



- ▶ **Glukokortikoide (GC)** beeinflussen die Knochendichte und die Knochenqualität, wodurch in Summe **das Risiko für niedrigtraumatische Frakturen** erhöht wird.
- ▶ Bei Patienten mit einer GC-Therapie ist eine individuelle **Evaluation des Frakturrisikos** immer Teil der Diagnostik.
- ▶ Unter einer GC-Therapie muss **im Fall einer spezifischen osteologischen Therapie der Erfolg dieser Therapie engmaschig kontrolliert** werden.

Glukokortikoidinduzierte Osteoporose (GIO)

Christian Muschitz

Glukokortikoide (GC) spielen eine wichtige Rolle bei der Behandlung vieler entzündlicher Erkrankungen. Etwa 1 % der Bevölkerung wird langfristig mit GC behandelt. Die Verwendung von GC verursacht jedoch auch eine gewisse Toxizität, inklusive Knochenverlust und Frakturen.

Glukokortikoide üben zelluläre Effekte auf Osteoklasten, Osteoblasten und Osteozyten aus. Dies führt zu einer verminderten Knochendichte sowie einer verminderten Knochenqualität, wodurch in Summe das Risiko für niedrigtraumatische Frakturen erhöht wird (Abb. 1).¹

Bei 30–40 % der Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit GC erhalten, wurde eine niedrigtraumatische (= osteoporotische) Fraktur diagnostiziert, rund ein Drittel hat radiologische Hinweise auf Wirbelfrakturen (= morphometrische Frakturen). Die höchste Rate an Verlust an Knochendichte (BMD) tritt in den ersten 3–6 Monaten der GC-Behandlung auf, und eine langsame kontinuierliche Abnahme der BMD setzt sich bei anhaltender Anwendung fort.²

Glukokortikoid-Behandlung: Risikofaktor für GIO

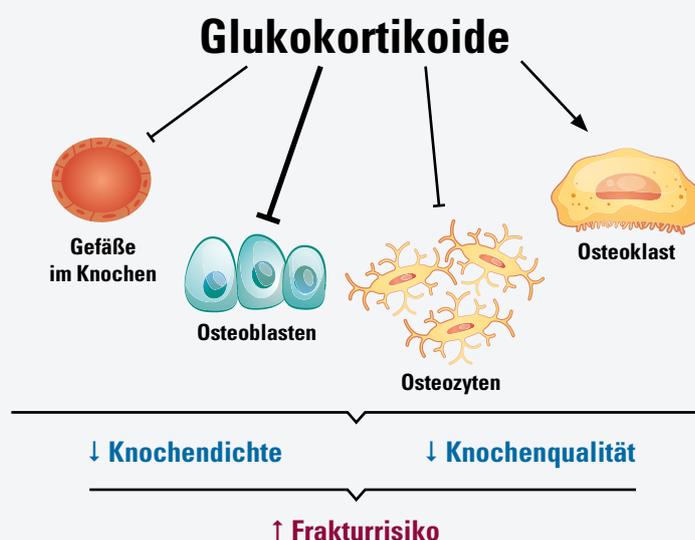
Sowohl tägliche hohe als auch hohe kumulative GC-Dosen erhöhen das Frakturrisiko, insbesondere für Wirbelkörperfrakturen. Dies manifestiert sich – aufgrund einer stärkeren Wirkung von GC auf den trabekulären Knochen als auf den kortikalen Knochen – die Aktivierung von Osteoklasten durch GC. Zu den Risikofaktoren für eine GC-induzierte Fraktur gehören u. a. eine geringe BMD zu Beginn der GC-Behandlung und der Verlust der Knochenmasse sowie der Mikroarchitektur während der Behandlung, die weitgehend von der Dosis und Dauer der GC-Anwendung bestimmt wird.

Bei Kindern beeinflusst die GC-Behandlung ebenfalls die Knochendichte, das Wachstum und die skeletale Gesamtmasse („peak bone mass“).

Risikoerhöhung – potenziell reversibel. Die GC-Behandlung ist jedoch ein potenziell reversibler Risikofaktor für GC-induzierte Osteoporose (GIO); wenn die GC-Behandlung beendet wird, steigt die BMD wieder an, und konsekutiv sinkt auch das Frakturrisiko. Darüber hinaus wird das absolute Risiko einer zukünftigen niedrigtraumatischen Fraktur bei einer Person auch von demografischen und anderen Merkmalen (u. a. Alter, Geschlecht, begleitende Osteoporose-Risikofaktoren) bestimmt. Aus diesen Gründen ist es wichtig, diejenigen Patienten zu identifizieren, die GC einnehmen und bei denen die Vorteile einer prophylaktischen knochenspezifischen Therapie (antikatabol oder anabol) überwiegen.

Abb. 1: Einfluss von Glukokortikoiden auf den Knochen

Die stärksten und langanhaltendsten Effekte üben Glukokortikoide auf Osteoblasten aus. Auch Osteozyten werden in ihrer Funktion gestört. Zudem induzieren Glukokortikoide vermehrt Apoptose in Osteoblasten und Osteozyten. Osteoklasten werden durch Glukokortikoide stimuliert. Die Knochenvascularisierung wird durch Glukokortikoide gehemmt. Insgesamt führen diese zellulären Effekte zu einer verminderten Knochendichte sowie einer verminderten Knochenqualität, was in Summe zu einem erhöhten Frakturrisiko führt.



Modifiziert nach: Muschitz C et al., Wien Klin Wochenschr 2021

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um individuelle Vorhersageinstrumente für Kinder und Erwachsene ≤ 40 Jahren zu entwickeln. Dennoch weisen observationelle Daten auf ein erhebliches Risiko für klinisch diagnostizierte Wirbelfrakturen bei prämenopausalen Frauen im Alter von ≥ 30 Jahren hin, die sehr hohe Dosen von GC erhalten (10-Jahres-Frakturrisiko 5–20 %).

Realität: Trotz zunehmender Informationen über Risikofaktoren für Frakturen bei GC-Patienten und der Verfügbarkeit wirksamer Therapien zur Vorbeugung von Frakturen erhalten viele Langzeit-GC-Anwender nie eine Therapie zur Vorbeugung des Verlusts von BMD/Mikroarchitektur oder werden – im günstigsten Fall – erst behandelt, nachdem eine niedrigtraumatische Fraktur aufgetreten ist.

Risikostratifizierung – individuelles Frakturrisiko

Bei der Anwendung dieser risikostratifizierten Empfehlungen im klinischen Umfeld sollten Erwachsene im Alter von ≥ 40 Jahren, die Langzeit-GC erhalten, basierend auf der aktuellen BMD und/oder der Anamnese einer niedrigtraumatischen Fraktur als Person mit mittlerem bis hohem Frakturrisiko eingestuft werden. Das weltweit am häufigsten verwendete Vorhersage-Tool für die Berechnung eines individuellen 10-Jahres-Risikos für eine niedrigtraumatische Fraktur ist FRAX[®], das Fracture Risk Assessment Tool (Abb. 2; <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>).³

Wenn im FRAX[®] als Risikofaktor die Verwendung von GC angegeben wird, entspricht das berechnete Frakturrisiko jenem Risiko, das mit einer Prednisolon-Dosis von 2,5–7,5 mg/Tag verbunden ist (Prednisolon- und Prednison-Dosen sind nahezu gleichwertig).

Bei Personen, die Dosen von mehr als 7,5 mg/Tag erhalten, sollte das mit FRAX[®] berechnete Frakturrisiko relativ um 15 % für niedrigtraumatische Frakturen und um 20 % für das Hüftfrakturrisiko erhöht werden.

In der aktuell gültigen Österreichischen Behandlungsleitlinie für Osteoporose (http://arzneiundvernunft.at/uploads/171012_Leitlinie_Osteoporose_Onlineversion_580_DE.pdf) wurde von der Leitlinienkommission von einer GC-Dosierungsschwelle (2,5; 5 oder $> 7,5$ mg) Abstand genommen. GC werden national wie folgt eingestuft: Das Risiko ist dosisabhängig und bereits ab niedriger Dosierung ein Risikofaktor für proximale Femurfrakturen, vertebrale und nichtvertebrale Frakturen. Selbiges gilt auch für hochdosierte inhalative GC.⁴

Es gibt keine Hilfsmittel zur Abschätzung des absoluten Frakturrisikos bei Kindern oder Erwachsenen unter 40

Jahren. Bei diesen Gruppen wird ein hohes Frakturrisiko angenommen, wenn sie zuvor eine niedrigtraumatische Fraktur erlitten. Das American College of Rheumatology stuft Männer und Frauen unter 40 Jahren als mäßig gefährdet ein, wenn zu erwarten ist, dass die Patienten eine GC-Behandlung mit $> 7,5$ mg/Tag für 6 Monate fortsetzen und entweder während der GC-Behandlung A) ein Hüft- oder Wirbelsäulen-BMD-T-Score von $< -3,0$ vorliegt oder B) ein rascher Rückgang der BMD an Hüfte oder Wirbelsäule (entspricht ≥ 10 % Verlust in 1 Jahr) eintritt.

Glukokortikoid-Dosis und Frakturrisiko

Der Dachverband Osteologie (DVO) der deutschsprachigen Länder legt in der aktuell gültigen Leitlinie⁵ Folgendes fest: Das Ausmaß des Frakturrisikos ist bei einer oralen GC-Gabe abhängig von der GC-Dosis und der Dauer der Anwendung und dementsprechend als mäßig bis hoch einzuschätzen.

Eine niedrige orale GC Dosis bis 2,5 mg Prednisolonäquivalent hat ein relatives adjustiertes Frakturrisiko von 1,17 (95%-KI 1,10–1,25) für nichtvertebrale Frakturen, 0,99 (95%-KI 0,82–1,20) für proximale Femurfrakturen und 1,55 (95%-KI 1,20–2,01) für vertebrale Frakturen.

Für GC in einer Dosis zwischen 2,5 und 7,5 mg Prednisolonäquivalent betragen die relativen adjustierten Frakturrisiken 1,36 (95%-KI 1,28–1,43) für nichtvertebrale Frakturen, 1,77 (95%-KI 1,55–2,02) für proximale Femurfrakturen und 2,59 (95%-KI 2,16–3,10) für vertebrale Frakturen.

Für GC in einer Dosis von 7,5 und mehr mg Prednisolonäquivalent täglich betragen die adjustierten relativen Risiken 1,64 (95%-KI 1,54–1,76) für nichtvertebrale Frakturen, 2,27 (95%-KI 1,94–2,66) für proximale Femurfrakturen und 5,18 (95%-KI 4,25–6,31) für vertebrale Frakturen. >

Abb. 2: Bestimmung des Frakturrisikos mittels FRAX[®]

Quelle: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=de>

Das Frakturrisiko ist im Verlauf von einem Jahr nach Absetzen der GC zumindest teilweise reversibel.

Die Frage, ob eine mehr als 12 Monate zurückliegende Einnahme von GC, die mehr als 3 Monate durchgeführt wurde, einen nachhaltigen negativen Einfluss auf das Frakturrisiko haben kann, ist nach Einschätzung der DVO-Leitliniengruppe nicht eindeutig geklärt und somit eine Einzelfallentscheidung.

Empfehlungen zur osteologischen Risikobewertung unter GC-Therapie

Alle Leitlinien haben die folgenden Empfehlungen gemeinsam; die Risikofaktoren sind zum Teil auch im FRAX®-Modell abgebildet:

Bei allen Erwachsenen und Kindern sollte so bald wie möglich, jedoch mindestens innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der GC-Langzeitbehandlung, eine erste klinische Frakturrisikobewertung durchgeführt werden. Diese Beurteilung sollte eine Anamnese mit den Details der GC-Anwendung (Dosis, Dauer, Anwendungsmuster), eine Bewertung auf Stürze/Sturzrisiko, niedrigtraumatische Frakturen in der Anamnese, Gebrechlichkeit und andere Risikofaktoren für Frakturen (Mangelernährung, erheblicher Gewichtsverlust oder niedriger Body-Mass-Index, Hypogonadismus, sekundärer Hyperparathyreoidismus, Schilddrüsenerkrankung, Hüftfraktur in der Familienanamnese, Alkoholkonsum [bei ≥ 3 Einheiten/Tag] oder Rauchen in der Vorgeschichte) und andere klinische Komorbiditäten sowie eine körperliche Untersuchung, einschließlich Messung von Gewicht und Größe (ohne Schuhe), Tests der Muskelstärke und Muskelkraft sowie die Beurteilung anderer klinischer Befunde einer nicht diagnostizierten Fraktur (Skoliose der Wirbelsäule, Deformität und verringerter Abstand zwischen unteren Rippen und oberem Becken) beinhalten.

Darüber hinaus sollte für Erwachsene im Alter von ≥ 40 Jahren das initiale Frakturrisiko unter Verwendung von FRAX® mit der Anpassung für die GC-Dosis und die BMD-Messung berechnet werden (falls verfügbar), oder ohne BMD, falls nicht verfügbar – die Frage 12 BMD ist optional; TBS kann eine zusätzliche Information bringen. Die Österreichische Leitlinie empfiehlt eine prophylaktische Behandlung mit einem osteologischen Medikament vor der ersten Fraktur bei einem 10-Jahres-Risiko laut FRAX® von 20 % bei nicht-GC-behandelten Patienten: Das ACR empfiehlt eine prophylaktische Therapie bereits ab 10 % Frakturrisiko.

Neubewertung bei fortgesetzter GC-Behandlung. Bei allen Erwachsenen und Kindern, die die GC-Behandlung fortsetzen, sollte alle 12 Monate eine klinische Neubewertung des Frakturrisikos durchgeführt werden.

Bei Erwachsenen ≥ 40 Jahren, die die GC-Behandlung fortsetzen und nicht mit einem osteologischen Medikament (über Kalzium und Vitamin D hinaus) behandelt werden, sollte alle 1–3 Jahre eine Neubewertung des aktuellen Frakturrisikos mit FRAX® und mit einer BMD-Messung, falls verfügbar, durchgeführt werden.

Diese Neubewertung sollte bei Erwachsenen im Alter von ≥ 40 Jahren, die sehr hohe GC-Dosen erhalten (anfängliche Prednison-Dosis ≥ 30 mg/Tag, kumulative Dosis > 5 g im Vorjahr) oder früher innerhalb dieses Zeitraums von 1–3 Jahren durchgeführt

werden. Im Fall einer niedrigtraumatischen Fraktur besteht eine absolute und langfristige Behandlungsindikation.

Bei Erwachsenen ≥ 40 Jahren, die die GC-Behandlung fortsetzen und zusätzlich zu Kalzium und Vitamin D mit einem spezifischen Osteoporose-Medikament behandelt werden, sollte die BMD-Messung alle 2–3 Jahre während der Behandlung durchgeführt werden. Die Dosis der GC (Prednison-Anfangsdosis ≥ 30 mg/Tag, kumulative Dosis > 5 g im Vorjahr), osteoporotische Fraktur in der Anamnese nach ≥ 18 -monatiger Behandlung mit einem osteologischen Medikament (außer Kalzium und Vitamin D), hohes Risiko für schlechte medikamentöse Adhärenz oder -absorption oder andere signifikante osteologische Risikofaktoren müssen in die Bewertung Eingang finden. Bei allen Erwachsenen ≤ 40 Jahren, die die GC-Behandlung fortsetzen und ein mäßiges bis hohes Frakturrisiko haben (vorherige Fraktur in der Anamnese, BMD-T-Score $< -3,0$), die sehr hoch dosiertes Prednison erhielten (≥ 30 mg/Tag und kumulative Dosis > 5 g im Vorjahr), Risiken für eine schlechte Medikamentenadhärenz oder -resorption oder mehrere OP-Risikofaktoren aufweisen, sollte eine BMD-Messung alle 2–3 Jahre durchgeführt werden.

Osteologische Basistherapie

Eine Optimierung der Kalziumzufuhr (1.000–1.200 mg/Tag) und der Vitamin-D-Zufuhr (600–800 IE/Tag; Serumspiegel ≥ 20 ng/ml oder ≥ 50 nmol/l) sowie eine Anpassung des Lebensstils (ausgewogene Ernährung, Halten des Gewichts im empfohlenen Bereich) sind bei jeder osteologischen Therapie anzustreben. Regelmäßige Belastungs- oder Krafttrainingsübungen (progressives Widerstandstraining) sowie die Limitierung des Alkoholkonsums und die Nikotinkarenz werden allen Patienten, die eine GC-Behandlung erhalten, empfohlen. Die österreichische Leitlinie legt fest, dass die primäre Quelle des Kalziums die Nahrung ist, eine Supplementation mit Tabletten sollte maximal 500 mg/Tag betragen.

Spezifische osteologische therapeutische Optionen

Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren und Männer ≥ 40 Jahre mit mittlerem bis hohem Frakturrisiko sollten mit einem oralen Bisphosphonat (BP) behandelt werden. Bei Patienten, bei denen orale Bisphosphonate nicht geeignet sind (z. B. aufgrund von Komorbiditäten, Patientenpräferenzen oder Bedenken hinsichtlich der Einhaltung eines oralen Medikationsschemas), sollten intravenöse BP verwendet werden. Bei Kontraindikationen gegen BP ist Denosumab eine Alternative. Wenn eine Behandlung mit BP oder Denosumab nicht möglich ist, sollte Teriparatid verwendet werden. Bei postmenopausalen Frauen, für die keines dieser Medikamente geeignet ist, sollte Raloxifen in Erwägung gezogen werden.

Für Erwachsene ≤ 40 Jahren mit einer osteoporotischen Fraktur in der Anamnese oder Patienten, die eine GC-Behandlung fortsetzen (≥ 6 Monate mit einer Dosis von $\geq 7,5$ mg/Tag), die entweder an der Hüfte oder Wirbelsäule einen BMD-T-Score < -3 oder Knochenverlust von ≥ 10 %/Jahr an der Hüfte oder Wirbelsäule in konsekutiven BMD-Messungen aufweisen, sollte ein orales oder intravenöses Bisphosphonat ver-

wendet werden. Wenn die Behandlung mit einem Bisphosphonat nicht möglich ist, werden die gleichen alternativen Medikamente empfohlen, die für Erwachsene ≥ 40 Jahre aufgeführt sind, mit Ausnahme von Raloxifen, das bei Männern und prämenopausalen Frauen nicht angewendet wird.

Allen diesen osteologischen Medikamenten ist gemeinsam, dass es keine Daten für eine Anwendung in der Schwangerschaft gibt und somit auch keine Empfehlung in Bezug auf Schwangerschaft und mögliche Teratogenität gegeben werden kann. Eine konsequente Empfängnisverhütung ist daher zwingend notwendig. Für Frauen, die die Kriterien für ein mittleres bis hohes Frakturrisiko haben und im gebärfähigen Alter sind, aber nicht planen, während der Osteoporose-Behandlung schwanger zu werden, und eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden oder nicht sexuell aktiv sind, sollte wegen der kürzeren Halbwertszeit ein orales BP verwendet werden. Wenn eine orale BP-Behandlung nicht möglich ist, sollte Teriparatid verwendet werden. Aufgrund des Fehlens von Sicherheitsdaten und der möglichen Schädigung des Fötus im Zusammenhang mit Denosumab in Tierstudien und mit hochdosierten intravenösen Bisphosphonaten sollten diese Therapien nur bei Frauen angewendet werden, bei denen ein hohes Frakturrisiko besteht und/oder ein orales BP und Teriparatid nicht geeignet ist. Die Behandlung mit Denosumab oder i. v. BP sollte nur erfolgen, wenn davor ein Gespräch mit der Patientin über die sehr niedrige Qualität der Evidenz zu fetalen Schäden im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft geführt und dokumentiert wurde.

Für Erwachsene, die eine Organtransplantation erhalten haben und die Behandlung mit GC fortsetzen, sollten die altersbezogenen Behandlungsempfehlungen dieser Leitlinien für Männer und Frauen ohne Transplantat befolgt werden, wenn die glomeruläre Filtrationsrate ≥ 30 ml/Minute beträgt und es keinen Hinweis auf eine metabolische Knochenkrankung (CKD-MBD) gibt. Eine Bewertung durch eine Spezialambulanz/einen Spezialisten für metabolische Knochenkrankungen wird empfohlen, bevor eine pharmakologische Behandlung bei Erwachsenen in einer derartigen Befundkonstellation eingeleitet wird.

Für mit GC behandelte Kinder im Alter von 4–17 Jahren wird eine Kalziumaufnahme von 1.000 mg/Tag und eine Vitamin-D-Aufnahme von 600 IE/Tag empfohlen. Bei Kindern mit einer osteoporotischen Fraktur, die die GC-Behandlung mit einer Dosis von $\geq 0,1$ mg/kg/Tag für ≥ 3 Monate fortsetzen, wird die Behandlung mit einem oralen BP (oder einem i. v. BP, wenn eine orale Behandlung nicht geeignet ist) empfohlen. Eine Evaluation und engmaschige Kontrollen durch eine Spezialambulanz/einen Spezialisten für metabolische Knochenkrankungen sind auch hier sinnvoll.

Nach Versagen der primären osteologischen Therapie

Für Erwachsene im Alter von ≥ 40 Jahren, die die GC-Behandlung fortsetzen und die eine niedrigtraumatische Fraktur erlitten haben, die ≥ 18 Monate nach Beginn der Behandlung mit einem oralen BP aufgetreten ist, oder die einen signifikanten Rückgang der BMD ($\geq 10\%$ /Jahr) nach 1 Jahr Behandlung hatten, wird die Behandlung mit einer anderen Klasse von OP-

Medikamenten (Teriparatid, Denosumab) oder einem i. v. BP (wenn das Behandlungsversagen auf eine schlechte Resorption oder schlechte Medikamentenadhärenz zurückzuführen ist) empfohlen.

Persistierendes moderates bis hohes Frakturrisiko unter Therapie

Für Erwachsene ≥ 40 Jahre, die eine 5-jährige orale BP abgeschlossen haben, aber die GC-Behandlung fortsetzen und bei denen ein mittleres bis hohes Frakturrisiko festgestellt wird, wird die Fortsetzung der aktiven Osteoporose-Behandlung empfohlen.

Zu den vorgeschlagenen Behandlungsoptionen gehören die Fortsetzung des oralen Bisphosphonats für 7–10 Jahre und der Wechsel zu einem intravenösen BP, wenn die Absorption oder Adhärenz ein Problem darstellt, oder die Behandlung mit einer anderen Klasse von Osteoporose-Medikamenten (Teriparatid oder Denosumab), abhängig vom Ansprechen auf die anfängliche BP-Behandlung (Veränderung der BMD, neue Frakturen) und unter Berücksichtigung sehr seltener Risiken, einschließlich Kiefernekrose und atypischer Femurfrakturen.

Osteologische Behandlung nach Beendigung der GC-Therapie

Für Erwachsene ≥ 40 Jahre, die mit Osteoporose-Medikamenten behandelt werden und die die GC-Behandlung abbrechen/beenden, wird das Absetzen der Osteoporose-Medikamente empfohlen, wenn das Frakturrisiko zum Zeitpunkt des GC-Absetzens als niedrig eingeschätzt wird. Andernfalls sollte die Osteoporose-Behandlung nach Beendigung der GC-Therapie fortgesetzt werden, bis das Frakturrisiko als gering eingeschätzt wird. Die Fortsetzung der Osteoporose-Behandlung bei hohem Risiko ist eine starke Empfehlung in nationalen und internationalen Leitlinien.

Abschließende Bemerkungen

GIO ist kein Problem, das nur in der Rheumatologie auftritt; GC werden häufig von vielen ärztlichen Spezialisierungen rezeptiert. Entscheidungen zur Optimierung der Knochengesundheit während einer GC-Behandlung bei chronisch entzündlichen Erkrankungen bedürfen immer einer automatischen Abklärung des individuellen Frakturrisikos und – sofern indiziert – einer knochenspezifischen Therapie, die über die Basisprophylaxe mit Kalzium und Vitamin D hinausgeht. ■

Priv.-Doz. Dr. Christian Muschitz
FA für Innere Medizin und Rheumatologie, Notarzt; Generalsekretär Österr. Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel; II. Medizinische Abteilung, Barmherzige Schwestern Krankenhaus Wien

- Muschitz C, Zwick RH, Haschka J, Dimai HP, Rauner M, Amrein K, Wakolbinger R, Jaksch P, Eber E, Pietschmann P: Osteoporosis in pneumological diseases: Joint guideline of the Austrian Society for Bone and Mineral Research (ÖGKM) and the Austrian Society for Pneumology (ÖGP). Wien Klin Wochenschr 2021 Jun; 133 (Suppl 4): 155–173; doi: 10.1007/s00508-021-01896-x; Epub 2021 Jun 16
- Angeli A et al.: High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in postmenopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. Bone 2006; 39: 253–9
- FRAX® Fracture Risk Assessment Tool, <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>
- Arznei & Vernunft – österreichische Osteoporose-Leitlinie, http://arzneiundvernunft.at/uploads/171012_Leitlinie_Osteoporose_Onlineversion_580_DE.pdf
- Dachverband Osteologie – Leitlinien, <https://dv-osteologie.org/osteoporose-leitlinien>
- Buckley L et al.: 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Rheumatol 2017 Aug; 69 (8): 1521–1537