

Glukokortikoidtherapie

Tipps zur Osteoporosevorbeugung

Steht ein Patient unter einer Therapie mit Glukokortikoiden oder ist eine solche geplant, müssen Vorkehrungen getroffen werden, um einer Osteoporose oder der Verschlechterung einer solchen vorzubeugen. Welche Abklärungen dabei vorzunehmen sind und welche Therapien in welcher Reihenfolge sich am besten eignen, erläuterten Experten am virtuell abgehaltenen RheumaLive-Seminar.

Die glukokortikoidinduzierte Osteoporose ist die häufigste sekundäre und iatrogene Osteoporose mit einer hohen Frakturprävalenz von 30 bis 50 Prozent. Sie manifestiert sich bevorzugt an trabekulären Knochen wie Wirbelkörpern, Oberschenkelhals und Rippen. Bereits tiefe Kortisondosen (2,5–7,7 mg/Tag) erhöhen das Frakturrisiko (1), der Knochen-dichteverlust verläuft dabei biphasisch. In der ersten, rasch verlaufenden Phase kommt es durch Osteoblastensuppression und gleichzeitig gesteigerte Knochenresorption zu einem Verlust von bis zu 15 Prozent im ersten Therapiejahr. In der zweiten, langsameren Phase beträgt der weitere Verlust noch 3 bis 5 Prozent pro Jahr. Die Knochenresorption erfolge hier langsamer, doch bestehe weiterhin eine ausgeprägte Suppression der Knochenformation, erklärte Prof. Uwe Lange, Direktor der Abteilung Physikalische Medizin & Osteologie, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim (D).

Welche Vorsichtsmassnahmen dazugehören

Bei einer geplanten oder etablierten Glukokortikoidtherapie von mehr als 3 Monaten mit Dosen $\geq 2,5$ mg/Tag empfehlen die Guidelines des Dachverbands Osteologie (DVO) der deutschsprachigen Gesellschaften auf dem Gebiet der Knochenkrankungen (2) eine osteologische Basisdiagnostik. Denn das 10-Jahres-Risiko für Frakturen liegt in diesem Fall bei > 10 Prozent. Die empfohlene Basisdiagnostik besteht aus Anamnese, Klinik, Knochendichtemessung (DXA), gegebenenfalls Röntgen oder einer anderen Bildgebung und einem Basislabor. Diese Abklärungen seien zudem bei jüngeren Personen zu empfehlen, auch wenn das so nicht in den Guidelines stehe, so Lange.

Als Basismassnahmen zur Frakturprävention sind empfohlen (1):

- ▲ Vitamin-D-Substitution (800–1000 IE/Tag), Zielspiegel: 50–125 nmol/l, möglichst > 75 nmol/l
- ▲ Kalziumsubstitution: 1000 mg/Tag Gesamtzufuhr, möglichst über die Nahrung
- ▲ Förderung der Muskelkraft und der Koordination
- ▲ Vermeidung von Immobilisation
- ▲ Sturzanamnese, Behebung vermeidbarer Sturzursachen
- ▲ Vermeidung eines Body-Mass-Index ≤ 20 kg/m²

- ▲ Vermeidung von sturz- und frakturbegünstigender Medikation wie Glukokortikoiden, Protonenpumpenhemmern, Antiepileptika, Antidepressiva, Neuroleptika, Sedativa, Schilddrüsenhormonen, Glitazonen.

Kortison senkt Therapieschwelle

Je nach gemessenem T-Score ist abhängig vom Alter eine osteospezifische Therapie indiziert. Allerdings ist diese bei einer Glukokortikoidtherapie $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent/Tag während > 3 Monaten bereits ab einem T-Score von $\leq -1,5$ indiziert, auch wenn noch keine Frakturen vorliegen (1). Die Patienten befänden sich in diesem Fall noch in einem osteopenischen Bereich, hätten aber trotzdem schon ein erhöhtes Frakturrisiko und müssten deshalb behandelt werden, so Lange. Die Therapieschwelle sinkt weiter bei zusätzlichen Risikofaktoren (z. B. Immobilität, multiple Stürze, Wirbelfrakturen, rheumatoide Arthritis, Zöliakie) im T-Score um je 0,5, jedoch maximal um 2 (1).

Das gilt zum Beispiel für rheumatologische Krankheiten, die mit Glukokortikoiden $\geq 7,5$ mg/Tag über mehr als 3 Monate therapiert werden. Dazu gehören Kollagenosen, inflammatorische Myopathien, ANCA-assoziierte Vaskulitiden, eosinophile Granulomatose mit Polyangäitis, Riesenzell- oder Takayasu-Arteriitis, Polymyalgia rheumatica, Still-Syndrom mit schwerem Verlauf und Sarkoidose (1).

Konventionelle Therapie

Die Wahl der osteospezifischen Therapie bei glukokortikoidinduzierter Osteoporose richtet sich nach den prävalenten Frakturen, der langfristigen Kortisongabe und der Vortherapie. Zur Verfügung stehen antiresorptive Substanzen wie Bisphosphonate und der RANKL-Hemmer Denosumab sowie eine osteoanabole Therapie mit Teriparatid (Tabelle). Das Risiko für vertebrale Frakturen kann substanzunabhängig um 50 bis 84 Prozent reduziert werden, wobei Teriparatid gemäss Lange hinsichtlich Reduktion von vertebrealen Frakturen wirksamer ist als Alendronat und Risedronat. An die Gefahr eines Reboundphänomens, das bei Therapiestopp von Teriparatid und Denosumab auftreten kann, ist dabei allerdings zu denken. In diesem Fall ist im Nachgang eine zeitlich limitierte antiresorptive Therapie indiziert.

Tabelle:

Osteospezifische Therapie der GIOP

Substanz	Dosis	Eigenschaft
Alendronat	70 mg/Woche	antiresorptiv
Risedronat	35 mg/Woche	antiresorptiv
Zoledronat	5 mg/Jahr	antiresorptiv
Denosumab	60 mg alle 6 Monate	antiresorptiv
Raloxifen	60 mg/Tag, nur bei postmenopausalen Frauen	antiresorptiv
Teriparatid	20 µg/Tag	osteoanabol
Romosozumab	210 mg/pro Monat	osteoanabol

Quelle: mod. nach Prof. U. Lange, Alexander Pfeil, RheumaLive 2022
GIOP: glukokortikoidinduzierte Osteoporose

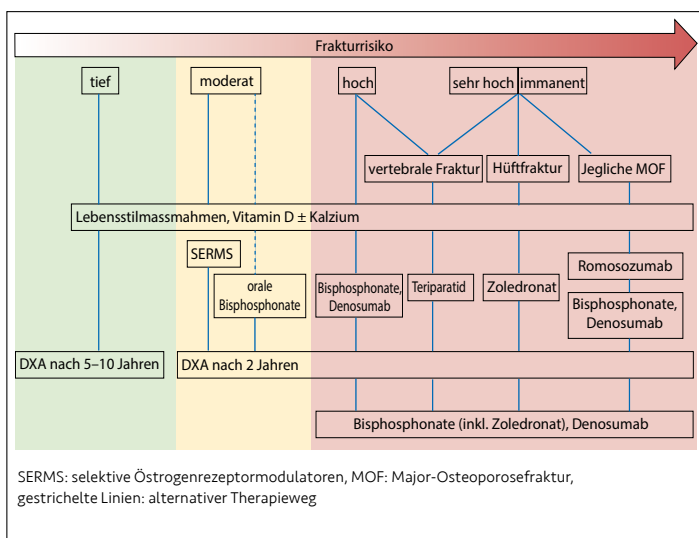


Abbildung: Therapieempfehlungen der Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO) (mod. nach [5])

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Kalziumstoffwechselstörungen, schwangeren oder stillenden Frauen seien diese Therapien jedoch kontraindiziert, rief Lange in Erinnerung.

Neue Option etabliert sich

Vor einiger Zeit ist Romosozumab als weitere Option zur Osteoporosetherapie dazugekommen. Romosozumab ist ein gegen das Sklerosin gerichteter Antikörper, was zur vermehrten Knochenbildung und zur verminderten Knochenresorption führe, wie PD Dr. Alexander Pfeil, Rheumatologie und Osteologie, Universitätsklinikum Jena (D), berichtete. Es erhöht die trabekuläre und kortikale Knochenmasse und verbessert die Knochenstruktur und -stärke. Im Vergleich zu Alendronat und Teriparatid zeigte sich in der Phase-II-Studie bei postmenopausalen Frauen unter einer Dosis von 210 mg/Monat über 12 Monate eine signifikant stärkere Zunahme der Knochendichte im lumbalen Wirbel, Hüftknochen und Femurhals (3). In einer weiteren Studie konnte eine im Vergleich zu Denosumab und Placebo grössere Reduktion der Inzidenz vertebraler Frakturen nach 12 Monaten beobachtet werden (4).

Womit beginnen?

Gemäss DVO (2) können Bisphosphonate 3 bis 5 Jahre gegeben werden, nach Beendigung beziehungsweise einer Therapiepause ist keine Folgetherapie notwendig. Grund dafür ist die längerfristige Einlagerung der Bisphosphonate in den Knochen, die über die Therapiedauer hinaus anhält. Bei der Therapie mit Denosumab besteht keine zeitliche Limitierung, doch im Fall einer Beendigung ist eine Anschlusstherapie nach 6 Monaten (z. B. mit Zoledronat 5 mg) notwendig. Ohne das ist mit einem sofort ansteigenden Frakturrisiko zu rechnen. Raloxifen kann bis zu 8 Jahre lang eingesetzt werden, eine Folgetherapie ist nicht notwendig. Die osteoanabolen Substanzen seien für eine Therapiedauer von 1 beziehungsweise 2 Jahren (Romosozumab bzw. Teriparatid) zugelassen, direkt danach sollte eine antiresorptive Therapie anschliessen, um die erreichte Knochendichte erhalten zu können, so Pfeil.

Mit diesen Optionen stellt sich jedoch die Frage, ob die Therapie mit einer osteoanabolen oder einer antiresorptiven Substanz begonnen werden soll. Beide osteoanabolen Therapien sind nur bei beschränkten Patientengruppen zugelassen: Teriparatid bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit primärer oder hypogonadaler Osteoporose sowie bei Erwachsenen mit glukokortikoidbedingter Osteoporose, Romosozumab bei postmenopausalen Frauen mit schwerer Osteoporose während 12 Monaten.

In den Empfehlungen der Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO) wird die Reihenfolge der Therapie vom Frakturrisiko abhängig gemacht. Bei hohem bis sehr hohem Risiko, das mit dem FRAX-Rechner kalkuliert wird, kann je nach Lokalisierung und Schwere der Frakturen bereits mit einer osteoanabolen Therapie begonnen werden (Abbildung) (5).

Bei einem Vergleich der Knochendichtezunahme der verschiedenen Sequenzen fällt der Zuwachs nach 24 Monaten bei Beginn mit Romosozumab, gefolgt von Denosumab oder Alendronat, am höchsten aus (6). Bei Hochrisikopatienten empfiehlt sich daher gemäss Pfeil die hinsichtlich Wirksamkeit bevorzugte Sequenztherapie in der Reihenfolge Romosozumab/Denosumab/Bisphosphonate oder Romosozumab/Bisphosphonate. Bei vorliegenden Wirbelkörperfrakturen biete sich die Sequenz Teriparatid/Denosumab/Bisphosphonat oder Teriparatid/Bisphosphonat an, so Pfeil. Welche Sequenz letztlich zur Anwendung kommt, muss mit dem Patienten zusammen abgestimmt werden. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «RheumaLive». Osteoporose & Rheuma, 13. September 2022, virtuell.

Referenzen:

- Oelzner P et al.: Glukokortikoid-induzierte Osteoporose – Fokus Therapie (Teil 1). Z Rheumatol. 2022 Feb;81(1):57-66.
- DVO-Leitlinie 2017
- McClung MR et al.: Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med. 2014;370(5):412-420.
- Cosman F et al.: Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2016;375(16):1532-1543.
- Ferrari S et al.: 2020 recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGO). Swiss Med Wkly. 2020;150:w20352.
- Cosman F et al.: Romosozumab and antiresorptive treatment: the importance of treatment sequence. Osteoporos Int. 2022;33(6):1243-1256.