

Osteoporose – was hilft wirklich?

Aktueller Stand der medikamentösen Behandlung der Osteoporose

Die Osteoporose zählt zu den großen Volkskrankheiten. Allein in Deutschland schätzt man die Zahl der von der Osteoporose betroffenen Patienten auf 6 bis 8 Millionen! Typische Folgen sind Knochenbrüche nach harmlosen Anlässen oder spontane Wirbeleinbrüche, von denen in Deutschland statistisch ca. alle zweieinhalb Minuten einer auftritt! Der gefährlichste osteoporotische Knochenbruch ist der Oberschenkelhalsbruch, der bei immerhin 30 % der meist hochbetagten Patienten innerhalb eines Jahres zum Tode führt! Die Vermeidung osteoporotischer Knochenbrüche hat deshalb ganz im Vordergrund der medikamentösen Behandlung zu stehen.

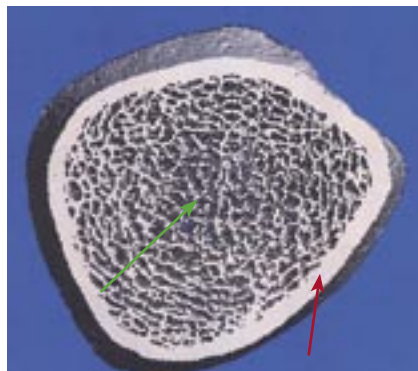
Knochen – ein lebendiges Gewebe

Der lebenslange Knochenumbau („Remodeling“) wird sowohl durch mechanische (äußere) Reize auf das muskuloskeletale System als auch hormonelle Faktoren gesteuert. 5-10 % unseres gesamten Skeletts werden dadurch jährlich erneuert. Ziel dieses Remodelings ist die Anpassung auf wechselnde Anforderungen des Skeletts, um den Erhalt der Knochenfestigkeit zu garantieren. Diese nimmt mit steigender Calciumeinlagerung zunächst zu, bei zu hohem Calciumgehalt aber wieder ab (weil der Knochen dann zu „spröde“ wird). Daher sorgt das Remodeling für einen optimalen Calciumgehalt des Knochens, eine Störung bewirkt u. a. den osteoporotischen Knochenabbau.

Knochendichte und Struktur

Knochen besteht aus zwei unterschiedlichen Bausteinen, trabekulärem Knochen, einem Gerüstwerk aus Knochenbälkchen, in dessen Zwischenräumen Knochenmark „eingelagert“ ist (daher auch der Name Markknochen) und einem äußeren „Hüllknochen“, sog. kortikalen Knochen (s. Abb. 1). Vom osteoporotischen Knochenabbau sind aufgrund der weitaus höheren Knochenoberfläche in der Regel zuerst der trabekuläre Knochen und später auch der kortikale Knochen betroffen. Der Abbau des trabekulären Knochens zeigt sich zunächst in einer Verminderung der

Dicke und später einem vollständigen Abbau (Verlust) der Knochenbälkchen. Der Abbau des kortikalen Knochens zeigt sich ebenfalls in einer Abnahme der Kortikalisdicke und in einer zunehmenden „Durchlöcherung“, daher der Name Osteoporose (von osteo: griech. = Knochen und poros: griech. = Loch). Galt früher die Knochendichte als das wichtigste Kriterium zur Diagnose der Osteoporose, weiß man heute, dass eine ganze Reihe anderer Faktoren wie Knochengeometrie und insbesondere die Feinstruktur des Knochens, die mit modernen Methoden seit kurzer Zeit in sehr hoher Auflösung 3-dimensional sichtbar gemacht und gemessen werden kann, entscheidend für die Knochenfestigkeit sind. Der Knochendichte kommt sowohl bei der Diagnose als auch bei der Beurteilung, ob eine Therapie notwendig ist, und auch für den Verlauf (z. B. Behandlungskontrolle) mittlerweile nur noch eine eher untergeordnete Rolle zu.



Der linke (gesunde) Knochen zeigt eine homogene und dichte Anordnung der Knochenbälkchen (grüner Pfeil) und eine normal dicke und homogene Kortikalis (roter Pfeil). Der rechte (osteoporotische) Knochen zeigt ausgeprägte Zerstörungen der Knochenbälkchen (gelber Pfeil) und eine erheblich verschmälerte Kortikalis mit ausgedehnten „Löchern“ und Defekten (türkise Pfeile).

Unterschiedliche Wirkmechanismen – gleiche Wirkung bezüglich Vermeidung osteoporotischer Knochenbrüche

Ein Medikament zur Behandlung der Osteoporose muss nachweislich das Risiko für osteoporotische Knochenbrüche senken. Heute existieren eine Reihe hochwirksamer Medikamente, die über unterschiedliche Wirkmecha-

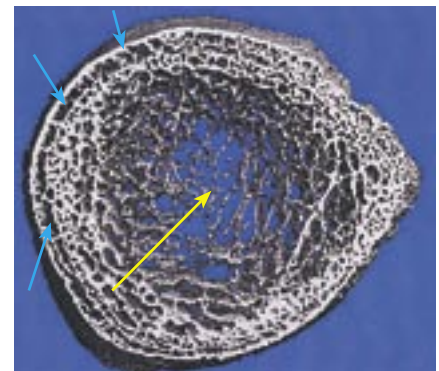


Abb. 1: trabekulärer und kortikaler Knochen – normal und osteoporotisch

nismen das Remodeling beeinflussen und damit die Knochenfestigkeit verbessern helfen. Prinzipiell unterscheiden wir Medikamente, die einen weiteren Knochenabbau stoppen (Antiresorptiva), den Aufbau von neuem Knochen fördern (Osteoanabolika) oder beide Wirkungen vereinen (dualer Wirkmechanismus).

Hemmung des weiteren Knochenabbaus = „antiresorptive“ Wirkung

Bisphosphonate (Antiresorptiva) hemmen die Osteoklasten, also die knochenabbauenden Zellen. Gleichzeitig kommt es aber auch zu einer Hemmung der Osteoblasten (knochenaufbauende Zellen). Die Bisphosphonate sind also genau genommen Remodelinghemmer. Auch die Gruppe der sog. SERM's (selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren) wie das Raloxifen sind Remodelinghemmer, der Wirkmechanismus jedoch ein völlig anderer: Hier wird das Remodeling über eine unterschiedliche (selektive) Beeinflussung (Modulation) der Östrogenrezeptoren („Ankerplätze“ der Östrogene an der Oberfläche der knochenumbauenden Zellen) beeinflusst im Gegensatz zu den Bisphosphonaten, die in den Knochen eingebaut werden und ihre Wirkung sozusagen „direkt vor Ort“ entfalten.

Knochenneubildung = „osteoanabole“ Wirkung

In Gegensatz dazu stimulieren osteoanabole Substanzen wie das Parathormon, ein körpereigenes Hormon der Nebenschilddrüse, oder sog. Parathormonfragmente (Teriparatide) sowohl die knochenaufbauenden als auch die knochenabbauenden Zellen, also das Remodeling, und waren damit die ersten Medikamente, welche tatsächlich einen Knochenwiederaufbau bewirken können. Ein ebenfalls relativ neues Medikament, das Strontiumranelat stimuliert ebenfalls (wenn auch weniger stark) die knochenaufbauenden Zellen, bremst aber gleichzeitig die Aktivität der kno-

chenabbauenden Zellen, weshalb man hier von einem dualen Wirkmechanismus spricht. Auch Strontiumranelat scheint somit eine gewisse knochenaufbauende Potenz zu besitzen.

Nur unter Parathormon und (weniger ausgeprägt) Strontiumranelat kommt es zu einer echten Zunahme der Anzahl der Knochenbälkchen und damit zu einer tatsächlichen Knochenneubildung. Unter den antiresorptiven Medikamenten (Bisphosphonate und Raloxifen) kommt es „nur“ zu einer verstärkten Calciumeinlagerung in den Knochen, was aufgrund der dadurch bedingten Zunahme der Dicke der Knochenbälkchen die Knochenfestigkeit ebenfalls deutlich verbessert und das Risiko für osteoporotische Knochenbrüche mindert, jedoch nicht zu einem echten Knochenaufbau führt, was oft fälschlicherweise behauptet wird!

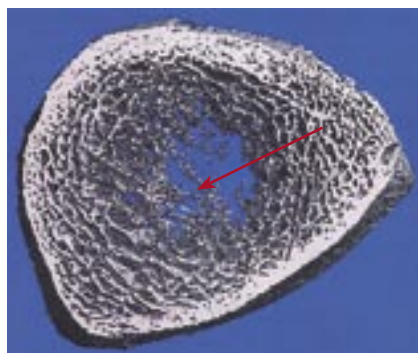


Abb. 2

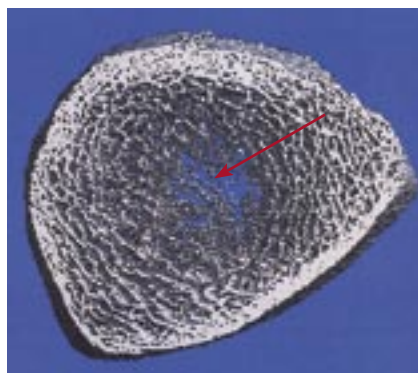


Abb. 3

Die Abbildungen 2 und 3 zeigen eine echte Neubildung von Knochenbälkchen, dargestellt mithilfe der neuen Methode der 3-dimensionalen Knochenstrukturanalyse, vor (Abb. 2) und nach 1 Jahr (Abb. 3) Behandlung mit dem osteoanabol wirksamen Medikament Forsteo®, einem biosynthetisch hergestellten Parathormonfragment. Auf Abb. 3 sind in den inneren Bereichen Knochenbälkchen zu erkennen, die vorher (Abb. 2) nicht zu erkennen waren.

Behandlungsziele: Was können wir erreichen?

Hauptziel jeglicher medikamentösen Osteoporosetherapie (und dies kann gar nicht oft genug betont werden) ist die Vermeidung von Knochenbrüchen, insbesondere von Wirbelsäulebrüchen und Schenkelhalsbrüchen. Nur Medikamente, welche in großen Studien eindeutig eine deutliche Reduktion osteoporotischer Knochenbrüche nachweisen konnten, gelten deshalb als sog. „A-klassifizierte“ Medikamente. Zu diesen zählen derzeit die Bisphosphonate Fosamax®, Actonel®, Bonviva® (und demnächst voraussichtlich Aclasta®), das Raloxifen (Evista®), die beiden Parathormone Forsteo® (und demnächst wohl auch Preotact®) sowie Strontiumranelat (Protelos®).

Die Tabelle (siehe nächste Seite) zeigt eine Übersicht derzeit verfügbarer Medikamente mit dem Empfehlungsgrad A (laut „Leitlinie Osteoporose“) bzw. für die ein solcher demnächst zu erwarten ist. Aufgelistet sind die Inhaltsstoffe, der jeweilige Wirkmechanismus, die in den Zulassungsstudien ermittelten Daten zur Verminderung von Knochenbrüchen (Frakturreduktion, FR) an der Wirbelsäule (WS), am Oberschenkelhals (SH) und für sonstige Brüche (übrige) sowie die Veränderung der Knochendichte unter Behandlung an der Wirbelsäule (Dichte LWS). Aufgrund unterschiedlicher Patienten in den jeweiligen Studien (Alter, Anzahl bestehender osteoporotischer Knochenbrüche, Knochendichte, Risikofaktoren etc.) sind diese Daten nicht als direkter Vergleich zu verstehen.

Die Tabelle zeigt eindrucksvoll, dass die zwar etwas unterschiedlichen, jedoch überwiegend relativ geringen Zunahmen der Knochendichte die bei allen Medikamenten ähnliche Reduktion osteoporotischer Knochenbrüche ($\geq 50\%$) nicht erklären können. Wie ist es dann zu verstehen, dass z. B. Raloxifen mit nur 2,7 % Zunahme der Knochendichte in 3 Jahren eine praktisch identische Reduktion von Wirbeleinbrüchen bewirkt wie Strontiumranelat mit einem Anstieg der Knochendichte um immerhin 14,4 %? Die neue Definition der Osteoporose, wonach die Ursache in der Abnahme der Knochenfestigkeit zu suchen ist, stellt deshalb andere „Qualitäten“ des Knochens wie 3-D-Mikroarchitektur, Knochenstoffwechsel, Geometrie, Materialeigenschaften etc. in den Vordergrund. Die Medikamente scheinen also alle irgendwie die „Qualität“ des Knochens zu verbessern.

50 % weniger Knochenbrüche gilt heute als realistische Minimalanforderung für ein wirksames Medikament. Unter diesem Gesichtspunkt ist auch der Begriff „Therapieversager“ zu relativieren. Wenn ein Medikament ca. 50 % der normalerweise auftretenden Knochenbrüche verhindern kann, ist ein neuer Bruch unter Behandlung nicht unbedingt gleichbedeutend mit einem Therapieversagen, es hätten ja sonst z. B. auch 2 oder 3 neue Knochenbrüche auftreten können! Auch Aussagen wie „Mein Arzt hat das Bisphosphonat XY jetzt abgesetzt, weil es nichts gebracht hat“ – meist ist damit

gemeint, dass die Knochendichte nicht angestiegen ist – zeigen ein eher mangelndes Verständnis. Nicht der Anstieg der Knochendichte ist entscheidend für die Effektivität des Medikaments, sondern eben die tatsächliche Reduktion von Knochenbrüchen.

Nebenwirkungen

Häufigste Nebenwirkungen der Bisphosphonate in Tablettenform sind Beschwerden in Speiseröhre, Magen und Darm, daher müssen die Einnahmевorschriften strikt eingehalten werden. Bei der Anwendung als Spritze oder Infusion entfallen diese Nebenwirkungen, dafür kann es zu teilweise relativ starken grippeähnlichen Symptomen wie Kopf- und Gliederschmerzen, Fieber oder gelegentlich auch Schüttelfrost kommen, die durch Einnahme von z. B. Paracetamol meist deutlich abgeschwächt werden können. Selten können auch Herzrhythmusstörungen auftreten.

Vor allem unter den intravenösen Bisphosphonaten (als Spritze oder Infusion) sind in den letzten Jahren gelegentlich sog. Kiefernekrosen beobachtet worden, meistens bei Krebspatienten. Daher muss im Einzelfall überlegt werden, ob ein Bisphosphonat vor einer geplanten oder notwendigen größeren Zahn-sanierung abgesetzt werden soll.

Unter Raloxifen kann es hauptsächlich zu postmenopausenähnlichen Beschwerden wie Hitzewallungen oder Brustschmerzen bzw. gelegent-

lich zu thromboembolischen Ereignissen kommen. Raloxifen ist daher ungeeignet, wenn schon einmal eine tiefe Venenthrombose oder eine Lungenembolie aufgetreten ist.

Auch unter Strontiumranelat kann es zu meist leichteren Beschwerden im Magen-/Darmbereich kommen sowie gelegentlich zu Störungen der Blutgerinnung.

Unter Parathormon sind Schwindel, Übelkeit und Hitzewallungen sowie Knochenschmerzen die häufigsten Nebenwirkungen. Die meisten dieser Nebenwirkungen können durch die Injektion unmittelbar vor dem Zubettgehen vermieden oder zumindest abgeschwächt werden.

Wer, was, wann - wie lange und was dann?

Wie lange?

Es gibt heute zwar detaillierte Empfehlungen, welche Patienten behandelt werden sollten (abhängig u. a. von der Knochendichte, dem absolutem 10-Jahres-Knochenbruchrisiko, Alter, Risikofaktoren etc.) und auch für die Behandlungsdauer (Parathormon 18-24 Monate, übrige Medikamente wenigstens 3-5 Jahre), aber nicht unbedingt ab wann und vor allem mit welchem Medikament zunächst behandelt werden und was danach geschehen soll.

Womit?

Diese Entscheidung könnte sich z. B. am Alter der Patientinnen orientieren. Über

Medikament	Wirk-substanz	Einnahme [®]	Wirk-mecha-nismus	Dichte LWS	FR WS.	FR SH	FR übrige
Fosamax [®]	Bisphosph.	Tablette 1x/Woche	antiresorptiv	6,2 %	47 %	51 %	49 %
Actonel [®]	Bisphosph.	Tablette 1x/Woche	antiresorptiv	6,3 %	49 %	60 %	27 %
Bonviva [®]	Bisphosph.	Tablette 1x/Monat Spritze 1x/ Vierteljahr	antiresorptiv	6,5 % 5,7 %	62 % 50 %	keine Daten	keine Daten
Aclasta [®]	Bisphosph.	Infusion 1x/Jahr	antiresorptiv	6,7 %	70 %	41 %	25 %
Evista [®]	SERM	Tablette 1x tgl.	antiresorptiv	2,7 %	55 %	keine Daten	47 %
Forsteo [®]	PTH 1-34	Spritze subkutan 1x/tgl.	osteoanabol	11,8 %	69 %	keine Daten	53 %
Preotact [®]	PTH 1-84	Spritze subkutan 1x/tgl.	osteoanabol	6,9 %	58 %	keine Daten	keine Daten
Protelos [®]	Strontium	Granulat 1x/tgl.	dual	14,4 % ²	41 %	36 %	36 %
Östrogene ¹	Östrogene	Tablette, Pflaster, Gel	antiresorptiv	3-5 %	34 %	34 %	keine Daten

¹Östrogene werden wegen des eher ungünstigen Nutzen-/Risiko-Verhältnisses nur in Ausnahmefällen zur Behandlung der Osteoporose empfohlen

²Ca. 40 % der Zunahme der Knochendichte werden hier allerdings durch den sog. „Strontiumeffekt“ bedingt, der mit der tatsächlichen Knochendichte nichts zu tun hat!

70 Jahre wären dann Bisphosphonate oder Strontium vorzuziehen, da nur für diese Präparate auch Daten bezüglich der Reduktion von Schenkelhalsbrüchen existieren, deren Häufigkeit erst nach dem 70. Lebensjahr stark ansteigt. Bisphosphonate bieten den Vorteil einer nur einmal wöchentlich oder monatlich notwendigen Tabletteneinnahme oder intravenös angewendet als 3-Monatsspritze (Bonviva[®]) bzw. einmal jährliche Infusion (Aclasta[®], seit September 2007 zugelassen), was sich vor allem bei Patienten mit Magen-/Darmproblemen anbietet oder bei bettlägerigen Patienten bzw. wenn sehr viele Tabletten eingenommen werden müssen. Parathormon (Forsteo[®], Preotact[®]) ist nicht zuletzt wegen der hohen Kosten derzeit nur zur Behandlung schwerster Osteoporosen mit mehreren Wirbelnfrakturen und sehr niedriger Knochendichte oder nach neuen osteoporotischen Knochenbrüchen trotz Behandlung vorgesehen.

Raloxifen (Evista[®]) bietet sich vor allem bei jüngeren postmenopausalen Frauen bis zum ca. 70. Lebensjahr an, da bei praktisch gleichwertiger Reduktion von Wirbelnfrakturen wie unter Bisphosphonaten zusätzlich auch das Risiko für Brustkrebskrankungen erheblich vermindert wird (immerhin um ca. 75 % in 8 Jahren im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpatientinnen) und der Schenkelhalsbruch in diesem Alter meist noch nicht relevant ist. Außerdem ist nicht anzunehmen, dass Raloxifen „den Oberschenkel ausspart“, allerdings existieren (aufgrund des niedrigeren Alters der Patientinnen in der Zulassungsstudie) keine diesbezüglichen Daten. Gerade jüngeren Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko profitieren von diesem „guten“ Nebeneffekt, weshalb Evista[®] in den USA vor kurzem auch die Zulassung zur Prävention von Brustkrebs bei Risikopatientinnen erhalten hat.

Und dann?

Daten, ob auch nach mehr als 5-jähriger Behandlung mit Bisphosphonaten, Raloxi-

fen oder Strontiumranelat ein weiterer Effekt auf die Vermeidung von osteoporotischen Knochenbrüchen zu erwarten ist, sind eher dünn gesät. Für Actonel[®] gibt es mittlerweile Nachbeobachtungsdaten, die eine zumindest 7-jährige Wirksamkeit bezüglich der Reduktion von Knochenbrüchen belegen. Ob ein zweiter Behandlungszyklus mit dem gleichen oder einem anderen Medikament unmittelbar nach der ersten Behandlung oder nach einer Pause ähnliche Effekte auf die Senkung osteoporotischer Knochenbrüchen bewirkt wie die Erstbehandlung, ist derzeit allerdings für alle Medikamente noch unklar. Für Parathormon konnte gezeigt werden, dass eine antiresorptive Anschluss-therapie nach Abschluss der 1 ½-jährigen Behandlung Vorteile gegenüber der Weiterbehandlung z. B. nur mit Calcium/Vitamin D bringt.

Daher müssen wir uns vorerst auch auf unsere Intuition und Erfahrung verlassen, wobei es wichtig ist, dass wir uns bei jedem Patienten schon frühzeitig eine gewisse Langzeitstrategie zurechtlegen.

Wenn wir zu früh mit einer Therapie beginnen, stellt sich die Frage, was machen wir danach, weil wir unser „Pulver“ evtl. schon zu früh „verschossen“ haben, wenn wir zu spät anfangen, riskieren wir vielleicht ansonsten vermeidbare osteoporotische Knochenbrüche.

Calcium/Vitamin D3

Eine begleitende Basisbehandlung mit Calcium (Tagesbedarf 1500 mg tgl., Dosis letztlich abhängig von der Ernährungssituation) und Vitamin D3 (in der Regel 800-1000 I.E.) ist selbstverständlich, da sämtliche Studien unter begleitender Einnahme mit Calcium/Vitamin D durchgeführt wurden.

Während frühere Studien unter alleiniger Basistherapie mit Calcium/Vitamin D z. B. eine deutliche Reduktion der Schenkelhalsbrüche um 43 % bei Altersheimpatienten (mit Vitamin-D-Mangel) aber auch eine deutliche Verminderung der Sturzhäufigkeit bei älteren Patientinnen um ca. 50 % zeigen konnten, konnten in einer neueren Studie weder signifikante Unterschiede bezüglich der Sturzhäufigkeit noch bezüglich neu aufgetretener osteoporotischer Knochenbrüche unter entweder Calcium (1000 mg), Vitamin D3 (800 I.E.), Calcium plus Vitamin D3 (1000 mg, 800 I.E.) oder Placebo beobachtet werden.

Es scheint also vielleicht so zu sein, dass eine Calcium/Vitamin-D-Einnahme nur bei einer Mangelsituation von Nutzen ist. Immerhin zeigte eine andere internationale Studie an über 1000 Patientinnen, dass bei einem Großteil der über 60-jährigen Frauen mit Osteoporose in Europa ein Vitamin-D-Mangel bestand.

Hormonersatztherapie

Die Kombinationstherapie mit Östrogenen und Gestagenen ist in der „Leitlinie Osteoporose“ zwar für die knochenbruchsenkende Wirkung ebenfalls mit dem Empfehlungsgrad A aufgeführt, aufgrund des ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses (erhöhtes Risiko für Brustkrebs) wird die Hormonersatztherapie zur Behandlung der Osteoporose aber nur noch ausnahmsweise empfohlen.

Alle Wege führen nach Rom

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir zwar eine Vielzahl wirksamer therapeutischer Möglichkeiten besitzen, aber die Auswahl mitunter schwierig erscheint. Aufgrund der traurigen Tatsache, dass trotzdem immer noch fast 80 % der Osteoporosepatienten eine wirksame Behandlung versagt bleibt, scheint es tatsächlich weniger wichtig zu sein, welche Wahl man trifft, sondern vielmehr, dass man sich für eine Therapie entscheidet, gemäß dem alten Motto: „Alle Wege führen nach Rom!“