

Langzeittherapie der Osteoporose*

H.-C. Schober

Einleitung

Osteoporose als systemische Skeletterkrankung betrifft vorwiegend ältere Menschen, deren Muskelmasse reduziert ist, die sturzbedroht sind und die Frakturen erleiden. Jüngere Patienten entwickeln Knochen-schwund eher als Folge anderer Erkrankungen und deren medikamentöser Therapie. In allen Altersgruppen handelt es sich um langwiegige, chronische Zustände.

Mit einer Zunahme an Frakturen ist bei Frauen etwa ab dem 60. bis 65. Lebensjahr, bei Männern ab dem 75. Lebensjahr zu rechnen [1].

Klinisch relevant ist das Erkennen der Patienten, die besonders von Frakturen bedroht sind. Ein Faktor sind Stürze, eine Sturzneigung ist bei Älteren häufig gegeben.

Mit dem Älterwerden schwindet die Muskulatur. Etwa ab dem 70. Lebensjahr werden sowohl Männer als auch Frauen in immer stärkerem Ausmaße sarkopen. Folgen sind eine verminderte physische Leistungsfähigkeit, deren Ausmaß messbar ist. Etablierte Messgrößen sind der Chair-rising-Test, die Ganggeschwindigkeit und die Handkraft. Zur Feststellung koordinativer Fähigkeiten sind Tandemstand und Tandemgang gute Parameter.

Erfassungen der Frakturinzidenz, zum Beispiel für Wirbelkörper, zeigen, dass diese ab dem 60. Lebensjahr bei Frauen und Männern ansteigt, deutlich ab dem 70. Lebensjahr und massiv ab dem 80. Lebensjahr. Diese Befunde korrelieren mit dem Schwinden der Muskulatur.

Wesentliche Zusammenhänge zwischen Muskel, Knochen, Stoffwechselaktivität und physischer Leistungsfähigkeit wurden im letzten Jahr aus der Arbeitsgruppe von Karsenty [2] beschrieben:

„Bei Muskeltätigkeit wird IL6 freigesetzt, welches die Osteokalzinproduktion im Knochen steigert. IL6 steigert die Verfügbarkeit von bioaktiven Osteokalzin. Carboxyliertes Osteokalzin wiederum ist in der Lage, die Aufnahme von Glucose und Fettsäuren in die Muskulatur zu steigern. Damit ist ein zentraler Zusammenhang zwischen Knochen, Muskulatur und Leistungsfähigkeit gegeben.“

Nach den Studien von Hadij [3] sind in Deutschland etwa 6,3 Millionen Frauen und Männer von Osteoporose betroffen. Bei etwas weniger als der Hälfte treten Frakturen auf.

Legt man diese Daten zugrunde ergeben sich folgende Fragen:

- Wann sollte man mit einer Osteoporosetherapie beginnen?
- In Abhängigkeit von der Knochendichte?
- Von Frakturen?
- Von den Komorbiditäten?
- Wie lange ist zu therapieren?
- In welchem Ausmaß vermindert die Therapie das Frakturrisiko?
- Welche Frakturen werden vorwiegend vermindert?

Klassische osteoporosetypische Frakturen sind die distalen Radiusfrakturen, die Wirbelkörperfrakturen, die proximalen Oberarmfrakturen und die Schenkelhalsfrakturen.

Die Wirbelkörperfraktur ist häufig die für eine Therapieentscheidung wegweisende Fraktur, die anderen oben genannten Frakturen müssen ebenfalls Beachtung finden.

Zur Therapie der Osteoporose, zur Verminderung des Frakturrisikos stehen exzellente Medikamente zur Verfügung. Besonders wirksam zur Verhinderung neuer Wirbelkörperfrakturen sind Denosumab, Zoledronsäure, Alendronsäure, Risedronsäure und Teriparatid.

Im Hinblick auf die Risikominderung von Schenkelhalsfrakturen sind Zoledronsäure, Denosumab, Alendron- und Risedronsäure wirksam. Eine Wirkung auf periphere Frakturen entfaltet sich allerdings oft erst nach längerer Gabe [4].

Diese vier genannten Medikamente gehören zu den häufig eingesetzten, Leitlinien definierten Osteologica.

Weitere Therapieoptionen sind Ibandronat, Raloxifen und Teriparatid. Sehr selten werden Anabolika bei Männern eingesetzt; eine gut gesicherte Wirksamkeit liegt nicht vor. Von einer längerfristigen Anwendung ist derzeit aufgrund der Nebenwirkungen abzuraten.

Als Basis der Osteoporosetherapie ist eine adäquate Versorgung mit Calcium und Vitamin D etabliert. Diese muss über die gesamte Therapiezeit erfolgen.

Im klinischen Alltag werden bevorzugt Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Denosumab und auch Ibandronsäure eingesetzt. Bedeutend weniger wird Teriparatid, Strontiumranelat sowie Raloxifen verordnet, was sich durch Wirkungsweise, Nebenwirkungen, Kosten und Zulassungseinschränkungen erklären lässt. Bei allen Medikamenten ist die Einnahmetreue (Adherence) von Bedeutung. Zur Einnahmetreue gibt es erhellende Arbeiten von Hadij et al. [5], die zeigen, dass die Einnahmetreue nach einem Jahr erheblich abgesunken ist, insbesondere bei oraler Medikation. Nach einem Jahr nehmen noch etwa 30 bis 50 Prozent der Patienten Alendron- oder Risedronsäure ein. Interessant ist, dass die älteren Patienten die tägliche Einnahme gegenüber der wöchentlichen Einnahme bevorzugen [5]. Eine kurze Einnahmezeit ist deshalb kritisch, da im Hinblick auf Schenkelhalsfrakturen erst nach längerer Einnahmedauer ein Effekt erzielt wird [4].

Entscheidungen zur Therapie und zur Therapiedauer gründen sich somit auf vielen Faktoren. Die Knochendichte (der T-Score) ist ein anerkanntes Instrument, allerdings, wie in den Leitlinien auch dargestellt, ist er altersabhängig differenziert einzusetzen. Gemessen werden sollte Femur-Gesamt oder Femur-Hals.

Weiter zu bedenken sind zusätzliche Risikofaktoren. Das vorwiegend multimorbide ältere Klientel leidet häufig an einem Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, einer COPD, einer Herzinsuffizienz, einer Niereninsuffizienz, Arthrose etc. Eine Medikation muss diesen Kontext berücksichtigen.

* Der vorliegende Beitrag basiert auf dem Vortrag „Langzeit-Management der Osteoporose“, den der Autor auf dem 17. Osteoporose-Tag (28. Januar 2017) in Dresden gehalten hat.

Nach den NOF- und WHO-Kriterien ist ein T-Score kleiner -2,5 eine Begründung für die Therapie, ein 10-Jahres-Schenkelhalsfrakturrisiko größer drei Prozent oder ein Osteoporosefrakturrisiko größer 20 Prozent.

Für die Therapiedauer ist es wichtig, ein Therapieziel festzulegen. Eine sehr umfassende Übersichtsarbeit zu Therapiezielen erschien 2017 [6].

Hauptziele der Behandlung sind: Verhinderung von Frakturen, Anheben der Knochendichte. Die Knochendichte am Schenkelhals sollte über den T-Score von -2,5 angehoben werden. Dabei ist zu beachten, dass diese Knochendichteziele nur für Femur-Gesamt oder Femur-Hals gelten. Begrenzt wird dieses Therapieziel durch viele Frakturen und/oder eine sehr niedrige Dichte kleiner -3,5. Eine Anhebung auf größer -2,5 ist dabei kaum möglich.

Bei mehreren Frakturen und/oder niedriger Dichte ist die angemessene Ersttherapie von besonderer Bedeutung. Es ist bei sehr niedriger Dichte zu fragen, welches sollte die Therapie der ersten Wahl sein?

Im genannten Artikel wird von den Autoren bei sehr niedriger Dichte zunächst eine anabole Therapie und danach eine abbaubremsende Therapie als optimal beschrieben. Durch ein solches Vorgehen wird ein längerer Therapiezeitraum umfasst, als bisher üblich mit drei bis fünf Jahren. Allerdings ist ein solches Vorgehen bisher nicht durch Studien etabliert. Alle oben genannten Probleme und Befunde müssen in die Therapieentscheidungen einfließen.

Mit der weitverbreiteten Gabe von oralen Bisphosphonaten über drei bis fünf Jahre können Wirkungszeiträume von fünf bis sieben Jahren gut erreicht werden.

Erfahrungen über Therapiezeiträume von zehn Jahren liegen für Alendronsäure und Denosumab vor, für Risedronsäure über sieben Jahre und für Zoledronsäure über sechs Jahre. Die Langzeitdaten zur Entwicklung der Knochendichte unter Bisphosphonattherapie sind nicht konsistent, zeigen jedoch bis fünf Jahre nach Studienbeginn zwischen vier und zwölf Prozent Zuwachs [7]. Als

Begründung für eine längere Therapiedauer sind osteoporosetypische Frakturen vor und unter der Therapie sowie eine sehr niedrige Knochendichte heranzuziehen (Tab. 1).

Tab. 1: Anwendungserfahrungen in Studien

Medikament	Dauer (Jahre)
Alendronsäure	10
Denosumab	10
Risedronsäure	7
Zoledronsäure	6
Ibandronsäure	5

Da Bisphosphonate auch nach Therapieende weiter wirken, sind die effektiven Wirkzeiten länger. Die vorliegenden Studien zeigen, dass es zu keiner relevanten Knochendichteminderung nach einer Pause von drei Jahren für Zoledronsäure und nach fünf Jahren für Alendronsäure kommt [7].

Aufgrund der längeren Wirkzeiten sind in der klinischen Praxis Fragen nach einer Therapiepause, dem „Drug-Holiday“ relevant und werden im Alltag praktiziert.

Für Bisphosphonate und Denosumab sind die Risiken der Langzeitgabe zu beachten, so die atypischen subtrocantären Femurfrakturen 50 bei 100.000 Patienten in ein bis fünf Jahren, eine Verdopplung allerdings auf 113 bei 100.000 Patienten nach acht bis neun Jahren [8].

Das Vorgehen

Osteoporosemedikamente heben das Frakturrisiko nicht auf. Zu bedenken ist, dass etwa 75 Prozent aller Schenkelhalsfrakturen jenseits der 75 Jahre durch Stürze entstehen. Entscheidende Kriterien für Frakturen unter einer Therapie sind frühere Stürze und frühere Frakturen. Wer mehr als zwei Stürze vor der Therapie und mehr als eine Fraktur vor der Therapie erlitt, bei diesen Patienten sind weitere Frakturen wahrscheinlich [9].

Liegt eine Osteoporose ohne Stürze und Frakturen vor, dann werden drei bis fünf Jahre Bisphosphonate empfohlen, danach könnten ein bis drei

Jahre Pause eingehalten werden, so dass eine Wirkzeit über sechs bis acht Jahre möglich ist.

Bei Problempatienten mit sehr niedriger Dichte sind Langzeittherapien über mehr als fünf Jahre mit Alendronsäure, Risedronsäure, Denosumab und Zoledronsäure möglich. Treten darunter Frakturen auf, kann Teriparatide für zwei Jahre gegeben werden, gefolgt von drei bis fünf Jahren (bis zehn Jahren) eines der oben genannten Bisphosphonate, so dass ein Therapiezeitraum von acht bis zwölf Jahren resultiert, rechnet man eine längere Wirkzeit von nochmal zwei Jahren hinzu, würde sich diese auf 14 Jahre erweitern.

Gibt es Gründe Denosumab abzusetzen, sollte unbedingt ein Bisphosphonat gegeben werden, um ein sogenanntes Reboundphänomen, ein Wiederanstieg der Knochenabbaumarke mit erhöhter Frakturneigung, zu verhindern.

Neben der medikamentösen Therapie ist körperliche Aktivierung wichtig, auch eine physikalische Therapie – das Training von Koordination und Kraft, um Stürze zu vermindern. Nicht außer Acht zu lassen ist eine adäquate Ernährung, das heißt eiweißreich (1,2 bis 1,5 kg/kg KG) und häufig auch kalorienreich [10].

Als Fazit bleibt festzuhalten, dass eine Therapie über lange Zeiträume möglich ist, bisher belegt über zehn Jahre. Vor Therapiebeginn sollte unter dem Aspekt der Dauer eine klare Therapieplanung erfolgen mit Festlegung von Therapiezielen. Zu bedenken sind die langen Wirkzeiten verschiedener Bisphosphonate. Bei gutem Anstieg der Dichte und fehlenden Frakturen und Stürzen sind Therapiepausen möglich und verlängern somit die Therapiezeiträume.

Literatur beim Autor

Interessenkonflikte: der Autor hält Vorträge für Amgen und Lilly

Prof. Dr. med. Hans-Christof Schober
Klinikum Südstadt Rostock
Klinik für Innere Medizin I
Südring 81, 18059 Rostock
E-Mail: hans-christof.schober@
kliniksued-rostock.de