

die

IHR AKTUELLES UND INNOVATIVES
DIPLOMFORTBILDUNGSMAGAZIN**PUNKTE****OSTEOLOGIE** 1/18

DFP-Beiträge publiziert im November 2018, gültig bis November 2021

**Diagnostik der Osteoporose,
Frakturrisikoerfassung und
Therapieschwellen**

SEITE 3

Autor: Univ.-Prof. Dr. Hans Peter Dimai
Klinische Abteilung für Endokrinologie & Diabetologie,
Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

2 PUNKTE**Osteoporose –
Therapie und Verlaufskontrollen**

SEITE 9

Autor: Priv.-Doz. Dr. Christian Muschitz
Leiter der Ambulanz für Stoffwechselerkrankungen des Knochens und
klinisches Forschungsteam VINforce; stationsführender Oberarzt der
II. Medizinischen Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien

2 PUNKTE

Sehr geehrte Kolleginnen, sehr geehrte Kollegen!

EDITORIAL

Mit 1.1.2018 ist die zweite Novelle der Verordnung über ärztliche Fortbildung in Kraft getreten. Aktuelle und internationale Entwicklungen in der dynamischen Welt der Fortbildungen wurden in dieser maßgebenden Rechtsnorm abgebildet. Insbesondere erfolgte eine Präzisierung der Umsetzung des gesetzlichen Fortbildungsnachweises, der Regelungen beim Sponsoring zur Gewährleistung von Transparenz und Unabhängigkeit sowie der Rechte und Pflichten von Fortbildungsanbietern.

Für Ärztinnen und Ärzte ergeben sich Neuerungen bei den Fortbildungsarten, diese wurden um Webinare und Interventionen erweitert. Bei Hospitationen wurde die DFP-Punkteanzahl an den Maximalwert von 10 pro Tag bei Veranstaltungen angeglichen, bei der Eintragung von wissenschaftlichen Arbeiten ist in Anwendung des Journal Impact Factor (JIF) eine höhere Punkteanzahl als bisher möglich. Ebenso regelt die novellierte Verordnung den Fortbildungsnachweis detailliert, insbesondere die Zielgruppe, das Überprüfungsintervall, die Erfüllungskriterien bzw. die Vorgangsweise bei Zeiten der Berufsunterbrechung. Details zur zweiten Novelle finden Sie auf www.arztakademie.at/dfpnovelle.

Mit der Novelle der Verordnung über ärztliche Fortbildung ist sichergestellt, dass Ihre Fortbildungsbestrebungen weiterhin durch ein qualitätsgesichertes, breites Fortbildungsangebot unterschiedlichster Formate unterstützt werden. Starke DFP-Partner, wie z. B. der MedMedia Verlag, tragen zu einem vielseitigen Fortbildungsangebot bei. So gibt es neben dem klassischen E-Learning auch Videoinhalte sowie das Fallstudium auf www.meindfp.at und www.diepunkteon.at.



Dr. Peter Niedermoser

Viel Vergnügen beim Punkten!

Ihr

Dr. Peter Niedermoser

Präsident des wissenschaftlichen Beirats der Österreichischen Akademie der Ärzte GmbH



Fortbildungsnachweis – Ergebnisse und die nächsten Schritte

Mehr als 95 % der betroffenen Ärztinnen und Ärzte haben den Fortbildungsnachweis zum 1.9.2016 oder nachträglich erfüllt – durch ein DFP-Diplom oder durch die erforderliche Anzahl von DFP-Punkten auf dem Online-Fortbildungskonto. Hinsichtlich der Erfüllungsart präferierte der überwiegende Teil der Ärztinnen und Ärzte (mehr als 90 %) den Nachweis durch ein DFP-Diplom.

Einheitliche Bedingungen für das DFP-Diplom seit 1.7.2017
Im September 2013 wurde das „DFP-Diplom neu“ eingeführt, für das 250 DFP-Punkte in 5 Jahren vorzuweisen sind; davor waren es 150 DFP-Punkte in 3 Jahren. Der Übergangszeitraum, in dem beide DFP-Diplomvarianten zur Auswahl standen, endete am 30.6.2017. Seit 1.7.2017 gelten einheitlich folgende Kriterien:

- Fortbildungs-/Gültigkeitszeitraum: 5 Jahre
- mindestens 250 DFP-Punkte:
 - davon mindestens 200 medizinische DFP-Punkte und maximal 50 sonstige Punkte UND
 - davon mindestens 85 Punkte aus Veranstaltungen (und Qualitätszirkeln) und maximal 165 Punkte aus E-Learning, Hospitationen, Supervisionen etc.

Werden in einem DFP-Fortbildungszeitraum von 5 Jahren mehr als 250 Punkte gesammelt, können diese nicht für ein Folgediplom im nächsten DFP-Fortbildungszeitraum angerechnet werden. Die nächste Überprüfung des Fortbildungsnachweises findet aus heutiger Sicht am 1. September 2019 statt.

Ein persönliches Fortbildungskonto kann jederzeit auf www.meindfp.at eröffnet werden. Benötigt werden dazu lediglich die ÖÄK-Arztnummer und die Eröffnungskennung (zu erfragen unter 01/512 63 83-33 oder E-Mail: support@meindfp.at).

Impressum

Herausgeber: MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien. **Verlagsleitung:** Mag. Gabriele Jerlich. **Produktion:** Mag. (FH) Nicole Kaeßmayer. **Redaktion:** Mag. Sandra Standhartinger. **Lektorat:** Mag. Andrea Crevato. **Grafik:** Victoria Poscher. **Coverfotos:** Crevis, Image Point Fr – shutterstock.com. **Print:** Donau Forum Druck Ges.m.b.H., 1230 Wien. **Druckauflage:** 17.620. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Entgeltliche Einschaltungen gemäß § 26 Mediengesetz fallen in den Verantwortungsbereich des jeweiligen Auftraggebers; sie müssen nicht die Meinung von Herausgeber, Reviewer oder Redaktion wiedergeben. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Der besseren Lesbarkeit halber werden Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet; sie sind selbstverständlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Die Fotocredits sind jeweils am Anfang eines Artikels in der Reihenfolge ihrer Abbildung angeführt. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die gesetzliche Offenlegung gemäß § 25 Mediengesetz finden Sie unter www.medmedia.at/home/impressum.

Druck mit finanzieller Unterstützung der Firma Amgen GmbH.

Lehrziel: Kenntnisse darüber, dass

- die Mehrheit aller osteoporotischen Frakturen bei einer Knochenmineraldichte, die nicht osteoporotisch vermindert ist, auftritt;
- die Erfassung des individuellen 10-Jahres-Frakturrisikos unter Berücksichtigung etablierter klinischer Frakturrisikofaktoren, bevorzugt unter Verwendung eines webbasierten Online-Tools wie FRAX[®], erfolgen sollte;
- Fragilitätsfrakturen von Wirbelkörpern sowie der Hüfte aufgrund des deutlich erhöhten Risikos für subsequente Frakturen eine Therapieindikation darstellen.

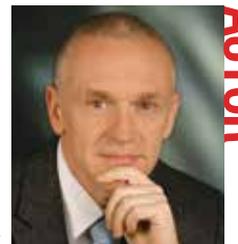
Diagnostik der Osteoporose, Frakturrisikoerfassung und Therapieschwellen

Allgemeines und Grundlagen der Diagnosestellung

Die Osteoporose ist definiert als eine systemische Skeletterkrankung mit verminderter Knochenmasse und gestörter Mikroarchitektur des Knochens, woraus eine erhöhte Fragilität und ein erhöhtes Frakturrisiko resultieren.¹ Typische Lokalisationen osteoporotischer Frakturen sind die Hüfte (proximales Femur), die Wirbelkörper der Brust- und Lendenwirbelsäule, die Schulter (proximaler Humerus) und der distale Unterarm. Diese Frakturen werden daher in der angloamerikanischen Literatur als „major osteoporotic fractures“ und somit sinngemäß als „wichtigste osteoporotische Frakturen“ bezeichnet. Österreich gehört zu den Ländern mit der weltweit höchsten Frakturinzidenz, wenngleich in den letzten Jahren in zahlreichen Ländern – einschließlich Österreich – eine Stabilisierung zumindest der Hüftfrakturinzidenz eintreten scheint.^{2,3}

Die klinische Diagnosestellung der Osteoporose kann grundsätzlich auf zwei unterschiedliche Arten erfolgen: zum einen entsprechend den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO, 1994) und somit auf Basis der Knochenmineraldichte (KMD) und zum anderen entsprechend der Frakturanamnese auf Basis bereits eingetretener Fragilitätsfrakturen, etwa an der Hüfte oder der Wirbelsäule. Die KMD-basierte und WHO-konforme Diagnose kann dann gestellt werden, wenn die KMD mindestens 2,5 Standardabweichungen unter dem mittleren Normwert knochengesunder junger Erwachsener liegt (vgl. hierzu den Abschnitt „Osteodensitometrie“). Hingegen wird im Fall einer bereits vorhandenen Fragilitätsfraktur eine Osteoporose auch dann diagnostiziert, wenn die Knochenmineraldichte nicht im Sinne einer Osteoporose vermindert ist. Tatsächlich tritt die überwiegende Mehrheit

Univ.-Prof. Dr. Hans Peter Dimai
Medizinische Universität Graz
Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Endokrinologie & Diabetologie
Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz
E: hans.dimai@medunigraz.at



AUTOR

aller osteoporotischen Frakturen bei nur osteopenisch verminderter oder sogar normaler KMD auf.⁴

Für die Diagnosestellung einer Osteoporose kann somit einerseits das Ergebnis der KMD-Messung herangezogen werden, andererseits aber auch – und dies unabhängig von der KMD – der aktuelle „Frakturstatus“ einer Person.

Klinische Untersuchung

Für die Diagnosestellung im eigentlichen Sinne ist die klinische Untersuchung von eher untergeordneter Bedeutung. Nicht jeder Hyperkyphosierung der Brustwirbelsäule liegen osteoporotisch bedingte Keil- oder Plattwirbelbildungen zugrunde. Auch entzündliche oder degenerative Veränderungen der Wirbelsäule können zu den genannten, klinisch sichtbaren Veränderungen führen.

Generell ist jedoch eine Abnahme der Körpergröße durch deformierte bzw. frakturierte Wirbelkörper mit erheblichen Konsequenzen verbunden.⁵ So führt die Verringerung des Abstands zwischen dem Beckenkamm und dem Rippenbogen (Crista-Costa-Abstand) zu einem Verlust der Taille. Im Extremfall sitzt der Rippenbogen dem Beckenkamm auf oder gleitet an diesem in den Beckenraum ab. Am Rücken bilden sich häufig Haut- und Weichteilwülste aus, welche in der älteren Literatur auch gerne als „Tannenbaum- ▶

phänomen“ bezeichnet werden. Durch die vertikale Verkleinerung des Bauchraumes entwickelt sich zumeist auch ein mehr oder weniger stark vorgewölbtes Abdomen (sog. „Fußballbauch“). Mit den genannten anatomischen Veränderungen einhergehend finden sich zumeist auch erhebliche funktionelle Einschränkungen der Atemphysiologie, was sich beispielsweise in einer messbaren Verminderung der pulmonalen Vitalkapazität äußert.

Konventionelles Röntgen

Etwa 70 % aller vertebrealen Frakturen entstehen ohne erinnerliches oder nachweisbares Trauma (sog. radiografische oder morphometrische Frakturen). Sie werden somit meist zufällig diagnostiziert oder im Rahmen gezielter weiterführender Untersuchungen bei bereits chronisch verlaufenden Wirbelsäulenbeschwerden. Nur etwa 30 % aller vertebrealen Frakturen entstehen unmittelbar durch ein (zumeist gut erinnerliches) Trauma (sog. akute vertebrale Fraktur). Des Weiteren ist davon auszugehen, dass rund jede vierte Frau jenseits des 50. Lebensjahres unabhängig von der geografischen Region zumindest eine oder mehrere vertebrale Frakturen aufweist. Aus diesem Grund ist die Anfertigung eines konventionellen Röntgens der Brust- und Lendenwirbelsäule vor der endgültigen Diagnosestellung in vielen spezialisierten Einrichtungen ein sine qua non.

Wurde ein konventionelles Röntgen der Brust- und Lendenwirbelsäule angefertigt, so sollte eine Quantifizierung der Wirbelkörperhöhen entsprechend der Genant-Klassifikation erfolgen.⁶ Demnach entspricht eine ventrale, zentrale oder dorsale Höhenabnahme eines Wirbelkörpers um 20–25 % einem Grad I nach Genant, eine Höhenabnahme zwischen 25 % und 40 % einem Grad II und eine Höhenabnahme um > 40 % einem Grad III. Ein direkter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Wirbelkörperhöhenabnahme und dem Risiko subsequenter Frakturen ist belegt. So hebt eine einmal eingetretene vertebrale Fraktur das Risiko für weitere vertebrale sowie nicht-vertebrale Frakturen um ein Vielfaches des ursprünglichen Risikos an.⁷ Dieses Faktum begründet die Notwendigkeit einer KMD-unabhängigen adäquaten Osteoporosebehandlung im Sinne der Sekundärprävention.

Osteodensitometrie (Knochendichtemessung)

Die Osteodensitometrie hat mit zunehmendem Wissen um die Relevanz klinischer Frakturrisikofaktoren an Bedeutung verloren. Folgende Anwendungsbereiche der Osteodensitometrie haben sich etabliert:

- a) Diagnosestellung entsprechend den WHO-Kategorien,
- b) Monitoring der KMD unter laufender Osteoporosetherapie und
- c) Monitoring der KMD ohne Osteoporosetherapie, z. B. während der frühen postmenopausalen Phase.

Für die Diagnosestellung im Sinne der WHO-Klassifikation ist ausschließlich die 2-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (Dual X-Ray Absorptiometry – DXA) geeignet. Die Messergebnisse dieses „zweidimensionalen“ Verfahrens werden als g/cm^2 erfasst und als T-Score ausgedrückt, welcher der Standardabweichung eines Messwertes (SD) vom mittleren Normwert eines Kollektivs gesunder junger Erwachsener entspricht. Eine KMD mit einem T-Score von $> -1,0$ wird als „normal“ bezeichnet, eine KMD mit einem T-Score zwischen $-1,0$ und $-2,5$ als „Osteopenie“ und eine KMD mit einem T-Score von $< -2,5$ als „Osteoporose“, wobei eine Kombination aus letztgenanntem T-Score und bereits vorliegender Fragilitätsfraktur auch als „schwere“ oder „manifeste Osteoporose“ bezeichnet werden kann.

Der T-Score steht in einem altersabhängigen, reziproken Verhältnis zum Frakturrisiko einer Person. So ist bei gegebenem T-Score das 10-Jahres-Frakturrisiko einer 75-jährigen Frau um ein Vielfaches höher als das Risiko einer 45-jährigen Frau mit demselben T-Score.⁸ Da diese T-Score-basierten diagnostischen Kategorien auf den epidemiologischen Daten von DXA-Messungen beruhen und das Ansprechverhalten anderer Technologien sich von der DXA-Technologie erheblich unterscheidet, kann auch nur mit Letzterer eine WHO-konforme Diagnose gestellt werden.⁹ Andere Technologien können jedoch ungeachtet dessen eine mehr oder weniger zuverlässige Aussage über das Knochenbruchrisiko einer Person liefern.

Die für die Diagnosestellung relevanten DXA-Messregionen sind die Hüfte und die Lendenwirbelsäule, wobei nach Möglichkeit die Lendenwirbelkörper LWK 1–4 gemessen werden sollten. Mindestens zwei dieser LWK sollten jedenfalls auswertbar sein. Ist dies nicht der Fall, sollte das Ergebnis diagnostisch nicht verwertet werden. Wenn keine der genannten Regionen messbar ist, so steht als dritte (WHO-konforme) Möglichkeit die DXA-Messung des sogenannten „33%- oder 1/3-Radius“ zur Verfügung. Für die WHO-konforme Diagnosestellung sollte jedenfalls das Messergebnis jener Region herangezogen werden, welche den niedrigsten T-Score aufweist.⁹

Trabecular Bone Score (TBS)

Der TBS kann aus DXA-Aufnahmen mittels spezieller Software abgeleitet werden, welche darauf beruht, dass die trabekuläre Struktur in Pixel mit unterschiedlichen Grauwerten umgewandelt wird.¹⁰ Zurzeit kann der TBS nur aus der vertebrealen KMD-Messung mittels DXA abgeleitet werden, wobei niedrigere Werte einem poröseren und höhere Werte einem dichteren trabekulären Knochen entsprechen.

TBS wurde kürzlich auch in das FRAX-Werkzeug integriert, wodurch eine Anpassung des errechneten 10-Jahres-Frakturrisikos an die trabekuläre Struktur der Wirbelsäule möglich

wird. Eine abschließende Beurteilung des TBS-(Mehr-)Wertes ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht möglich.

Laboruntersuchungen

Laboruntersuchungen als Teil der Osteoporosedagnostik dienen in erster Linie dem Nachweis oder Ausschluss sekundärer Ursachen. Die Diagnose einer Osteoporose per se oder der Ausschluss einer solchen kann anhand von Laboruntersuchungen nicht erfolgen. Zum Ausschluss der häufigsten sekundären Ursachen einer Osteoporose wird die Durchführung eines sogenannten Basislabors empfohlen (**Tab. 1**). Dieses umfasst Parameter, die auch in der Praxis leicht bestimmt werden können. Die Erfassung des 25-OH-Vitamin-D-Spiegels sollte in jedem Fall vor einer geplanten Therapieeinleitung erfolgen, um einen eventuellen Vitamin-D-Mangel diagnostizieren und eine allfällige osteomalazische Komponente gezielt behandeln zu können. Das erweiterte Labor dient der Abklärung im Rahmen gezielterer Fragestellungen und umfasst Parameter wie TSH, FSH, Östradiol u. a.

Die Bestimmung von Knochenumsatzmarkern, die Aufschluss über das Ausmaß des aktuellen Knochenanbaus bzw. -abbaus liefern können, ist zumeist spezialisierten Zentren vorbehalten. Der am häufigsten angewandte Marker ist Osteocalcin, ein Eiweiß, welches für die Mineralisation des Knochens mitverantwortlich ist und das zuverlässig das Ausmaß des Knochenanbaus und indirekt auch jenes des Knochenabbaus widerspiegelt. Andere Marker des Knochenanbaus sind die alkalische Phosphatase (ALP; bei normaler Leberfunktion), die knochenspezifische alkalische Phosphatase (bALP) sowie das Propeptid des Typ-I-Kollagens (PINP). Zuverlässige Auskunft über das Ausmaß der Knochenresorption geben lösliche Kollagenfragmente, wie etwa die Cross-linked Telo-peptides (CTX), oder zelluläre Parameter, wie etwa die Tartrat-resistente saure Phosphatase (TRAP). Vor allem beim weiblichen Geschlecht können solche Marker eine wichtige ergänzende Information hinsichtlich des aktuellen Frakturrisikos liefern. Beim männlichen Geschlecht ist die Bedeutung dieser biochemischen Knochenmarker allerdings weniger gut belegt, weshalb sie bislang auch nicht Einzug in die zur Verfügung stehenden Frakturrisiko-Assessment-Werkzeuge gefunden haben.¹¹

Frakturrisikoerfassung

Die Erfassung des (absoluten) Frakturrisikos einer Einzelperson kann unter Verwendung von Frakturrisiko-Assessment-Werkzeugen erfolgen. In der Regel handelt es sich hierbei um kostenlose webbasierte Algorithmen, die auf Basis der erhobenen individuellen Risikofaktoren das absolute Frakturrisiko einer Einzelperson für einen prospektiven Zeitraum von 1–10 Jahren errechnen.¹² Die Anzahl der verwendeten klinischen Risikofaktoren variiert je nach Werkzeug. Typische

Tab. 1: Laboruntersuchungen

Basislabor

- Serum-Elektrolyte inkl. Kalzium und Phosphat
- Transaminasen
- Alkalische Phosphatase
- BSG, CRP
- Blutbild – Differenzialblutbild
- Kreatinin/Harnstoff
- Eiweiß-Elektrophorese

Erweitertes Labor

- 25-OH-Vitamin-D
- TSH
- FSH/LH
- Estradiol
- Testosteron
- Parathormon (PTH)
- Knochenbauparameter (z. B. Osteocalcin, Cross-linked Telo-peptide)
- Kalzium-Kreatinin-Quotient (im 2. Morgenharn) oder 24-h-Harn-Kalziumausscheidung

Risikofaktoren sind Alter, Geschlecht, eine über mehr als drei Monate durchgeführte Glukokortikoidtherapie (mit > 5 mg Prednisolon-Äquivalent täglich), rheumatoide Arthritis, eine Schenkelhalsfraktur elterlicherseits u. a.

Das global betrachtet mit Abstand am häufigsten angewandte Frakturrisiko-Assessment-Werkzeug ist FRAX[®], welches von einer Arbeitsgruppe unter Einbindung eines WHO-Collaborating Centers (Sheffield, UK) entwickelt wurde.¹³ Als Outcome-Parameter werden für Männer und Frauen der Altersgruppe 40–90 Jahre sowohl das 10-Jahres-Frakturrisiko für die wichtigsten osteoporotischen Frakturen (Hüfte, Wirbelkörper, proximaler Humerus, distaler Unterarm) als auch das 10-Jahres-Frakturrisiko für die Hüfte selbst zur Verfügung gestellt. Die Ergebnisse basieren auf jeweils landesspezifischen Daten zur Hüftfrakturinzidenz sowie zur Mortalität. Da FRAX[®] mit österreichspezifischen Daten hinterlegt ist, kann dieses Werkzeug zur Erfassung des Frakturrisikos von Österreicherinnen und Österreichern empfohlen werden. Andere Assessment Tools, wie etwa QFracture[®] oder Garvan Fracture Risk Calculator[®], sind für die österreichische Population weniger geeignet, da die entsprechenden Algorithmen keine österreichspezifischen Daten beinhalten.

Die aktuelle Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften (2017; http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2017) stellt eine umfassende Liste von Frakturrisikofaktoren zur Verfügung, welche nach Schweregrad weiter differenziert werden. Ein entsprechendes „DVO-Online-Frakturrisiko-Assessment-Werkzeug“ ist zwar grundsätzlich in Vorbereitung ▶

Tab. 2: Therapieschwellen in Abhängigkeit vom T-Score*

Lebensalter in Jahren		T-Score (Nur anwendbar auf DXA-Werte. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist für periphere Frakturen bei einem T-Score > -2,0 nicht sicher belegt.)				
Frau	Mann*	-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5 bis -4,0	< -4,0
50–60	60–70	nein	nein	nein	nein	ja
60–65	70–75	nein	nein	nein	ja	ja
65–70	75–80	nein	nein	ja	ja	ja
70–75	80–85	nein	ja	ja	ja	ja
> 75	> 85	ja	ja	ja	ja	ja

Indikation für eine spezifische medikamentöse Therapie in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter und DXA-Knochendichtemessung
 * http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2017

(Stand 8/2018), steht aber zum Zeitpunkt der Drucklegung dieser Ausgabe von „die PUNKTE“ noch nicht zur Verfügung.

Therapieschwellen

Die WHO-konforme diagnostische Kategorie „Osteoporose“ ist nicht im Sinne einer Therapieschwelle zu verstehen, wenngleich dies ursprünglich so erwünscht war und vielfach auch heute noch so gehandhabt wird. Bei einer rein T-Score-basierten Therapieschwelle werden aufgrund der altersabhängigen Bedeutung des T-Scores (siehe „Osteodensitometrie“) viele Personen behandelt, die nicht behandlungsbedürftig sind. Umgekehrt besteht die Gefahr, dass Personen mit bereits vorhandener Fragilitätsfraktur nicht behandelt werden, nur weil die KMD nicht osteoporotisch vermindert ist. Erst die Erkenntnis, dass das absolute individuelle Knochenbruchrisiko bei ein und demselben T-Score ganz unterschiedlich sein kann – je nachdem, wie alt die betreffende Person ist –, hat die Notwendigkeit einer Dissoziation von diagnostischer Schwelle und Therapieschwelle begründet.

Die Zuverlässigkeit hinsichtlich der Vorhersage des individuellen Frakturrisikos hat sich mit der Etablierung klinischer Risikofaktoren (siehe „Frakturrisikoerfassung“) erheblich verbessert. Alle derzeit zur Verfügung stehenden Online-Frakturrisiko-Berechnungswerkzeuge basieren auf der individuellen Erfassung solcher klinischer Risikofaktoren, während die KMD nur noch optional (FRAX®) oder gar nicht mehr berücksichtigt wird. Allerdings gibt es zurzeit keinen internationalen Konsens in der Beantwortung der Frage, ab welchem 10-Jahres-Frakturrisiko eine Einzelperson behandelt werden sollte. Die einzige derzeit konsensuell festgelegte Therapieschwelle ist die bereits erlittene Fragilitätsfraktur etwa an der Hüfte oder der Wirbelsäule.

T-Score-basierte Therapieschwellen: Wie bereits erwähnt, ist die Bedeutung des T-Scores hinsichtlich des Knochenbruchrisikos

einer Einzelperson stark abhängig vom jeweiligen Lebensalter. Eine 50-jährige Patientin mit einem T-Score von -2,5 hat ein nicht wesentlich höheres 10-Jahres-Knochenbruchrisiko als eine gleichaltrige Frau mit vollkommen normaler KMD. Hingegen hat eine 75-jährige Patientin mit einem T-Score von -2,5 ein deutlich erhöhtes 10-Jahres-Frakturrisiko, weswegen auch eine Osteoporosebehandlung indiziert ist – selbst dann, wenn sonst keine klinischen Frakturrisikofaktoren vorliegen (**Tab. 2**). Diese Empfehlung wurde auch in die aktuellen Leitlinien des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger übernommen (<http://www.arzneiundvoernunft.at/DE/Thema/Osteoporose1.aspx>).

Therapieschwellen basierend auf prävalenten Frakturen: Prävalente Fragilitätsfrakturen, insbesondere der Hüfte und der Wirbelsäule, sind mit einem besonders hohen Risiko für subsequeute Frakturen verbunden. Aus diesem Grund herrscht auch unter allen namhaften Osteoporose-Leitlinien weltweit Konsens, dass Männer und Frauen mit einer prävalenten Fragilitätsfraktur der Hüfte oder der Wirbelsäule in jedem Fall einer Osteoporosebehandlung i.e.S. bedürfen. Eine zusätzliche Messung der Knochenmineraldichte wird ebenso konsensuell als nicht obligat und daher auch als nicht therapieentscheidend erachtet.

Diese Empfehlung wurde auch in die aktuellen Leitlinien des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger übernommen (<http://www.arzneiundvoernunft.at/DE/Thema/Osteoporose1.aspx>).

Anmerkung: Berücksichtigt werden sollte allerdings, dass die Wirksamkeit der meisten zur Verfügung stehenden Osteoporose-Medikamente bei einem T-Score von > 2,0 SD nicht sicher belegt ist (http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2017).

Therapieschwellen abhängig vom 10-Jahres-Frakturrisiko: Die Tatsache, dass all jene Männer und Frauen behandelt werden

sollten, welche bereits eine niedrig-traumatische Hüftfraktur oder vertebrale Fraktur erlitten haben, leitet zu der logischen Konsequenz über, dass auch all jene Personen behandelt werden müssen, deren 10-Jahres-Frakturrisiko zumindest gleich hoch ist wie jenes von Personen mit prävalenter Hüft- oder Wirbelkörperfraktur.

Die Erfassung des 10-Jahres-Frakturrisikos kann dabei grundsätzlich mit allen zur Verfügung stehenden webbasierten Tools erfolgen. Allerdings stellt FRAX® das derzeit einzige Tool dar, das mit österreichischen Frakturdaten sowie Mortalitätsdaten hinterlegt ist, weshalb dieses Tool für den österreichischen Gebrauch empfohlen werden kann. Ein entsprechendes, mit österreichischen Daten hinterlegtes „DVO-Online-Frakturrisiko-Assessment-Werkzeug“ ist zwar grundsätzlich in Vorbereitung (Stand 8/2018), steht aber zum Zeitpunkt der Drucklegung dieser „die PUNKTE“-Ausgabe noch nicht zur Verfügung.

Unabhängig davon, dass FRAX® das mit großem Abstand meistverwendete Frakturrisiko-Berechnungstool weltweit ist, weist es allerdings auch eine Reihe von Limitationen auf. So fehlt beispielsweise die Sturzanamnese als wichtiger Risikofaktor für das individuelle Frakturrisiko. Sekundäre Ursachen der Osteoporose können nur in einen einzigen Risikofaktor (sekundäre Osteoporose) integriert werden, sodass beispielsweise bei gleichzeitigem Vorliegen mehrerer sekundärer Ursachen, wie etwa einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung und einem Mammakarzinom, ein additiver Effekt keine Berücksichtigung findet.

Ein weiterer Nachteil für die klinische Anwendbarkeit besteht darin, dass nach Berechnung des individuellen 10-Jahres-Frakturrisikos keine Empfehlung im Sinne von „Behandeln ja/nein“ gegeben wird. FRAX® verweist hier lediglich auf die jeweiligen nationalen Leit- bzw. Richtlinien.

Die Darstellung des individuellen 10-Jahres-Frakturrisikos im FRAX® erfolgt zum einen bezogen auf die vier wichtigsten osteoporotischen Frakturen (Hüfte, Wirbelkörper, proximaler Humerus und distaler Radius = „major osteoporotic fractures“) und zum anderen isoliert bezogen auf das Hüftfrakturrisiko. Aus Gründen der einfacheren klinischen Anwendbarkeit empfehlen die meisten nationalen Leitlinien ein altersunabhängiges, FRAX-basiertes 10-Jahres-Frakturrisiko von 20 % für die wichtigsten osteoporotischen Frakturen und von 3–5 % für die Hüftfraktur.¹⁴ Diese Empfehlung wurde auch in die aktuellen Leitlinien des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger übernommen. ■

¹ No authors listed. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991; 90:107–10

² Kanis JA et al., *Osteoporos Int* 2012; 23:2239–56

³ Dimai HP et al., *Osteoporos Int* 2011; 22:685–92

⁴ Marshall D et al., *BMJ* 1996; 312:1254–59

⁵ Lips P, van Schoor NM. *Osteoporos Int* 2005; 16:447–55

⁶ Genant HK et al., *J Bone Miner Res* 1993; 8:1137–48

⁷ Lindsay R et al., *JAMA* 2001; 285:320–23

⁸ Dimai HP. *Bone* 2017; 104:39–43

⁹ Schousboe JT et al., *J Clin Densitom* 2013; 16:455–66

¹⁰ Silva BC, Leslie WD. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46:153–80

¹¹ Yoon BH, Yu W. *J Bone Metab* 2018; 25:73–78

¹² Kanis JA et al., *J Clin Densitom* 2017; 20:444–50

¹³ Kanis JA et al., *Osteoporos Int* 2011; 22:2395–411

¹⁴ Kanis JA et al., *Arch Osteoporos* 2014; 9:166; DOI: 10.1007/s11657-013-0166-8

Lehrziel: Kenntnisse darüber, dass

- bei der Mehrzahl der Patienten Osteoporose als chronische Erkrankung mit einem dauerhaft erhöhten Frakturrisiko auftritt;
- sämtliche in Österreich zugelassenen Medikamente einen hohen Evidenzgrad hinsichtlich der Reduktion von Fragilitätsfrakturen haben;
- atypische Femurfrakturen und Kieferknochennekrosen sehr seltene Nebenwirkungen einer osteologischen Therapie (0,001–0,01 %) sind.

Osteoporose – Therapie und Verlaufskontrollen

Basisprophylaxe

Kalzium- und Vitamin-D-Substitution ist eine eigenständige Therapiemöglichkeit der Osteoporose. Eine **ausreichende Kalziumzufuhr** als Basis jeder Therapie ist primär über die Nahrung sicherzustellen. Ist dies nicht möglich, sind Kalziumsupplemente erforderlich.

Patienten mit Osteoporose (mit und ohne spezifische Osteoporosetherapie) sollten täglich 1.000 mg Kalzium aufnehmen (max. 500 mg als Einzeldosis), vorzugsweise über die Nahrung. Es gibt derzeit keine leitliniengestützte Evidenz zur Bevorzugung eines bestimmten Kalziumsupplements. Die Einnahme kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen (Blähungen, Völlegefühl, Übelkeit, Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall) einhergehen, weshalb die Therapietreue (Adhärenz) häufig gering ist. Für die Stützung der Behauptung, Kalziumsupplemente würden zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen, existieren keine überzeugenden Daten. Sicher ist, dass die diätetische Kalziumzufuhr keine kardiovaskulären Risiken birgt.

Eine **ausreichende Versorgung mit Vitamin D** ist eine wichtige Voraussetzung für die Knochengesundheit. Eine 25-OH-Vitamin-D-Serumkonzentration < 20 ng/ml (50 nmol/l) ist mit einem erhöhten Risiko für proximale Femurfrakturen und nicht-vertebrale Frakturen verbunden.

Zur Therapie eingesetzt wird Cholecalciferol (Vitamin D3); 1 µg Vitamin D3 entspricht 40 IE Vitamin D3. Die Einnahme soll mit den Mahlzeiten erfolgen, da dies die Resorption verbessert. Die Tagesdosis (z. B. 800 IE) kann auch als Wochenäquivalent gegeben werden (5.600 IE 1x wöchentlich). Im Einzelfall kann bei Malabsorption eine parenterale (intramuskuläre) Gabe von 100.000 IE Cholecalciferol notwendig sein (Import z. B. aus Deutschland).

Die Gabe der aktiven Form von Vitamin D – Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol) – ist nur bei schwerer Niereninsuffizienz indiziert.

Priv.-Doz. Dr. Christian Muschitz

Leiter der Ambulanz für Stoffwechselerkrankungen des Knochens und klinisches Forschungsteam VINforce; Stationsführender Oberarzt der II. Medizinischen Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien
E: christian.muschitz@bhs.at



AUTOR

Vor Beginn einer spezifischen Osteoporosetherapie muss der Kalziumstatus ausgeglichen sein, da bei diesen Therapien – wenn auch selten – schwere Hypokalzämien auftreten können.

Prävention

Menopausale Hormontherapie

Für die Entscheidung zur Durchführung einer menopausalen Hormontherapie (MHT; früher: Hormonersatztherapie – HRT) ist das Alter der Patientin ein wichtiges Kriterium. Bei Frauen innerhalb der ersten 10 Jahre nach der Menopause kann die MHT zur Prävention von vertebralem, nicht-vertebralem und proximalen Femurfrakturen in Betracht gezogen werden. Vor Beginn einer MHT sind alle individuellen Risikofaktoren, inklusive des kardiovaskulären und des thromboembolischen Risikos, zu berücksichtigen, insbesondere bei Frauen über 60 Jahren, die ein erhöhtes Basisrisiko für ernste Nebenwirkungen haben. Nach Beendigung einer MHT ist eine neuerliche Risikobewertung sinnvoll.

Spezifische Osteoporose Therapie

Antiresorptive Therapie

Bisphosphonate: Bisphosphonate sind potente Inhibitoren der Knochenresorption. Sie werden an metabolisch aktiven ▶

Tab.: Fraktursenkender Effekt verschiedener Medikamente zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

	Vertebrale Fraktur	Nicht-vertebrale Fraktur	Proximale Femurfraktur
Alendronat	A	A	A
Ibandronat	A	A (§)	(x)
Risedronat	A	A	A
Zoledronat	A	A	A
Denosumab	A	A	A
Strontiumranelat	A	A	A (§)
Teriparatid	A	A	(x)
Raloxifen	A	(x)	(x)
MHT (früher HRT)*	A	A	A

(§) nur in Untergruppen signifikant (Post-hoc-Analyse)

(x) fraktursenkender Effekt nicht adäquat belegt

* Medikamente, die auch zur Prävention der Osteoporose eingesetzt wurden (im Erstattungskodex in dieser Indikation nicht angeführt)

A Evidenzgrad aus NOGG (siehe Vertiefung Graduierungen)

Quelle: www.arzneiundvernunft.at, Leitlinie Osteoporose 2017

Umbaueinheiten im Knochen abgelagert und bewirken eine Apoptose von Osteoklasten. Die Resorptionsaktivität wird im Gesamtskelett deutlich gedämpft und das Frakturrisiko reduziert. Bei Bisphosphonaten wurde diese fraktursenkende Wirkung über einen Zeitraum von zumindest 3–6 Jahren nachgewiesen.

Alle in der **Tabelle** angeführten Bisphosphonate sind für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen. Alendronat, Risedronat und Zoledronat können auch zur Behandlung der Osteoporose des Mannes verwendet werden. Alendronat und Zoledronat können darüber hinaus auch für die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose (GIOP) eingesetzt werden (Risedronat und Ibandronat haben in diesen Indikationen keine Zulassung). Die Wirksamkeit von Ibandronat im Hinblick auf die Senkung des Frakturrisikos des proximalen Femurs ist durch Studien nicht ausreichend belegt.

Oral werden Bisphosphonate nur in geringem Ausmaß (max. 3 %) resorbiert. Bei (schneller) intravenöser Bisphosphonat-Gabe kann, überwiegend bei erstmaliger Verabreichung, eine sogenannte „Akute-Phase-Reaktion“ – im Wesentlichen ein grippeähnliches Zustandsbild mit Fieber und Muskelschmerzen – auftreten, das in der Regel innerhalb von 36 Stunden nach intravenöser Gabe beginnt und 24–48 Stunden anhält (symptomatische Therapie mit NSAR über 2–3 Tage).

Bei allen Bisphosphonaten stellen Hypokalzämie, eine erhebliche Nierenfunktionseinschränkung und Gravidität eine Kontraindikation dar.

Bisphosphonate haben eine lange Verweildauer im Knochen. Residuale Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel lassen sich auch nach Beendigung der Bisphosphonat-Therapie

nachweisen. Die optimale Dauer einer Therapie mit Bisphosphonaten ist nicht bekannt. Nutzen und Risiken einer kontinuierlichen Langzeitanwendung von Osteoporosetherapeutika im Vergleich zu Therapiepausen sind insbesondere in Bezug auf Bisphosphonate unzureichend untersucht. Für die individuelle Entscheidung für eine Langzeittherapie mit Bisphosphonaten sollten Nutzen und Risiken, die Art des Bisphosphonats, die Höhe des Frakturrisikos und der Therapieverlauf in die Überlegungen einbezogen werden.

Longitudinale, gepaarte transiliakale Biopsien unter Zoledronat (3-Jahres-Follow-up) bei postmenopausaler und unter Ibandronat (2-Jahres-Follow-up) bei männlicher idiopathischer Osteoporose zeigten im Verlauf der Therapie einen herabgesetzten Knochenstoffwechsel, eine höhere Mineralisierung der Matrix sowie eine Reduktion der kortikalen Porosität mit einer sekundären langsamen Verbesserung der Mikroarchitektur ohne für den Knochen nachteilige Effekte.^{1–3}

Atypische Femurfrakturen und Kieferknochennekrosen sind in der osteologischen Dosierung – im Gegensatz zur wesentlich höheren onkologischen Dosierung – eine sehr seltene Nebenwirkung (0,001–0,01 %).⁴

Denosumab: Denosumab ist ein monoklonaler Antikörper, der die Proliferation, Reifung und Aktivierung der Osteoklasten hemmt und alle 6 Monate subkutan verabreicht wird. Aufgrund der Pharmakokinetik ist eine genaue Einhaltung des sechsmonatigen Applikationsintervalls empfohlen.

Der Antikörper zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose bei Patientinnen mit hohem Frakturrisiko oder vorangegangenen Frakturen nach inadäquatem Trauma, bei denen eine Therapie mit oralen Bisphosphonaten nicht möglich ist, wird in der Regel in Österreich rückerstattet; die Zulassung ist allerdings unabhängig von einer vorherigen Bisphosphonat-Therapie. Eine weitere Indikation ist die Behandlung der Osteoporose bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko. Seit Kurzem ist Denosumab auch in der Indikation GIOP zugelassen. Der Nachweis einer verminderten glomerulären Filtrationsrate bei Niereninsuffizienz ist im Regeltext der Leitlinie nicht vorgesehen.

Bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose ist eine Reduktion von vertebrealen und nicht-vertebralen Frakturen inklusive proximaler Femurfrakturen bis zu 10 Jahre nachgewiesen.⁵

Gepaarte Biopsiedaten über einen Behandlungsraum von 10 Jahren bestätigen eine normale Histologie sowie eine gesteigerte Mineralisierung bei gleichzeitiger Reduktion der Heterogenität. Die Suppression des Knochenstoffwechsels über ein Jahrzehnt Therapie scheint zu keiner Beeinträchtigung der Knochenqualität und Stärke zu führen.⁶

Die Behandlungsdauer ist unklar. Nach Absetzen von Denosumab scheint es im Gegensatz zu den Bisphosphonaten bei einem gewissen Prozentsatz zu einem raschen Anstieg des

Knochenumbaus und in weiterer Folge zu einer Abnahme der Knochenmineraldichte zu kommen. Dies wiederum kann zu einer Erhöhung des individuellen Knochenbruchrisikos führen.^{7,8}

Atypische Femurfrakturen und Kieferknochennekrosen sind auch bei dieser Therapie eine sehr seltene Nebenwirkung.

Raloxifen: Raloxifen ist ein SERM (selektiver Östrogenrezeptor-Modulator), der die Knochenresorption hemmt und das Risiko für vertebrale Frakturen reduziert (nicht für nicht-vertebrale Frakturen und proximale Femurfrakturen). Ein bedeutender zusätzlicher Effekt ist die Reduktion des relativen Risikos eines invasiven (Östrogenrezeptor-positiven) Mammakarzinoms um 79 %, eine unerwünschte Nebenwirkung ist die Erhöhung des thromboembolischen Risikos.

Osteoanabole Therapie

Teriparatid: Teriparatid, ein aminoterminales Fragment des Parathormons, wird einmal täglich subkutan mit einem Pen in der Dosierung von 20 µg über 24 Monate angewandt. Sein osteoanaboler Effekt beruht auf einer Beschleunigung der Reifung und Stimulierung von Osteoblasten. Diese Option ist derzeit nur einmalig im Leben des Patienten anwendbar. Eine Knochendichtemessung während der anabolen Therapie wird nicht empfohlen. Bei regelmäßiger Kontrolle der Knochenstoffwechselfparameter können manche Werte stark außerhalb der Normbereiche liegen, weshalb die Kontrolle der anabolen Therapie in Spezialambulanzen oder bei einem Spezialisten durchgeführt werden sollte.

Für die Erstattung sind folgende Kriterien vorgeschrieben: Patienten mit einem hohen Frakturrisiko (postmenopausale Osteoporose, Osteoporose bei Männern, Glukokortikoid-induzierte Osteoporose), wenn trotz adäquat geführter, mehr als 2 Jahre dauernder antiresorptiver Therapie Wirbelkörperfrakturen auftreten. Die Erstverordnung sollte in einer Osteoporoseambulanz bzw. durch einen Spezialisten erfolgen. Der Befund einer Knochenbiopsie ist seitens der Kostenträger erwünscht, aber keine *conditio sine qua non*. Eine Bisphosphonat-Unverträglichkeit ist keine Indikation.

Im Anschluss an die anabole Therapie des Knochens kommt es nach Beendigung von Teriparatid wiederum zu einem gesteigerten Knochenabbau, weshalb eine sofortige und längerfristige Anschlussbehandlung mit einem Antiresorptivum unbedingt notwendig ist.

Therapiedauer und Verlaufskontrollen

Bei der Mehrzahl der Patienten tritt die Osteoporose als chronische Erkrankung mit einem dauerhaft erhöhten Frakturrisiko auf.

Nach Einleitung einer spezifischen medikamentösen Thera-

pie soll nach 3–6 Monaten eine klinische Kontrolle ohne Knochendichtemessung erfolgen. Ein genereller Zusatznutzen für eine routinemäßige Kontrolle der Knochenmineraldichte ist nicht belegt. Zur Abschätzung des medikamentösen Therapieerfolges sind Knochendichtemessungen nur bedingt tauglich.

Deutliche Änderungen des Frakturrisikos (z. B. Frakturen) oder Beginn einer medikamentösen Therapie mit negativen Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel sollten akut zu einer Überprüfung des Gesamtfrakturrisikos und auf dieser Basis zu einer eventuellen Therapieentscheidung führen:

- zwischenzeitliches Auftreten neuer niedrig-traumatischer Frakturen
- Stürze
- klinische Hinweise für inzidente Wirbelkörperfrakturen
- spezifische Frakturrisiken im Kontext des Gesamtrisiko-profils
- Verträglichkeit und Adhärenz der Therapie
- Überprüfung von Kontraindikationen für eine Basistherapie oder spezifische osteologische Therapie
- Größenabnahme > 2 cm
- Auffälligkeiten im Basislabor

Der Zeitabstand von DXA-Wiederholungsmessungen ohne Therapie ist davon abhängig, welche Änderung des T-Scores therapierelevant ist. Bei Patienten ohne spezifische Osteoporosetherapie soll sich der Zeitpunkt der Messung am Messwert der Vormessung orientieren. Eine erneute Messung soll bereits nach 12 Monaten erfolgen, wenn ein Absinken des T-Scores um 0,5 therapierelevant ist.

Wenn eine Änderung von -1,0 T-Score therapierelevant ist, sollte eine erneute Messung in der Regel nicht vor Ablauf von 2 Jahren erfolgen und an das individuelle Risikoprofil angepasst werden. Bei T-Score-Werten > -1,0 sind in der Regel Messintervalle länger als 5 Jahre ausreichend.

Im Falle von zu erwartenden rapiden Verlusten von Knochenmineraldichte sollten dem individuellen Risikoprofil des Patienten angepasste Kontrollen vorgenommen werden. Ein Nichtanstieg der Knochenmineraldichte unter einer Medikation mit Bisphosphonaten oder einem SERM ist kein Hinweis für eine verminderte fraktur-reduzierende Wirkung.

Der Ausgangswert der Knochenmineraldichte vor Therapiebeginn und die Zunahme unter Therapie sind in die weitere Abschätzung des Frakturrisikos einzubeziehen.

Eine **Re-Evaluation der Therapie** erfolgt mittels Knochendichtemessung und osteologischem Basislabor bei folgenden Punkten:

- zumindest zweijährige Laufzeit der Therapie
- neue osteoporotische Fraktur unter laufender Therapie
- neu aufgetretene klinische Risikofaktoren ▶

• Erwägung einer Therapiepause oder -änderung
Eine **Umstellung der Therapie** ist bei folgenden Punkten zu erwägen:

- schlechte Adhärenz oder Resorption
- Änderung der Risikokonstellation
- Auftreten von neuen osteoporotischen Frakturen unter Therapie innerhalb von 2 Jahren

Biochemische Parameter des Knochenbaus geben unter Studienbedingungen prognostische Hinweise auf das Ausmaß der frakturreduzierenden Wirkung einer antiresorptiven Medikation (in der Regel erfolgt eine Reduktion von Osteoklasten-spezifischen Markern bis zu -70 % vom Ausgangswert). Die Datenlage zur Änderung des individuellen Frakturrisikos in Abhängigkeit von der Änderung der Umbaumarker lässt derzeit keine eindeutige Empfehlung zu. Die Therapie sollte so lange erfolgen, wie ein hohes Frakturrisiko besteht.

Die Erhöhung des Frakturrisikos durch einen klinischen Risikofaktor ist nach Wegfall des Risikofaktors innerhalb von 1–2 Jahren vermutlich reversibel. Durch den Wegfall

eines oder mehrerer Risikofaktoren kann es deshalb je nach Ausmaß des dadurch bedingten Risikos vermutlich zu einer mäßigen bis starken Reduktion des Frakturrisikos kommen. Der frakturreduzierende Nutzen der spezifischen medikamentösen Therapie ist in randomisierten Studien nur für die Phase der aktuellen Anwendung der medikamentösen Therapie und für einzelne Präparate für das erste Jahr nach Absetzen der Therapie belegt (Ausnahme Denosumab – siehe oben). Für eine Therapie mit Östrogenen ist aus Kohortenstudien ein rascher Wiederanstieg der Frakturrate nach Beendigung der Östrogentherapie belegt. ■

Quelle: Österreichische Leitlinie Osteoporose. Arznei & Vernunft 2017; <http://arzneiundvernunft.at/DE/Thema/Osteoporose1.aspx>; www.oegkm.at

¹ Gamsjäger S et al., Osteoporos Int 2013; 24(1):339–47

² Misof BM et al., J Bone Miner Res 2013; 28(3):442–48

³ Misof BM et al., J Bone Miner Res 2014; 29(2):440–49

⁴ Svejda B et al., Wien Med Wochenschrift 2016; 166(1–2):68–74

⁵ Bone HG et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5(7):513–23

⁶ Dempster DW et al., J Clin Endocrinol Metab 2018; 103(7):2498–509

⁷ Popp AW et al., Calcif Tissue Int 2018; 103(1):50–54

⁸ Zanchetta MB et al., Osteoporos Int 2018; 29(1):41–47

ÄRZTLICHER FORTBILDUNGSANBIETER:

SMZ Süd Kaiser Franz Josef Spital, 2. Med. Abteilung - Rheumatologie, Osteologie und Akutgeriatrie

LECTURE BOARD:

Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Preisinger
Univ.-Prof. Dr. Katharina Kersch-Schindl

Fachkurzinformation: Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze enthält 60 mg Denosumab in 1 ml Lösung (60 mg/ml). Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugetierzelllinie (Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters) hergestellt wird. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 47 mg Sorbitol in jedem ml der Lösung. Liste der sonstigen Bestandteile: Essigsäure 99%, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)*, Sorbitol (E420), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. *Der Acetatpuffer wird durch Mischen von Essigsäure mit Natriumhydroxid gebildet. Anwendungsgebiete: Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko. Bei postmenopausalen Frauen vermindert Prolia signifikant das Risiko für vertebrale, nicht-vertebrale und Hüftfrakturen. Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko. Prolia vermindert bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie signifikant das Risiko für vertebrale Frakturen. Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit systemischer Glucocorticoid-Langzeittherapie bei erwachsenen Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Hypokalzämie. Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen – Andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation, ATC-Code: M05BX04. Inhaber der Zulassung: Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL. Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, Wien. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information: Juni 2018. Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Referenzen: 1. Cummings SR et al. N Engl J Med 2009 Aug 20;361(8):756–65. 2. Prolia®, veröffentlichte Fachinformation. * Signifikante Frakturreduktion an allen gemessenen Stellen.

die FRAGEN

Osteoporose – Therapie und Verlaufskontrollen

2 DFP-PUNKTE

Gültigkeit des Fragebogens: November 2021

7. Wann muss nicht unbedingt eine spezifische Osteoporosetherapie initiiert werden? (1 richtige Antwort)

- a) bei Vorliegen oder Verdacht auf eine manifeste Osteoporose
- b) bei niedrig-traumatischen Frakturen
- c) bei Erkrankungen, bei denen das Frakturrisiko aufgrund der Grunderkrankung deutlich erhöht ist
- d) bei einer initialen Knochendichtemessung mit einem T-Score < -2,5

8. Nach Einleitung einer antiresorptiven Therapie soll nach 3–6 Monaten eine Kontrolle erfolgen. Welche Untersuchungen sind in diesem Fall indiziert? (1 richtige Antwort)

- a) klinische Kontrolle
- b) Knochendichtemessung
- c) Knochenstoffwechselfparameter
- d) Vitamin-D-Spiegel

9. Eine Re-Evaluation der Therapie mittels Knochendichtemessung und osteologischem Basislabor erfolgt bei den folgenden Punkten. Welche Aussage ist falsch? (1 richtige Antwort)

- a) zumindest zweijährige Laufzeit der Therapie
- b) neue osteoporotische Fraktur unter laufender Therapie
- c) zumindest fünfjährige Laufzeit der Therapie
- d) neu aufgetretene klinische Risikofaktoren

10. Bei welchem der folgenden Punkte ist eine Umstellung der Therapie nicht zu überlegen? (1 richtige Antwort)

- a) Auftreten von neuen osteoporotischen Frakturen unter Therapie innerhalb von 3 Monaten
- b) schlechte Adhärenz oder Resorption
- c) Änderung der Risikokonstellation
- d) Auftreten von neuen osteoporotischen Frakturen unter Therapie innerhalb von 2 Jahren

Bitte beide Seiten ausfüllen und beide Seiten zurückfaxen!

Denosumab (Prolia®) bei postmenopausaler Osteoporose

10-Jahres-Daten bestätigen Wirksamkeit und Verträglichkeit

Aktuelle Ergebnisse der FREEDOM-Substudie¹ zeigen, dass der RANKL-Inhibitor Denosumab (Prolia®) bei postmenopausaler Osteoporose über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren mit normaler Knochenhistologie, geringer Remodeling-Rate und gesteigerter Mineralisierung versus Placebo assoziiert ist.

Redaktion: Mag. Sandra Standhartinger

Als potente antiresorptiv wirkende Substanz reduziert Denosumab (Prolia®) bei postmenopausaler Osteoporose neue vertebrale, nicht-vertebrale und Hüftfrakturen. Da Langzeittherapien mit Antiresorptiva wie Denosumab aber in Verdacht stehen, durch Übersuppression des Knochenremodelings einen negativen Einfluss auf die Knochenstabilität und das Frakturrisiko auszuüben, wurden im Zuge der FREEDOM-Studie² und ihrer Verlängerung anhand von Knochenbiopsien die Auswirkungen einer Denosumab-Langzeittherapie auf relevante Parameter der Knochenphysiologie untersucht.

Studie: In der dreijährigen internationalen, randomisierten, doppelblinden Multicenter-Studie FREEDOM und ihrer Extensionsstudie erhielten postmenopausale Frauen mit Osteoporose alle 6 Monate Denosumab 60 mg s.c., gemeinsam mit der täglichen Gabe von Kalzium (≥ 1.000 mg) und Vitamin-D-Supplementation (≥ 400 IU) oder Placebo; in der Verlängerungsstudie wurde Denosumab 60 mg s.c. alle 6 Monate über weitere 7 Jahre verabreicht. Bei einer Subgruppe der Patientinnen wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten (Jahr 2/3: Denosumab n = 47, Placebo n = 45; Jahr 5: Denosumab n = 28; Jahr 10: Denosumab n = 22) Beckenkammbiopsien entnommen, um diese auf Histologie, Histomorphometrie und Mineralisierung des Knochens zu untersuchen.

Auswertung

Histologie: Sowohl in den ersten 3 Jahren als auch nach 5 und 10 Jahren einer Denosumab-Therapie ergaben die histologischen Analysen keinen Hinweis auf vorhandene Pathologien.

Histomorphometrie: Auch nach 10 Jahren war der antiresorptive Effekt von Denosumab nachweisbar. Die Zahl der Osteoklasten sowie die erodierte Oberfläche waren unter Denosumab niedriger als unter Placebo. Gegenüber den Jahren 2/3 und 5 der Denosumab-Behandlung zeigte sich keine signifikante Veränderung nach 10 Jahren (**Abb.**). Dynamische Parameter unter Denosumab waren nach 10 Jahren mit den Werten nach 2/3 und 5 Jahren vergleichbar.

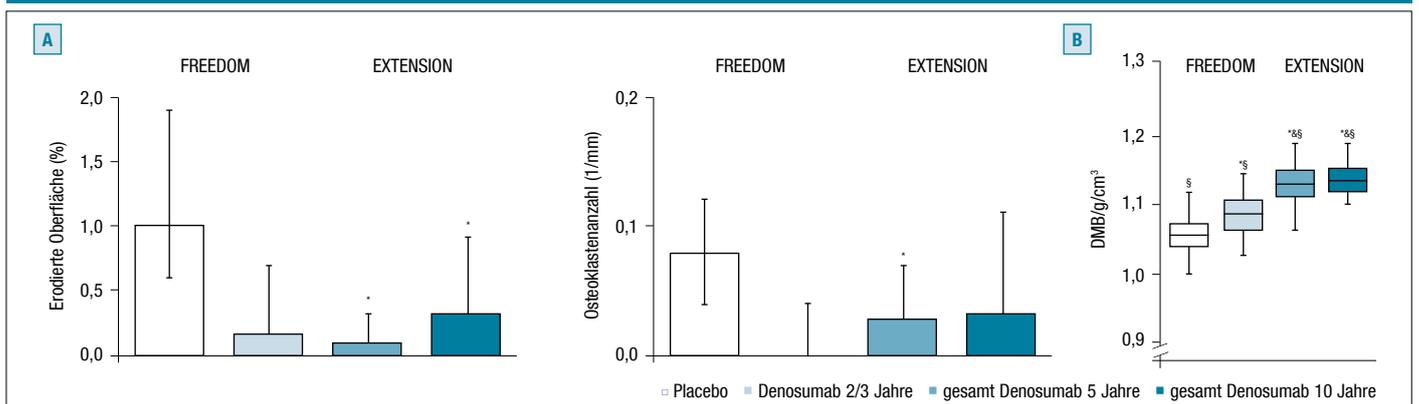
Mineralisierung: Unter Denosumab war der Mineralisierungsgrad signifikant höher als unter Placebo, um nach 5 Jahren ein Plateau zu erreichen. Bis zum Jahr 5 zeigte der Heterogenitätsindex signifikante Reduktionen, stagnierte jedoch von Jahr 5 bis 10.

Zusammengefasst ist Denosumab in der Behandlung postmenopausaler Frauen mit Osteoporose über 10 Jahre mit normaler Knochenhistologie, geringer Remodeling-Rate und gesteigerter Mineralisierung assoziiert.

¹ Dempster DW et al., J Clin Endocrinol Metab 2018; 103(7):2498–509

² Cummings SR et al., NEJM 2009; 361(8):756–65

Abb.: Effekte einer Denosumab-Langzeittherapie auf knochenphysiologische Parameter. (A) Histomorphometrische Analysen (* p < 0,05 vs. Placebo Jahr 2/3); (B) Mineralisierungsanalyse (* p < 0,05 vs. Placebo Jahr 2/3; & p < 0,05 vs. Denosumab Jahr 2/3;





Eine subkutane Injektion alle 6 Monate²

STARKER FRAKTURSCHUTZ IM GESAMTEN SKELETT.^{1,*}

Damit aus einem leichten Sturz kein schwerer Fall wird

Gelbe Box
(RE1)

AMGEN[®]

FKI & Referenzen siehe Seite: 12
AT-P-162-0217-045338

 **prolia**[®]
denosumab

STÄRKT DIE KNOCHEN FÜR DEN FALL