Osteoporose

Wie steht es mit der Evidenz?

D. Siegrist (Problemstellung und Fragen),
M. Kränzlin (Kommentar und Antworten)

Korrespondenz:
Dr. med. Daniel Siegrist
Facharzt Innere Medizin und
Tropenmedizin FMH
CH-3762 Erlenbach i. S.

Dr. med. M. E. Kränzlin
Facharzt Innere Medizin, spez.
Endokrinologie und Diabetologie
Missionsstrasse 24
CH-4055 Basel

Problemstellung

Vorgeschichte. Beim heute 57jährigen Patienten wurde im Alter von 39 Jahren die Diagnose «Osteoporose» gestellt, nachdem Wirbelfrakturen ohne adäquates Trauma aufgetreten waren. Da ausser einem Nikotinabusus und evtl. Kalziummangel in der Kindheit als Stadtkind keine Ursache gefunden wurden, erfolgte keine spezifische Therapie.
13 Jahre später traten nach einer Immobilitätsphase wegen Beinfrakturen durch Autounfall, erneute Wirbelfrakturen beim Heben von Mehlsäcken auf. Die nochmalige Abklärung ergab 1996 die Diagnose «Osteoporose mit normalem Turn-over». Die Knochendichtewerte lagen deutlich im Osteoporosebereich (Tabelle 1, Mai 1996).
Therapie. In Ermangelung anderer Optionen wurde eine Therapie mit Biphosphonaten eingeleitet. Da eine orale Therapie (Bäcker, Arbeitsbeginn 2 Uhr nachts) nicht in Frage kam, entschloss man sich zu 3monatlichen Infusionen mit 30 mg Pamidronat in der Praxis des Hausarztes (total bisher 390 mg). Daneben wurde auf eine kalziumreiche Ernährung geachtet und versucht, den Nikotinkonsum zu reduzieren (aktuell noch 20 Zigaretten pro Tag, zuvor 60–80 pro Tag).
Verlauf. Wegen den Schmerzen und der Unmöglichkeit, als Bäcker weiter zu arbeiten, erhielt der Patient im Alter von 56 Jahren eine 50%-IV-Rente. Beschwerden bestehen vor allem von seiten der LWS und den untersten Rippen. Die Kochendichtewerte (BMD = bone mineral density) am Schenkelhals sind gleich geblieben (Tabelle 1), wobei klar ist, dass wir eine dreidimensionale Struktur auf 2 Ebenen abbilden und eine Dichte physikalisch als Masse pro Volumen (g/cm³) angegeben werden müsste.

Tabelle 1.
Knochendichte-Messungen (fecit Poliklinik Inselspital Bern, DXA).

	Mai 1996	Februar 1998	Januar 1999	Februar 2000
LWS				
Z-Score	–3,18	–2,8	–2,6	–1,7
T-Score	–3,88	–3,5	–3,4	–2,5
BMD / g/cm²	0,560	0,613	0,634	0,759
Schenkelhals				
Z-Score	–2,3	–2,2	–2,3	–2,1
T-Score	–3,5	–3,4	–3,6	–3,5
BMD / g/cm²	0,515	0,524	0,497	0,519
Tibia-Diaphyse				
Z-Score	–1,03	–0,8	–0,7	–1,1
T-Score	–1,03	–0,8	–0,9	–1,4
BMD / g/cm²	1,253	1,276	1,263	1,213
Tibia Epiphyse				
Z-Score	–1,50	–1,0	–1,3	–1,6
T-Score	–2,03	–1,6	–1,8	–2,2
BMD / g/cm²	0,687	0,743	0,708	0,667

Fragen

- An der LWS scheinen wir mit unserer Therapie Erfolg zu haben. Reduktion des T-Scores von –3,88 auf –2,5. Doch stimmt das? Rein messtechnisch ja. Aber die Körpergrösse hat sich um 7 cm vermindert, es ist zu erneuten Zusammensinterungen im Bereich der LWS gekommen. Dadurch hat sich wohl die Dichte in der LWS erhöht.
- Helfen die anderen Messpunkte weiter (Tibia, Diaphyse und Epiphyse)? Anhand der Tibia-Epiphyse muss angenommen werden, dass zumindest vorübergehend ein positiver Einfluss auf die BMD bestand. An den klinisch relevanten Stellen LWS und Schenkelhals konnte messtechnisch der Status beibehalten werden.
- Wie weiter? Weiterhin Pamidronate 30 mg 3monatlich als Kurzinfusion, um vermutlich den Stand der Osteoporose zu halten, in der Hoffnung, dass es eventuell zu weniger Frakturen als im Spontanverlauf kommt?
- Was sagt eine Zunahme der BMD unter Therapie aus? Bedeutet das weniger Frakturen oder mehr Frakturen? Ist der dichtere Knochen nicht spröder und damit für (Mikro-) Frakturen anfälliger?
- Bedeutet eine höhere BMD nun mehr kortikale Dichte, mehr trabekuläre Dichte oder eine höhere spezifische Dichte der bestehenden Strukturen?
- Da unter der Therapie mit den heutigen Messmethoden keine Verschlechterung festgestellt wurde (klinisch aber auch keine Verbesserung), wird diese Evidenz genügen müssen, um mit den Infusionen weiterzufahren. Oder ist das autistisch undiszipliniertes Denken?

Kommentar

Beim vorgestellten Patienten wurde bereits mit 39 Jahren die Diagnose einer manifesten Osteoporose mit Wirbelfrakturen gestellt, eine Diagnose, die 1996 bestätigt wurde. Aufgrund der Untersuchungsbefunde mit einer Knochendichte mit einem T-Score von –3,88 im Bereich der LWS und –3,49 am Schenkelhals und den Frakturen bei inadäquatem Trauma besteht eine schwere, manifeste Osteoporose.
In Anbetracht des doch noch jungen Alters des Patienten ist differentialdiagnostisch auch an eine familiäre Osteoporose, juvenile Osteoporose oder sekundäre Osteoporose zu denken.
Unter der Behandlung mit Bisphosphonat-Infusionen, Pamidronat 30 mg alle drei Monate, kam es zu einem signifikanten Mineralgehaltsanstieg um etwa 25%, wobei der Anstieg der Mineralgehaltswerte in der Periode Januar 1999 bis Februar 2000 am stärksten ausfiel. Im Bereich des proximalen Femurs (Schenkelhals) kam es zu keiner signifikanten Veränderung der Mineralgehaltswerte unter der Therapie, ebenso bei der Messung im Bereich der Tibia.
Klinisch hat sich die Situation in bezug auf die Osteoporose aber im Gegensatz zu den Veränderungen der Mineralgehaltswerte im Bereich der Wirbelsäule nicht gebessert, der Patient hat weiter an Grösse abgenommen, und es ist zu erneuten Zusammensinterungen von Wirbeln im Bereich der LWS gekommen.
Nimmt man an, dass der Hauptanstieg der Mineralgehaltswerte, die im letzten Jahr der Behandlung stattgefunden hat, möglicherweise als Folge der Frakturen im Messbereich anzusehen ist, muss man mit den anderen Messwerten und dem klinischen Verlauf fast von einem Nicht-Ansprechen auf die Behandlung sprechen.

Antworten

- Messtechnisch Verbesserung der Mineralgehaltswerte im Bereich der Wirbelsäule: doch stimmt das?

Der Verlauf der Mineralgehaltswerte zusammen mit der Klinik von erneuten Frakturen lässt mich vermuten, dass der Anstieg der Mineralgehaltswerte im letzten Jahr der Behandlung auf eine Messproblematik zurückzuführen ist, indem bei der Interpretation der Resultate frakturierte Wirbel mit einbezogen worden sind. Um diese Vermutung bestätigen oder ausschliessen zu können, müsste man die einzelnen Resultate der gemessenen Wirbel im Verlauf durchsehen und die Densitometrie neu beurteilen.
Bei der Knochendichtemessung mittels Doppelröntgenabsorptiometrie (DXA) wird, wie erwähnt, eine dreidimensionale Struktur auf zwei Ebenen abgebildet und gemessen. Um eine dreidimensionale, echte Knochendichtemessung durchzuführen, müsste man eine quantitative Computertomographie (QCT) einsetzen. Die DXA-Methode gilt heute aber als Standardmethode zur Beurteilung der Knochendichte und des Frakturrisikos und ist zurzeit die einzige Methode, die in genügend kontrollierten prospektiven Studien eingesetzt wurde und damit auch die «evidence based medicine»-Kriterien erfüllt.
Nach meinem Dafürhalten würde es wenig Sinn machen und auch nicht viel weiterhelfen, beim vorgestellten Patienten eine QCT-Messung durchzuführen.

- Helfen die anderen Messpunkte weiter?

Die anderen Messorte wie der Schenkelhals und im vorliegenden Fall auch die Tibia helfen insofern weiter, als man eigentlich unter einer Bisphosphonat-Behandlung erwartet hätte, dass die Mineralgehaltswerte zumindest eine steigende Tendenz aufweisen, was aber überhaupt nicht der Fall ist.
In der Regel wird unter einer Behandlung der grösste Anstieg der Mineralgehaltswerte im Bereich der Wirbelsäule beobachtet (mehr Stoffwechsel aktiver trabekulärer Knochen als an andern Messorten), und im Bereich des Schenkelhals kommt es zu einem langsameren, geringeren Anstieg der Mineralgehaltswerte [1–7]. Damit hätte man beim vorgestellten Patienten nach drei- bis vierjähriger Bisphosphonat-Behandlung eigentlich eine zunehmende Tendenz der Mineralgehaltswerte im Bereich des Schenkelhalses erwartet.
Was den Verlauf im Bereich der Tibia betrifft, kann nicht definitiv Stellung genommen werden, da dieser Messort bei den kontrollierten Studien und auch in der Regel in der Routineanwendung der Knochendichtemessung nicht berücksichtigt wird. Es stellt sich auch die Frage, ob die kleinen Veränderungen im Bereich der Tibiaepiphyse nicht messtechnisch bedingten Variationen entsprechen.

- Wie weiter? Weiterhin Pamidronat 30 mg alle drei Monate als Kurzinfusion?

Bevor die Bisphosphonat-Behandlung mit Pamidronat-Infusionen weitergeführt wird, muss man sich die Frage stellen, wieso ein Therapieversagen vorliegt. Es gilt zu überlegen, ob eventuell andere Krankheiten oder Ursachen vorliegen, die den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen könnten. Im Gegensatz zur primären Osteoporose bei der Frau findet sich bei der Osteoporose bei Männern in gut 50% aller Patienten eine sekundäre Ursache für die Osteoporose. Ich würde vorschlagen, folgende Untersuchungen durchzuführen:

Untersuchung	Fragestellung
Bestimmung des Serumkalziums und des intakten Parathormons	Nachweis oder Ausschluss eines primären oder sekundären Hyperparathyreoidismus
25-Hydroxy-Vitamin D	Vitamin-D-Mangel?
Basales TSH	Nachweis oder Ausschluss einer Schilddrüsendysfunktion, vor allem Borderline-Hyperthyreose
Differenziertes Blutbild	
Evtl. Knochenmarkpunktion	Ausschluss oder Nachweis einer hämatologischen Erkrankung, evtl. auch einer Mastozytose
Bestimmung der Kalziurie und der Pyridinoline in einem Nüchternspoturin am Morgen	Beurteilung der Knochenabbaurate. Insbesondere Beurteilung, ob die Bisphosphonat-Behandlung in der Dosierung und den Infusionsintervallen genügt, die Knochenabbaurate wie erwünscht im Normbereich zu halten. Allenfalls auch um Hinweise für einen gesteigerten Knochenabbau infolge einer anderen Erkrankung zu erhalten.
Je nach klinischem Befund evtl. Bestimmung des freien Kortisols im 24-Stunden-Urin	

Was sagt eine Zunahme der BMD unter Therapie aus?

Generell wird eine Osteoporosebehandlung eingesetzt, um zu verhindern, dass es zu Komplikationen von seiten der Erkrankung, das heisst zu Frakturen, kommt. Der Endpunkt der kontrollierten Studien der Therapeutika der Osteoporose ist also die Fraktur. Die Knochendichtemessung ist ein «surrogate marker», um den Therapieerfolg in nützlicher Zeit überprüfen zu können. Es gibt Untersuchungen, die zeigen, dass die Patientinnen und Patienten mit einem grösseren Anstieg der Knochendichte unter der Behandlung auch weniger Frakturen erleiden [8–10]. Auf der anderen Seite kann der Knochenanstieg allein nicht die in den Studien beobachtete Abnahme der Frakturinzidenz vollständig erklären, sondern lediglich zum Teil [8–10]. Dafür gibt es verschiedene Gründe:
Eine Knochendichtemessung gibt Auskunft über den Mineralgehalt des Knochens, nicht aber über die Struktur des Knochens, die DXA-Methode misst das Integral des Knochens, das heisst trabekulärer und kortikaler Knochen, und je nach Messort wird ein unterschiedlicher Anteil dieser zwei Knochenkompartimente gemessen, 50–100% der sogenannten «bone mineral content» ist im kortikalen Anteil enthalten, und im Bereich der Wirbelsäule beträgt der kortikale Anteil etwa 50%. Der trabekuläre oder spongiöse Knochen reagiert am stärksten auf eine antiresorptive Therapie; eine 10prozentige reelle Zunahme der trabekulären Knochenmasse entspricht aber nur einer Veränderung von 2,5–5% bei der DXA-Untersuchung [9].
Des weiteren wird das Frakturrisiko nicht nur durch die Knochendichte beeinflusst, sondern ist von vielen anderen zusätzlichen Faktoren abhängig wie Alter, Sturzrisiko, Geometrie des Knochens und Knochenumbau. Veränderungen dieser Faktoren unter Therapie tragen zusätzlich zur Reduktion des Frakturrisikos bei.
Damit stellt sich die Frage, ob es überhaupt sinnvoll ist, das Behandlungsresultat mittels Knochendichtemessung zu überprüfen. Es ist sinnvoll, und zwar aus folgenden Gründen:
Diejenigen Patientinnen und Patienten, die unter der Behandlung Knochendichte verlieren, sprechen nicht auf die Behandlung an und werden weiterhin Knochenmasse verlieren, sofern die Behandlung nicht geändert wird. Bei einem weiteren Verlust der Knochendichte unter der Behandlung wird auch das Frakturrisiko nicht reduziert.
Generell gilt, dass der Anstieg der Knochendichte unter der Behandlung auch mit einer Reduktion des Frakturrisikos einher geht.

Ist der dichtere Knochen nicht spröder und damit (mikro-)frakturanfälliger?

Die kontrollierten, prospektiven Studien der Bisphosphonate Alendronat und neuerdings auch Risedronat zeigen einen signifikanten Anstieg der Knochendichte und eine signifikante Reduktion der Frakturrate [1–7]. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass die Zunahme der Knochendichte proportional ist zur Zunahme der Widerstandsfähigkeit des Knochens. Damit ist der dichtere Knochen nicht spröder.

Quintessenz

- Die **Bisphosphonate** sind nach den heutigen Erkenntnissen aufgrund der durchgeführten kontrollierten, prospektiven Studien die **wirksamste Behandlung der Osteoporose**. Dies gilt vor allem für das Alendronat und das Risedronat, bei welchen die entsprechenden Untersuchungen durchgeführt wurden und die auch den «evidence based medicine»-Kriterien standhalten. Die Bisphosphonate Alendronat und Risedronat führen zu einer **signifikanten Reduktion der Frakturrate**, alle osteoporotischen Frakturen können sie aber nicht verhindern.
- Es gibt **keine prospektiven kontrollierten Frakturstudien mit dem Bisphosphonat Pamidronat** (Aredia), es gibt lediglich Untersuchungen, die zeigen, dass Pamidronat-Infusionen bei Frauen mit einer primären Osteoporose zu einem **signifikanten Anstieg der Mineralgehaltswerte** im Bereich der Wirbelsäule und im Bereich des proximalen Femurs führen [11, 12]. Publizierte Daten über den Einsatz einer Pamidronat-Behandlung bei Männern mit einer primären Osteoporose gibt es nicht. Kürzlich wurde eine kontrollierte, prospektive Studie betreffend einer Alendronat-Behandlung der primären Osteoporose beim Mann publiziert [13]. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Alendronat-Behandlung zu einem signifikanten Anstieg der Mineralgehaltswerte führt und das Frakturrisiko senkt. Die Infusionsbehandlung der Osteoporose mit Pamidronat sollte jenen Patientinnen und Patienten vorbehalten bleiben, die die oralen Präparate, von denen die Wirksamkeit in der Frakturrisikosenkung erwiesen ist, nicht tolerieren.

Einer der Gründe, weshalb beim vorgestellten Patienten eine orale Bisphosphonat-Behandlung nicht in Frage kam, war der **Einnahmemodus des Alendronats**. Unter Umständen könnte die in der nächsten Zeit auch in der Schweiz verfügbare neue Formulierung des Alendronats mit 70-mg-Tabletten, die einmal pro Woche eingenommen werden müssen, eine Möglichkeit darstellen, dieses Bisphosphonat bei diesem Patienten doch noch einsetzen zu können [14, 15].

Literatur

1 Black DM, Cummings StR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. The Lancet 1996;348:1535-40.
2 Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. JAMA 1998;280:2077-82.
3 Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R et al. Oral Alendronate Induces Progressive Increases in Bone Mass of the Spine, Hip, and Total Body Over 3 Years in Postmenopausal Women With Osteoporosis. Bone 1996;18:141-50.
4 Liberman UA, Weiss SR, Bröll J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1995;333:1437-43.
5 Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Osteoporosis Int 1999;9:461-8.
6 Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of Risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2000;11:83-91.
7 Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Efects of Risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. JAMA 1999;282:1344-52.
8 Hochberg MC, Ross PD, Black D et al. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Arthritis Rheumatism 1999;42:1246-54.
9 Faulkner KG. Bone matters: are density increases necessary to reduce fracture risk? J Bone Miner Res 2000;15:183-7.
10 Wasnich RD, Miller P. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:231-6.
11 Thiébaud D, Bruckhardt P, Melchior J et al. Two Years' Effectiveness of Intravenous Pamidronate (APD) Versus Oral Fluoride for Osteoporosis Occurring in the Postmenopause. Osteoporosis Int 1994;4:76-83.
12 Reid IR, Wattie DJ, Evans MC. Continuous therapy with pamidronate, a potent bisphosphonate, in postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1595-9.
13 Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med 2000;343:604-10.
14 Bone HG, Adami S, Rizzoli R et al. Weekly administration of alendronate: rationale and plan for clinical assessment. Clin Therapeutics 2000;22:1-14.
15 Schnitzer TJ, Bone HG, Adami S et al. Therapuetic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Aging Clin Exp Res 2000;12:1-12.