Osteoporose: Therapie-Update 2013, Teil 1

Therapieindikationen und praktisches Vorgehen

Christian Meier, Marius E. Kraenzlin
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Universitätsspital Basel

Quintessenz

- Die Osteoporose wird als chronische Krankheit unterschätzt, unterdiagnostiziert und zu selten behandelt.
- Eine Abklärung wird empfohlen bei vorbestehenden niedrig-traumatischen Frakturen, Vorliegen relevanter Risikofaktoren und Komorbiditäten, die mit einer Osteoporose assoziiert sind.
- Präventive Massnahmen bleiben die Basis in der Primär- und Sekundärprävention.
- Eine medikamentöse Therapie ist indiziert bei bereits erlittener Fraktur (vor allem Wirbelkörper- oder Hüftfraktur) oder erhöhtem absoluten Frakturrisiko.
- Zur Risikoevaluation wird das «Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®)» der WHO empfohlen.

Die Osteoporose ist eine Skeletterkrankung, die über eine Verminderung bzw. einen Verlust von Knochensubstanz und eine Veränderung der Knochenarchitektur zu einer geringeren Widerstandsfähigkeit und damit zu einer erhöhten Knochenbrüchigkeit führt. Die klinische Bedeutung der Osteoporose ergibt sich aus ihren Komplikationen, den Frakturen, die nach einem inadäquaten Trauma auftreten (vor allem Frakturen an Wirbelsäule, proximalem Femur, distalem Radius und Humerus) [1].

Durch die Veränderung der Altersstruktur der Bevölkerung werden die Prävalenz der Osteoporose und damit Osteoporose-bedingte Frakturen zunehmen. Die Schweiz zählt zu den Staaten mit der höchsten Lebenserwartung, die gemäss Extrapolationen in den nächsten Jahrzehnten weiter zunehmen wird (www.bfs.admin.ch). Die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit, im Lauf des Lebens eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, beträgt heute in der Schweiz im Alter von 50 Jahren für Frauen 51% und für Männer 20% [2]. Da die Inzidenz von Frakturen mit dem Alter exponentiell zunimmt, wird die Bedeutung präventiver und therapeutischer Massnahmen zur Reduktion des Frakturrisikos nicht nur für Betroffene (Erhaltung der Lebensqualität und Selbständigkeit, Senkung der Mortalität), sondern auch für das Gesundheitssystem immer wichtiger.

In der Behandlung der Osteoporose sind präventive Massnahmen sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention unbestritten. Neben Lifestyle-Veränderungen (körperliche Aktivität, Vermeiden von Noxen) ist eine genügende Zufuhr von Kalzium (empfohlene Gesamtzufuhr 1000 mg/Tag, inkl. eventuell Supplement) und Vitamin D (empfohlene Zufuhr 800 IU/Tag) zu beachten [3]. Im Folgenden wollen wir die Indikationen einer pharmakologischen Intervention bei Osteoporose zusammenfassen und auf das praktische Vorgehen im klinischen Alltag eingehen.

Christian Meier

Die Autoren haben keine finanziellen Verbindungen oder Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Indikation für eine medikamentöse Therapie

In ähnlicher Weise, wie das Osteoporoserisiko abgeschätzt wird, sollte sich heute die Indikation für eine medikamentöse Osteoporosetherapie auf das Vorliegen niedrig-traumatischer Frakturen (v.a. Wirbelkörperfrakturen) und das individuelle absolute Frakturrisiko abstützen. In der Vergangenheit wurde bei einer Patientin mit erniedrigtem Mineralgehalt, das heisst einem densitometrisch gemessenen T-Score ≤–2,5 SD und somit nach WHO-Kriterien nachgewiesener Osteoporose, eine medikamentöse Therapie eingeleitet. Diese Interventionsschwelle wurde und wird meist heute noch durch folgende Tatsachen unterstützt: In fast alle randomisierten und plazebokontrollierten Interventionsstudien mit nachgewiesener Reduktion des Frakturrisikos wurden Frauen mit densitometrisch definierter Osteoporose (und/oder Vorliegen prävalenter Frakturen) eingeschlossen, und die Pflichtleistung für die Übernahme der Behandlungskosten basieren in der Schweiz auf diesen Zulassungsstudien (und damit dem DXA-Befund).

Es hat sich in den vergangenen Jahren gezeigt, dass der Knochenmineralgehalt (gemessen mittels DXA) als kontinuierlicher Risikofaktor anzusehen ist, ohne dass sich daraus allein eine Interventionsgrenze und damit eine Therapieentscheidung für den individuellen Patienten ergibt [3–5]. Dies wird dadurch illustriert, dass viele Personen eine Fraktur nach inadäquatem Trauma erleiden, ohne dass bereits die «Osteoporose-Schwelle» (T-Score ≤–2,5) erreicht ist. Andererseit erleiden viele Personen mit deutlich osteoporotischen Mineralgehaltswerten bis ins hohe Alter keine Fraktur. Das Frakturrisiko ist also nicht allein von der Knochenmasse abhängig, sondern auch von vielen anderen Risikofaktoren wie Frakturanamnese, familiärer Osteoporosebelastung, Komorbiditäten, Lifestyle-Faktoren und extraossären Risiken (Sturzneigung, Reaktionsvermögen, Sehkraft). Dies bedeutet, dass die Kombination einer Densitometrie mit klinischen Risikofaktoren zur Voraussage des Frakturrisikos und damit zur Entscheidung für oder gegen eine medikamentöse Therapie der alleinigen Bestimmung der Knochendichte überlegen ist [6].

Die heute zur Verfügung stehenden epidemiologischen Daten erlauben eine multifaktorielle Risikobeurteilung, wie dies beispielsweise mit dem «WHO Fracture Risk Assessment Tool» (FRAX, www.svgo.ch) erfolgen kann [7]. Seit 2009 sind Risikoberechnungen basierend auf epidemiologischen Daten der Schweiz verfügbar und erlauben eine Voraussage des absoluten individuellen 10-Jahres-Risikos für die Hauptfrakturen (Wirbel, Hüfte, Radius und Humerus) und die Fraktur des proximalen Femurs [2, 8].

Eine medikamentöse Therapie ist indiziert

- bei bereits erlittener Fraktur, insbesondere einer Wirbelfraktur oder Hüftfraktur,
- nach einer peripheren Fraktur nach Bagatelltrauma und gleichzeitig vermindertem Mineralgehalt, zum Beispiel ab T-Score ≤–2 SD (ab diesem Wert ist die Wirksamkeit einer medikamentösen Behandlung belegt) oder
- bei erhöhtem absolutem Frakturrisiko (FRAX).

Vorbestehende Frakturen, wie beispielsweise klinisch meist inapparent verlaufende Wirbelkörperfrakturen, sind wichtige prognostische Faktoren, da sie das Risiko für weitere Wirbelkörperfrakturen wesentlich erhöhen.

Vorbestehende Frakturen, wie beispielsweise klinisch meist inapparent verlaufende Wirbelkörperfrakturen, sind wichtige prognostische Faktoren

Liegen keine Frakturen vor, so wird eine medikamentöse Behandlung auf Basis des geschätzten absoluten Frakturrisikos empfohlen. Hier gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten: eine medikamentöse Intervention einerseits bei einem fixen absoluten Frakturrisiko (geltend für postmenopausale Frauen und Männer ab 50 Jahren) oder andererseits bei einem altersabhängig definierten absoluten Frakturrisiko. Die Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO) empfiehlt eine therapeutische Intervention – ähnlich wie die *National Osteoporosis Guidelines Group* (NOGG) in Grossbritannien [9, 10] und die *Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses* (GRIO) in Frankreich [11] – bei einer bereits erlittenen Fraktur und bei Personen mit einem Frakturrisiko gemäss FRAX® innert zehn Jahren (Äquivalent zum Risiko einer gleichaltrigen Person mit vorbestehender Fraktur) [3, 12]. Diese Methode schlägt somit eine Interventionsschwelle vor, die sich mit dem Alter verändert und einer «Frakturschwelle» entspricht. Diese Vorgehensweise kann vermeiden, dass ältere Personen, die allein aufgrund ihres Alters (unabhängig von anderen Risikofaktoren bzw. der Knochendichte) bereits ein über 20-prozentiges absolutes Frakturrisiko haben, automatisch Kandidaten für eine medikamentöse Therapie werden.

Eine andere Vorgehensweise ist diejenige des Dachverbandes Osteologie (DVO) bzw. der *National Osteoporosis Foundation* (NOF, USA), die sich für eine fixe, altersunabhängige Interventionsschwelle entschieden haben [5, 13]. Eine kürzlich publizierte Analyse, basierend auf den altersunabhängigen Kriterien der NOF, hat bestätigt, dass in den USA über 70% der Frauen >65 Jahre und über 90% der Frauen >75 Jahre für eine medikamentöse Osteoporosetherapie qualifizieren würden [14]. Auch wenn für die Schweiz eine Kosteneffizienz für eine medikamentöse Intervention (mit Alendronat) altersunabhängig bereits ab einem 10-Jahres-Frakturrisiko >15–20% gegeben ist [15], scheint uns eine individualisierte Beurteilung der Behandlungsbedürftigkeit angezeigt. Nur auf diese Weise werden Patienten mit hohem Frakturrisiko (unabhängig von der Knochendichte) einer medikamentösen Frakturprophylaxe zugeführt, was letztlich dazu führt, dass wir Patienten therapieeffizient und mit niedriger NNT (zur Verhinderung einer vertebralen bzw. nichtvertebralen Fraktur) behandeln. Hierbei ist zu beachten, dass für einige Präparate in der Schweiz (bei postmenopausaler Osteoporose ohne prävalente Frakturen) eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen erst ab einem T-Score <–2,5 SD gegeben ist. Somit ist die Wahl des Präparats eingeschränkt bei Frauen mit osteopenen Mineralgehaltswerten, aber klinisch hohem Frakturrisiko (Alendronat, Hormonersatztherapie, Raloxifen, Bazedoxifen).

Für einige Präparate in der Schweiz (bei postmenopausaler Osteoporose ohne prävalente Frakturen) erfolgt eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen erst ab einem T-Score <–2,5 SD

Praktisches Vorgehen im klinischen Alltag

Bei Diagnostik und Therapie der Osteoporose findet ein Paradigmenwechsel statt, weg von der Überbetonung der Knochendichte als alleinigen Gradmessers der Therapiebedürftigkeit, hin zu einer umfassenderen Risikobewertung aller Komponenten einer erhöhten Knochenbrüchigkeit. Heute wird auch in der Schweiz das Krankheitsbild der Osteoporose nach wie vor unterschätzt, was sich unter anderem an der Unterversorgung von Hochrisikopatienten zeigt [16].

Östrogene haben ihren Einsatz primär bei früh-postmenopausalen Patientinnen, vor allem wenn gleichzeitig klimakterische Beschwerden bestehen.

Neben präventiven Massnahmen inkl. einer ausreichenden Kalziumzufuhr (Gesamtzufuhr inkl. Supplement 1000 g/d) und Sicherstellung einer optimalen Vitamin-D-Versorgung (empfohlene Zufuhr 800 IU/d) ist eine pharmakologische Behandlung bei Patienten mit bereits erlittenen niedrig-traumatischen Frakturen oder bei erhöhtem absolutem Frakturrisiko indiziert. Eine medikamentöse Behandlung sollte individualisiert erfolgen, dies unter Berücksichtigung der Wirksamkeit und Sicherheit der einzelnen Substanzgruppen, der Komorbidität und nicht zuletzt auch der Patientencompliance und -präferenz.

In der Regel werden bei den meisten Patienten zunächst antiresorptiv wirkende Präparate eingesetzt. Östrogene haben ihren Einsatz primär bei früh-postmenopausalen Patientinnen, vor allem wenn gleichzeitig klimakterische Beschwerden bestehen. SERMs eignen

sich in der späteren Postmenopause zur Prävention vertebraler Frakturen. Ist eine Wirksamkeit zur Senkung vertebraler und nichtvertebraler Frakturen gefordert, kommen primär Bisphosphonate bzw. Denosumab zum Einsatz. Eine knochenanabole Behandlung ist angezeigt bei progredienter Osteoporose mit Auftreten neuer Wirbelkörperfrakturen unter einer antiresorptiven Therapie oder bei Patienten mit steroidinduzierter Osteoporose, wenn ein Bisphosphonat nicht toleriert wird. Gerade bei Patienten mit steroidinduzierter Osteoporose, aber zum Beispiel auch bei Männern mit idiopathischer Osteoporose, steht eine osteoblastäre Funktionsstörung im Vordergrund, weswegen eine sequentielle Behandlung mit rhPTH (Teriparatid) gefolgt von einem antiresorptiven Therapieprinzip sinnvoll ist [17].

Die Dauer einer Behandlung mit antiresorptiv wirkenden Präparaten hängt einerseits vom Patienten bzw. seinem individuellen Frakturrisiko, andererseits vom Präparat ab. Bedingt durch ihre hohe Knochenaffinität und lange terminale ossäre Halbwertszeit sind Bisphosphonate durch eine residuelle Wirkung nach ihrem Absetzen gekennzeichnet. In zwei Extensionsstudien mit Alendronat [18, 19] bzw. Zoledronat [20] zeigte sich eine anhaltende ossäre Wirkung bis zu fünf Jahren nach Therapieende. Somit kann für Patienten mit moderatem Frakturrisiko (max. 1–2 vertebrale Frakturen vor Therapiebeginn; keine inzidenten Frakturen bzw. adäquater BMD-Verlauf in der Verlaufs-DXA) eine Therapiedauer von 3–5 Jahren empfohlen werden. Für Patienten mit hohem Frakturrisiko (multiple vertebrale Frakturen vor Therapiebeginn; nach 5-jähriger Behandlung persistent tiefe Knochendichte am Schenkelhals, T-Score ≤–2,5 SD) ist eine Bisphosphonattherapie für 5–7 Jahre angezeigt [21].

Die Dauer einer Behandlung mit antiresorptiv wirkenden Präparaten hängt einerseits vom Patienten bzw. seinem individuellen Frakturrisiko, andererseits vom Präparat ab

Im Gegensatz zur Wirkung von Bisphosphonaten ist der skelettale Effekt von Denosumab reversibel und auf die Dauer der Behandlung begrenzt. Somit ist für eine Erhaltung der Wirkung eine Langzeittherapie erforderlich. In Langzeitstudien mit einer Behandlungsdauer bis zu acht Jahren zeigte sich eine gute Verträglichkeit und ein kontinuierlich günstiger Effekt von Denosumab auf Knochendichte und Frakturinzidenz [22]. Auf der Basis dieser Resultate ist eine Behandlung mit Denosumab über mindestens 4–5 Jahre, bei Hochrisikopatienten eventuell länger zu empfehlen. Die Erfahrung im klinischen Alltag sowie die Verfügbarkeit neuer, vor allem knochenanabol wirkender Substanzen werden zeigen, ob wir in Zukunft das Frakturrisiko eher langfristig mit einer einzelnen Substanz angehen oder ob allenfalls einem sequentiellen Vorgehen mit alternierenden antiresorptiven bzw. knochenanabolen Behandlungszyklen der Vorzug zu geben ist.

Die Reversibilität einer Behandlung mit raschem «resolution-of-effect» kann in speziellen Situationen erwünscht sein. Von klinischem Vorteil ist eine rasch nachlassende antiresorptive Wirkung beispielsweise bei Osteoporose junger Frauen im gebärfähigen Alter, zur Prävention eines akzelerierten Knochenmassenverlusts bei zeitlich begrenzter Steroidtherapie bzw. bei Patienten mit primärem Hyperparathyroidismus und verzögerter Parathyroidektomie oder bei Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion, bei denen eine adyname Knochenstoffwechselsituation vermieden werden sollte.

Trotz der breiten Palette heute zur Verfügung stehender wirksamer Osteoporosepräparate ist es letztlich entscheidend, Patienten mit hohem Frakturrisiko zu identifizieren und adäquat zu behandeln

Prinzipiell wird uns die Problematik der Reversibilität einer Osteoporosebehandlung zunehmend herausfordern. Die Bisphosphonate stellen mit ihrer residuellen Langzeitwirkung eine einzigartige Substanzgruppe dar, im Gegensatz dazu sind die zurzeit verfügbaren anderen Osteoporosepräparate (Östrogene, SERM, Denosumab) sowie neuere in Entwicklung stehende Substanzen (Cathepsin-K-Inhibitoren, Antikörper gegen Sclerostin und DKK-1) durch eine auf die Behandlungsdauer begrenzte Wirksamkeit charakterisiert.

Trotz dieser breiten Palette heute zur Verfügung stehender und bezüglich ihrer Frakturrisikosenkung wirksamer Osteoporosepräparate ist es letztlich entscheidend, Patienten mit hohem Frakturrisiko zu identifizieren und adäquat zu behandeln. Es besteht nach wie vor Handlungsbedarf, um der zunehmenden Frakturinzidenz in der Bevölkerung entgegenzutreten.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Christian Meier
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus
Universitätsspital Basel
Missionsstrasse 24
CH-4055 Basel
christian.meier[at]unibas.ch

Literatur
Die vollständige Literaturliste finden Sie auf www.medicalforum.ch.