

Osteoporosebehandlung

Anabole und antiresorptive Therapiemöglichkeiten

Massenabbau und Qualitätsverlust des Knochens charakterisieren die Osteoporose. Wie ein osteoporotischer Knochen behandelt werden kann sowie wann und wie antiresorptive und anabole Therapeutika eingesetzt werden, erklärte Prof. Stephan Gadola, Klinik für Rheumatologie und Schmerzmedizin, Bethesda Spital Basel, am Forum für medizinische Fortbildung (FOMF) Allgemeine Innere Medizin in Basel.

Foto: z/vg



Stephan Gadola

Die Verminderung der Knochendichte und die qualitative Verschlechterung der Knochengewebestruktur bei Patienten mit Osteoporose führen zu einer vermehrten Brüchigkeit des Knochens und damit zu einer erhöhten Frakturaneignung. Ist eine osteoporotische Fraktur aufgetreten, entspricht dies bereits einer schweren Osteoporose. Gemäss einer Erhebung waren 2019 in der Schweiz 524 000 Personen von Osteoporose betroffen, und es kam zu 82 000 neuen Fragilitätsfrakturen, was sich auf Kosten im besagten Jahr von 3,4 Milliarden

Franken belief (1). Mit der steigenden Lebenserwartung werde die Zahl der Patienten mit Osteoporose vermutlich weiter zunehmen, so Gadola. Frauen > 50 Jahre haben ein Risiko von 22,5 Prozent, in ihrem restlichen Leben eine Hüftfraktur zu erleiden, bei Männern liegt das Risiko bei 7,1 Prozent (1).

Was ein Knochen braucht, und was ihn gefährdet

Knochen bestehen zu 90 Prozent aus einem Kollagengerüst, in das zu > 99 Prozent der Knochenmineralstoff Hydroxyapatit (Kalzium, Phosphat) eingebaut ist. Kleinere Knochen-schäden werden laufend repariert, um eine gute Knochenqualität zu erhalten.

Mit etwa 25 bis 30 Lebensjahren erreicht der Knochen seine höchste Dichte (peak bone mass). Unterstützend für einen guten Knochenaufbau in den ersten 30 Lebensjahren sind eine kalziumreiche Ernährung, genügend Vitamin D3 und sportliche Betätigung. Ab einem Alter von etwa 30 Jahren nimmt die Knochenmasse kontinuierlich ab, das heisst, es wird mehr Knochen abgebaut als aufgebaut. Eine Osteoporose liegt definitionsgemäss bei Abbau der Knochendichte von 30 Prozent oder mehr respektive bei Reduktion derselben unter 2,5 Standardabweichungen der «peak bone mass» vor (d. h. T-Score $\leq -2,5$).

Die wichtigsten Risikofaktoren für einen akzelerierten Abbau der Knochendichte beziehungsweise eine Osteoporose sind weibliches Geschlecht, frühe Menopause und hohes Alter. Zu weiteren Risikofaktoren zählen eine kaukasische oder asiatische Ethnie, ein Body-Mass-Index $< 19 \text{ kg/m}^2$, eine

positive Familienanamnese, entzündliche, hämatopoietische und Stoffwechselerkrankungen, chronische Hepathopathien, Immobilität sowie verminderte Produktion oder Funktion knochenanaboler Androgene. Auch Patienten mit Medikamenten wie beispielsweise Glukokortikoide, mit Alkohol- oder Nikotinabusus und einer ungenügenden Aufnahme von Vitamin D und Kalzium sind gefährdet.

Bei Verdacht handeln

Bei einer Fraktur nach inadäquatem Trauma sollte immer an eine Osteoporose gedacht werden. Eine rasche Abnahme der Körpergrösse, ein Tannenbaumphänom der Hautfalten am Rücken oder eine Gibbusbildung der Wirbelsäule sind weitere klinische Hinweise. Mit Bildgebung (Röntgen/Computertomografie [CT], Magnetresonanztomografie [MRT]) kann der Verdacht erhärtet werden. Formal kann die Diagnose anhand einer Knochendichtemessung (dual x-ray absorptiometry, DXA) bei Vorliegen eines T-Score $\leq -2,5$ gestellt werden. Allerdings sei die DXA fehleranfällig, so Gadola, und könne beispielsweise durch Aortaverkalkungen oder degenerative Veränderungen der Lendenwirbelsäule zu hohe/gute Werte anzeigen. Ein relevanter Anteil osteoporotischer Frakturen ist mit normaler oder lediglich osteopener Knochendichte assoziiert. Zu den «major osteoporotic fractures» gehören Wirbel-, Schenkelhals-, Radius- und Humerusfrakturen. Häufig seien auch spontane Sacrumfrakturen, die am verlässlichsten mittels MRT dargestellt werden könnten, so Gadola. Nach einer aufgetretenen Fraktur ist das Risiko für eine weitere Fraktur innerhalb eines Jahres mehr als 5-fach erhöht, wie eine Analyse bei 4190 postmenopausalen zwischen 50 und 90 Jahren ergeben hat (3). Hüftfrakturen führen zu einer stark eingeschränkten Lebensqualität bis hin zur Pflegebedürftigkeit: 2 von 5 Personen benötigen nach einer Hüftfraktur Unterstützung beim Gehen, 3 von 5 Personen können nicht mehr allen Aktivitäten des täglichen Lebens nachgehen (4), und ein Drittel von ihnen muss in ein Pflegeheim umziehen oder verstirbt (5).

Verschiedene Behandlungsmöglichkeiten

Die pharmakologische Therapie besteht einerseits in der Supplementierung von Vitamin D3 (Zielwert im Blut: > 75

nmol/l) und Kalzium. Die tägliche Kalziumzufuhr soll etwa 1200 mg bei Kindern und Jugendlichen und 1000 mg bei Erwachsenen betragen. Davon soll das meiste mit der Nahrung (Milchprodukte, kalziumreiches Mineralwasser) zugeführt werden. Andererseits stehen antiresorptive und anabole medikamentöse Therapien zur Verfügung. 2021 zeigte eine Untersuchung zur adäquaten Therapie im europäischen Ländervergleich, dass in der Schweiz > 76 Prozent der Frauen (EU: 71%), die eine Therapie benötigen, keine solche erhalten (6).

SERM, Bisphosphonate und Anti-RANKL-Antikörper

Der selektive Östrogenrezeptormodulator (SERM) Raloxifen wirkt agonistisch auf den Östrogenrezeptor im Knochen beziehungsweise auf den Knochenstoffwechsel. Bei postmenopausalen Frauen reduziert Raloxifen die Inzidenz vertebraler Frakturen, erhält die Knochenmasse und erhöht die Knochendichte (7). Das Präparat eignet sich einerseits zur Osteoporoseprävention bei osteopenen postmenopausalen Frauen, andererseits auch zur Behandlung der Osteoporose (7). Nachteilig ist das erhöhte Thromboembolierisiko als eine der Nebenwirkungen (7). Raloxifen hat gemäss einer Metaanalyse etwa die gleiche Wirkpotenz wie das klassische Bisphosphonat Alendronat (8).

Zu den am häufigsten eingesetzten Medikamenten bei Osteoporose gehören Bisphosphonate wie Alendronat (p.o. 70 mg/Woche), Risedronat (p.o. 35 mg/Woche), Ibandronat (i.v. 3 mg alle 3 Monate) und Zoledronat (i.v. 1-mal/Jahr). Diese hemmen die knochenabbauenden Osteoklasten, induzieren ihre Apoptose und wirken damit antiresorptiv. Der positive Effekt auf die Knochendichte flacht nach ein paar Jahren ab. Andererseits hemmen Bisphosphonate das Remodelling, so Gadola. Bisphosphonate sollten daher, so Gadola, nach 5 bis spätestens 8 Jahren pausiert werden. Bei Zoledronat, dem potentesten Bisphosphonat, kommt es nach der Infusion häufig zu einer Akutphasereaktion mit Fieber und grippeähnlichen Symptomen, die jedoch nach 2 bis 3 Tagen abklingt. Die Symptome können durch Gabe von Paracetamol abgemildert oder durch eine 1-malige Gabe von 20 mg Prednison vor der Infusion oft ganz umgangen werden, so der Tipp des Experten.

Zoledronat kann gemäss Limitatio bei dokumentierter Osteoporose bei Männern und bei postmenopausalen Frauen, bei glukokortikoidinduzierter Osteoporose (T-Score $\leq -2,5$ oder Fraktur) sowie bei Morbus Paget verabreicht werden (9).

Ein weiteres, sehr potentes antiresorptives Medikament bei Osteoporose ist Denosumab. Dieser monoklonale Antikörper gegen den RANK-Liganden hemmt die Differenzierung und die Aktivierung von Osteoklasten. Das Präparat wird halbjährlich s.c. injiziert und ist bei Männern mit Osteoporose oder erhöhtem Frakturrisiko und bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose indiziert. Es kann ebenfalls bei Frauen mit Brustkrebs und unter Aromatasehemmertherapie sowie bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablation bei erhöhtem Frakturrisiko gegeben werden (10). Durch eine Therapieumstellung von einem Bisphosphonat auf Denosumab kann Knochendichte zusätzlich aufgebaut werden (14), und im Gegensatz zu den Bisphosphonaten

steigt die Knochendichte unter Behandlung mit Denosumab auch nach 10 Jahren noch an, wie die Langzeitdaten grosser Studien (FREEDOM [Denosumab], HORIZON [Zoledronat], FLEX [Alendronat]) zeigten (11).

Therapiedauer der Antiresorptiva

Denosumab kann laut Gadola ad infinitum gegeben werden; es gibt, falls keine Komplikationen auftreten, keinen Grund, damit aufzuhören. Nach Absetzen von Denosumab ohne weiterführende antiresorptive Behandlung mit einem Bisphosphonat besteht ein hohes Risiko von Wirbelbrüchen infolge eines Reboundphänomens mit hoher Osteoklastenaktivität. Gemäss Registerdaten aus der Schweiz treten innert 7 bis 20 Monaten nach der letzten Injektion im Median 5 Frakturen auf. Deshalb soll, wenn ein Therapiestopp mit Denosumab geplant ist, unbedingt eine Anschlussbehandlung mit einem Bisphosphonat, beispielsweise eine 1-malige Infusion mit Zoledronat, erfolgen.

Bisphosphonate und Denosumab hemmen beide das Remodelling des Knochens nach Mikrofrakturen. Dies ist die wahrscheinliche Ursache für die selten auftretenden atypischen Femurfrakturen (1,7 Frakturen/10 000 Patientenjahre) (13). Eine weitere seltene, aber gefürchtete Nebenwirkung der Antiresorptiva ist die Osteonekrose des Kiefers (0,01–0,1%) (12). Risikofaktoren, die eine Kiefernekrose mitbegünstigen, sind Immunsuppression, Zahnoperationen oder ein schlechter Zahnstatus. Am häufigsten treten laut Gadola die Kiefernekrosen nach Zoledronat, dem potentesten Bisphosphonat, auf.

Knochenaufbauende Therapie

Das synthetische Polypeptid Teriparatid, das die Wirkung von Parathormon simuliert, stimuliert die Osteoblasten und wirkt so knochenaufbauend. Teriparatid wird 1-mal/Tag s.c. injiziert und als Zweitlinientherapie bei neuen osteoporosebedingten Wirbelfrakturen oder bei steroidinduzierter Osteoporose nach erfolgloser oder unverträglicher Therapie mit Bisphosphonaten eingesetzt. Teriparatid kann nur durch Endokrinologen oder Rheumatologen verordnet werden. Im Vergleich zu Risedronat halbiert eine Teriparatidtherapie das Risiko für Wirbelfrakturen (15).

Romosozumab ist ein therapeutischer monoklonaler Antikörper, der durch Hemmung von Sklerostin einerseits die Knochenneubildung fördert, gleichzeitig aber auch die Knochenresorption hemmt. Im Vergleich zu Teriparatid, bei dem die Knochendichte am Femur zunächst etwas absinkt, um sich danach wieder zu erholen, nimmt sie unter Romosozumab von Beginn an zu (2,3% nach 6 Monaten, 2,9% nach 12 Monaten) (16). Die Therapie mit Romosozumab erfolgt als monatliche s.c. Injektion über 12 Monate. Danach muss, wie auch bei Teriparatid, eine Anschlussbehandlung mit Antiresorptiva folgen, um den Gewinn an Knochenmasse zu erhalten (17). Romosozumab darf nur durch Endokrinologen, Rheumatologen oder Knochenspezialisten verordnet werden und ist bei einer Vorgeschichte mit Myokardinfarkt oder ischämischen Hirnschlag kontraindiziert (18).

Frakturrisiko bestimmt Art der Therapie

Das Frakturrisiko bei Osteoporose wird nebst der Knochendichte durch viele verschiedene Faktoren beeinflusst:

- ▲ Anzahl, Art und der Zeitpunkt früherer Insuffizienzfrakturen
- ▲ Alter
- ▲ Geschlecht
- ▲ Zeitpunkt der Menopause vor dem 45. Lebensjahr
- ▲ Sturzrisiko (> 1 Sturz in den letzten 12 Monaten)
- ▲ Begleiterkrankungen (z. B. Morbus Crohn, rheumatoide Arthritis, Morbus Parkinson)
- ▲ positive Familienanamnese
- ▲ Alkohol- und Nikotinkonsum
- ▲ tägliche Kalziumeinnahme
- ▲ Vitamin-D3-Spiegel
- ▲ Medikamente (z. B. Kortikosteroide).

Das Frakturrisiko kann anhand des länderspezifischen FRAX-Tools (QR-Link) und dem Tool der Osteoporose-Plattform (TOP) (QR-Link) berechnet werden. Gemäss den Empfehlungen der Schweizerischen Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO) (19) soll bei einem tiefen Frakturrisiko eine Knochendichtemessung in 5 bis 10 Jahren wiederholt werden, ab moderatem Risiko alle 2 Jahre (18). Während Vitamin-D3- und Kalziumsubstitution sowie Lifestyle-Massnahmen bei jedem Risiko erfolgen sollten, werden SERM und Bisphosphonate erst ab moderatem Risiko empfohlen. Ab hohem Risiko wird Denosumab empfohlen, im Fall von früheren Wirbelfrakturen und/oder einem tiefen T-Score < -3,5 auch Teriparatid und bei sehr hohem beziehungsweise imminemtem Risiko und fehlender Kontraindikation auch Romosozumab. Im Fall einer osteoporotischen Fraktur sei es erstmal das Wichtigste, den Knochen mit einem osteoanabolen Medikament wie Romosozumab oder Teriparatid aufzubauen; danach könne der Effekt durch Denosumab oder durch ein potentes Bisphosphonat konsolidiert werden, so Gadola abschliessend. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Gelenkschmerzen», Forum für medizinische Fortbildung (FOMF) Allgemeine Innere Medizin, 30. Januar bis 3. Februar 2024 in Basel.

Linktipps



FRAX-Tool für die Schweiz
www.rosenfluh.ch/qr/fraxrechner-schweiz



Osteoporose-Plattform (TOP)
<https://www.rosenfluh.ch/qr/top>

Referenzen:

1. Willers C et al.: Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos. 2022;17(1):23. Published 2022 Jan 26. doi:10.1007/s11657-021-00969-8.
2. Beck-Nielsen SS et al.: Defining a growing and maturing skeleton and its relevance in diseases that affect skeletal growth, such as x-linked hypophosphataemia (XLH). Int J Rare Dis Disord. 2021;4:029. doi:10.23937/2643-4571/1710029.
3. van Geel TA et al.: Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. Ann Rheum Dis. 2009;68(1):99-102. doi:10.1136/ard.2008.092775.
4. Cooper C: The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. Am J Med. 1997;103(2A):12S-19S. doi:10.1016/s0002-9343(97)90022-x.
5. Leibson CL et al.: Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study. J Am Geriatr Soc. 2002;50(10):1644-1650. doi:10.1046/j.1532-5415.2002.50455.x.
6. Kanis JA et al.: SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. Arch Osteoporos. 2021;16(1):82. Published 2021 Jun 2. doi:10.1007/s11657-020-00871-9.
7. Fachinformation Evista®: www.swissmedic.ch. Letzter Abruf: 23.2.24.
8. Kim Y et al.: Comparative safety and effectiveness of alendronate versus raloxifene in women with osteoporosis. Sci Rep. 2020;10(1):11115. doi:10.1038/s41598-020-68037-8.
9. Fachinformation Zolendronsäure: www.swissmedic.ch. Letzter Abruf: 23.2.24.
10. Fachinformation Prolia®: www.swissmedic.ch. Letzter Abruf: 23.2.24.
11. Kendler DL et al.: Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review. Adv Ther. 2022;39(1):58-74. doi:10.1007/s12325-021-01936-y.
12. Ruggiero SL et al.: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management. Annu Rev Med. 2009;60:85-96. doi:10.1146/annurev.med.60.063007.134350.
13. Black DM et al.: Atypical femur fracture risk versus fragility fracture prevention with bisphosphonates. N Engl J Med. 2020;383(8):743-753. doi:10.1056/NEJMoa1916525.
14. Miller PD et al.: Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates. Osteoporos Int. 2020;31(1):181-191. doi:10.1007/s00198-019-05233-x.
15. Kendler DL et al.: Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet. 2018;391(10117):230-240. doi:10.1016/S0140-6736(17)32137-2.
16. Langdahl BL et al.: Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017;390(10102):1585-1594. doi:10.1016/S0140-6736(17)31613-6.
17. Saag KG et al.: Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. N Engl J Med. 2017;377(15):1417-1427. doi:10.1056/NEJMoa1708322.
18. Fachinformation Evenity®: www.swissmedic.ch. Letzter Abruf: 27.2.24.
19. 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. doi:10.4414/smw.2020.20352.