

Therapie der Osteoporose

Welche Kontrollen sind wichtig?

Regelmässige Verlaufskontrollen unter einer Behandlung der Osteoporose sind angezeigt, um ein allfälliges insuffizientes Ansprechen auf die Therapie frühzeitig aufzudecken, eventuell weitere Abklärungen durchzuführen und einen Therapiewechsel in die Wege zu leiten (1). Wie und wann eine Verlaufskontrolle durchgeführt wird, kann von Fall zu Fall variieren. Es stehen hierfür mehrere Untersuchungsmethoden zur Verfügung, die für die initiale Abklärung bei Verdacht auf Osteoporose wie auch für die Verlaufskontrolle bei nachgewiesener Osteopenie/Osteoporose zur Beurteilung der Knochenstruktur und -dichte benötigt und hilfreich sind. Im folgenden Artikel steht der Begriff «Therapie» für eine knochenspezifische medikamentöse antiresorptive (perorale oder intravenöse Bisphosphonattherapie, Denosumab) oder osteoanabole Therapie (Teriparatid).

An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass eine Vielzahl der Empfehlungen bezüglich Diagnostik und Therapie der Osteoporose auf Studien mit postmenopausalen Frauen basieren, so dass streng genommen diese Empfehlungen nicht automatisch auf die anderen Patientenkollektive ausgeweitet werden können.

Anamnese

Die Anamnese sowie bei Bedarf eine zusätzliche klinische Untersuchung stellt die Grundlage jeder Verlaufskontrolle dar. Wichtig zu erfragen sind neu aufgetretene Knochenbrüche (atraumatische Wirbelkörperfrakturen, nicht adäquate Femurfraktur, proximale Humerusfraktur und distale Radiusfraktur), die aktuelle Medikation (insbesondere osteoporosebegünstigende Medikamente wie Glukokortikoide, hormonabladernde Therapie, Pantoprazol), Begleiterkrankungen, welche den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen sowie eine Abnahme der Körpergrösse. Insbesondere ist es uns ein Anliegen, an dieser Stelle Patienten mit Zustand nach bariatrischer Operation zu erwähnen, die häufig eine höhere Dosis der Kalzium- und Vitamin-D3-Substitution benötigen. Es sollte erfasst werden, wieviel körperliche Aktivität besteht, ob die Kalorien- und nutritive Kalziumzufuhr ausreicht (> 1000 mg/Tag bis maximal 1500 mg/Tag) und ob eine regelmässige Vitamin-D3-Substitution erfolgt (mindestens 800E/Tag, bei Vitamin-D3-Insuffizienz bzw. -Mangel entsprechend höhere Dosis) (2, 3).

Osteodensitometrie

Die Osteodensitometrie stellt eine gute Methode in der Diagnostik und zur Verlaufskontrolle der Osteoporose dar und wird einheitlich durch diverse Fachgesellschaften als Methode der ersten Wahl zur Verlaufskontrolle angegeben. Wird bei der Osteodensitometrie eine normale oder nur leicht verminderte Knochendichte gemessen, bedeutet das nicht, dass eine Osteoporose ausgeschlossen werden kann. Die Knochendichte bzw. -struktur wird in der Gesamtschau aus Anamnese, Klinik, Osteodensitometrie und evtl. auch Labor sowie weiterer Diagnostik beurteilt. Zum Beispiel können überdurchschnittlich gute Werte in der Osteodensitometrie bedingt sein durch ein Fortschreiten von degenerativen ossären Veränderungen, von Wirbelkörperfrakturen oder durch osteoplastische Metastasen. Wann immer möglich sollte bei einem Patienten dasselbe Gerät



dipl. Arzt
Christian Waldthaler
Chur

für die Osteodensitometrie verwendet werden, um die jeweiligen Befunde miteinander vergleichen zu können, so die Empfehlung der ISCD (internationale Gesellschaft für klinische Densitometrie). Einige Studien konnten belegen, dass eine verbesserte bzw. bereits stabilisierte Knochendichte unter Therapie ein vermindertes Risiko für künftige vertebrale Frakturen darstellt (6,7). Wann die erste Kontrolle stattfinden soll, ist nicht einheitlich vorgegeben. Diverse Fachgesellschaften empfehlen die Osteodensitometrie im Abstand von ein bis zwei Jahren nach Therapiestart durchzuführen (8). Die schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose SVGO empfiehlt grundsätzlich zwei Jahre; in diesem Kontrollintervall werden die Kosten auch von den Krankenkassen übernommen.

Laut ISCD sollte im Rahmen einer längerfristigen Steroidtherapie die Verlaufskontrolle früher, zum Beispiel bereits sechs Monate nach Beginn der Steroidtherapie, durchgeführt werden. Grundsätzlich gilt ein Prednisolon-Äquivalent von ≥ 7.5 mg/Tag und eine Therapiedauer \geq drei Monate als Risikofaktor. Bei einem T-Score von ≤ 1.5 ist eine prophylaktische Therapie mit Bisphosphonaten während der Steroidtherapie empfohlen (9).

Bleibt die Knochendichte ohne Therapie über einige Jahre stabil, so kann der zeitliche Abstand zur nächsten Untersuchung erweitert werden. Ein definierter Zeitpunkt wird durch die Fachgesellschaften nicht vorgegeben, es gilt individuell zu entscheiden.

Wann immer der Verdacht auf eine Verschlechterung der Knochendichte besteht, insbesondere bei Auftreten neuer, nicht adäquater Frakturen, so sollte die Verlaufskontrolle vorgezogen und grosszügig die Indikation für einen Therapiewechsel gestellt werden, sei es die Änderung der Applikationsweise (Wechsel von oraler auf parenterale Gabe) oder ein Wechsel der Medikamentengruppe. Ebenso sollten weitere Abklärungen bezüglich möglicher sekundärer Ursachen in Erwägung gezogen werden.

Dabei sollte berücksichtigt werden, dass im Gegensatz zu der langfristigen Wirkung von Bisphosphonaten (10) eine rasche und deutliche Abnahme der Knochendichte nach Beendigung der Therapie mit Denosumab beobachtet wird (11). An unserer Klinik wird deshalb im Anschluss an eine Behandlung mit Denosumab eine kurzfristige Bisphosphonat-Therapie durchgeführt, z.B. mittels einmaliger parenteraler Gabe von Zolendronsäure.

Eine erweiterte Diagnostik, inklusive einer erneuten Abklärung sekundärer Osteoporoseursachen, sollte erwogen werden, wenn es trotz knochenspezifischer, mindestens einjähriger Therapie (12) zu einer weiteren deutlichen Abnahme der Knochendichte kommt (gemäss Literatur osteodensitometrische Abnahme $> 5\%$), nachgewiesen mittels Osteodensitometrie – und andere Ursachen wie zum Beispiel eine insuffiziente Aufnahme von Vitamin-D3 oder Kalzium, eine nicht konsequente Therapie oder eben eine frühere Therapie mit Denosumab nicht vorliegen.

Hingegen sollte im Fall eines bekannten Tumorleidens und übermässiger Zunahme der Knochendichte in der Osteodensitometrie differentialdiagnostisch an osteoplastische Metastasen gedacht werden, die zu falsch hohen Werten führen können. In diesem Fall kann eine CT-Untersuchung der Wirbelsäule bzw. des Beckens (je nachdem, welche Region in Frage kommt) sinnvoll sein.

FRAX-Score

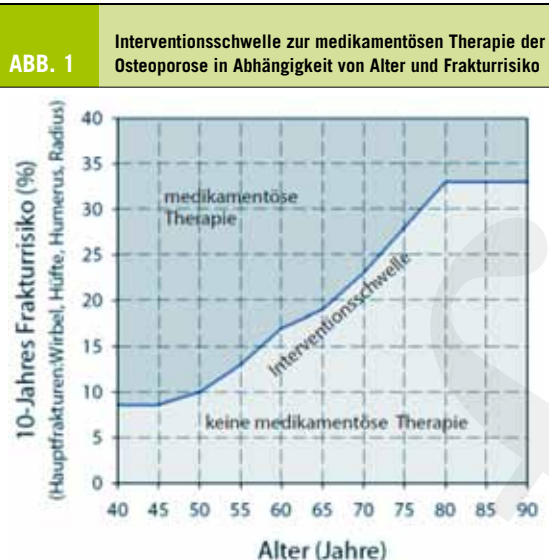
Der FRAX-Score (Fracture Risk Assessment Tool) wurde initial für postmenopausale Frauen erstellt. Anhand des FRAX-Score wird das absolute Risiko berechnet, innerhalb von 10 Jahren eine osteoporotische Fraktur zu erleiden (3). Der Fragebogen ist formal für Personen über 45 Jahren validiert und kann bei der Initialbeurteilung wie auch bei der Verlaufskontrolle eingesetzt werden. Laut SVGO ist bei Überschreitung der altersabhängigen Prozentschwelle eine medikamentöse Therapie der Osteoporose empfohlen (Abb. 1), andere Fachgesellschaften empfehlen eine Therapie altersunabhängig z.B. ab einem absoluten Frakturrisiko von 20% (5). Hinzuzufügen ist, dass das absolute Frakturrisiko für jede T-Score-Differenz von 1 zwischen Wirbelsäule und proximalem Femur um 10% und unter einer Glukokortikoidtherapie < 2.5 mg bzw. > 7.5 mg Prednisolonäquivalenzdosis/Tag nach unten bzw. oben korrigiert werden muss.

Laborchemische Diagnostik

Auf der Grundlage der SVGO-Empfehlungen sind in der modifizierten Tabelle 1 die laborchemischen Parameter aufgelistet, welche bei der Osteoporose-Abklärung zum Ausschluss einer sekundären Osteoporose bestimmt werden sollten. Je nach Verdacht sollte die Laboruntersuchung erweitert werden und z.B. zusätzlich eine Sprue gesucht oder eine laborchemische Weiterabklärung bzgl. primärem Hyperparathyreoidismus oder multiplem Myelom erfolgen.

Eine zusätzliche Bestimmung der Knochenumbaumarker (Resorptions- und Aufbaumarker) können für die Therapieempfehlung sowohl bei der Initialbeurteilung wie auch bei der Verlaufskontrolle hilfreich sein. Sie haben einen additiven diagnostischen Wert zu den zuvor genannten Untersuchungsmethoden. Es konnte in diversen Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Parametern und einem vermehrten Knochenumbau sowie einer Zunahme von vertebrale und nicht vertebrale Frakturen aufgezeigt werden (13–15), vorwiegend bei postmenopausalen Frauen. Dabei ist auf eine korrekte Abnahme dieser Laborwerte zu achten (nüchtern, vor 10Uhr morgens).

Knochenumbaumarker werden während eines Knochenabbaus und -aufbaus vermehrt freigesetzt und sind quantitativ im Serum oder Urin nachweisbar. Als Beispiel sind Typ I Kollagen-Crosslink-Telopeptide zu erwähnen, welche vermehrt bei der Knochenresorption freigesetzt werden. Osteocalcin hingegen wird durch Osteoblasten gebildet und ist als Beispiel für einen Knochenaufbaumarker während des Knochenaufbaus erhöht. Die Marker haben eine hohe Sensitivität und Spezifität, um ein Ansprechen der antiresorptiven Therapie sechs Monate nach Beginn zu beurteilen (16). Diese Zusatzuntersuchung kann hinweisend für eine verminderte Resorption



TAB. 1 Empfohlene laborchemische Parameter zum Ausschluss einer sekundären Osteoporose

Laborparameter im Serum	
BSG	
Albumin-korrigiertes Kalzium	
Phosphat	
Alkalische Phosphatase	
GPT, Gamma-GT	
Kreatinin und eGFR	
25-(OH)-Vit-D3	
TSH	
Blutbild	
Immunelektrophorese im Plasma	
Bemerkung: eGFR: errechnete Kreatinin-Clearance	

eines oralen Bisphosphonats auf Grund chronischer Darmerkrankung oder im Rahmen einer Malcompliance sein. Die Marker sollten gezielt und nicht als Routine-Untersuchung bestimmt werden.

Vertebrale Frakturanalyse (VFA)

Eine weitere Untersuchungsmethode ist die VFA. Vertebrale Frakturen haben einen prädiktiven diagnostischen Wert für künftige osteoporotische Frakturen jeglicher Lokalisation (17). Die Analyse wird durch das Osteodensitometrie-Gerät durchgeführt und kann einen Grossteil der klinisch stummen Wirbelfrakturen nachweisen (18). Dies hat wiederum Auswirkung auf das Risikoprofil für osteoporotische Frakturen und für die Therapieentscheidung. Die VFA kommt laut SVGO als Verlaufskontrolle z.B. bei klinischem Verdacht auf eine Progression der Osteoporose oder zusätzlichen Risikofaktoren wie chronischer Steroidtherapie in Frage.

dipl. Arzt Christian Waldthaler

Dr. med. Rebecca Locher

Dr. med. Raphael Jeker

Departement Innere Medizin, Kantonsspital Graubünden
Loëstrasse 170, 7000 Chur
christian.waldthaler@ksgr.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

Take-Home Message

- Die Knochendichte wird in der Gesamtschau der Befunde von Anamnese, Klinik, Osteodensitometrie und evtl. auch Labor beurteilt. Die aktuelle Anamnese und die klinische Untersuchung stellen die Basis der Verlaufskontrolle dar, die Osteodensitometrie ist eine gute objektive Methode zur Kontrolluntersuchung.
- Eine erweiterte Diagnostik inklusive einer erneuten Abklärung sekundärer Osteoporoseursachen ist bei anhaltender deutlicher Abnahme der Knochendichte trotz knochenspezifischer, mindestens einjähriger Therapie in Erwägung zu ziehen.
- Die VFA kann als Verlaufskontrolle z.B. bei klinischem Verdacht auf eine Progression der Osteoporose (Grössenabnahme) oder zusätzlichen Risikofaktoren wie chronischer Steroidtherapie eingesetzt werden. Die VFA ist bis dato nicht kassenpflichtig.

Literatur:

1. Nelson B, Watts E, Michael Lewiecki, Sydney L, Bonnick, Andrew J, Laster, Neil Binkley, Robert D, Blank, Piet P, Geusens, Paul D, Miller, Steven M, Petak, Robert R, Recker, Kenneth G, Saag, John Schousboe, Ethel S, Siris and John P. Bilezikian. Clinical Value of Monitoring BMD in Patients Treated With Bisphosphonates for Osteoporosis. *JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH*, Volume 24, Number 10, 2009
2. Bess Dawson-Hughes, M.D., Susan S. Harris, D.Sc., Elizabeth A. Krall, Ph.D., and Gerard E. Dallal, Ph.D. Effect of Calcium and Vitamin D Supplementation on Bone Density in Men and Women 65 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 1997; 337:670-676
3. SVGÖ, SVGÖ-Empfehlungen Osteoporose. Diagnostik, Prävention, Behandlung. 2010.
4. Lippuner, K., H. Johansson, J.A. Kanis, and R. Rizzoli. FRAX assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland. *Osteoporos Int*, 2010. 21(3): p. 381–9.
5. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, Hanley DA, Hodsman A, Jamal SA, Kaiser SM, Kvern B, Siminoski K, Leslie WD. Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ*. 2010;182(17):1864. Epub 2010 Oct 12.
6. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, Black DM. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med*. 2002;112(4):281.
7. Hochberg MC, Ross PD, Black D, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Barrett-Connor E, Musliner T, Thompson D. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Fracture Intervention Trial Research Group. Arthritis Rheum*. 1999;42(6):1246.
8. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, Kleerekoper M, Luckey MM, McClung MR, Pollack RP, Petak SM, AACE Osteoporosis Task Force American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract*. 2010 Nov 16 Suppl 3:1-37.
9. Jennifer M. Grossmann, Rebecca Gordon, Veena K. Ranganath, Chad Deal, Liron Caplan, Weiling Chen, Jeffrey R. Curtis, Daniel E. Furst, Maureen McMahon, Nivedita M. Patkar, Elizabeth Volkmann und Kenneth G. SAAG. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care & Research* Vol. 62, No. 11, November 2010, pp 1515–1526.
10. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996; 18:75-85
11. Bone, H.G., M.A. Bolognese, C.K. Yuen, D.L. Kendler, P.D. Miller, Y.C. Yang, et al., Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(4): p. 972–80.12) Cummings SR, Palermo L, Browner W, Marcus R, Wallace R, Pearson J, Blackwell T, Eckert S, Black D. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. *Fracture Intervention Trial Research Group. JAMA*. 2000;283(10):1318.
13. Bonde M, Qvist P, Fledelius C, Riis BJ, Christiansen C. Applications of an enzyme immunoassay for a new marker of bone resorption (CrossLaps): follow-up on hormone replacement therapy and osteoporosis risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(3):864.
14. Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, Halleen JM, Hellman J, Isaksson A, Pettersson K, Väänänen HK, Akesson K, Obrant KJ. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res*. 2004;19(3):386. Epub 2003 Dec 22.
15. Masato Sawamura, Atsushi Komatsuda, Masaru Togashi, Hideki Wakui and Naoto Takahashi. Effects of Denosumab on Bone Metabolic Markers and Bone Mineral Density in Patients Treated with Glucocorticoids. *Intern Med*. 2017;56(6):631-636. Epub 2017 Mar 17.
16. Christgau S, Bitsch-Jensen O, Hanover Bjarnason N, Gamwell Henriksen E, Qvist P, Alexandersen P, Bang Henriksen D. Serum CrossLaps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy. *Bone* 2000 May;26(5):505-11.
17. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M J. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *Bone Miner Res*. 2000;15(4):721.
18. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985–1989. *J Bone Miner Res*. 1992;7(2):221.