

Neue Wege in der Diagnostik und Therapie der Osteoporose

Marius E. Kraenzlin, Christian Meier

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Universitätsspital Basel




Durch Veränderung der Altersstruktur der Bevölkerung werden die Prävalenz der Osteoporose und damit das Auftreten von Osteoporose-bedingten Frakturen zunehmen. Für Betroffene sind Frakturen häufig mit einer Einschränkung der Lebensqualität, mit zunehmender Pflegebedürftigkeit und erhöhter Mortalität assoziiert. Die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens eine osteoporotische Fraktur zu erleiden («Lebenszeitrisiko»), beträgt in der Schweiz im Alter von 50 Jahren für die Frau 51% und für den Mann 20% [1]. In der Abklärung und Behandlung der Osteoporose stellt sich die Frage nach der geeigneten Diagnostik, der Notwendigkeit einer therapeutischen Intervention und der Wahl des Präparates. Im Folgenden wollen wir auf neuere Entwicklungen in Bezug auf Diagnostik und Therapie der Osteoporose, welche unseren klinischen Alltag beeinflussen, eingehen.


Evaluation des Frakturrisikos und therapeutische Intervention: ein Paradigmenwechsel

Die Abschätzung des Osteoporoserisikos ohne bereits eingetretene Fraktur ist schwierig. Heute wird eine *Case-Finding*-Strategie empfohlen, die auf Erfassung von Personen mit eindeutig erhöhtem Frakturrisiko ausgerichtet ist [2–4]. Eine Weiterabklärung mittels Densitometrie (DXA) wird also erst bei erhöhter Frakturgefährdung empfohlen. Die so bestimmte Knochendichte ist als kontinuierlicher Risikofaktor anzusehen, ohne dass sich daraus allein eine Interventionsgrenze und damit eine Therapieentscheidung für den individuellen Patienten ergibt [2–4]. Dies wird auch dadurch illustriert, dass viele Personen eine Fraktur nach inadäquatem Trauma erleiden, ohne dass bereits die «Osteoporose-Schwelle» (T-Score $\leq -2,5$) erreicht ist. Auf der anderen Seite haben viele Personen mit deutlich osteoporotischen Mineralgehaltswerten keine Fraktur erlitten. Das Frakturrisiko ist also nicht allein von der Knochenmasse abhängig, sondern auch von Risikofaktoren, hauptsächlich Alter und Körpergewicht, aber und auch von Lifestyle-Faktoren und extraossären Risiken (Sturzneigung, Reaktionsvermögen, Muskelmasse, Visus) [2–4]. Einige der genannten Faktoren tragen unabhängig von der Knochendichte zum Frakturrisiko bei. Das bedeutet, dass die Kombination der Densitometrie mit klinischen Risikofaktoren zur Voraussage des Frakturrisikos und damit zur Entscheidung einer medikamentösen Therapie der alleinigen Bestimmung der Knochendichte überlegen ist. Die heute zur Verfügung stehenden epidemiologischen Daten erlauben eine multifaktorielle

Risikobeurteilung, basierend v.a. auf Alter, Knochenmineralgehaltswerten, bereits erlittenen Frakturen nach inadäquatem Trauma und anderen wichtigen, voneinander unabhängigen Risikofaktoren. Die Evaluation des individuellen Frakturrisikos kann mit dem *WHO Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX[®], www.SVGO.ch) erfolgen [3, 5, 6]. Seit 2009 sind Risikoberechnungen basierend auf epidemiologischen Daten der Schweiz verfügbar und erlauben eine Voraussage des absoluten individuellen Zehnjahresrisikos für die Hauptfrakturen (Wirbel, Hüfte, Radius und Humerus) und Fraktur des proximalen Femurs [3, 6, 7].

Auf die Frage, ab welchem Frakturrisiko eine spezifische therapeutische Intervention angezeigt ist, kann und will FRAX[®] nicht antworten. 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 [3, 6]. Die möglichen Interventionsschwellen sind in Tabelle 1  zusammengefasst.

Eine medikamentöse Therapie ist indiziert bei bereits erlittener Fraktur, insbesondere einer Wirbelfraktur oder Hüftfraktur sowie nach einer peripheren Fraktur nach Bagateltrauma (bei gleichzeitig vermindertem Mineralgehalt, z.B. ab T-Score ≤ -2 SD, ab diesem Wert ist die Wirksamkeit einer medikamentösen Behandlung belegt) oder bei einem erhöhten absoluten Frakturrisiko (FRAX[®]).

Liegen keine Frakturen vor, wird eine medikamentöse Behandlung auf Basis des absoluten Frakturrisikos empfohlen. Hier gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten: einerseits eine medikamentöse Intervention bei einem fixen absoluten Zehnjahresfrakturrisiko (geltend für postmenopausale Frauen und Männer ab 50 Jahren) oder andererseits bei einem altersabhängig definierten Zehnjahresfrakturrisiko. Die SVGO hat, ähnlich wie die *National Osteoporosis Guidelines Group (NOGG)* in Grossbritannien, – neben einer bereits erlittenen Fraktur – bei jeder Person mit einem Frakturrisiko gemäss FRAX[®] innert zehn Jahren, das äquivalent zum Risiko einer gleichaltrigen Person mit einer vorbestehenden Fraktur ist, eine therapeutische Intervention empfohlen (Abb. 1  [2, 8]). Diese Methode schlägt somit eine Interventionsschwelle vor, die sich mit dem Alter verändert. Diese Vorgehensweise kann vermeiden, dass ältere Personen, welche aufgrund ihres Alters (unabhängig von anderen Risikofaktoren bzw. der Knochendichte) bereits ein über 20%iges absolutes Frakturrisiko haben, automatisch Kandidaten für eine medikamentöse Therapie werden. Gleichzeitig ist eine Kosten-Nutzen-



Marius E. Kraenzlin

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Tabelle 1. Mögliche Interventionsschwellen für eine spezifische medikamentöse Behandlung.

A Bereits erlittene Fraktur
Wirbelfraktur oder Fraktur proximaler Femur → spezifische medikamentöse Therapie
Periphere Fraktur nach Bagateltrauma → Evaluation des Frakturrisikos mit FRAX
B Ohne Frakturen
Fixierte Interventionsschwelle – Absolutes 10-Jahres-Frakturrisiko: >15–20%
Altersadaptierte Interventionsschwelle – Absolutes 10-Jahres-Frakturrisiko, welches dem absoluten Risiko einer Person gleichen Alters mit prävalenter Fraktur entspricht
Interventionsschwelle basierend auf DXA – Densitometrische Osteoporose (T-Score –2,5)
Interventionsschwelle basierend auf nachgewiesener Kosteneffizienz

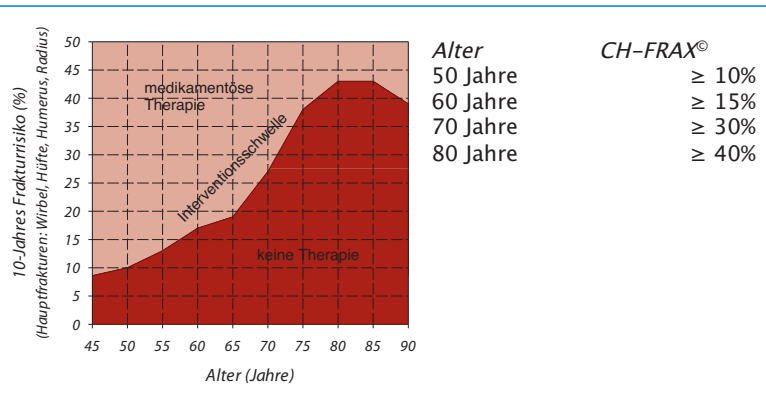


Abbildung 1
Mögliche Interventionsschwelle für eine medikamentöse Behandlung bei Personen ohne prävalente Fraktur, basierend auf Schweizer Daten. Das Frakturrisiko gemäss FRAX® innert zehn Jahren (für irgendeine osteoporotische Fraktur inkl. Wirbel-, Hüft-, Radius- oder Humerusfraktur) entspricht dem Äquivalent zum Risiko einer gleichaltrigen Person mit einer vorbestehenden Fraktur.

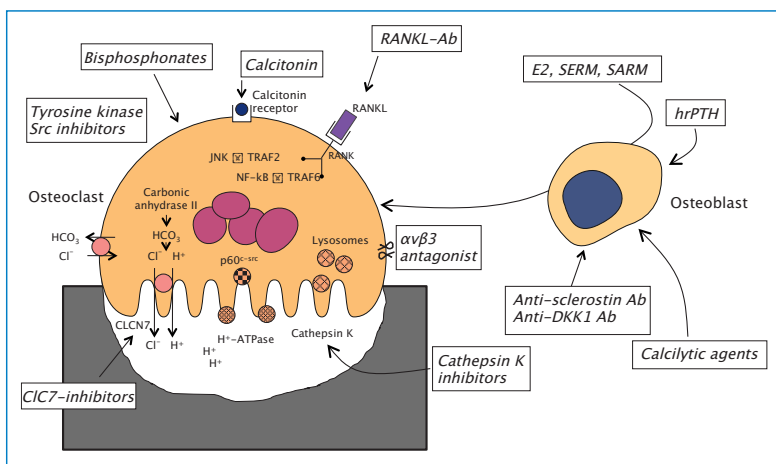


Abbildung 2
Osteoporosetherapie und ihre Ansatzpunkte an Osteoklasten/Osteoblasten. Src: eine «non-receptor»-Protein-Tyrosin-Kinase, CLCN7: Chloride channel 7, JNK: c-Jun-N-terminale Kinasen, TRAF2: Tumour-necrosis-factor-(TNF)-Rezeptor-assoziiierter Faktor 2, RANKL: Rezeptor-Aktivator des nukleären Faktors κ B-Ligand, α v β 3: Integrin, E2: Östrogene, SERM: selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator, SARM: selektiver Androgen-Rezeptor-Modulator, hrPTH: humanes rekombinantes Parathormon, DKK1: Dickkopf-1, ein löslicher Hemmer des «wingless/int (Wnt) signaling» und der Osteoblastogenese.

Analyse der Interventionsschwelle in der Schweiz im Gange. Eine andere Vorgehensweise ist diejenige der *National Osteoporosis Foundation (NOF)* in den USA und des Dachverbandes Osteologie, die sich für eine fixe, altersunabhängige Interventionsschwelle entschieden haben [4, 9, 10].

Neue Wege in der Behandlung der Osteoporose

Die Osteoporosetherapie ist heute individualisiert, sowohl in der Entscheidung zur pharmakologischen Intervention (zuzüglich zu sekundärpräventiven Massnahmen) als auch in der Wahl des pharmakologischen Prinzips [2]. So steht uns heute neben antiresorptiv wirkenden Präparaten (Östrogen, Raloxifen, peroral oder intravenös applizierte Bisphosphonate, Denosumab) das knochenanabol wirkende Teriparatide (rhPTH1-34) zur Verfügung. Die präklinische Entwicklung in den letzten Jahren zeigt aber auch, dass in Zukunft weitere therapeutische Ansätze zur Behandlung der Osteoporose zur Verfügung stehen können. Neue Einblicke in die Pathophysiologie des Knochens mit Erkenntnissen in den Bereichen der Funktionen verschiedener Knochenzellen, der Zell-Zell-Kommunikation und der intrazellulären Signalübermittlung ergeben neue Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer Präparate (Abb. 2). Interessant sind die Daten über den Einsatz von Anti-Sclerostin-Antikörpern, welche durch Beeinflussung des *Wnt-Signaling pathways* eine Stimulierung der Osteoblasten-vermittelten Knochenformation bewirken. Eine erste klinische Phase-1-Studie (randomisiert, plazebokontrolliert) bestätigt bei knochengesunden postmenopausalen Frauen den knochenanabolen Effekt von subkutan applizierten monoklonalen Antikörpern gegen Sclerostin [11].

Knochenformation und Knochenresorption sind durch verschiedene systemische und lokale Faktoren gekoppelt. Das RANK/RANKL/OPG-System spielt dabei eine tragende Rolle (Abb. 3) und ist für die Osteoklastendifferenzierung und -funktion essentiell. RANK und Osteoprotegerin (OPG) sind Mitglieder der Tumornekrosefaktor-(TNF)-Rezeptor-Familie. OPG ist ein löslicher Rezeptor, der in der Lage ist, RANKL abzufangen und damit die Stimulation von Osteoklasten zu vermindern. Sowohl OPG als auch RANKL werden von Osteoblasten synthetisiert und sezerniert. RANKL existiert als zellgebundene und als humorale Variante. Die Balance zwischen RANKL und OPG ist ausschlaggebend für die Knochenbilanz. Pathologisches Überwiegen des Abbaus führt zur Osteoporose, Überwiegen des Anbaus führt zur Osteopetrose [12].

Die Identifizierung von RANKL und OPG als wichtigen Regulatoren hat zur Entwicklung von RANKL-Inhibitoren zur Behandlung von Patienten mit Osteoporose geführt. Denosumab, ein humaner monoklonaler Antikörper gegen RANKL, wurde als einmalige subkutane Applikation entwickelt. In einer randomisierten Phase-2-Studie wurde Denosumab (60 mg) subkutan alle 6 Monate mit Plazebo verglichen. Dabei zeigten sich unter Denosumab eine signifikante Zunahme der Kno-

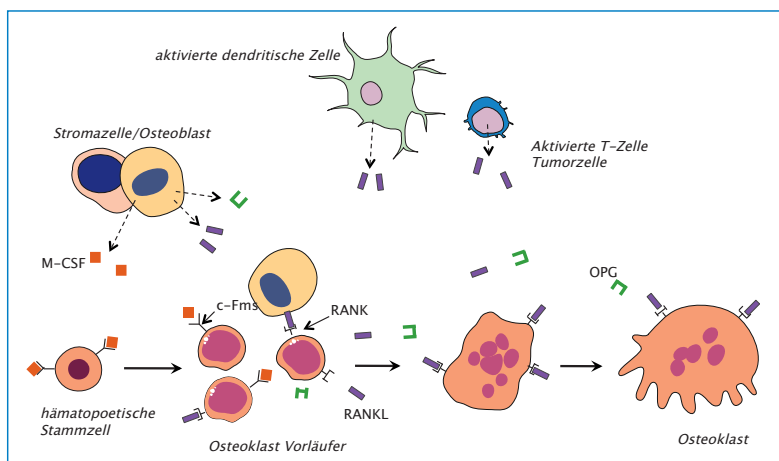


Abbildung 3

Osteoblasten und Stromazellen exprimieren den Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (M-CSF), ein Zytokin, das sich an seinen Rezeptor (c-Fms) an den Osteoklastenvorstufen bindet. M-CSF induziert die frühesten Differenzierungsprozesse, die zu Osteoklastenvorstufen führen, und agiert dann auch in Zusammenarbeit mit dem RANKL (Rezeptor-Aktivator des nukleären Faktors κ B-Ligand) und fördert die weitere Entwicklung und Aktivität der Osteoklasten. M-CSF und RANKL sind also die beiden Hauptfaktoren der Osteoblasten, die die Rekrutierung und Differenzierung von Osteoklasten regulieren. Gleichzeitig können Osteoblasten aber auch Osteoprotegerin (OPG) synthetisieren, das als Scheinrezeptor (Decoy Receptor) für RANKL wirkt, mit der RANK/RANKL-Bindung konkurriert und so die Osteoklastenaktivität hemmt.

chendichte sowie eine rasche Abnahme von Knochenumbaumarkern im Serum. Ein Meilenstein in der Osteoporosetherapie stellt die nachfolgend durchgeführte multizentrische, randomisierte, plazebokontrollierte Studie bei 7868 Frauen mit postmenopausaler Osteoporose (mittleres Alter 72 Jahre; FREEDOM) dar [13]. Diese Studie stellt die erste ihrer Art dar, in der ein monoklonaler Antikörper bei Patienten mit Osteoporose zur Anwendung kommt und eine signifikante Senkung des Frakturrisikos nachweist. Im Vergleich zu Frakturstudien mit anderen Substanzen lag bei den Patientinnen in der FREEDOM-Studie ein weniger ausgeprägtes Frakturrisiko vor. Dies wird bestätigt durch die Frakturinzidenzraten für Wirbelkörperfrakturen in den entsprechenden Plazebogruppen über drei Jahre (7,2% in FREEDOM; 10,9% in HORIZON [Zoledronat]; 15,0% in FIT 1 [Alendronat]).

Nach drei Jahren zeigte sich in der FREEDOM-Studie, dass bei mit Denosumab behandelten Patientinnen verglichen zu Plazebo das Risiko von vertebralem Frakturen um 68% ($p < 0,001$), nicht-vertebralem Frakturen um 20% ($p = 0,01$) und von Schenkelhalsfrakturen um 40% ($p = 0,046$) abnahm. Verglichen zu Plazebo nahm die Knochenichte unter Denosumab nach 36 Monaten um 9,2% an der LWS und um 6% am Schenkelhals zu. Der rasche Wirkungseintritt von Denosumab wird durch die Senkung des Knochenresorptionsmarkers (CTX) um 86% nach einem Monat widerspiegelt; erwartungsgemäss sank der Knochenformationsmarker (PINP) erst verzögert nach 6 Monaten auf 50% ab. Denosumab zeigte ein gutes Sicherheitsprofil; verglichen zu Plazebo ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei den präspezifizierten unerwünschten Ereignissen. Seltene Nebenwirkungen, die unter Denosumab signifikant häufiger auftraten als unter Plazebo, waren Ekzeme

(3,0 vs. 1,7%; $p < 0,001$), Blähungen (2,2 vs. 1,4%; $p = 0,008$) und Weichteilinfektionen bzw. Erysipele (0,3 vs. $< 0,1\%$; $p = 0,002$).

Zur Einordnung von Denosumab in den klinischen Kontext sind zwei weitere randomisierte Studien von Interesse. Die DECIDE-Studie verglich bei 1189 Frauen mit postmenopausaler Osteoporose den Effekt von Denosumab mit demjenigen von Alendronat. Nach einem Monat waren die Serumspiegel von CTX unter Denosumab signifikant tiefer als unter Alendronat (-89% vs. -61% ; $p < 0,0001$), und nach einem Jahr war der Knochenmineralanstieg an allen gemessenen Stellen ausgeprägter als unter Alendronat. Das Nebenwirkungsprofil von Denosumab war mit demjenigen von Alendronat vergleichbar. Ein starker anti-resorptiver Effekt von Denosumab zeigte sich auch in der STAND-Studie, bei der mit Alendronat vorbehandelte postmenopausale Frauen auf Denosumab umgestellt wurden. Nach zwölfmonatiger Behandlung zeigte sich ein signifikant stärkerer Anstieg der Knochendichte an LWS, Schenkelhals und Radius als bei Frauen, welche mit Alendronat weiterbehandelt wurden ($p < 0,02$). Letztere Studien zeigen, dass Denosumab eine wirksame anti-resorptiv wirkende Alternative zu Bisphosphonaten darstellt, sowohl in der Erstbehandlung als auch in der Folgebehandlung nach vorangegangener Bisphosphonattherapie. Dabei ist aber festzuhalten, dass der Vergleich auf der Untersuchung von Surrogatmarkern beruht, Vergleichsstudien zur Beurteilung der Frakturrisikoreduktion fehlen.

Denosumab (Prolia[®]) ist in der Schweiz eingeführt und seit November 2010 kassenpflichtig. Die Indikation umfasst nicht nur die postmenopausale Osteoporose. Aufgrund des günstigen fraktur-reduzierenden Effekts bei Männern unter einer ablativen Hormontherapie kann Denosumab auch bei Männern mit behandeltem Prostatakarzinom eingesetzt werden [14]. Im Weiteren ist Prolia[®] zugelassen bei Frauen mit Mammakarzinom unter adjuvanter Behandlung mit Aromatasehemmern, wenn ein erhöhtes Frakturrisiko vorliegt.

Auch bei guter Datenlage bleiben in der Behandlung mit Denosumab Fragen offen. Wie lange sollen Patienten mit Denosumab behandelt werden? Wie verhält sich das Frakturrisiko nach Absetzen des Medikaments? Ein Merkmal von Denosumab ist die reversible Wirkung auf Knochendichte und Knochenumbaumarker. Rund 6–12 Monate nach Absetzen von Denosumab verändern sich die Surrogatmarker wieder auf den prätherapeutischen Ausgangswert, was auf die Tatsache zurückzuführen ist, dass Denosumab an der Osteoklastendifferenzierung und -funktion ansetzt, ohne letztlich eine Apoptose der Osteoklasten zu induzieren. Nach Wegfall der Antikörperbindung werden die Osteoklasten wieder aktiviert. Ob das langfristig einen ungünstigen Effekt auf das Frakturrisiko nach Absetzen der Behandlung ausübt, ist zurzeit unklar.

Fazit

In der Diagnostik und Therapie der Osteoporose findet ein Paradigmenwechsel statt, weg von der Überbetonung

der Knochendichte als alleinigem Gradmesser der Therapiebedürftigkeit hin zu einer umfassenderen Risikobewertung aller Komponenten einer erhöhten Knochenbrüchigkeit. Es wird eine klare Risikogruppe definiert, die ein deutlich erhöhtes Knochenbruchrisiko aufweist, so dass die Abklärung und Behandlung gezielter erfolgen kann. Eine bessere Versorgung der Hochrisikopersonen, die derzeit wider besseres Wissen ungenügend erfasst und behandelt sind, wird damit möglich.

Die Therapiepalette hat sich um ein weiteres antiresorptives Therapieprinzip erweitert. Die präklinische Entwicklung in den letzten Jahren zeigt aber auch, dass in Zukunft weitere therapeutische Ansätze zur Behandlung der Osteoporose zur Verfügung stehen werden.

Korrespondenz:

Prof. Marius Kraenzlin
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus
Universitätsspital Basel
und
Endokrinologische Praxis & Labor
Missionsstrasse 24
CH-4055 Basel
marius.kraenzlin@unibas.ch

Literatur

- 1 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.* 2009;20(7):1131–40.
- 2 Osteoporose: Prävention, Diagnostik und Therapie. Empfehlungen 2010 Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO). www.svgo.ch. 2010.
- 3 Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Reginster J-Y, Borgstrom F, Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19:385–97.
- 4 Dachverband Osteologie. DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. www.dv-osteologie.org. 2009.
- 5 Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgstrom F, Strom O, McCloskey E. FRAX((R)) and its applications to clinical practice. *Bone.* 2009;44:734–43.
- 6 Rizzoli R, Ammann P, Birkhäuser MH, Ferrari S, Häuselmann HJ, Kraenzlin ME, et al. Osteoporose: von der osteodensitometrischen Diagnose zur Evaluation des absoluten Frakturrisikos. *Schweiz Med Forum.* 2010;10(6):111–3.
- 7 Bonjour J-P, Kraenzlin ME, Rajzbaum G, Rizzoli R. Ostéoporose: évaluation du risque fracturaire absolu par le questionnaire OMS-FRAX. *Reprod Hum Horm.* 2009;12:46–53.
- 8 Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas.* 2009;62:105–8.
- 9 National Osteoporosis Foundation (NOF). Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. www.nof.org. 2008.
- 10 Lewiecki EM, Watts NB. New guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis. *South Med J.* 2009;102:175–9.
- 11 Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res.* 2010; epub.
- 12 Kearns AE, Khosla S, Kostenuik P. RANKL and OPG regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev.* 2008;29:155–92.
- 13 Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756–65.
- 14 Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:745–55.