

Osteoporose: von der osteodensitometrischen Diagnose zur Evaluation des absoluten Frakturrisikos

René Rizzoli, Patrick Ammann, Martin Birkhäuser, Serge Ferrari, Hans Jörg Häuselmann, Marius E. Kraenzlin, Marc-Antoine Krieg, Kurt Lippuner, Christian Meier, Robert Theiler, Daniel Uebelhart, Claus Wimpfheimer

Im Namen der Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose

Im Jahr 1993 hat eine Expertengruppe im Auftrag der Weltgesundheitsorganisation die Osteoporose als Krankheit definiert, die sich durch eine verminderte Knochenmasse mit strukturellen Fehlern charakterisiert und die zu einer erhöhten Fragilität des Knochens und zu einem vermehrten Frakturrisiko führt [1]. Die gleiche Gruppe hat auch eine praktische operationelle Definition mit einem diagnostischen Grenzwert vorgeschlagen, der einer Abnahme der Knochenmineraldichte um 2,5 Standardabweichungen, gemessen an der Lendenwirbelsäule oder am proximalen Femur, im Vergleich zu einer Population von jungen gesunden Erwachsenen entspricht, also einer Population mit einem äusserst niedrigen Frakturrisiko. Zwischen dem Frakturrisiko und der Knochenmineraldichte besteht eine inverse Beziehung. Dies erklärt einen grossen Teil der Varianz der mechanischen Resistenz. Die Untersuchung des Patienten durch eine quantitative Messung eines bestimmenden Faktors der mechanischen Knochenresistenz erlaubt eine Diagnose, bevor die gefürchtete Komplikation, die erste Fraktur, eintritt. Diese Definition hat dazu gedient, die Patienten zu identifizieren, welche für klinische Studien zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit neuer therapeutischer Wirkstoffe rekrutiert wurden. Sie ist auch die Basis für die Kostenübernahme der Behandlung: Der Kostenübernahme wird zugestimmt, wenn der Patient osteoporotisch ist, das heisst, wenn die Knochenmineraldichte unterhalb der Grenze von $-2,5$ Standardabweichungen des allen bekannten T-Scores liegt, der heute solide in der täglichen Praxis verankert ist. Eine Verordnung von 2003 präzisiert die Indikationen zur Kostenübernahme der osteodensitometrischen Untersuchung durch die Krankenkassen (Tab. 1 [↔](#)).

Die axiale Osteodensitometrie (Wirbelsäule und proximaler Femur) ermöglicht die Diagnose der Krankheit; sie ist aber kein Werkzeug zum systematischen Screening auf Osteoporose.

Dies kann die Osteodensitometrie wegen ihrer zu ungenügenden Sensitivität und einer in Bezug auf die Vor-

Prof. René Rizzoli
Service des Maladies Osseuses
Hôpital Cantonal, 1211 Genève 14
Rene.Rizzoli@unige.ch

PD Dr Patrick Ammann
Service des Maladies Osseuses
Hôpital Cantonal, 1211 Genève 14
Patrick.Ammann@hcuge.ch

Prof. Martin Birkhäuser
Président ASCO/SVGO
Gartenstrasse 67, 4052 Basel
martin.birkhaeuser@balcab.ch

Prof. Serge Ferrari
Service des Maladies Osseuses
Hôpital Cantonal, 1211 Genève 14
Serge.Ferrari@unige.ch

Prof. Hans Jörg Häuselmann
Spezialarzt FMH
Rheumatologie und Innere Medizin
Bellariastrasse 38, 8038 Zürich
hjhauselmann@rheumazentrum.ch

PD Dr. Marius E. Kraenzlin
Missionsstrasse 24, 4055 Basel
marius.kraenzlin@unibas.ch

PD Dr Marc-Antoine Krieg
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Service de Médecine interne
Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne
marc-antoine.krieg@chuv.ch

Prof. Kurt Lippuner
Leiter, Poliklinik für Osteoporose
Inselsspital, 3010 Bern
Kurt.Lippuner@insel.ch

PD Dr. Christian Meier
Missionsstrasse 24, 4055 Basel
christian.meier@unibas.ch

Prof. Robert Theiler
Stadtspital Triemli
Klinik für Rheumatologie und Rehabilitation
Birmensdorferstrasse 497, 8063 Zurich
robert.theiler@triemli.stzh.ch

PD Dr. Daniel Uebelhart
Department of Rheumatology
and Institute of Physical Medicine
University Hospital Zurich
Gloriastrasse 25, 8091 Zurich
daniel.uebelhart@usz.ch

Dr. Claus Wimpfheimer
Museggstrasse 3, 6004 Luzern
c.wimpfheimer@freesurf.ch

Tabelle 1. Rückerstattung der Kosten einer Untersuchung mittels Osteodensitometrie* in der Schweiz: Indikationen gemäss der Verordnung vom 1. Januar 2003.

1. Klinisch manifeste Osteoporose und Fraktur nach Trauma
2. Hypogonadismus
3. Langzeittherapie mit Kortikosteroiden
4. Primärer Hyperparathyreoidismus
5. Osteogenesis imperfecta
6. Gastrointestinale Erkrankungen (Malabsorption, M. Crohn, Colitis ulcerosa)
7. Therapiekontrolle alle 2 Jahre

* Wirbelsäule und/oder Schenkelhals unter Behandlung höchstens einmal alle 2 Jahre.

Die französische Version dieses Artikels ist in SMF 36/2009 erschienen. Beiträge der Rubrik «Fachgesellschaften» werden nicht redaktionell reviewt. Die inhaltliche Verantwortung liegt bei den Autoren.

Tabelle 2. Selektionskriterien der in FRAX® berücksichtigten klinischen Risikofaktoren.

1. Evidenter Zusammenhang mit einer Fraktur
2. Durch den zunächst aufgesuchten Arzt einfach zu erfassen
3. Erfordert keine Zusatzuntersuchung
4. Auf Frauen und Männer anwendbar
5. In der ganzen Welt gültig

Tabelle 3. In FRAX® berücksichtigte klinische Risikofaktoren.

	Relatives Risiko
1. Alter	*
2. Vorhandene Fraktur	2,1*
3. Schenkelhalsfraktur bei einem Elternteil	2,3*
4. Kortikoid-Therapie	2,3*
5. Alkohol-/Tabakabusus	1,6*
6. Rheumatoide Arthritis	1,7*
7. Verminderter BMI	2,0"

* Unabhängig von der Knochenmineraldichte.

" Risiko verschwindet nach Korrektur für die Knochenmineraldichte.

aussage von Frakturen unvollkommenen Spezifität nicht sein. Dies illustriert die Tatsache, dass viele Menschen eine Fraktur mit niedriger Energie erleiden, also einen Sturz im Bereiche ihrer eigenen Grösse, ohne dass die diagnostische Schwelle einer Osteoporose überschritten wäre. Die Fraktur ist ein stochastisches Ereignis, das zwar von der Knochenmineraldichte abhängt, aber auch von anderen durch den Knochen bedingten Faktoren. Diese werden von der Mineralometrie nicht erfasst, wie z.B. die Geometrie und Mikrostruktur des Knochens, sowie andere Faktoren ausserhalb des Skeletts wie Sturzmechanik und Umgebungsbeschaffenheit. Die Beziehung zwischen der Fragilität des Knochens und der Knochenmineraldichte folgt einem progressiven Gradienten. Somit erleiden zahlreiche Personen mit einer Knochenmineraldichte am diagnostischen Grenzwert keine Fraktur, wenn sie keine klinischen Risikofaktoren besitzen.

Im Jahr 2007 hat eine neue Arbeitsgruppe, von deren Mitgliedern einige bereits der Arbeitsgruppe von 1993 angehört hatten, unter der Ägide der WHO einen neuen Zugang entwickelt, der sich auf die Bestimmung des absoluten individuellen Frakturrisikos stützt und alle von der Knochenmineraldichte unabhängigen klinischen Faktoren integriert. Die am Schenkelhals gemessene Knochenmineraldichte kann ebenfalls in die Berechnung des absoluten Frakturrisikos aufgenommen werden. Durch die Kombination verschiedener weltweit durchgeführter prospektiver Kohortenstudien, die zusammen eine Viertel Million Patientenjahre repräsentieren, wurden Risikofaktoren, die bestimmte Bedingungen erfüllten, ermittelt und selektioniert (Tab. 2 und 3 ). Diese Risikofaktoren wurden in eine Berechnungsformel einbezogen, welche es erlaubt, das absolute individuelle Frakturrisiko vorauszusagen. Die Voraussage betrifft die Frakturen des proximalen Femurs (die einzige Fraktur, für die wir über relativ genaue epidemiologische Daten besitzen), aber zusätzlich zur

Schenkelhalsfraktur auch die anderen wichtigen osteoporotischen Frakturen (Wirbel, proximaler Humerus und distaler Radius). Es wurde ein Risiko über zehn Jahre gewählt, ein Zeitraum, der grob gesehen der Dauer der längsten klinischen Studien (fünf Jahre) und der möglichen Dauer des bei bestimmten Substanzen beobachteten verbleibenden Effekts (fünf Jahre) entspricht. Die Gesamtheit aller Daten wurde in die Berechnungsformel aufgenommen, welche zum Instrument FRAX® geführt hat. Dieses steht seit Februar 2008 im Internet zur Verfügung (www.shef.ac.uk/FRAX). Seine Entwicklung ist in einem technischen Rapport der WHO mit dem Titel «Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level» zusammengefasst [2]. Es muss erwähnt werden, dass die Berechnungsformel in einer grossen Anzahl unabhängiger Kohortenstudien validiert wurde, zu denen auch die schweizerische SEMOF-Studie gehört. Insgesamt wurden 290 000 Patienten, die 1,5 Millionen Patientenjahre entsprechen, mit mehr als 18 000 Frakturen, davon 4314 Schenkelhalsfrakturen, untersucht.

Das Instrument FRAX® leidet unter gewissen Einschränkungen. So integriert FRAX® bestimmte Risikofaktoren nicht, wie die Sturzneigung oder den Knochenumbau. Doch lauteten die Bedingungen so, dass die Evaluation einfach und schnell sein muss und keinerlei zusätzliche Kosten verursachen soll. FRAX® berücksichtigt den Dosisseffekt nicht: Glukokortikoiddosis, Anzahl Frakturen oder konsumierte Mengen von Tabak und Alkohol. FRAX® stützt sich auf die Knochenmineraldichte des Schenkelhalses und berücksichtigt diejenige der Lendenwirbelsäule nicht. Dieser letztere Messort war nicht regelmässig bei allen untersuchten Kohortenstudien verfügbar. Auch muss daran erinnert werden, dass sein diagnostischer Wert durch die Arthrose des Arcus posterior beeinflusst wird, eine bei Patienten über 65 Jahren sehr häufige pathologische Veränderung. FRAX® berücksichtigt auch den Schweregrad der vorhandenen vertebrealen Frakturen nicht. Eine stärkere Deformation eines Wirbelkörpers ist mit einem höheren Frakturrisiko verbunden als eine geringere. FRAX® kann nur bei unbehandelten Patienten angewendet werden, wobei die Gabe von Kalzium und Vitamin D zugelassen ist. Schliesslich hängt FRAX® von kompletten und validierten epidemiologischen Frakturdaten ab. Zum jetzigen Zeitpunkt sind solche Daten nur für Schweden, Japan, die Vereinigten Staaten, Grossbritannien und die Schweiz verfügbar [3]. Das Modell beansprucht, überall auf der Welt anwendbar zu sein. Allerdings schwankt das Frakturrisiko beträchtlich von einer Region zur anderen in Abhängigkeit von ethnischen, alimentären und von der Lebensführung beeinflussten Faktoren, nicht zuletzt auch von der Lebenserwartung.

Um die Berechnungsformel FRAX® auf die Einwohner der Schweiz anzuwenden, war es äusserst wichtig, präzise lokale epidemiologische Frakturdaten zu erhalten und die in der Schweiz besonders hohe Lebenserwartung zu berücksichtigen. Das residuelle Frakturrisiko einer 50-jährigen Person während ihrer verbleibenden Lebenszeit beträgt in der Schweiz 51,3% für Frauen (gegenüber 46% in Schweden) [3, 4] und 20% für Männer.

Die nächste Etappe war die Integration der epidemiologischen Frakturwerte, der Langlebigkeit und der Mortalität nach erlittenen Frakturen ins Modell FRAX[®]. Eine Quantifizierung des Frakturrisikos für die wichtigsten Frakturen (und insbesondere für die Frakturen des proximalen Femurs) der in der Schweiz lebenden Personen [5] durch das Instrument FRAX[®] steht auf der Webseite der SVGO (www.svgo.ch) und der *International Osteoporosis Foundation* (www.iofbonehealth.org) zur Verfügung, mit einem Link zur Webseite FRAX[®]. FRAX[®] existiert neben Englisch auch auf Deutsch und Französisch. Wie für jede auf beweisenden Untersuchungen basierende Medizin, wo bei der Interpretation und Beurteilung der Analysen auch der klinischen Einschätzung ein grosses Gewicht zukommt, ist diese klinische Beurteilung auch für die Schlussfolgerungen unabdingbar, die man aus den von FRAX[®] gelieferten Risiken zieht.

FRAX[®] bietet eine an die regionalen Bedingungen angepasste Einschätzung des Frakturrisikos an (Frakturen des proximalen Femurs und die anderen oben erwähnten wichtigen Frakturen). Es fordert den Praktiker dazu auf, sich systematisch über die wichtigsten Risiken zu informieren. Patienten, die ihr Risiko kennen, sind für eine Behandlung besser zu motivieren. Das Instrument FRAX[®] ist ein Paradigma mit der Möglichkeit zum weiteren Ausbau, zum Beispiel durch die Inkorporation von anderen Risikofaktoren (Stürze u.a.), durch die Einführung einer Schweregradskala (verschiedene Steroiddosen oder Anzahl der Frakturen, Schweregrad der vertebrealen Frakturen) oder durch die Berücksichtigung von weiteren densitometrischen Werten (Lendenwirbelsäule, quantitative Sonographie). Allerdings sollte sich die neue Sprachregelung der Beurteilung des absoluten individuellen Risikos über eine gegebene Zeitperiode nicht mehr ändern. Dieser neue diagnostische Zugang ist sehr ähnlich der seit langer Zeit benutzten Quantifizierung des kardiovaskulären Risikos aufgrund von Blutdruck, Rauchgewohnheiten, Cholesterin und Körpergewicht.

Verbleibt die Frage, auf die FRAX[®] weder antworten kann noch will: Ab welchem Risiko muss eine spezifische «antifrakturäre» Behandlung verordnet werden? Die Antwort auf diese Frage muss in Übereinstimmung mit den für jedes Land geltenden spezifischen Empfehlungen erfolgen und das durch die Positionierung der nationalen Gesundheitspolitik bestimmte Kosten-Nutzen-Verhältnis berücksichtigen.

Zum Beispiel ist die *National Osteoporosis Foundation* der Vereinigten Staaten der Meinung, dass sowohl das Vorliegen einer densitometrischen Osteoporose (T-Score von $-2,5$) als auch eine Fraktur der Wirbelsäule oder des

Schenkelhalses therapeutische Indikationen sind. Zusätzlich rechtfertigt in einer Kosten-Nutzen-Analyse ein Frakturrisiko des proximalen Femurs von 3% innert zehn Jahren oder ein Frakturrisiko von 20% für die hauptsächlichsten Frakturen gemäss FRAX[®] eine Behandlung. Eine andere Vorgehensweise ist diejenige der *National Osteoporosis Guidelines Group* in Grossbritannien [6], für die eine vorhandene Fraktur eine therapeutische Indikation bedeutet. In Analogie dazu verdient jede Person mit einem Frakturrisiko gemäss FRAX[®] innert zehn Jahren, das äquivalent zum Risiko einer gleich alten Person mit einer vorbestehenden Fraktur ist, eine therapeutische Intervention. Diese Methode schlägt somit eine Interventionsschwelle vor, die sich mit dem Alter verändert. Obwohl diese Vorgehensweise vielleicht für den Praktiker gegenüber seinem Patienten in der Sprechstunde weniger direkt zugänglich ist, kann sie vermeiden, dass ein zu grosser Anteil von sehr alten Personen automatisch Kandidaten für eine systemische Therapie wird.

Was die Schweiz angeht, müsste eine politisch akzeptable Interventionsschwelle eine Kosten-Nutzen-Analyse und die lokalen Rückerstattungsbedingungen berücksichtigen.

Korrespondenz:

Prof. René Rizzoli
Service des Maladies Osseuses
Centre collaborateur de l'OMS
pour la prévention de l'ostéoporose
Département de Réhabilitation et Gériatrie
Faculté de Médecine et Hôpitaux Universitaires de Genève
CH-1211 Genève 14
Rene.Rizzoli@unige.ch

Literatur

- 1 World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. WHO Technical Series. 1994; No. 843.
- 2 Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level: WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield (UK), and World Health Organization, 2007.
- 3 Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int.* 2008; doi 10.1007/s00198-008-0779-8.
- 4 Rizzoli R, Birkhaeuser M, Burckhardt P, Lippuner K, Kraenzlin M. L'ostéoporose en Suisse en 2008: un appel à action. *Forum Med Suisse.* 2008;8(suppl. 45):1-11.
- 5 Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R. FRAX[®] assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland. *Osteoporos Int.* 2009 (in press).
- 6 Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):399-428.