

Behandlung von Osteoporose in der Praxis

Bei hohem Frakturrisiko sofort eingreifen

Osteoporotische Frakturen sind mit erheblicher Morbidität, verminderter Lebensqualität und erhöhter Mortalität verbunden. Darüber hinaus ist das Risiko für eine erneute Fraktur nach einer grösseren osteoporotischen Fraktur (Wirbel, Femur, proximaler Humerus und Handgelenk) in den ersten beiden Jahren besonders hoch (1). Eine osteoporotische Fraktur ermöglicht es also, Patienten zu identifizieren, bei denen eine sofortige therapeutische Intervention am effektivsten ist (2). Ist erst ein hohes Frakturrisiko festgestellt, sollte die Osteoporose unverzüglich behandelt werden! Trotz verfügbarer wirksamer Therapien und der Entwicklung sogenannter «Fracture Liaison Services» ist das Osteoporose-Management häufig nicht optimal (3). Dieser Artikel bietet dem Kliniker nützliche Orientierungshilfen.

Die vielfältigen Hindernisse, die zu dieser «Behandlungslücke» beitragen, sind Mangel an Wissen über die Behandlungsmöglichkeiten der Osteoporose, die von den Angehörigen der Gesundheitsberufe manchmal als kompliziert und in der Verantwortung des Spezialisten liegend empfunden werden (4). Welche Behandlung kann angeboten werden - welches sind die wichtigsten Auswahlkriterien und wie hoch ist die Wirksamkeit - wie überwache ich die Behandlung?

Wann mit der Osteoporose-Behandlung beginnen?

Das klinische Ziel der Osteoporosebehandlung besteht darin, das Auftreten von Frakturen bei Patienten mit hohem Frakturrisiko entweder in der Primärprävention oder sekundär nach einer Fraktur zu verhindern. Die Entscheidung für eine Therapie basiert auf dem individuellen Frakturrisiko. Eine medikamentöse Therapie der Osteoporose ist insbesondere indiziert:

- ▶ bei Patienten mit nichttraumatischer Wirbel- oder proximaler Femurfraktur
- ▶ bei Patienten, bei denen das von FRAX geschätzte absolute Risiko für eine osteoporotische Fraktur innert 10 Jahren dem absoluten Risiko einer gleichaltrigen Person mit einer vorbestehenden Wirbelfraktur entspricht (therapeutische Indikationsschwellen).
- ▶ bei Patienten mit T-Score $\leq -2,5$ an der Lendenwirbelsäule, am Schenkelhals oder an der gesamten Hüfte und mit hohem Frakturrisiko. Bestimmte Situationen werden mit hohem Frakturrisiko assoziiert, z.B. schwere osteoporotische Frakturen (Hüfte, Wirbel), Oberschenkelosteoporose mit T-Score $< -2,5$ vor dem 65. Lebensjahr, T-Score < -2 am Oberschenkelhals bei >65 Jährigen oder häufige Stürze, hormonsuppressive Behandlungen (Anti-Aromatase, LH-RH-Analogen, etc.), verlängerte Kortikosteroidtherapie.

In allen Fällen ist die Behandlung sekundärer Ursachen der Osteoporose (Hyperparathyreoidismus, etc.) und modifizierbarer Risikofaktoren (Ernährungsstörungen, Rauchen, Alkohol, etc.) sowie



Dr. med. Emmanuel Biver
Genf

die Sturz-Prävention, insbesondere bei älteren Menschen, angezeigt. Eine weitere Massnahme ist die Optimierung der Kalzium- und Vitamin-D-Aufnahme (6).

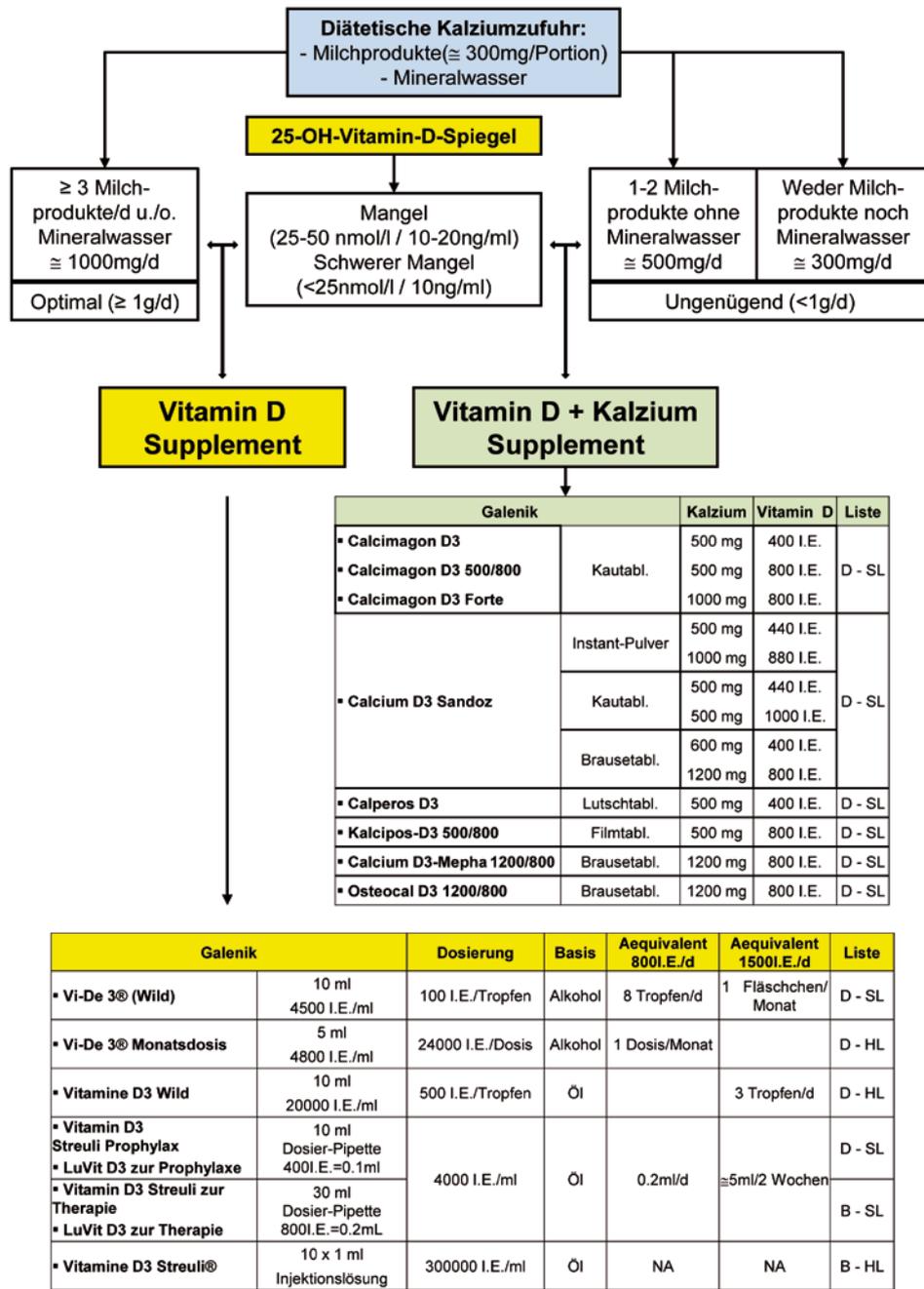
Wie kann man mit Kalzium und Vitamin D ergänzen?

Die Evaluation sowohl der Kalziumzufuhr (Verzehr von Milchprodukten, ca. 300 mg Kalzium pro Portion, und kalziumreiches Mineralwasser) als auch des Vitamin-D-Spiegels ermöglicht es, die Modalitäten einer möglichen Vitamin D \pm Kalziumzufuhr festzulegen. Ein praktischer und schneller Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt. Zur Osteoporose-Therapie und Frakturprävention werden optimale Vitamin-D-Werte (≥ 75 nmol/l oder 30 ng/l) und eine tägliche Gesamtaufnahme von 1000 mg Kalzium, die eventuell medikamentös zu supplementieren ist, empfohlen. Die diätetische Kalziumzufuhr sollte in allen Fällen optimiert werden. Grundsätzlich ist bei einer ausgewogenen Ernährung mit drei Milchprodukten pro Tag und/oder kalziumreichen Mineralwässern kein Kalziumzusatz erforderlich. Eine Diät mit 1-2 Milchprodukten pro Tag ohne Mineralwasser sollte mit 500 mg/d Kalzium ergänzt werden, während eine Diät ohne Milchprodukte eine Ergänzung mit 1 g/d Kalzium erfordert. Über 65-Jährige können ohne Risiko mit 800 I.E./d Vitamin D supplementiert werden, hierbei kann bei Mangel die Dosis vorübergehend auf 1500-2000 I.E./d erhöht werden. Ladedosen werden nicht mehr empfohlen, insbesondere nicht bei älteren Patienten mit Sturzgefahr, da in 3 Studien ein erhöhtes Sturz- und/oder Frakturrisiko bei Patienten mit hohen Dosen von Vitamin D nachgewiesen wurde (7-9).

In Zusammenhang mit der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln sind folgende Punkte zu beachten:

- ▶ Die Resorption von Kalzium wird durch Magensäure (erhöht nach einer Mahlzeit), Vitamin D und Protein begünstigt, während sie durch bestimmte Medikamente (PPI, Glukokortikoide usw.) oder Säuren in pflanzlichen Kalziumquellen (Oxalsäure oder Phytinsäure) verschlechtert wird. Es ist daher ratsam, Nahrungsergänzungsmittel während oder nach einer Mahlzeit einzunehmen, um die Aufnahme zu erleichtern und die Verdauungstoleranz zu verbessern.
- ▶ Die Kalziumaufnahme kann durch Verteilung über den Tag optimiert werden (2 x 500 mg statt einer Einzeldosis).
- ▶ Eine salzreiche Ernährung erhöht den Kalziumverlust über die Niere (Kalziurie).

ABB. 1 Die wichtigsten Supplemente für Kalzium und Vitamin D in der Schweiz



- Kalziumpräparate reduzieren die Aufnahme von Bisphosphonaten und Eisenpräparaten und sollten daher nicht gleichzeitig eingenommen werden.
- Da Vitamin D fettlöslich ist, wird empfohlen, es mit einem «fett-haltigen» Milchprodukt oder einer anderen Nahrungsfett-haltigen Speise einzunehmen. Bei adipösen oder übergewichtigen Patienten können höhere oder häufigere Dosen erforderlich sein. Die wichtigsten in der Schweiz verwendeten Vitamin-D-Nahrungsergänzungsmittel oder Kombinationen aus Kalzium und Vitamin D sind in Abbildung 1 zusammengefasst. Die Vielfalt der Dosierungen und Darreichungsformen ermöglicht es, das Präparat zu wählen, das die beste Compliance beim individuellen Patienten ergibt. Es gibt keinen Grund für eine alleinige Kalzium-Supplementierung (alle Studien verwendeten Vitamin D oder Vitamin D + Kalziumzusätze) (10). Vitamin D hilft bei der Aufnahme von Kalzium im Verdauungstrakt und spielt eine kalziumsparende Rolle. Da die

Halbwertszeit von Vitamin D 3 bis 6 Wochen beträgt, entspricht eine tägliche Supplementierung von 800 I.E. der von 5600 I.E. pro Woche oder 24.000 I.E. pro Monat.

Welche Behandlung ist zu wählen?

Verfügbare Therapieoptionen

Zwei Kategorien von Behandlungen sind verfügbar: Knochenresorptionshemmer, einschliesslich der Hormontherapie in den Wechseljahren (MHT), selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM), Bisphosphonate und Denosumab, sowie eine den Knochenaufbau stimulierende Behandlung, Teriparatid.

Diese Therapien reduzieren das Frakturrisiko im Wesentlichen durch Erhöhung der Knochenmasse. Sie wirken jedoch abhängig vom Wirkmechanismus in unterschiedlichem Ausmass auf die Knochenmikroarchitektur. Die unterschiedlich starke Wirkung und der jeweilige Einfluss auf trabekuläre oder kortikale Knochen-

TAB. 1 Osteoporose-Therapeutika in der Schweiz

Behandlung	Dosis	Erwiesener Einfluss auf das Frakturrisiko		
		Vertebral	Nicht-vertebral	Prox. Femur
Menopausale Hormontherapie	NA	+	+	+
SERMs	Raloxifen 60 mg/d (oral)	+	post hoc	-
	Bazedoxifen 20 mg/d (oral)	+	post hoc	-
Bisphosphonate	Alendronat 70 mg/Woche (oral)	+	+	+
	Risedronat 35 mg/Woche (oral)	+	+	+
	Ibandronat 150 mg / Monat (oral) oder 3 mg/ 3 Monate (i.v.)	+	post hoc	-
	Zoledronat 5 mg/ Jahr (i.v.)	+	+	+
Denosumab	60 mg/6 Monat (s.c.)	+	+	+
Teriparatid	20 µg/d (s.c.)	+	+	-

NA nicht anwendbar; i.v., intravenös; s.c., subkutan

kompartimente erklären das Ausmass der Reduktion von Wirbel-frakturen (Trabekelknochen) ± nicht-vertebralen Frakturen wie z.B. der Hüfte. Der Zuwachs an Knochendichte hängt ebenfalls vom Einfluss jedes Medikaments auf das Remodeling und den Knochenumbau ab, wobei der Dichtegewinn folgendermassen eingeteilt werden kann: Teriparatid > Denosumab > Bisphosphonate > SERM (11). Die in der Schweiz verfügbaren Behandlungsoptionen und deren Evidenzniveau bezüglich Frakturprävention sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Was wir über Wirkungsmechanismen und praktische Auswirkungen wissen müssen

Die Wirkmechanismen der verschiedenen Osteoporose-Therapeutika sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Ihre Wirksamkeit bei der Erhöhung der Knochenmineraldichte (BMD) und beim Knochenumbau (und damit bei der Frakturprophylaxe) ist bei all diesen

Behandlungen auf die Dauer der Anwendung beschränkt, mit Ausnahme von Bisphosphonaten, deren Wirkung persistiert (weil sie in den Knochen integriert sind). Wie für die meisten Therapien chronischer Erkrankungen (Antihypertensiva, Antidiabetika usw.) muss jede Indikationsstellung für eine anti-osteoporotische Therapie mit einer Nutzen-Risiko-Bewertung einhergehen. In manchen Situationen kann eine alternative Behandlung mit einer anderen therapeutischen Klasse unerlässlich (Post-Teriparatid) oder notwendig sein (Post-Denosumab). Dem Absetzen von Denosumab, dem stärksten verfügbaren Resorptionshemmer, folgt ein vorübergehender Rebound des Knochenumbaus mit schnellem Verlust der unter der Behandlung gewonnenen BMD und damit das Risiko für häufig multiple Wirbelfrakturen. Situationen, die mit einem besonders hohen Frakturrisiko nach Denosumab einhergehen, sind häufige Wirbelbrüche, St. n. Aromatasehemmer und das Fehlen einer vorherigen Bisphosphonatbehandlung. Dieser Rebound erklärt auch, warum

TAB. 2 Charakteristika der aktuellen Wirkstoffgruppen zur Therapie der Osteoporose

	Menopausale Hormontherapie	SERMs	Bisphosphonate	Denosumab	Teriparatid
Wirkungsweise	Aktivierung von Östrogenrezeptoren, Verhinderung von Knochenschwund und erhöhter Knochenresorption nach postmenopausalem Östrogenmangel	Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren, Agonisten bezüglich Knochen (Verminderung der Knochenresorption) und Antagonisten bezüglich Wirkung auf Brust und Uterus.	Pyrophosphatanaloga mit starker Affinität zum Knochen, hemmen die Resorption der Knochenmatrix durch Osteoklasten	Monoklonaler Antikörper, RANK-Ligand-Inhibitor, Hemmung der Resorption durch Hemmung der Osteoklastenreifung	Fragment 1-34 von Parathormon zur Stimulierung der Knochenbildung
Effekt auf BMD	↗	↗ bescheiden (Wirbel)	↗ während 3-5 Jahre dann Plateau	↗ kontinuierlich (Studien bis 10 Jahre)	↗↗ auf trabekulären Knochen (Wirbel) ↗ oder ↘ auf kortikalen Knochen (Schenkelhals, dist. Radius)
Einfluss auf Marker des Knochenumbaus	↘ schwach (CTX)	↘ schwach (CTX)	↘ (CTX)	↘↘ (CTX)	↗↗ (P1NP) ↗ CTX
Wirkungsdauer	Begrenzt auf die Nutzungsdauer	Begrenzt auf die Nutzungsdauer	Fortgesetzte Wirkung nach Absetzen (Restwirkung)	Begrenzt auf die Nutzungsdauer. Gefahr des Rebounds der Knochenresorption nach Absetzen, zur Überwachung (CTX) und mögliche Weiterbehandlung mit Bisphosphonaten	Begrenzt auf die Nutzungsdauer (max. 24 Monate). Weiterbehandlung mit Bisphosphonaten oder Denosumab obligatorisch
Hauptsächliche Kontraindikationen	<ul style="list-style-type: none"> - Vorangegangene Ereignisse oder Risikofaktoren für venöse oder arterielle Thromboembolien - Endometrium- oder Mammakarzinom - Hepatopathien 	<ul style="list-style-type: none"> - Vorangegangene venöse oder arterielle Thromboembolien - Endometrium- oder Mammakarzinom - Hepatopathien - Schwere Niereninsuffizienz - Klimakterische Störungen 	<ul style="list-style-type: none"> - Niereninsuffizienz - Erkrankungen des Ösophagus und des Magens (orale Bisphosphonate) - Hypokalzämie 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypokalzämie (erhöhtes Risiko bei Niereninsuffizienz) 	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperkalzämie - Vorangegangene Skelettbestrahlung, Knochenmetastasen oder Knochentumoren - Niereninsuffizienz - Hyperparathyreoidismus - Paget-Krankheit oder unklare Erhöhung der alkalischen Phosphatase

TAB. 3 In der Schweiz anerkannte Indikationen zur Therapie der Osteoporose

Indikationen		MHT	SERM	Alendronat	Risedronat	Ibandronat	Zoledronat	Denosumab	Teriparatid
Menopausale Frauen	Prävention der Osteoporose	x	x		x				
	Behandlung der Osteoporose	x	x	x	x	x	x	x	x
	Mammakarzinom unter Aromatasehemmer (bei erhöhtem Frakturrisiko)							x	
Männer	Behandlung der Osteoporose			x	x		x	x	x
	Prostatakarzinom unter hormonablativer Therapie (bei erhöhtem Frakturrisiko)							x	
Menopausale Frauen und Männer	Behandlung und Prävention von Kortison-induzierter Osteoporose				x		x		x
	Frakturprävention nach Schenkelhalsfraktur						x		

MHT, Menopausale Hormontherapie; SERM, selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren

eine sequentielle Therapie mit Denosumab gefolgt von lediglich Teriparatid, welches den Knochenumbau selbst aktiviert, nicht empfohlen wird (12). Auch nach 24 Monaten Teriparatid kann der auf hohem Niveau persistierende Knochenumbau ohne Überbrückungstherapie mit einer resorptionshemmenden Therapie zu einem Verlust der unter der Behandlung gewonnenen Knochenmasse führen. Eine Entscheidungshilfe zum Therapiewechsel hat die Schweizerische Osteoporose-Gesellschaft publiziert unter Berücksichtigung der Vorbehandlung und des Frakturrisikos zum Zeitpunkt des Therapiewechsels (13).

Auswahlkriterien

Unter Berücksichtigung von Epidemiologie der Frakturen (das Frakturrisiko steigt nach dem 60. Lebensjahr deutlich an, zunächst für Wirbel- und Handgelenksfrakturen, dann für proximale Femurfrakturen), Wirkungsmechanismus und vorliegender Evidenz kann ein SERM bei einer postmenopausalen Patientin mit hauptsächlich verminderter lumbaler BMD von Interesse sein, ist aber bei einem älteren Patienten mit hohem Hüftfrakturrisiko nicht indiziert; sehr niedrige BMDs können nur durch eine Therapie, die die Knochenmasse ausreichend (Knochenanabolika, Denosumab, Bisphosphonate), kontinuierlich und prolongiert (Denosumab) erhöht, auf mindestens osteopenische Werte verbessert werden. Bei der Wahl der Behandlung sollten auch die Komorbiditäten und Kontraindikationen des Patienten berücksichtigt werden, von denen die wichtigsten in Tabelle 2 aufgeführt sind. Insbesondere venöse thromboembolische Risiken für THM und SERM, Niereninsuffizienz für Bisphosphonate (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min für orale Bisphosphonate, ≤ 35 ml/min für Zoledronsäure). Geplante invasive Zahnbehandlungen (Extraktionen, Implantate) werden vorzugsweise vor Beginn einer antiresorptiven Behandlung durchgeführt. Auch die Compliance-Perspektive des Patienten sollte bei der Planung berücksichtigt werden (wöchentlich perorale Form oder intermittierende Behandlung mit jährlichen intravenösen Infusionen oder halbjährlichen subkutanen Injektionen). Schliesslich müssen auch die offiziell anerkannten Indikationen bei der Wahl einer Behandlung berücksichtigt werden (Tab. 3).

Überwachung der Behandlung

Bei der Anamnese sind vorangegangene Frakturen, die Einhaltung der Behandlungsmodalitäten (z.B. morgendliche Einnahme bei Bisphosphonaten in zeitlichem Abstand zur Kalziumzufuhr) sowie die Verträglichkeit der Behandlung von Bedeutung. Die Bestimmung von β-Crosslaps (CTX) im Serum ist nützlich, um die korrekte intestinale Resorption von oralen Bisphosphonaten und die Compliance des Patienten zu bestimmen (niedrige CTX). Sie können

auch als Indikator für die Persistenz der Knochenresorptionshemmung bei der Bisphosphonat-Therapie verwendet werden. Umgekehrt spiegelt ihr Anstieg den Wiederbeginn des Knochenbaus wider. Unter einer Therapie mit Teriparatid bestätigt der Anstieg von P1NP dessen anabole Wirkung.

Das densitometrische Ansprechen auf eine Behandlung wird in der Regel nach mindestens 2 Jahren mit dem gleichen Apparat zur Knochendichtemessung überprüft.

Künftige Behandlungsmöglichkeiten

Die wichtigste neue Option ist Romosozumab. Es handelt sich dabei um einen Sklerostin-inhibierenden Antikörper mit starker knochenbildender Wirkung, der zu einer raschen Zunahme an BMD führt und den aktuellen Behandlungen überlegen ist. Seine Wirksamkeit zur Verhinderung von Frakturen ist belegt (14). Ein weiterer, von Parathormon abgeleiteter Knochenbildner, Abaloparatid, wird in Europa wahrscheinlich nicht vermarktet werden. Schliesslich wurde die Entwicklung von Odanacatib (Anti-Kathepsin K) aufgrund vaskulärer neurologischer Ereignisse gestoppt.

Take-Home Message

- ◆ Eine schwere osteoporotische Fraktur sollte zu einer raschen Abklärung, ob eine Indikation für eine Osteoporose-Behandlung vorliegt, führen, da das Risiko einer erneuten Fraktur innerhalb von zwei Jahren nach der ersten Fraktur am grössten ist
- ◆ Eine adäquate Zufuhr von Kalzium (Diät ± Nahrungsergänzungsmittel) und Vitamin D 800 I.E./d (Ziel > 75 nmol/l) wird als Begleitung jeder Osteoporosebehandlung empfohlen
- ◆ Die Therapie der Osteoporose umfasst Knochenresorptionshemmer (hormonelle Menopausebehandlung, selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren, Bisphosphonate und Denosumab) und den Stimulator des Knochenaufbaus Teriparatid
- ◆ Nur Bisphosphonate haben eine bleibende Wirkung, wenn die Behandlung abgebrochen wird.

Dr. med. Emmanuel Biver

Hôpitaux Universitaires de Genève, Service des Maladies osseuses
 département des spécialités de médecine
 Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205 Genf
 Emmanuel.Biver@hcuge.ch

Zweitabdruck aus «la gazette médicale» Mai 2018

+ **Interessenskonflikt:** Der Autor hat in Zusammenhang mit diesem Artikel keine Interessenskonflikte deklariert.