

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Update: Frakturverhindernde
Osteoporosetherapie in der
Traumatologie**

Schwarz H, Thierolf R

Journal für Mineralstoffwechsel &

Muskuloskelettale Erkrankungen

2010; 17 (Sonderheft 1), 20-26

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Update: Frakturverhindernde Osteoporosetherapie in der Traumatologie

H. Schwarz, R. Thierolf

Kurzfassung: Frakturen sind ein Indikator mit besonders hoher prädiktiver Aussage für die durch Osteoporose bedingte Fragilität des Knochens. Daher steht der Traumatologe an vorderer und besonders verantwortlicher Stelle für die Diagnose einer Osteoporose und der Initiierung einer Therapie. Seine Aufgabe erschöpft sich nicht mehr wie früher im alleinigen Frakturmanagement.

Hierzu ist nicht allein auf die oft schwer zu beurteilende Adäquanz der Fraktur zu achten, sondern die gesamte Risikokonstellation für eine Osteoporose zu berücksichtigen.

Da das Risiko für Folgefrakturen in der Zeit nach dem Frakturereignis am höchsten ist, ist rasches Handeln notwendig. Bei Verdacht auf eine die Fraktur (mit)verursachende Osteoporose ist es daher erforderlich, dass der Traumatologe eine baldige weitere diagnostische Bewertung

einleitet oder selbst die notwendigen diagnostischen oder therapeutischen Schritte ergreift.

Für die frakturverhindernde Therapie steht ein breites Portefeuille an Optionen zur Verfügung. Relevant für die Therapieplanung ist es, den raschen und guten Effekt der Senkung des Frakturrisikos zu beachten.

Die beste Basis für die Diagnose und das Management der Osteoporose ist die im deutschsprachigen Raum konsentrierte S-3-Leitlinie des DVO [1].

Abstract: Update: Osteoporotic Therapy for Preventing Fractures in Traumatology. Fractures are an indicator for a very high predictive conclusion of the fragility of bone due to osteoporosis. Therefore, it is the traumatologist's major responsibility to diagnose osteoporosis

and to initiate the therapy. Thus, he is no longer responsible for fracture management only.

Not only the fracture that is often difficult to judge but also the entire risk management of osteoporosis has to be taken into account.

As the risk of consequent fractures is very high once the first fracture occurred fast management is necessary. In case of a fracture probably due to osteoporosis it is necessary that the traumatologist initiates further diagnostic procedures or if urgent to start with diagnostic and therapeutic steps.

There are various options to prevent fractures. Hereby, it is relevant for defining the therapy to reduce the risk of fractures fast and safely.

It is best to follow the S-3 Guidelines of the DVO [1] when it comes to diagnose and manage osteoporosis. **J Miner Stoffwechs 2010; 17 (Sonderheft 1): 20-6.**

■ Einleitung

In der aktuellen medizinischen Versorgungslandschaft begegnet der Osteoporosepatient üblicherweise 2 unterschiedlichen Problemlösungsphilosophien, die quasi wie 2 unterschiedliche Welten eigene Sichtweisen haben und oftmals nicht so miteinander kooperieren, wie es dem Kranken nützen würde:

Da ist der „Osteoporosespezialist“, meist Internist, Rheumatologe, Orthopäde. Er identifiziert auf der Basis sehr guter und strukturierter Leitlinienevidenz über den Ansatz eines systematischen Risiko-Screenings die Personen, die ein besonders hohes Risiko für eine osteoporosebedingte Fragilitätsfraktur aufweisen. Bei Überschreitung einer gewissen Schwelle für ein absolutes Frakturrisiko leitet er weitere Maßnahmen ein. Mit diesen breit anzulegenden Screeninguntersuchungen wird bislang allerdings nur eine sehr geringe Zahl gefährdeter Menschen als osteoporosekrank identifiziert.

Die andere Welt ist die des Traumatologen. Er diagnostiziert und behandelt eine Fraktur meist im Rahmen eines Unfallereignisses. Die Fraktur wird durch konservative Behandlung oder durch operative Stabilisierung zur Frakturheilung gebracht, oder es werden bei osteoporotischen Wirbelfrakturen durch minimalinvasive osteoplastische Verfahren Schmerzen rasch und effizient reduziert. Nach der Behandlung gilt das „Problem“ üblicherweise als gelöst, erledigt und vergessen. Dass es sich bei älteren Menschen mit Frakturen um Osteoporosepatienten handelt, die ein besonders hohes Risiko für

baldige weitere Frakturen aufweisen, wird meist verkannt. Weitere Konsequenzen werden nicht gezogen, die Aufgabe des Traumatologen ist schließlich beendet.

Genau an diesem Punkt ergeben sich aber sehr gute und auch für den Traumatologen praktikable Chancen, den Patienten vor weiteren Frakturen zu bewahren!

■ Die Fraktur als Risikoindikator für eine Osteoporose

Eigentlich krankmachendes Wesen der Osteoporose ist einzig und allein die Fraktur. Die Definition der Osteoporose umfasst eine strukturelle und quantitative Schwächung des Knochens, aus der eine erhöhte Fragilität resultiert. Je ausgeprägter die Schwächung des Knochens ist, desto geringer muss das traumatische Ereignis ausfallen und desto höher ist die Chance, den Knochen zu frakturieren.

Während die übrigen Risikofaktoren (Tab. 1) lediglich Surrogatparameter darstellen, aus denen auf dem Boden statistischer Korrelation auf das Frakturrisiko rückgeschlossen wird, ist die osteoporotische Fraktur sozusagen das direkte „Experiment“, das die Fragilität des Knochens ggf. im Kontext mit einem erhöhten Risiko zur Sturzanfälligkeit und Anfälligkeit zu gefährdeteren Sturzabläufen untermauert. Mit Eintritt einer solchen Fraktur ist aus einem hypothetischen Risiko eine manifeste Erkrankung geworden.

Dementsprechend weist die Tatsache einer osteoporotischen Fraktur das höchste quantitative Frakturrisiko von allen auf. Während z. B. die Änderung der gemessenen Knochendichte (DXA) um eine Standardabweichung eine Verdopplung des Frakturrisikos anzeigt [2], weist das Faktum vorbestehender Wirbelfrakturen auf ein 5-faches Risiko hin [3].

Aus der Praxis für Orthopädie und Traumatologie, Freudenstadt, Deutschland
Korrespondenzadresse: Dr. med. Hermann Schwarz, Arzt für Orthopädie und Unfallchirurgie, D-72250 Freudenstadt, Lauterbadstraße 4;
E-Mail: dr.schwarz@fds-aerztenetz.de

Tabelle 1: Anamnestische und klinische Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen (nach DVO-Leitlinie 2009)

Frauen Männer	< 50 Jahre < 60 Jahre	50–60 Jahre 60–70 Jahre	60–70 Jahre 70–80 Jahre
Singuläre Wirbelkörperfraktur 2.–3. Grades (d. h. 25–40 % bzw. > Höhenminderung)	+ (D)	+ (A)	+ (A)
Multiple Wirbelkörperfrakturen 1.–3. Grades	+ (D)	+ (A)	+ (A)
Orale Glukokortikoidtherapie > 7,5 mg Prednisolonäquivalent > 3 Monate*	+ (A)	+ (A)	+ (A)
Cushing-Syndrom*	+ (B)	+ (B)	+ (A)
Subklinischer Hyperkortisolismus*	+ (D)	+ (D)	+ (B)
Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)*	+ (B)	+ (B)	+ (B)
Singuläre Wirbelkörperfraktur 1. Grades (d. h. 20–25 % Höhenminderung)	**	**	+ (A)
Orale Glukokortikoide < 7,5 mg Prednisolonäquivalent > 3 Monate*		+ (A)	+ (A)
Therapie mit Glitazonen bei Frauen*		+ (D)	+ (A)
Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz		+ (B)	+ (B)
Nicht-vertebrale Fraktur(en) nach dem 50. Lebensjahr		**	+ (A)
Therapie mit Aromatasehemmern*		**	+ (A)
Antiandrogene Therapie*		**	+ (A)
Rheumatoide Arthritis		**	+ (A)
Proximale Femurfraktur eines Elternteils			+ (B)
Untergewicht (BMI < 20)*			+ (A)
Nikotinkonsum*			+ (A)
Multiple Stürze*			+ (A)
Immobilität*			+ (A–B)
Epilepsie/Antiepileptika*			+ (A)
Zustand nach B-II-Operation oder Gastrektomie			+ (A)
Diabetes mellitus Typ 1			+ (A)
TSH-Werte < 0,3 mU/l*			+ (B)
Sturzbegünstigende Medikamente (Sedativa, Orthostase-verursachend, Antidepressiva)*			+ (B–D)

* wenn Risiko aktuell bestehend oder vor weniger als 12–24 Monaten beendet; ** Einzelfallentscheidung; siehe [1].

Sanders et al. [4] präsentierten 1997 auf dem ASBMR-Kongress in Cincinnati eine Statistik, die zeigte, dass 66,7 % der Patienten in der Altersgruppe von 60–69 Jahren, die mit Frakturen stationär aufgenommen wurden, Knochendichtewerte unter einem T-Wert von –2,5 aufwiesen. In der Altersgruppe der 70–79-Jährigen waren es 87,2 % (Abb. 1). Dies lässt den Schluss zu, dass der größere Teil älterer Menschen mit Frakturen, die dem Traumatologen zugewiesen werden, nicht nur eine behandlungsbedürftige Fraktur aufweist, sondern darü-

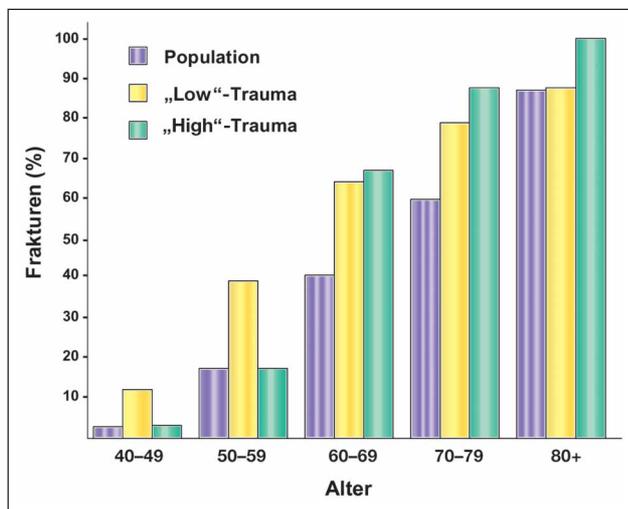


Abbildung 1: Häufigkeit von Frakturen bei Frauen mit einem T-Score –2,5 SD (mod. nach [4])

ber hinaus eine Osteoporose mit erhöhtem Risiko für weitere Frakturen, die behandlungsbedürftig und behandelbar ist.

Der erfahrene Traumatologe kann zudem oftmals aus Lokalisation, Art und Form der Fraktur Rückschlüsse auf eine erhöhte Brüchigkeit des Knochens ziehen. Bei der operativen Behandlung erfährt er unmittelbar die „Materialqualität“ des von ihm bearbeiteten Knochens. Diese Phänomene sind zwar jedem operativen Traumatologen bewusst, aber sehr schlecht durch Studienevidenzen belegt.

■ Die Wirbelfraktur: Der beste Prädiktor für Folgefrakturen

Unter den verschiedenen Frakturlokalisationen ist die Qualität der Risikoprädiktion für Folgefrakturen für die Wirbelfrakturen am besten belegt. Hierbei ist für den Traumatologen eine Unterteilung in „nicht klinische“, so genannte morphometrische Frakturen, und so genannte „klinische Wirbelfrakturen“ ungewöhnlich und fremd.

Eine morphometrische Fraktur wird als Höhenminderung eines Wirbels um > 20 % im Vergleich zum Nachbarwirbel, Vorbefund oder zur unveränderten Vor- oder Hinterkante desselben Wirbels definiert, wenn keine andere Ursächlichkeit für die Höhenminderung als eine Fraktur nachgewiesen werden kann.

Dieser Unterscheidung liegt die Erfahrung zugrunde, dass etwa 30–40 % der Wirbelfrakturen [5] vom Patienten nicht als

Frakturen erlebt oder vom Arzt nicht als solche identifiziert werden, obwohl sie eine hohe Vorhersage für weitere Frakturen bedeuten. In der EVOS-Studie konnte gezeigt werden, dass z. B. ein Deckplatteneinbruch im Röntgenbild häufig nicht als osteoporotische Wirbelkörperfrakturen erkannt wird. Bei den untersuchten Frauen wurden bis zu 48 %, bei den Männern etwa 80 % der vorliegenden Wirbelkörperfrakturen radiologisch nicht beschrieben [6].

Dies bedeutet, dass nicht nur die Feststellung der aktuellen klinischen Fraktur relevant ist, sondern dass auch eine Identifikation vorbestehender älterer morphometrischer Frakturen im Rahmen der Beurteilung eines Röntgenbildes erforderlich ist, um die Höhe des Frakturrisikos im Hinblick auf eine medikamentöse Osteoporosetherapie zu bestimmen.

Während bereits bei klinisch nicht apparenten Frakturen das Risiko für weitere Frakturen erhöht ist, ist das gleiche Risiko bei klinisch bedeutsamen Frakturen noch einmal wesentlich höher.

Gemäß der Klassifikation nach Genant [7] werden 3 Schweregrade von osteoporotischen Wirbelfrakturen beschrieben: Grad 1 mit einer Höhenminderung von 20–25 %, Grad 2 mit einer Minderung von 25–40 %, Grad 3 bei > 40 % Kompression. Dabei ist das Risiko für Folgefrakturen umso höher, je höher das Grading nach der Genant-Einteilung ist, was eine wichtige Basis für die DVO-Leitlinie 2009 darstellt.

Die Ergebnisse aus der EPOS-Studie [8] zeigen zudem, dass das Frakturrisiko nicht nur mit der Zahl der prävalenten vertebraalen Deformitäten ansteigt, sondern auch die Frakturform eine prädiktive Aussage für weitere Frakturen zulässt.

Bedeutend ist, dass das Risiko für Folgefrakturen ein unmittelbar drohendes Risiko ist. So zeigt eine Studie von Johnell [9], dass das Risiko für Folgefrakturen in den ersten 3–6 Monaten nach einer Wirbelfraktur nahezu fast doppelt so hoch ist wie nach einem Jahr. Das Folgefrakturrisiko fällt dann asymptotisch auf ein etwa konstantes Niveau ab, das im Vergleich zur nicht-frakturierten Klientel immer noch mehrfach erhöht ist (Abb. 2) Dies beweist, dass hinsichtlich der Verhinderung weiterer Frakturen nicht nur hoher, sondern auch schneller Handlungsbedarf besteht [10].

Aus diesem Grund weist die deutschsprachige S3-Leitlinie des DVO [1] explizit auf einen schnellen therapeutischen Handlungsbedarf hin.

Diese Fakten zeigen, dass der Traumatologe im Rahmen der Frakturdiagnostik wohl den wichtigsten Schlüssel zur Diagnose einer Osteoporose und damit zur Evaluation der Höhe des Risikos für Folgefrakturen in Händen hält. Seine besondere Pflicht ist die Initiierung einer Therapie, die weitere Frakturen verhindert.

■ Die Risikostratifizierung

Die Indikationsstellung einer frakturverhindernden Osteoporosetherapie basiert heute in den meisten Leitlinien weltweit auf einer Risikostratifizierung. Hierbei wird anhand in-

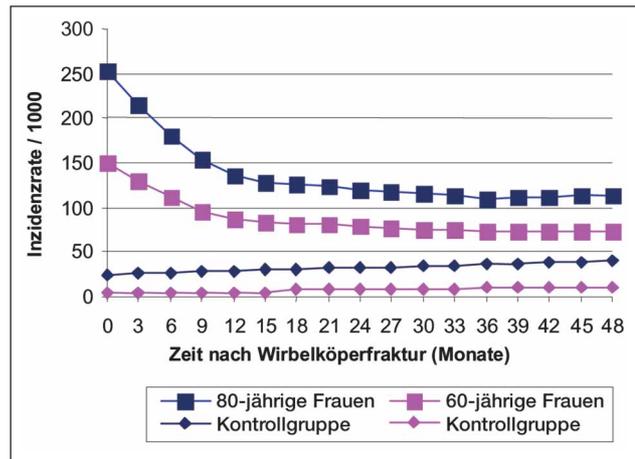


Abbildung 2: Frakturrisiko nach „Niedrig-Energie-Trauma“ (mod. nach [9])

zwischen umfassender Daten bester Evidenz das absolute Risiko eines Individuums für eine osteoporotische Fraktur kalkuliert. Es werden verschiedene Risikofaktoren kombiniert, da die komplexe Berücksichtigung mehrerer Risikofaktoren sowohl seitens der Sensitivität als auch der Spezifität eine viel bessere Aussage hierüber ermöglicht als ein einzelner Faktor.

Das Vorgehen der Risikostratifizierung soll im Folgenden unter Berücksichtigung der für den deutschsprachigen Raum konsentierten S3-Leitlinie des DVO [1] gezeigt werden.

Anhand der validen Studiendaten wurde ein Algorithmus erstellt, der zunächst die unabhängigen Risikofaktoren des Alters und des Geschlechts zugrunde legt. In 10-Jahres-Abständen ab dem 50. Lebensjahr für Frauen und dem 60. Lebensjahr für Männer werden additiv weitere Risikofaktoren berücksichtigt (Tab. 1). Wenn das individuelle absolute Frakturrisiko eines Patienten eine Schwelle von 20 % für ein kumulatives Risiko für Wirbelsäulen- oder hüftnahe Frakturen in den kommenden 10 Jahren überschreitet, ist eine „erweiterte Diagnostik“ indiziert.

Diese erweiterte Diagnostik nach der DVO-Leitlinie beinhaltet neben ausführlicher Anamnese und klinischer Befundung die Knochendichtemessung nach der DXA-Methode, eine differenzialdiagnostisch relevante Laboruntersuchung zum Ausschluss anderer Knochenerkrankungen sowie – falls indiziert – eine Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule zur Identifikation evtl. nicht bekannter Wirbelfrakturen.

In dieser Leitlinie wird hervorgehoben, dass unter allen Risikoindikatoren der vorbestehenden Fragilitätsfraktur besonders der Wirbelsäule große Aufmerksamkeit gewidmet wird. Da bei extraspinalen Frakturen die Identifikationskriterien wie Mitursächlichkeit der Fragilität des Knochens oder alleinige Rasanz des Traumas nicht gut standardisiert werden können, verweist die Leitlinie hier auf die wichtige subjektive Einschätzung des Arztes.

Wird aufgrund der komplettierten Osteoporosedagnostik ein nach dem Algorithmus der Leitlinie des DVO 30%iges Frakturrisiko entsprechend der obigen Definition überschritten, ist die Indikation zur speziellen medikamentösen Therapie gegeben (Tab. 2).

Tabelle 2: Indikation für eine spezifische medikamentöse Therapie (nach DVO-Leitlinie 2009)

T-Wert				
(Nur anwendbar auf DXA-Werte. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist bei T-Werten $\geq 2,0$ nicht belegt.)				
-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5 bis -4,0	$\leq 4,0$
NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	JA
NEIN	NEIN	NEIN	JA	JA
NEIN	NEIN	JA	JA	JA
NEIN	JA	JA	JA	JA
JA	JA	JA	JA	JA

■ Konsequenz für den Traumatologen aus der Erkenntnis erhöhter Fragilität

Für den Traumatologen bedeuten die vorgestellten Fakten sowie die Forderungen der allgemein konsentierten Leitlinie des DVO, dass ihm bei der Diagnose einer Fraktur besonders wichtige Bedeutung und Verantwortung zukommen:

1. Bei jeder Wirbelfraktur mit einer Höhenminderung $> 25\%$ und bei allen Fällen multipler Wirbelfrakturen muss er eine Osteoporosedagnostik anregen.
2. Bei jeder identifizierten Wirbelfraktur muss er nach möglichen vorbestehenden, klinisch nicht apparenten, weiteren Frakturen fahnden.
3. Bei jeder Fraktur einer Frau > 50 Jahre oder eines Mannes > 60 Jahre, respektive bei Vorliegen besonderer Risikofaktoren (Tab. 1), muss er die Frage nach einer Fragilitätsfraktur stellen.
4. Im gegebenen Fall muss der Traumatologe die Diagnose eines hohen Frakturrisikos, also einer Osteoporose, anhand der Kriterien der Leitlinien stellen. Es ist seine Verpflichtung, die nachbehandelnden Kollegen und den Patienten auf die Notwendigkeit weiterer Schritte zu Diagnostik und Therapie hinzuweisen. Dies ist genauso wichtig, wie die Sicherstellung der korrekten Nachbehandlung der Fraktur. Es ist mit bester Evidenz gezeigt, dass Patienten mit Schenkelhalsfraktur, deren Osteoporose medikamentös behandelt wird, eine erheblich niedrigere Mortalität aufweisen als unbehandelte.
5. Alternativ kann der Traumatologe selbst die weitere Diagnostik initiieren und ggf. die erforderliche Therapie einleiten.

Gelegentlich stellt sich die Frage, ob bei sehr hohem Frakturrisiko eine Knochendichtemessung für die weitere Behandlung erforderlich ist. Hier ist unter Bezug auf die DVO-Leitlinie festzuhalten, dass mit einer konsequenten Anwendung des Algorithmus der Leitlinie folgende Prüfsteine am besten verifiziert werden können:

1. Die Diagnose Osteoporose kann hiermit recht zuverlässig von anderen Erkrankungen mit Fragilität abgegrenzt werden (z. B. osteomalazische Erkrankungen).
2. Am besten werden jene Patienten identifiziert, die lt. Studienevidenz von einer Behandlung am besten profitieren.
3. Die Überwachung der Therapie ist unter Einhaltung der Leitlinien-Standards am besten möglich.

Es sei aber darauf hingewiesen, dass Konstellationen denkbar sind, wo bei klarer Therapiebedürftigkeit auf eine DXA-Mes-

sung verzichtet werden kann. Das sind z. B. Patienten mit einer Frakturkonstellation, die ein besonders hohes Risiko anzeigt, ggf. auch im Kontext mit anderen Parametern (z. B. sehr hohes Alter), und bei denen eine Messung nicht durchführbar ist. Hier ist die individuelle Verantwortung des erfahrenen Arztes entscheidend.

■ Der multimodale Behandlungsansatz

Die Therapie der Osteoporose gliedert sich in 2 Säulen: die Basistherapie und die medikamentöse Therapie. Wie auch in der Leitlinie beschrieben, ist entscheidend, dass die Behandlung immer beide Säulen beinhalten muss und sich nicht in einer alleinigen Medikation erschöpfen darf!

Die Basismaßnahmen bestehen aus:

1. der Kräftigung von Muskulatur und Knochen. Der Knochen erkennt als geregeltes System die Belastungsanforderung an ihn und reagiert mit Ab- oder Aufbau. Zudem schützen eine gute Koordination und Kraft vor Gelegenheit und Ausmaß eines Sturzes.
2. einer Zufuhr von Kalzium über die Nahrung oder supplementativ von 1000 bis maximal 1500 mg täglich.
3. einer supplementativen Zufuhr von 800 bis 2000 I.E. nativem Vitamin D (Cholecalciferol), gerade bei älteren Menschen.
4. der Vermeidung oder Minimierung anderer Risikofaktoren seitens der Lebensführung oder der Medikation (siehe DVO-Leitlinie).

Eine Basisbehandlung ist bei jeglichem Verdacht auf eine osteoporotische Fragilitätsfraktur sinnvoll und alleine aus präventivem Aspekt nicht von der Hand zu weisen.

■ Die Optionen der medikamentösen Therapie

Bei Erreichen der Leitlinienschwelle für eine spezifische medikamentöse Therapie steht ein gutes Portefeuille an Optionen zur Verfügung. Das oberste Ziel und damit auch die wichtigste Forderung an ein wirksames Medikament zur Behandlung der Osteoporose ist ein effektiver Schutz vor (weiteren) vertebren und nicht-vertebralen Frakturen. Der therapeutische Nutzen von antiresorptiven oder osteoanabolen Substanzen misst sich darin, dass das Frakturrisiko gesenkt wird. Es gibt bis heute noch keine repräsentativen vergleichenden klinischen Studien, die eine evidenzbasierte vergleichende systematische Bewertung der einzelnen Wirksubstanzen untereinander zulassen. Trotzdem lassen die Ergebnisse aus den klinischen Studien vermuten, dass sich die zur Auswahl stehenden medikamentösen Optionen bezüglich ihrer fraktursenkenden Eigenschaften unterscheiden.

Die DVO-Leitlinie zählt folgende Substanzen als Therapieoptionen und Indikationen der ersten Wahl zur Behandlung der Osteoporose auf: Alendronat, Ibandronat, Risedronat, Zoledronat, Raloxifen, Strontiumranelat, Teriparatid und PTH 1-84 (Östrogene/Tibolon aus anderer Indikation verordnet reduzieren ebenfalls das Frakturrisiko.)

Mit der weltweit am häufigsten verordneten Substanzklasse der **Bisphosphonate** liegen inzwischen > 20 Jahre Therapie-

erfahrung vor. Die Leitlinie führt folgende Substanzen auf: Alendronat, Ibandronat, Risedronat, Zoledronat.

Die Bisphosphonate haben eine unterschiedlich hohe Affinität zum Hydroxylapatit des Knochens und können so über einen sehr langen Zeitraum (Wochen bis Jahre) an der Knochenoberfläche überdauern. Während des Knochenabbaus werden die Moleküle von den Osteoklasten phagozytiert. Die modernen N-haltigen Bisphosphonate induzieren im Osteoklasten eine Enzymblockade im Mevalonat-Stoffwechsel, was eine Minderung der knochenresorbierenden Aktivität bewirkt und letztendlich ein frühzeitiges Absterben der Zelle (Apoptose) auslösen kann.

Alle Bisphosphonate wirken selektiv nur im Knochengewebe und wurden deshalb bisher in keinen anderen Organen nachgewiesen. Trotz vieler Gemeinsamkeiten gibt es biochemische und pharmakologische Unterschiede in der gastrointestinalen Verträglichkeit, Bindungsaffinität zum Hydroxylapatit des Knochens, Verweildauer und Verteilung im Knochen oder antiresorptiven Potenz, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden soll.

Von besonderer Relevanz ist die möglichst rasche Therapieeinleitung, da wie bereits erwähnt das Risiko für Folgefrakturen nach einem Frakturereignis am höchsten ist. Auf der anderen Seite ist erwiesen, dass ein fraktur-reduzierender Effekt sehr früh erreicht werden kann (Tab. 3), was mit bester Evidenz bei Risedronat bereits nach 6 Monaten nachgewiesen wurde und bei anderen Substanzen teilweise ab 12 Monaten belegt ist. Dies hat auch die Leitlinie zur Forderung nach raschem Handeln veranlasst.

Die Studienlage zeigt sogar konsistent, dass – je höher das Risiko für weitere Frakturen ist – auch der Prozentsatz verhinderter Frakturen höher ausfällt, so denn eine wirksame Behandlung begonnen wird. Weiterhin sei darauf verwiesen, dass in einem Kollektiv von Patienten mit hüftnahen Frakturen die Mortalität von medikamentös behandelten Patienten zu unbehandelten Patienten um 28 % reduziert war [17]. Befürchtungen, dass eine zu frühe Gabe eines Bisphosphonats negative Auswirkungen auf die Frakturheilung haben könnte und deswegen zuzuwarten sei, sind bislang nicht bestätigt.

Für **Strontiumranelat** wird derzeit ein dualer Effekt auf den Knochenumbau postuliert, der sowohl Resorption als auch Neubildung des Knochens beeinflusst. Das aufgenommene Strontium wird anstelle von Kalzium in das neu gebildete Knochenmineral eingebaut [18], wodurch eine Beeinflussung der DXA-Messung durch stark angereichertes Strontium möglich ist. In den beiden Phase-III-Studien [19, 20] konnte bereits nach 12 Monaten eine Reduktion neuer Wirbelkörperfrakturen gezeigt werden.

Raloxifen gehört zur Gruppe der SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulator), die auf die Östrogenrezeptoren des Knochens wirken und so vorrangig den Abbau von Knochen vermindern. Die MORE-Studie [21] zeigte nicht nur bei Frauen mit manifester Osteoporose eine signifikante Senkung der klinischen Wirbelkörperfrakturen nach 12 Monaten (Tab. 3).

Tabelle 3: Schnelligkeit der Frakturrisikoreduktion. Daten aus den Phase-III-Studien – keine direkten Vergleichsstudien

	Vertebrale Frakturen	
	Morphometrisch	Klinisch
Alendronat [14]	12 Monate	12 Monate
Ibandronat [15]	24 Monate	36 Monate
Risedronat [11–13]	12 Monate	6 Monate
Zoledronat [16]	12 Monate	36 Monate
Strontium [19–20]	12 Monate	nicht verfügbar
Raloxifen [21–22]	36 Monate	12 Monate
PTH (1–34) [23]	21 Monate	nicht verfügbar
PTH (1–84) [24]	18 Monate	nicht verfügbar
Denosumab [25]	12 Monate	nicht verfügbar

Das intakte humane **Parathormon** und das N-terminale Aminosäurefragment **Teriparatid** stimulieren die Aktivität der Osteoklasten und fördern dadurch den Aufbau neuer Knochensubstanz. Die Ergebnisse aus den Phase-III-Studien [23, 24] zeigen vorwiegend im trabekulären Bereich einen enormen Zugewinn an Knochenmasse. Gleichzeitig reduziert sich das Risiko für vertebrale Frakturen nach 18 bzw. 24 Monaten.

Die Zulassung des **RANK-Ligand-Antikörpers Denosumab** zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose steht unmittelbar bevor. Die antiresorptive Wirkung dieses vollhumanen monoklonalen Antikörpers wird durch die selektive Hemmung von RANKL erreicht, einem der wichtigsten extrazellulären Signalüberträger für die Steuerung des Knochenabbaus. In der Zulassungsstudie [25] zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose reduzierte Denosumab im Vergleich zu Placebo das Auftreten neuer radiologisch nachweisbarer Wirbelkörperfrakturen nach 12 Monaten.

Literatur:

- Dachverband Osteologie (DVO): DVO-Leitlinie Osteoporose 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose im Erwachsenenalter; http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2009 [gesehen 22.06.10].
- Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929–36.
- Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women. *JAMA* 2001; 286: 2815–22.
- Sanders KM, Pasco JA, Ugoni AM, et al. The exclusion of high trauma fractures may underestimate the prevalence of bone fragility fractures in the community: The Geelong Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1337–42.
- Kanis JA, Pitt FA. Epidemiology of osteoporosis. *Bone* 1992; 13: S7–S15.
- Leidig-Bruckner G, Limberg B, Felsenberg D, et al. Sex difference in the validity of vertebral deformities as an index of prevalent vertebral osteoporotic fractures: a population survey of older men and women. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 102–19.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137–48.
- Lunt M, O'Neill TW, Felsenberg D, et al. Characteristics of a prevalent vertebral deformity predict subsequent vertebral fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Bone* 2003; 33: 505–13.
- Johnell O, Oden A, Caulin F, Kanis JA. Acute and long-term increase in fracture risk after hospitalization for vertebral fracture. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 207–14.
- Johnell O, Kanis JA, Odén A, et al. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporosis Int* 2004; 15: 175–9.
- Roux C, Seeman E, Eastell R, et al. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Cur Med Res Op* 2004; 20: 433–9.
- Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandt ML, et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 74: 129–35.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999; 282: 1344–53.
- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118–24.
- Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk

- in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241–9.
16. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–22.
17. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357: 1799–809.
18. Li C, Paris O, Siegel S, et al. Strontium is incorporated into mineral crystals only in newly formed bone during strontium ranelate treatment. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 968–75.
19. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 305: 459–68.
20. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816–22.
21. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999; 282: 637–45.
22. Maricic M, Adachi JD, Sarkar S, et al. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Int Med* 2002; 162: 1140–3.
23. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434–41.
24. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1–84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Int Med* 2007; 146: 326–39.
25. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–65.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)