in einer vermehrten Osteoklastenbildung unter dem Einfluss proinflammatorischer Zytokine (z.B. Interleukin-1 und Tumor-Nekrose-Faktor, die durch Östrogen gehemmt werden).

Neueren Datums sind die Erkenntnisse zum Rezeptoraktivator von NFκB (RANK), seines Liganden (RANKL) sowie von Osteoprotegerin. Die Interaktion von RANK mit dem auf der Oberfläche von reifen Osteoklasten exprimierten RANKL führt zu deren Aktivierung und verlängertem Überleben. Osteoprotegerin

hingegen wird vor allem von Osteoblasten und Stromazellen sezerniert, blockiert diese Interaktion von RANKL mit RANK und reguliert so die Rate des Knochenbaus. Ausserdem sind auch neuartige Gene und Wege der Osteoblastendifferenzierung erforscht worden.

Erfassung des Frakturrisikos

Seit über einer Dekade ist die Messung der Knochenmineraldichte der Goldstandard für die Diagnose der Osteoporose. Der Vorhersagewert hinsichtlich einer Frakturgefährdung ist sehr gut – aber eine tiefe Knochenmineraldichte bedeutet nicht automatisch, dass das betreffende Individuum auch wirklich eine Fraktur erleiden wird. Die akzeptierte Schwelle des T-Scores von -2,5 ist auf der Basis vieler klinischer Studien sicher nützlich, weniger klar ist der Begriff der Osteopenie bei einem T-Score zwischen -1 und -2,5, denn in diesem Bereich kann das Frakturrisiko doch beachtlich schwanken.

Zwar steigt dieses Risiko mit zunehmend geringerer Knochenmineraldichte steil an, weitere, davon unabhängige Faktoren sind jedoch identifiziert worden. Dazu gehören:

- *Status nach Fraktur*
- *positive Familienanamnese für Frakturen*
- *Zigarettenrauchen*
- *exzessiver Alkoholkonsum*
- *geringes Körpergewicht.*

Die Kombination dieser Risikofaktoren mit der gemessenen Knochenmineraldichte erlaubt eine recht genaue Abschätzung des Frakturrisikos. So hat eine 60-jährige Frau mit einer durchschnittlichen Knochenmineraldichte (T-Score ca. -1,4) eine Zehn-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine Hüftfraktur von 2,4 Prozent, ist sie zusätzlich familienanamnestisch belastet, verdoppelt sich dieses Risiko.

Heute stehen überdies auch etliche aus dem Urin bestimmbare Marker für den Knochenumsatz zur Verfügung, knochenspezifische alkalische Phosphatase und aminotermiales Propeptid von Typ-1-Prokollagen geben Hinweise auf die Knochenbildung, Serum-Telopeptide und Kollagen-Crosslinks sind Marker der Knochenresorption.

Management

Da die meisten Knochenbrüche Folge von Stürzen sind, gilt es, diese zu verhindern. Entsprechende Massnahmen sind in der Praxis jedoch keineswegs einfach durchzuführen und in ihrer Wirksamkeit auch umstritten, so die Autoren.

Auf einer mechanistischen Ebene kann man die gegen Osteoporose eingesetzten Medikamente in solche einteilen, die die Knochenresorption hemmen (Antiresorptiva) und solche, die Knochenneubildung stimulieren (anabol wirkende Medikamente). Zu den antiresorptiven Therapien gehören Kalzium, Vitamin D, Hormone, Bisphosphonate, selektive Östrogenrezeptormodulatoren und Calcitonin, zu den anabolen neuerdings Teriparatid.

Antiresorptiva

Kalzium und Vitamin D

Kalzium und Vitamin D haben knochenphysiologisch unterscheidbare Funktionen, in den vielen Studien wurden sie jedoch meist in wechselnden Kombinationen eingesetzt, sodass der relative Effekt der beiden Komponenten nicht klar ist. Eine Kalzium-Supplementation allein bietet nur einen kleinen Nutzen hinsichtlich der Knochenmineraldichte während des postmenopausalen Lebensabschnitts und dürfte die Frakturrate ein wenig senken. Ein niedriger Vitamin-D-Status ist assoziiert mit geringerer Knochenmineraldichte, starkem Knochenumbau und erhöhtem Risiko für Stürze und Hüftfrakturen bei älteren Menschen. Unterschiedliche Ausgangswerte bei den Vitamin-D-Konzentrationen machen Vergleiche zwischen Behandlungsstudien schwierig.

Verschiedene grosse Studien mit Vitamin-D- und Kalzium-Supplementation zeigten eine deutliche Reduktion der Frakturraten. Eine Metaanalyse fand, dass Vitamin D bei Individuen mit Vitamin-D-Mangel das Hüftfrakturrisiko um 26 Prozent und dasjenige für nicht vertebrale Frakturen um 23 Prozent senkte. Eine Kontroverse herrscht hinsichtlich der Frage, ob bei vorbestehendem Mangel ein Serumspiegel von 50 oder 80 nmol/l notwendig ist; eine Zielkonzentration von 80 nmol/l würde bei vorbestehendem Mangel allenfalls Vitamin-D-Dosen über 1000 mg pro Tag erfordern.

Die Women's Health Initiative (WHI) sorgte trotz grosser Teilnehmerinnenzahl für Diskussionen, da Frakturen viel seltener auftraten als angenommen und die Teilnehmerinnen schon bei Studienbeginn eine recht gute Kalzium-Versorgung aufwiesen. Bei Hüftfrakturen ergab sich eine signifikante etwa 30-prozentige Risikosenkung, gleichzeitig war das Risiko für Nierensteine geringfügig erhöht.

Nimmt man alle Studienergebnisse zusammen, muss man zum Schluss kommen, dass Kalzium allein oder in Kombination mit Vitamin D nur einen bescheidenen Effekt auf das Frakturrisiko habe, schreiben die Autoren. Zudem haben viele weitere Behandlungsstudien eine Vitamin-D- und Kalzium-Supplementation als Placeboarm eingesetzt, sodass unklar bleibt, welchen Anteil diese für die Senkung des Frakturrisikos im Rahmen irgendeiner Osteoporosetherapie wirklich hat. Die WHI-Studie zeigte beispielsweise einen synergistischen Effekt mit einer Östrogenbehandlung, der aber nicht signifikant war.

Hormone

Aus den Ergebnissen der WHI-Studie lasse sich folgender Schluss ziehen, schreiben Philip Sambrook und Cyrus Cooper: Bei Frauen mit Osteoporose und kardiovaskulären Risikofaktoren sollte eine *Hormontherapie* vermieden werden zugunsten alternativer antiresorptiver Wirkstoffe. Die Hormontherapie bleibt eine Option lediglich für den kurzfristigen Einsatz bei symptomatischen Frauen um die Menopause herum, die ein hohes Risiko für Frakturen haben.

Bisphosphonate

Bisphosphonate stellen den grössten Fortschritt der letzten Dekade dar. Klinische Studien mit Vertretern dieser Wirkstoffgruppe ergaben Reduktionen des vertebralen Frakturrisikos zwischen 40 und 50 Prozent sowie des Risikos extravertebraler Knochenbrüche (inkl. Hüftfrakturen) um 20 bis 40 Prozent.

Da das ursprüngliche Dosierungsschema mit Einnahme auf nüchternen Magen und Aufrechtbleiben für 30 Minuten sowie gastrointestinale Beschwerden die Compliance arg beeinträchtigten, wurden Formulierungen zur wöchentlichen Einnahme entwickelt. Das Ansprechen von Knochenmineraldichte und die Unterdrückung des Knochenumbaus mit den wöchentlichen Formulierungen von Alendronsäure (Fosamax® 70 mg Wochentabletten) und Risedronsäure (Actonel® 35 mg Wochentabletten) unterscheidet sich nicht von den täglich verabreichten, es gibt aber keine gesonderten Frakturstudien zu diesen Darreichungsformen. Für Ibandronsäure (z.B. Bonviva® 150 mg Monatstabletten) konnte hingegen in einer Phase-III-Studie mit intermittierender, nicht täglicher Applikation eine signifikante Reduktion bei den Wirbelfrakturen dokumentiert werden.

Verlässliche Hinweise zur relativen Wirksamkeit der Vertreter der Bisphosphonate könnten nur Studien mit Frakturen als Endpunkt liefern, solche sind aber unwahrscheinlich, schreiben die Autoren.

Trotz ihrer eindrucklichen Wirksamkeit gegen Frakturen haben die Bisphosphonate auch zu kritischen Fragen geführt. Denn diese Wirkstoffe bleiben für Jahrzehnte im Skelett, und die Dauer ihres physiologischen Effekts ist nicht klar, obwohl Marker des Knochenumsatzes für mindestens fünf Jahre unterdrückt bleiben können. Die äusserst wirksame Verhinderung des Knochenumbaus könnte auch bis anhin nicht bekannte Folgen auf die Knochenqualität haben, da die Funktion des physiologischen Knochen-Remodellings ausser Kraft gesetzt wird.

Kontrollierte Behandlungsstudien geben bis jetzt nur Auskunft über die Wirksamkeit der Bisphosphonattherapie über die ersten vier bis fünf Jahre, eine unkontrollierte Beobachtungsstudie des ursprünglichen Phase-III-Versuchs mit Alendronsäure hat jedoch nach zehn Jahren keine Hinweise auf negative Effekte ergeben. Die Frakturraten verhielten sich in den Jahren sechs bis zehn ähnlich wie in den ersten drei Behandlungsjahren.

Die Autoren mögen sich auch nicht festlegen, wie lange eine Bisphosphonatbehandlung eigentlich dauern sollte oder ob eine stärkere Unterdrückung von Knochenumbau markern auch eine bessere Beeinflussung des Frakturrisikos mit sich bringen könnte.

Eine Langzeitadhärenz ist bei der Osteoporosetherapie notwendig, verlängerte Applikationsintervalle können hier helfen; selbst mit der wöchentlichen Bisphosphonateinnahme bleibt die Compliance oft enttäuschend.

Selektive Östrogenrezeptormodulatoren

Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) sind von der Steroidstruktur von Östrogen verschieden, können sich aber an den Östrogenrezeptor anlagern und selektive agonistische und antagonistische Effekte ausüben. Bis anhin am besten unter-

sucht ist Raloxifen (Evista®). In den meisten Studien war die Behandlungsantwort von Markern des Knochenbaus geringer als unter Bisphosphonaten. In einer Phase-III-Studie reduzierte Raloxifen die Rate vertebraler Frakturen bei zuvor frakturfreien Individuen um 50 Prozent und bei Frauen mit vorheriger Wirbelfraktur um 34 Prozent, also vergleichbar mit den Bisphosphonaten. Kein Unterschied ergab sich hingegen bei den nicht vertebralen oder Hüftfrakturen, ausser bei schweren vorbestehenden Wirbelbrüchen. Bis weitere Studien etwas anderes nahelegen, sollte nach Einschätzung der Autoren Raloxifen wahrscheinlich vor allem bei Frauen mit leichter Osteoporose oder bei überwiegend das Achsen skelett betreffender Knochenverarmung eingesetzt werden. Mit Blick auf die präventive Wirkung hinsichtlich Brustkrebses könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Raloxifen zudem noch positiver einzuschätzen sein.

Anabole Wirkstoffe

Eine eindeutig die Knochenneubildung stimulierende Wirkung hat Parathormon. Klinische Studien sind mit dem intakten Peptid sowie mit dem rekombinant hergestellten 1-34-Teilpeptid, Teriparatid (Forsteo®), durchgeführt worden. Eine Phase-III-Studie mit Teriparatid ergab eine 65-prozentige Reduktion des Risikos für neue Wirbelfrakturen und eine Reduktion um 53 Prozent bei nicht vertebralen Frakturen. Der positive Effekt auf die Knochenmineraldichte schien nach Therapiebeendigung jedoch wieder abzunehmen, ausser wenn eine antiresorptive Therapie angeschlossen wurde. Zurzeit ist Teriparatid besonderen Situationen vorbehalten, noch genauer zu charakterisieren

sind die Vorteile verschiedener Therapieschemata unter sequenziellem Einbezug von Teriparatid und Bisphosphonaten.

Neue Wirkstoffe

Strontiumranelat ist ein neueres Medikament, das in der Europäischen Union zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose schon eingeführt ist. Der Wirkungsmechanismus ist noch unklar, postuliert werden eine Steigerung der Knochenformation und eine Verminderung der Knochenresorption. Da Strontiumranelat sowohl gegen vertebrale wie nicht vertebrale Frakturen effektiv ist, könnte es bei postmenopausalen Frauen eine wichtige Alternative zu den Bisphosphonaten werden. Die Nebenwirkungen sind eher selten und gastrointestinaler Art, allerdings wurde auch eine unerklärte Erhöhung des Risikos venöser Thrombosen gesehen.

Die Zukunft dürfte noch weitere Ansatzpunkte für neue Therapien bei Osteoporose bringen. Der erwähnte RANKL-Mechanismus bietet sich beispielsweise zur Blockierung durch monoklonale Antikörper an. ■

Halid Bas

Philip Sambrook, Cyrus Cooper (Institute of Bone and Joint Research, University of Sydney, Sydney/AUS): Osteoporosis. *The Lancet* 2006; 367: 2010-2018.

Interessenlage: P.S. deklariert Beraterbezüge und Vortragshonorare von Merck, Sanofi-Aventis, Servier, Roche, Eli Lilly und Bone. C.C. deklariert Beratertätigkeit, Vortragshonorare und bezahlte Reisen von Procter & Gamble Pharmaceuticals, Servier, GSK-Roche, Eli Lilly und Novartis.