

Osteoporose: Nicht nur auf Masse, sondern auch auf Qualität kommt es an

Solide Evidenz, offene Fragen und neue Perspektiven

Osteoporose stellt angesichts der steigenden Lebenserwartung weltweit ein immer grösser werdendes medizinisches Problem dar. Dessen Lösungen liegen in Lebensstilmassnahmen zur Prävention, leitliniengerechtem Einsatz der zugelassenen Medikamente sowie in der Entwicklung neuer therapeutischer Optionen.

S tatt «Wie behandle ich Osteoporose?» sollte die Frage gestellt werden: «Welche Patienten haben ein hohes Frakturrisiko, und wie kann man dieses Risiko reduzieren?», so Prof. Piet Geusens von der Universität Maastricht. In den Niederlanden wurde zur Beantwortung dieser Frage ein Algorithmus entwickelt, der die multifaktorielle Genese des Problems einkalkuliert. Geusens: «Es ist ein Programm zur Entscheidungsfindung in fünf Schritten.» Diese fünf Schritte lauten Identifikation von Risikopatienten, Risikoevaluation, Differentialdiagnose, Therapie und Verlaufskontrolle (siehe *Abbildung*) (1, 2).

Definitiv als Risikopatienten eingestuft werden müssen Personen, die bereits eine Fragilitätsfraktur hinter sich haben und/oder ein hohes Sturzrisiko aufweisen. Ebenso Personen mit bestimmten Grundkrankheiten oder solche, die Medikamente einnehmen, welche das Osteoporoserisiko erhöhen. Zu den Grundkrankheiten, die das Osteoporoserisiko erhöhen, gehören nicht zuletzt entzündliche rheumatische Erkrankungen wie die rheumatoide Arthritis. Auch Risikofaktoren wie Rauchen, Alkoholabusus und positive Familienanamnese sollten erhoben werden.

Die Evaluation des Risikos erfolgt anhand von klinischer Bewertung, Knochendichtemessung und Bildgebung der Wirbelsäule. Eine Differentialdiagnose wird anhand der Anamnese, der klinischen Untersuchung und in bestimmtem Rahmen auch unter Einbeziehung von Biomarkern gestellt. Geusens betonte jedoch, dass im klinischen Alltag keine Knochenmar-

ker bestimmt werden müssen. Die Knochendichtemessung sollte nicht überschätzt werden und kann insofern problematisch sein, als sich ein grosser Teil der Fragilitätsfrakturen bei Patienten ereignet, die unter dem Aspekt der BMD gar keine Osteoporose, sondern lediglich eine Osteopenie zeigen (3). Geusens: «Wie identifiziere ich diese Patienten? Knochendichtemessung genügt hier nicht.»

Die Bildgebung der Wirbelsäule liefert wertvolle Informationen, da klinisch stumme Frakturen starke Prädiktoren für weitere Brüche sind. Auch die verschiedenen Kalkulatoren für das Frakturrisiko können hilfreich sein. Der in Europa bekannteste ist FRAX (4), Geusens wies aber auch auf Tools wie den australischen Garvan-Kalkulator hin, der auch das Sturzrisiko in die Berechnung einbezieht (5). Vor Beginn einer Therapie sollten allerdings noch einige Laborwerte erhoben werden. Wichtig sind unter anderem die Blutsenkung (zum Ausschluss eines multiplen Myeloms), TSH (zum Ausschluss einer Hypothyreose), Albumin, Kreatinin und Vitamin D. Bei Männern unter 70 mit Symptomen einer Osteoporose sollte auch das Testosteron bestimmt werden. Geusens unterstrich, dass bei adäquater Abklärung bei einer relativ hohen Zahl von Patienten mit Fragilitätsfrakturen eine sekundäre Osteoporose oder eine metabolische Knochenkrankung gefunden wird.

Basistherapie: Kalzium und Vitamin D

Die Therapie des Frakturrisikos sollte über die medikamentöse Behandlung hinausgehen und adäquate Beratung zu Lebensstilinterventionen enthalten. Kalziumsupplementation auf den Tagesbedarf von 1 bis 1,2 g wird empfohlen. Geusens: «Allerdings wird seit einigen Jahren ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko infolge von Kalziumsupplementation diskutiert. Es gibt entsprechende Signale in Studien, aber aus meiner Sicht nichts wirklich Überzeugendes. Ich würde daher sagen, man soll ausreichend Kalzium zu sich nehmen, aber eben auch nicht zu viel.» In der Praxis bedeutet das, dass der Konsum von Milchprodukten einberechnet werden sollte. Personen, die am Tag zwei Portionen Milchprodukte wie zum Beispiel Joghurt konsumieren, benötigen nur 500 mg zusätzliches Kalzium, bei vier Portionen Milchprodukten am Tag ist gar keine Supplementation mehr erforderlich. Eine Supplementation von 800 IE Vitamin D am Tag wird für alle Patienten, die Osteoporosemedikamente nehmen, sowie für alle Bewohner von Pflegeheimen empfohlen.

In der medikamentösen Therapie der Osteoporose spielen antiresorptive Therapien die mit Abstand grösste Rolle. Sowohl

Fünf-Stufen-Plan zur Frakturprävention

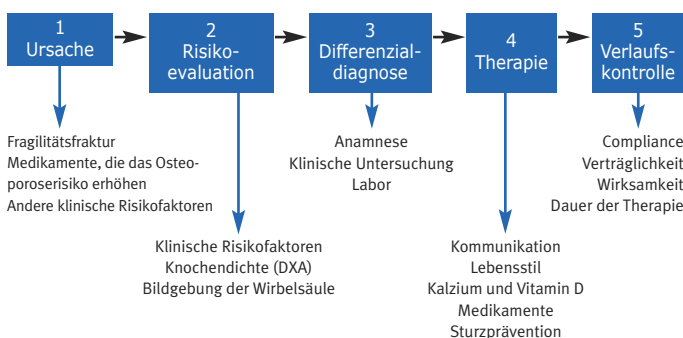
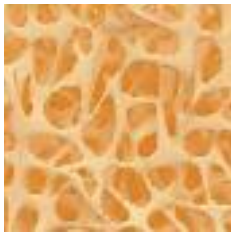


Abbildung: Frakturprävention bei Frauen und Männern über 50 Jahren: ein Fünf-Stufen-Entscheidungsplan

Quelle: Geusens et al. (1, 2)



die Substanzgruppe der Bisphosphonate als auch der monoklonale Antikörper Denosumab greifen über unterschiedliche Mechanismen am Osteoklasten an und reduzieren so die Knochenresorption. Denosumab brachte in Studien eine etwas ausgeprägtere Wirkung auf die Knochendichte, aber eine weit deutlichere Reduktion des

Frakturrisikos als das Bisphosphonat Alendronat (6, 7).

Im Gegensatz zu den antiresorptiven Strategien bietet Teriparatid die Option einer osteoanabolen Therapie. Geusens: «Wir können damit den Aufbau neuen Knochens – nicht nur von Masse, sondern auch von Struktur – sowie eine erhebliche Reduktion des Risikos von Frakturen – auch nicht vertebralem Frakturen – erreichen.» Wichtig ist, nach einer Therapie mit Teriparatid den gewonnenen Knochen durch eine antiresorptive Therapie zu erhalten. Teriparatid zeigte mit Alendronat unter anderem in einem Kollektiv von Patienten mit Glukokortikoid-induzierter Osteoporose (GIOP) eine signifikant ausgeprägtere Zunahme der Knochendichte. Obwohl die Studie relativ klein war und nur 18 Monate Laufzeit hatte, konnte für Teriparatid doch ein signifikanter Vorteil im Hinblick auf die Prävention von Wirbelbrüchen nachgewiesen werden (8). In der Praxis stellt sich damit die Frage, mit welcher Substanz die Therapie begonnen werden sollte. In einer Metaanalyse klinischer Studien wurde für Alendronat, Risedronat, Zoledronat, Denosumab und Teriparatid die Wirksamkeit in der Verhinderung vertebraler sowie nicht vertebraler Frakturen und Hüftfrakturen nachgewiesen (9, 10). Geusens: «Alendronat, Risedronat, Zoledronat und Denosumab sind daher unsere erste Wahl in der Therapie der Osteoporose. Wir haben damit auch die Wahl zwischen oraler, intravenöser und subkutaner Applikation. In vielen Ländern ist die Erstlinie allerdings auf Alendronat und Risedronat beschränkt, weil diese oralen Bisphosphonate als Generika verfügbar und daher kostengünstig sind.» Ein erhebliches Problem stellt allerdings die Therapieadhärenz dar, die bei den oralen Bisphosphonaten besonders schlecht sein dürfte. Studiendaten zeigen, dass die Persistenz deutlich steigt, wenn Patienten von Alendronat auf das zweimal im Jahr subkutan zu injizierende Denosumab umgestellt werden (11).

5 Jahre Bisphosphonate – und was dann?

Bisphosphonate sind gemäss Guidelines nur für eine Behandlungszeit von 5 Jahren Substanzen der ersten Wahl in der Behandlung der Osteoporose. Die Frage, was danach geschehen soll, ist allerdings nicht so einfach auf Basis solider Evidenz zu beantworten. Die verfügbaren Daten stammen grossenteils aus offenen Extensionen klinischer Studien. Aufgrund der besonderen Wirkungsweise der Bisphosphonate ist ein rascher Wirkungsverlust nach dem Absetzen jedoch nicht zu erwarten. Werden Bisphosphonate über längere Zeit eingenommen, stellt sich ein Gleichgewicht zwischen Serum, Spongiosa und kortikalem Knochen ein, das auch nach dem Absetzen über viele Jahre erhalten bleibt. Diesen Umstand reflektieren auch die Extensionen der grossen Bisphosphonatstudien. So zeigte die Studie FLEX, die plazebokontrollierte Extension der FIT-Studie, dass es auch nach Beendigung einer 5-jährigen Therapie mit Alendronat in weiteren 5 Jahren zu keiner Abnahme der Knochendichte kommt. Bei jenen Patienten, die weiter Alendronat einnahmen, stellte sich allerdings eine weitere Zunahme der Knochendichte ein (12). Dazu Prof. Dr. Kenneth Saag von der University of Alabama: «Nun wissen wir

alle, dass Knochendichte ein guter Surrogatparameter ist, aber eben nur ein Surrogatparameter. Frakturdaten aus dieser Studie zeigen für Wirbelfrakturen einen geringen, aber signifikanten Vorteil für die verlängerte Einnahme von Alendronat, bei allen anderen Frakturen lagen die beiden Gruppen gleichauf. Allerdings war die Studie nicht ausgelegt, um verlässliche Aussagen zum Frakturrisiko zu liefern.» Eine weitere Analyse der FLEX-Daten liefert Hinweise, dass lediglich Patientinnen von der verlängerten Einnahme profitieren, deren T-Score unter -2,5 liegt (13). Ähnliche Studienergebnisse wurden mit Zoledronsäure erreicht. Die Anwendung über 3 Jahre (3-jährliche Infusionen, danach 3 Plazeboinfusionen) führte im Vergleich zur Anwendung über 6 Jahre (6 Infusionen) zu einer geringfügig höheren Knochendichte (14).

Den Vorteilen stehen die Nebenwirkungen und Risiken der Bisphosphonate gegenüber. Die bekanntesten und am meisten diskutierten stellen die Kiefernekrosen dar. Allerdings sei dieses Problem, so Saag, in der Therapie der Osteoporose bei Weitem nicht so relevant wie häufig angenommen, sowie gut beherrschbar, falls es doch einmal auftreten sollte. Schwere Fälle werden praktisch ausschliesslich bei den in der Onkologie eingesetzten sehr hohen Bisphosphonatdosierungen gesehen. Von grösserer Relevanz in der klinischen Praxis sind hingegen atypische Femurfrakturen. Allerdings betont Saag, dass generell für die Bisphosphonate der Nutzen die Risiken deutlich überwiegt. So werde bei einer 3-jährigen Behandlungsdauer die «Number needed to treat» für die Verhinderung einer radiologischen Wirbelfraktur mit 14 und für eine Hüftfraktur mit 91 angegeben. Dem gegenüber steht eine «Number needed to harm» von 417 bezogen auf eine atypische Femurfraktur (15). Diese Zahlen seien allerdings insofern mit Vorsicht zu geniessen, als es sich dabei um Daten aus klinischen Studien mit relativ kurzen Beobachtungszeiten handle.

Durchgehende Therapie oder «Drug holidays»?

Diskutiert wird gegenwärtig das Einlegen von «Drug holidays», also eine intermittierende Therapie. Diese sei gegenwärtig in der Praxis zumindest unter US-Rheumatologen eher die Regel als die Ausnahme. Damit sei ungeachtet der gegenwärtig noch sehr dünnen Studienlage sozusagen ein grosser Feldversuch im Gange. Die spärlichen verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass das zeitweilige Absetzen der Therapie für manche Patienten die richtige Strategie sein könnte, für andere jedoch nicht. So verweist Saag auf eine Beobachtungsstudie, die bei adhärenenten Patienten in den ersten 9 Monaten nach dem Absetzen einer Bisphosphonattherapie kein erhöhtes Frakturrisiko fand. Nahmen die Patienten ihre Medikamente allerdings schon vor dem Absetzen nur sporadisch ein, stieg das Risiko deutlich (16). Eine adäquat gepowerte Studie zum Absetzen von Bisphosphonaten scheidet bis heute an der Finanzierung.

Ungeachtet der dünnen Datenlage sind mehrere Algorithmen zur langfristigen Planung einer Bisphosphonattherapie in Verwendung. So schlägt die britische National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) eine Evaluation der Patienten nach 3 bis 5 Jahren Therapie vor. Sprechen klinische Parameter und Knochendichte für eine günstige Entwicklung, kann die Behandlung abgesetzt werden. Eine Re-Evaluation wird nach 1½ bis 3 Jahren empfohlen (17). Alternative Algorithmen stützen sich stärker auf Laborparameter des Knochenstoffwechsels (18). Während alle diese Überlegungen auf Patienten mit guter Prognose abzielen, schlägt Saag ein «Drug sabbatical» für Pa-

tienten mit ungünstigem Verlauf und hohem Risiko vor. Das bedeutet, dass in diesen Fällen intermittierend eine Therapie mit Teriparatid oder Denosumab versucht werden könnte. Zu diesen Überlegungen gibt es gegenwärtig jedoch praktisch keine publizierte Evidenz.

Neue Therapien in klinischen Studien

Neue Optionen in der medikamentösen Therapie der Osteoporose befinden sich in Studien oder stehen kurz vor der Zulassung. Odanacatib blockiert selektiv das Enzym Cathepsin K, das beim Abbau der Knochenmatrix durch Osteoklasten eine wichtige Rolle spielt. Odanacatib ist daher ein weiterer anti-resorptiver Wirkstoff und wird gegenwärtig im Studienprogramm LOFT (Long-Term Odanacatib Fracture Trial) untersucht, in das mittlerweile mehr als 16 000 Patienten eingeschlossen sind. Nach einer geplanten Interimsanalyse empfahl ein unabhängiges Data-Monitoring-Komitee den Abbruch der Studie aufgrund robuster Wirksamkeit und eines günstigen Nutzen-Risiko-Profiles von Odanacatib. Die Studie wird nun als Extension mit 8256 Teilnehmern weitergeführt (19).

Neuigkeiten gibt es auch auf dem Sektor der osteoanabolen Therapien. Dazu Prof. Dr. Socrates Papapoulos von der Universität Leiden: «Die Erfahrungen mit Teriparatid haben gezeigt, dass sich die Knochenbildung in osteoporotischen Patienten stimulieren lässt. Sie haben damit auch den Weg für die Entwicklung neuer Therapien geebnet. Neue Formen von Parathormon und Parathormon-Related-Protein befinden sich in unterschiedlichen Stadien der klinischen Entwicklung.» Für Abaloparatide, ein synthetisches Analogon des PTHrP, konnte kürzlich eine Reduktion des Risikos vertebraler und nicht vertebraler Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose gezeigt werden (20).

Ein neues potenzielles Ziel für osteoanabole Therapien stellt das Protein Sclerostin dar, das in den Wnt-Signalweg eingreift und auf diesem Weg die Knochenbildung hemmt. Die Inhibition von Sclerostin sollte daher einen osteoanabolen Effekt haben. Mit der Entwicklung der gegen Sclerostin gerichteten Antikörper Romosozumab und Blosozumab wurde versucht, diese Erkenntnisse in therapeutische Ansätze für die Osteoporose umzusetzen. Die Ergebnisse sind vielversprechend. So wurde mit Romosozumab im Vergleich zu Placebo, Alendronat und Teriparatid eine signifikant deutlichere Zunahme der Knochendichte an Wirbelsäule und Hüfte gesehen (21). Papapoulos: «Diese neuen Entwicklungen könnten es möglich machen, die Therapie auf die individuellen Bedürfnisse und das pathophysiologische Profil des individuellen Patienten abzustimmen.» Bis es so weit ist, gelte es allerdings, nicht nur Zulassungen, sondern auch Langzeiterfahrungen mit den neueren Medikamenten abzuwarten.

Reno Barth

Referenzen:

1. Geusens PP et al.: Review and evaluation of the Dutch guidelines for osteoporosis. *J Eval Clin Pract* 2006; 12(5): 539–548.
2. Geusens PP, van den Bergh JP.: Bone: New guidelines for multistep fracture prevention in men. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8(10): 568–570.
3. Siris ES et al.: Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004; 164(10): 1108–1112.
4. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>
5. <http://www.garvan.org.au/bone-fracture-risk>
6. Brown JP et al.: Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24(1): 153–161.



Take Home Messages

- Personen, die bereits eine Fragilitätsfraktur erlitten haben, sind als Hochrisikopatienten zu betrachten.
- Knochendichtemessung allein reicht nicht aus, um Patienten mit hohem Frakturrisiko zu identifizieren.
- Alendronat, Risedronat, Zoledronat, Denosumab und Teriparatid verhindern nachweislich vertebrale sowie nicht vertebrale Frakturen inklusive Hüftfrakturen.
- Der Nutzen einer Therapie mit Bisphosphonaten übersteigt die Risiken bei Weitem.
- Für eine Therapiedauer über 5 Jahre hinaus ist die Evidenz zu allen Osteoporosetherapien bestenfalls spärlich.
- Zahlreiche neue medikamentöse Therapien der Osteoporose – teils mit antiresorptiver, teils mit osteoanaboler Wirkung – befinden sich in klinischen Studien.

7. Palacios S et al.: Treatment with denosumab reduces secondary fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2015; 1–23 [Epub ahead of print].
8. Saag KG et al.: Teriparatid or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357(20): 2028–2039.
9. Russell RG: Pharmacological diversity among drugs that inhibit bone resorption. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 22: 115–130.
10. Murad MH et al.: Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6): 1871–1880.
11. Freemantle N et al.: Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2012; 23(1): 317–326.
12. Black DM et al.: Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296(24): 2927–2938.
13. Schwartz AV et al.: Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: The FLEX Trial. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 976–982.
14. Black DM et al.: The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012; 27(2): 243–254.
15. Schilcher J et al.: Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011; 364(18): 1728–1737.
16. Curtis JR et al.: Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporos Int* 2008; 19(11): 1613–1620.
17. Compston J et al.: Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas* 2013; 75(4): 392–396.
18. Ott SM.: What is the optimal duration of bisphosphonate therapy? *Cleve Clin J Med* 2011; 78(9): 619–630.
19. Bone HG et al.: Odanacatib for the treatment of postmenopausal osteoporosis: development history and design and participant characteristics of LOFT, the Long-Term Odanacatib Fracture Trial. *Osteoporos Int* 2015; 26(2): 699–712.
20. Leder BZ et al.: Effects of abaloparatide, a human parathyroid hormone-related peptide analog, on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(2): 697–706.
21. McClung MR et al.: Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014; 370(5): 412–420.

Quellen: Clinical Science Session «Do new anti-osteoporotic drugs have an additional effect on bone quality» und Session «How to treat – HOT 8» beim EULAR, 10. bis 12. Juni 2015 in Rom.