

# CliniCum

Das Magazin für die Führungskräfte im Krankenhaus

## Osteoporose- Prävention und -Therapie

Konsensus-Statement

Konsensus-Meeting am 20. Februar 2003

Univ.-Doz. Dr. Klaus Abendroth, Prim. Univ.-Prof. Dr. Adolf Beck,  
Prim. Prof. Dr. Franz Böhmer, Prim. Dr. Hans Concini,  
Univ.-Prof. Dr. Maximilian Dambacher, Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig,  
Prim. Univ.-Doz. Dr. Attila Dunky, Prim. Univ.-Doz. Dr. Ludwig Erlacher,  
OA Dr. Astrid Fahrleitner, Prim. Univ.-Prof. Dr. Günther Galvan,  
Univ.-Prof. Dr. Rudolf Gasser, Univ.-Prof. Dr. Gerold Holzer,  
Univ.-Prof. DDr. Johannes Huber, Prim. Univ.-Prof. Dr. Klaus Klaushofer,  
O. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz, Univ.-Doz. Dr. Marius Kraenzlin,  
Univ.-Prof. Dr. Georg Leb, O. Univ.-Prof. Dr. Sepp Leodolter,  
Univ.-Prof. Dr. Helmut W. Minne, OA Dr. Peter Pechl,  
O. Univ.-Prof. DDr. Meinrad Peterlik, Univ.-Prof. Dr. Peter Pietschmann,  
Prim. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Preisinger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch,  
Univ.-Prof. Dr. Michael Sator, O. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schütz,  
OA Dr. Susanne Sieghart, O. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager

Vorsitz: Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll

Unter Patronanz der

Osterreichischen Gesellschaft  
zur Erforschung des Knochens  
und Mineralstoffwechsels



Osterreichischen Gesellschaft  
für Rheumatologie



# Vorwort



Prim. Univ.-Prof.

**Dr. Hans Bröll**

2. Medizinische Abteilung,

Kaiser-Franz-Josef-Spital,

Wien

*Im Rahmen unserer Bemühungen, allgemeingültige Richtlinien für die Osteoporose zu erarbeiten, ist es an der Zeit, das Konsensus-Statement „Osteoporose-Prävention und -Therapie“ aus dem Jahr 1999 zu überarbeiten und zu aktualisieren.*

*In den vergangenen vier Jahren sind auf dem Gebiet der medikamentösen Therapie der Osteoporose zahlreiche neue Substanzen, Darreichungsformen, die zu einer deutlichen Verbesserung der Patientencompliance geführt haben, sowie eine Fülle neuer Daten hinzugekommen.*

*Unter der Patronanz der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung des Knochens und Mineralstoffwechsels (ÖGEKM) und der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie (ÖGR) hat sich ein interdisziplinäres Experten-Komitee zusammengefunden, um auf möglichst breiter Basis neue Therapieempfehlungen zu erarbeiten.*

*Die vorliegenden Ergebnisse dieses Konsensus-Meetings stellen klar, dass die Prävention und Therapie der Osteoporose fallspezifisch gesehen werden müssen. Die Behandlungsmaßnahmen sind in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und zahlreichen anderen Faktoren zu setzen.*

*In diesem Sinne zeichnen*

Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll

Mag. Andrea Budin, Manstein Akademie

Karl E. Buresch, Manstein Akademie

## Impressum:

**Verleger:** Manstein Medizin MediengmbH  
DVR Nr.: 0753211 **Verlags- und Redaktions-**  
**adresse:** Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050  
Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail:  
medizin@manstein-medizin.at **Herausgeber:**  
Hans-Jürgen Manstein **Geschäftsführung:**  
Thomas Zembacher DW 110 **Für den Inhalt**  
**verantwortlich:** Univ.-Doz. Dr. Klaus Abend-  
roth, Prim. Univ.-Prof. Dr. Adolf Beck, Prim.  
Prof. Dr. Franz Böhmer, Prim. Dr. Hans Con-  
cin, Univ.-Prof. Dr. Maximilian Dambacher,  
Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig, Prim. Univ.-  
Doz. Dr. Attila Dunky, Prim. Univ.-Doz. Dr.  
Ludwig Erlacher, OA Dr. Astrid Fahrleitner,  
Prim. Univ.-Prof. Dr. Günther Galvan, Univ.-  
Prof. Dr. Rudolf Gasser, Univ.-Prof. Dr. Ge-  
rold Holzer, Univ.-Prof. DDr. Johannes Hu-  
ber, Prim. Univ.-Prof. Dr. Klaus Klaushofer,  
O. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz, Univ.-Doz. Dr.  
Marius Kraenzlin, Univ.-Prof. Dr. Georg Leb,  
O. Univ.-Prof. Dr. Sepp Leodolter, Univ.-Prof.  
Dr. Helmut W. Minne, OA Dr. Peter Peichl, O.  
Univ.-Prof. DDr. Meinrad Peterlik, Univ.-Prof.  
Dr. Peter Pietschmann, Prim. Univ.-Prof. Dr.  
Elisabeth Preisinger, Prim. Univ.-Prof. Dr.  
Heinrich Resch, Univ.-Prof. Dr. Michael Sator,  
O. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schütz, OA Dr.  
Susanne Sieghart, O. Univ.-Prof. Dr. Rein-  
hard Windhager **Vorsitz:** Prim. Univ.-Prof.  
Dr. Hans Bröll, **Titelbild:** Die Drei Lebensalter,  
Gustav Klimt, Galleria Nazionale d'Arte Mo-  
derna, Roma **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky  
**Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:**  
Judit Mihályi **Litho:** smartart **Druck:** Drucke-  
rei Bauer, 1100 Wien **Auflage:** 30.000 Nach-  
druck, auch auszugsweise, nur mit aus-  
drücklicher, schriftlicher Genehmigung von  
Manstein Medizin MediengmbH.

**Mit freundlicher Unterstützung der**  
**Firmen: Aventis, Eli Lilly, Merck Sharp**  
**& Dohme, Novartis und Viartis.**

# Osteoporose

## I. Einleitung

Unter Osteoporose versteht man eine systemische Knochenkrankheit, die sowohl bei Frauen als auch bei Männern mit fortschreitendem Lebensalter in zunehmender Häufigkeit auftritt: Charakteristisch für die Osteoporose ist eine abnorm niedrige Knochenmasse (aus Praktikabilitätsgründen der „Knochendichte“ oder „Bone Mineral Density“, BMD, gleichgesetzt), die bei zusätzlicher Beeinträchtigung der Knochenqualität („Bone Quality“), wie sie z.B. die Störung der Mikroarchitektur des (trabekulären) Knochens darstellt, zu einer deutlichen Verminderung der Knochenfestigkeit („Bone Strength“) führt. Daraus resultiert eine erhöhte Brüchigkeit des Knochens an Prädispositionsstellen im Bereich des Achsen skeletts (Wirbelkörper) und auch der Extremitätenknochen (Schenkelhals, distaler Radius). Grundsätzlich liegt der Osteoporose ein gestörtes Verhältnis zwischen dem Ausmaß des Knochenabbaus (Osteoklastenaktivität) und der Knochenneubildung (Osteoblastenaktivität) zugrunde.

Bei einer Reihe von chronisch-entzündlichen Erkrankungen und vor allem bei deren Behandlung mit Glukokortikoiden kommt es zu einer Mitbeteiligung des Skelettsystems im Sinne einer „sekundären Osteoporose“. Für die Pathogenese der Osteoporose ist grundsätzlich zu beachten, dass die individuelle Knochendichte durch zwei Faktoren bestimmt wird:

- 1) vom Ausmaß der maximalen, d.h. bis zum frühen Erwachsenenalter aufgebauten, Knochenmasse („Peak Bone Mass“) und
- 2) von der Größe des Knochenmasseverlustes in den darauf folgenden Lebensabschnitten. Beide Parameter werden durch das Zusammenspiel von genetischen, altersabhängigen, endokrinen, Ernährungs- und Lebensstilfaktoren bestimmt.

Aus deren Kenntnis ergeben sich wesentliche Möglichkeiten der Osteoporoseprävention: durch Beeinflussung von Ernährungsgewohnheiten (Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr) und Lebensstilfaktoren (körperliche Bewegung) sowie gegebenenfalls durch Behandlung von hormonellen Störungen (Hypovitaminose D, Hypogonadismus). Die Therapie der Osteoporose muss darauf abzielen, durch positive Beeinflussung des Knochenumbaus die mechanische Stabilität des Skelettsystems zu erhöhen und die Frakturrate zu reduzieren.

Was den Erfolg einer Osteoporosetherapie betrifft, so ist zu bedenken, dass eine Zunahme der Knochendichte nicht notwendigerweise mit einer Reduktion der Frakturrate einhergeht.

### 1.1 Einteilung nach WHO-Richtlinien

Derzeit kann die Knochenfestigkeit in vivo nur in Annäherung, und zwar über die Messung der Knochenmineraldichte (BMD), bestimmt werden. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO-Guidelines, Geneva 1998) hat für die mit der DEXA-Methode gewonnenen Messergebnisse eine Klassifikation eingeführt.

Bei älteren Menschen kann durch degenerative Veränderungen der Wirbelkörper eine herkömmliche DEXA-Messung verfälscht werden, so dass zu hohe Messwerte resultieren. Aus diesem Grund ist eine Messung an einem zweiten Messort (z.B. Schenkelhals) durchzuführen. Eine weitere Methode der Quantifizierung der Knochenmasse die in der Routinediagnostik jedoch nur bei speziellen Fragestellungen zur Anwendung kommen soll, stellt die quantitative Computertomographie am Achsenorgan dar, mit der sich Compacta und Spongiosa getrennt erfassen lassen (Kontrollbereich 120 bis 80mg Hydroxylapatit-Äquivalent/ml; unter 80mg/ml beginnt der therapeutische Bereich).

Die therapeutische Entscheidung sollte sich nicht allein am T-Score orientieren, sondern zusätzliche Risikofaktoren (u.a. Alter) und klinische Parameter berücksichtigen.

## 2. Prävention der Osteoporose

Unter Prävention sind alle Maßnahmen zu verstehen, die geeignet sind, bei Personen mit erkennbarem Risiko die Entwicklung einer Osteoporose – infolge eines zu raschen Abbaus der Peak Bone Mass – zu vermeiden.

### Klassifikation der Messergebnisse

Präventionsbereich	T-Wert $\geq -1$ T-Wert von $-1$ bis $-2,5$	= Normalbefund = Osteopenie
Therapeutischer Bereich	T-Wert $\leq -2,5$ T-Wert $\leq -2,5$ und vertebrale oder extravertebrale Frakturen	= präklinische Osteoporose = manifeste Osteoporose

Der T- Wert beschreibt die Differenz des Patientenwertes vom Mittelwert gesunder junger Erwachsener in Standardabweichungen.

## 2.1 Faktoren, welche die Peak Bone Mass beeinflussen

Die wichtigsten Faktoren, welche die Peak Bone Mass beeinflussen, sind Ernährung und Körpergewicht, körperliche Aktivität und das Geschlecht. Im Rahmen der körperlichen Aktivitäten kommt in der Jugend den so genannten „High-Impact-Sportarten“ (z.B. Judo, Bodenturnen, Tennis, Squash oder Step-Aerobic) eine entscheidende Rolle zu. Bei Mädchen im Alter von sechs bis zwölf Jahren führen diese Sportarten zu überdurchschnittlichen Knochendichtezuwachsraten.

## 2.2 Risikofaktoren für Osteoporose

### Genetische Ursachen:

- Graziiler Körperbau
- Niedriges Körpergewicht
- Osteoporose der Eltern

### Lebensstil:

- Rauchen
- Übermäßiger Alkoholkonsum
- Längere Immobilisationsphasen
- Ernährung (kalziumarm, Phosphatbelastung, phytinreich)
- Vitamin-D-Mangel
- Mangelnde Sonnenlichtexposition

### Hormonelle Veränderungen:

- Frühzeitige Menopause
- Oligo-Amenorrhoe
- Hypogonadismus
- Medikamentöse Unterdrückung der Ovarialtätigkeit

### Einnahme von Medikamenten, welche den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen:

- z.B. Glukokortikoide, LH-RH-Agonisten/Antagonisten, Antiandrogene, Antiepileptika, Heparin, Coumarine

## 3. Therapierichtlinien

Die Osteoporose und ihre Therapie stellen ein besonders eindrucksvolles Beispiel dafür dar, dass die eigenverantwortliche Mitarbeit des Patienten zur Unterstützung einer eventuellen medikamentösen Therapie eine sehr hohe Wertigkeit besitzt. Voraussetzung für jede spezifische therapeutische Maßnahme ist der Ausschluss einer Osteoporose mit erkennbarer Ursache (sekundäre Osteoporose) und gegebenenfalls



Univ.-Doz. Dr.  
Klaus Abendroth  
Jena



Prim. Univ.-Prof.  
Dr. Adolf Beck  
Gynäkolog. u. Geburtshilfliche Abt.,  
Hanusch-Krankenhaus, Wien



Prim. Prof. Dr.  
Franz Böhmer  
Sozialmedizinisches Zentrum  
Sophien-Spital,  
Wien



Prim. Dr. Hans  
Concini  
Abteilung für Frauenheilkunde,  
Landeskrankenhaus Bregenz



Univ.-Prof. Dr.  
Maximilian  
Dambacher  
Universitätsklinik  
Balgrist, Zürich



Univ.-Prof. Dr.  
Harald Döbner  
Medizinische  
Universitätsklinik,  
Graz

die Therapie der Grundkrankheit. Das Therapieziel besteht zum einen in der Verbesserung der Knochenstabilität und der Frakturprophylaxe und zum anderen in der Rehabilitation und Schmerzbehandlung, die eine altersgemäße soziale Reintegration erlauben soll.

## 3.1 Rehabilitative Maßnahmen

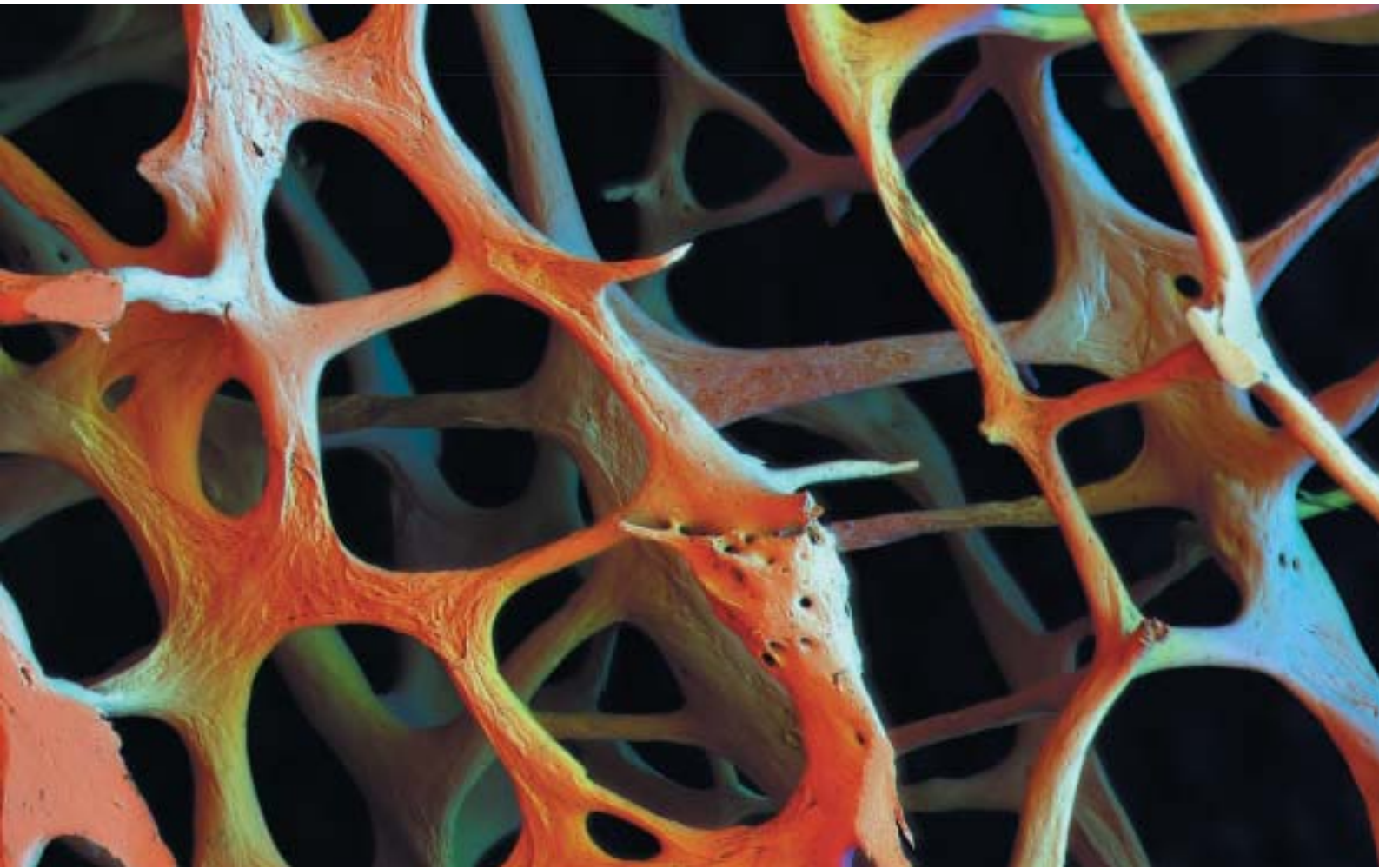
Individuell und in Abhängigkeit zum Alter sowie des körperlichen Zustandes sollten Bewegungsübungen oder Trainingsprogramme zur Steigerung der Knochenstabilität und Reduktion des Sturzrisikos durchgeführt werden. Die physiologische Gewichtsbelastung durch Gehen, Gymnastik (exklusive Unterwassergymnastik und Schwimmen) und Kraft- oder Widerstandstraining hat auch bei postmenopausalen Frauen einen positiven Einfluss auf die Knochendichte. Eine Reduktion des Sturzrisikos kann durch ein individuell verordnetes Übungsprogramm, das Balancetraining, Krafttraining und Gehen beinhaltet sowie durch Tai-Chi (mit einem progressiven Aufbau) erreicht werden. Weitere Maßnahmen zur Senkung des Sturzrisikos sind Umfeldsanierung bzw. Adaptierungen (Haltegriffe im Badezimmer, rutschfeste Matten, Beleuchtung, Entfernung von Stolperfallen, Brillen, Gehhilfen), graduierte Eliminierung von psychotropen Medikamenten bzw.

ein multidisziplinäres, multifaktorielles Sturzrisiko-Interventionsprogramm.

## 3.2 Schmerztherapie

Die Schmerztherapie bedarf der klinisch-diagnostischen Differenzierung. Eine adäquate Schmerztherapie ermöglicht eine frühere Rehabilitation der Patienten. Medikamentöse, physiotherapeutische und balneologische Maßnahmen sowie spezifische Krankengymnastik stehen zur Verfügung.

Akuter Schmerz muss mit sofort wirksamen Medikamenten optimal therapiert werden. Eine Kombinationsbehandlung aus nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Opioiden ist die Therapie der Wahl. NSAR werden meist in der empfohlenen Standarddosis verabreicht, die Opiatdosis wird in Abhängigkeit von der Schmerzintensität variiert.



In Abhängigkeit von der erzielbaren Schmerzbefreiung soll die Dosis nach variabler Behandlungszeit (in der Regel >1 Woche) zurückgenommen werden (Decrescendo). Beim chronischen Schmerz ist ein anderes Vorgehen sinnvoll. Hierbei werden Medikamente mit Retardgalenik in zunächst niedriger Dosis eingesetzt, um im Laufe von wenigen Tagen durch empfohlene Dosissteigerungen die optimale Dosis zu finden (Crescendo). Auch hier stellen NSAR und Opiode die Grundlage dar. Die richtige Arzneiform und Dosierung von Opioiden schließt das Risiko auftretender Atemdepression sowie Störungen kognitiver Fähigkeiten weitgehend aus.

### 3.3 Orthopädische Maßnahmen

Akute Wirbelkörperfrakturen (schmerzhafte Wirbelkörperfrakturen) können durch die Kyphoplastik wieder aufgebaut und durch die Vertebroplastik stabilisiert werden. Durch beide Techniken kann eine Schmerzreduktion und Mobilitätsverbesserung erreicht werden. Die Kyphoplastik ist bezüglich morphologischer Wiederherstellung des Wirbelkörpers der Vertebroplastik überlegen. Schmerzreduktion und Mobilitätsverbesserung wurde bisher in Kurzzeitstudien nachgewiesen, die Evidenz dieser Ergebnisse muss in laufenden prospektiven, randomisierten Studien überprüft werden, da zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch kei-

ne Aussage über mittel- oder langfristige Ergebnisse gemacht werden kann.

Hüftprotektoren können beim Sturz die Aufprallenergie im proximalen Femurbereich reduzieren. Es konnte gezeigt werden, dass das Tragen von Hüftprotektoren, wenn diese von den Betroffenen akzeptiert werden, die kumulative Inzidenz für hüftgelenksnahe Frakturen um 60% senkt.

Stützmieder sind zur Mobilisierung nach frischer Fraktur nach wie vor indiziert, die Anwendungsdauer ist weitgehend durch die Compliance der Patienten limitiert. Die Indikation für den Einsatz eines Mieders ist der Schmerz, daher sollte es als Hilfe der Wirbelsäule und nur für eine beschränkte Zeit eingesetzt werden. Eine Ausnahme stellt die sekundäre Osteoporose bei neoplastischen Knochenmarkserkrankungen (z.B. Plasmozytom) zur Verhinderung von Schäden an Rückenmark und Nerven dar.

Für die erste Mobilisierungsphase reicht anstelle eines Mieders eine externe Unterstützung, z.B. durch Stützkrücken, oft aus. Die nach dem Rucksackprinzip entwickelten Orthesen bewirken zudem propriozeptiv eine Haltungsverbesserung und keine Muskelatrophie. Die Anwendung von Orthesen sollte ausschließlich nach Verordnung durch einen Arzt durchgeführt werden.

### 3.4 Traumatologische Maßnahmen

Eine Frakturversorgung sollte wie bei einem Nicht-Osteoporose-Patienten durchgeführt werden, eine möglichst kurze Immobilisation ist von Vorteil. Bei akuten Wirbelkörperfrakturen kann an die Option der Kyphoplastik und Vertebroplastik gedacht werden.



Prim. Univ.-Doz.  
Dr. Attila Dunky  
5. Medizinische  
Abteilung, Wilhelms-  
spital, Wien



Prim. Univ.-Doz.  
Dr. Ludwig  
Erlacher  
Interne Abt., KH  
der Elisabethinen,  
Klagenfurt



OA Dr. Astrid  
Fahrleitner  
Medizinische  
Universitätsklinik,  
Graz



Prim. Univ.-Prof.  
Dr. Günther Galvan  
Inst. f. Nuklearmed.  
und Endokrinol.,  
St. Johanns Spital,  
LKH Salzburg



Univ.-Prof. Dr.  
Rudolf Gasser  
Universitätsklinik  
für Innere Medi-  
zin, Innsbruck



Univ.-Prof. Dr.  
Gerold Holzer  
Universitätsklinik  
für Orthopädie,  
Wien

### 3.5 Medikamentöse Behandlung der Osteoporose

#### 3.5.1 Therapieziel

Das Therapieziel bei der manifesten Osteoporose besteht zum einen in der Verbesserung der Knochenstabilität und der Verhinderung neuer Frakturen und zum anderen in der Rehabilitation und Schmerzbehandlung, die eine altersgemäße soziale Reintegration erlauben soll.

Eine ausreichende Versorgung mit Kalzium oral (additiv 500 bis 1.000mg Ca<sup>++</sup>/Tag je nach alimentärer Situation) und Vitamin D<sub>3</sub> (400 bis 1.000 IE/Tag) ist die Voraussetzung für eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie. Sie genügt alleine nicht, um eine manifeste Osteoporose zu behandeln.

#### 3.5.2 Knochenabbauhemmende Substanzen (Antiresorptiva)

##### 3.5.2.1 Weibliche Sexualhormone (Östrogene/Gestagene)

Normalerweise erfolgt die HRT (Hormonersatztherapie), für die umfangreiche Langzeiterfahrungswerte vorliegen, mit kontinuierlicher Östrogen- und zyklischer oder kontinuierlicher Gestagengabe. Bei hysterektomierten Frauen ist der Gestagenzusatz nicht erforderlich.

In den klinischen Studien hat sich einheitlich gezeigt, dass eine HRT zu einem Anstieg der Knochenmasse führt. Prospektive Daten der WHI-Studie (Women's Health Initiative) an einem nicht spezifischen Osteoporose-Risikokollektiv zeigen eine Reduktion der Inzidenz vertebraler und nicht vertebraler Frakturen.

Vorteile einer Hormonersatztherapie sind weiters eine Verbesserung der Lebensqualität (bei klimakteri-

schen Beschwerden) und eine Abnahme der Inzidenz kolorektaler Karzinome. Dem steht eine Zunahme kardiovaskulärer, cerebrovaskulärer und venöser thromboembolischer Ereignisse sowie eine erhöhte Anzahl von Mammakarzinomen gegenüber. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung einer HRT in der osteologischen Indikation ist im Hinblick auf die anderen gesicherten Therapieoptionen unbedingt erforderlich.

Die HRT stellt aus osteologischer Sicht keine Primärprävention oder First-line-Therapie der Osteoporose dar, sie ist nach aktueller Datenlage vor allem bei gynäkologischer Indikation (klimakterische Beschwerden) indiziert (in der Regel im Alter von 50 bis 55 Jahren). Die HRT sollte überdies nur bei fehlenden kardiovaskulären Risikofaktoren zeitlich auf einige Jahre begrenzt verwendet werden. Vor Beginn einer HRT wird ein Mammakarzinom-Screening gefordert (Mammographie obligat, eventuell in Kombination mit Brust-Ultraschall) und soll unter der Therapie jährlich wiederholt werden.

##### 3.5.2.2 Männliche Sexualsteroid beim hypogonaden Mann

Beim Hypogonadismus, einer möglichen Ursache für eine Osteoporose beim Mann, ist aus dieser Indikation eine Testosteronsubstitution unter Beachtung der Kontraindikationen möglich, allerdings liegen für diese

Therapieform keine Frakturdaten vor. Alternativ kann eine Osteoporose bei einem Mann mit Hypogonadismus auch mit Alendronat behandelt werden. In Hinblick auf die Prostatakarzinom-Problematik sind bei Testosterongabe regelmäßige urologische Kontrollen erforderlich.

##### 3.5.2.3 Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs)

Die Aktivierung der Östrogenrezeptoren im Bereich des Knochens begründet den Einsatz von Raloxifen zur Therapie der Osteoporose. Histomorphometrisch ist der Knochen nach Raloxifen-Behandlung normal. Eine Raloxifen-Behandlung führt zu einer Erhöhung der Knochenmasse und zu einer signifikanten Verminderung der Anzahl neuer Wirbelkörperfrakturen, und zwar unabhängig davon, ob bereits Wirbelkörperfrakturen vorliegen oder nicht. Bei densitometrisch verifizierter Osteoporose kommt es, ähnlich zu den Bisphosphonaten, ungefähr zu einer Halbierung der Wirbelkörperfrakturrate, wobei dieser Effekt über einen Zeitraum

von zumindest vier Jahren studienmäßig abgesichert ist. Die Zahl der nicht vertebraalen (insbesondere der Hüftnahen) Frakturen ist im Vergleich zur Placebogruppe nicht signifikant reduziert. Das Risiko von thromboembolischen Ereignissen im venösen Bereich scheint dem der HRT theoretisch vergleichbar zu sein, obwohl neuere Auswertungen der Raloxifen-Studien vermuten lassen, dass bezüglich der Entwicklung von Myokardinfarkten oder zerebralen Insulten östrogenantagonistische Effekte vorliegen. Das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, ist hingegen nachweislich deutlich reduziert. Raloxifen hat in der Stufentherapie der Osteoporose den Platz für die jüngere, postmenopausale, keine vegetativen Symptome aufweisende Patientin inne. Der Vorteil liegt vor allem in der vertebral betonten Osteoporose.

Eine Raloxifen-Behandlung ist stets mit einer Basistherapie mit Kalzium (500 bis 1.000mg/Tag) und Vitamin D<sub>3</sub> (400 bis 1.000 IE/Tag) zu kombinieren.

#### 3.5.2.4 Tissue Specific Steroids

Zu den Tissue Specific Steroids zählt Tibolon, ein synthetisches Steroid, das in Österreich zur Behandlung klimakterischer Beschwerden und zur Prävention der postmenopausalen Osteoporose zugelassen ist. Für die Therapie der postmenopausalen Osteoporose ist Tibolon noch nicht zugelassen. Gerade im Lichte der WHI-Studie erscheinen Analysen zur kardiovaskulären Langzeitsicherheit von Tibolon neben Daten zur Beeinflussung der Frakturraten für eine sinnvolle Nutzen-Risiko-Analyse erforderlich.

#### 3.5.2.5 Calcitonin

Seit vielen Jahren ist die hemmende Wirkung von Calcitonin – einem körpereigenen, in den C-Zellen der Schilddrüse gebildeten Peptids – auf die Osteoklasten bekannt.

Nach den Kriterien der so genannten „Evidence Based Medicine“ hat jedoch die subkutan verabreichte Form von Calcitonin weder den Nachweis einer präventiven noch einer therapeutischen Wirkung bei Osteoporose erbracht. Auch der häufig postulierte analgetische Effekt ist umstritten. Die europäische Zulassungsbehörde EMEA gibt als einheitliche Indikationsregelung für Calcitonin die Prävention des akuten Knochenmasseverlustes bei immobilisierten Patienten mit frischen Frakturen, Morbus Paget und



Univ.-Prof. Dr. Johannes Huber  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Klaus Klaushofer  
4. Med. Abt., Hanusch-Krankenhaus, Wien



O. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz  
Universitätsklinik für Orthopädie, Wien



Univ.-Doz. Dr. Marius E. Kraenzlin  
Endokrinologie FMH, Basel



Univ.-Prof. Dr. Georg Leb  
Medizinische Universitätsklinik, Graz



O. Univ.-Prof. Dr. Sepp Leodolter  
Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, Wien

tumorinduzierter Hyperkalzämie an. In der „PROOF Study“ wurde die intranasale Form von Calcitonin mit täglich 200 IE in einer Anwendung über fünf Jahre geprüft und eine Senkung des vertebralen Frakturrisikos beschrieben. Der hohe Ausfall von Studienteilnehmern und die inkonsistenten Daten bezüglich Knochendichte und Abbaumarker waren Kritikpunkte dieser Studie. Somit gehört intranasal eingesetztes Calcitonin nicht zu den so genannten „First-line“-Therapeutika bei Osteoporose. Der Calcitonin-Nasalspray ist EU-weit zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zur Verhinderung des Risikos vertebraler Frakturen zugelassen.

#### 3.5.2.6 Bisphosphonate

Gegenwärtig stehen in Österreich drei peroral verabreichbare Bisphosphonate (Alendronat, Etidronat und Risedronat) zur Therapie der Osteoporose zur Verfügung. Für Alendronat und Risedronat sind die einmal tägliche Dosierung und darüber hinaus auch die einmal wöchentliche Dosierung zugelassen.

Etidronat ist das älteste in Österreich zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose zugelassene Bisphosphonat. Die antiresorptive Potenz dieses Bisphosphonats ist vergleichsweise gering, was an der relativ hohen Tagesdosis von 400mg p.o. erkennbar wird. Zur Verhinderung des Auftretens von Mineralisationsstörungen ist in der

Langzeittherapie nur die zyklische intermittierende Gabe alternierend mit einem Kalziumsupplement (alle drei Monate über jeweils zwei Wochen) möglich. Die Weiterentwicklung der Bisphosphonatbehandlung hat den Einsatz von Etidronat in den Hintergrund gerückt.

Alendronat und Risedronat senken den Knochenumbau, erhöhen die Knochendichte in allen Skelettregionen und reduzieren bei kontinuierlicher Therapie die Häufigkeit vertebraler und auch nicht vertebraler Frakturen. Für diese beiden Substanzen ist die Senkung der Hüftfrakturinzidenz nachgewiesen. Effekte auf vertebrale Frakturen konnten z.B. unter Risedronat bereits nach einem halben Jahr demonstriert werden. Die Langzeitergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit beziehen sich für Risedronat auf sieben bzw. Alendronat auf zehn Jahre.



Die Einnahmевorschriften (mindestens 30 Minuten vor der ersten Tagesmahlzeit in aufrechter Körperhaltung mit einem Glas Leitungswasser unzerkaut einzunehmen) sind zu beachten, um die Resorption wirksamer Mengen sicherzustellen und das Auftreten unerwünschter ösophagogastraler Reizzustände (bis zur Ulkusbildung) zu verhindern. Die gleichzeitige Einnahme mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln ist unbedingt zu vermeiden. Zur zeitgleichen Einnahme von Schilddrüsenhormonen gibt es keine expliziten Daten.

Für Alendronat und Risedronat sind auch orale Darreichungsformen (Alendronat 70mg, Risedronat 35mg) verfügbar, die eine Einmal-wöchentlich-Dosierung erlauben, was gegebenenfalls zu einer Besserung der Patientencompliance führen kann.

Die Datenlage betreffend die Knochendichtezuwächse und biochemischen Knochenumbau-Marker unter der wöchentlichen Gabe von Alendronat 70mg oder Risedronat 35mg ist derjenigen der täglichen Dosierungen von 10mg bzw. 5mg einmal täglich äquivalent. Für Risedronat liegen Frakturdaten zur Senkung des Risikos vertebraler Frakturen vor, jedoch unter Verwendung historischer Kontrollen.

Bei unerwünschten gastrointestinalen Nebenwirkungen der oralen Therapeutika, Patienten mit eingeschränkter Compliancefähigkeit und/oder gastrointestinalen Resorptionsstörungen gewinnen parenteral applizierbare Bisphosphonate an Bedeutung, obwohl sie für die Therapie der Osteoporose bisher nicht zugelassen sind (Ibandronat, Pamidronat, Zoledronat). Für Zoledronat liegen Daten vor, dass die Substanz in der Lage ist, bis zu einem Zeitraum von einem Jahr die Osteoklastenaktivität zu reduzieren, verbunden mit einem nachweisbaren positiven Effekt auf die Knochendichte. Für parenteral verabreichbare Bisphosphonate liegen derzeit noch keine Frakturdaten vor.

Eine Bisphosphonatbehandlung ist stets mit einer Basistherapie mit Kalzium (500–1.000mg/Tag) und Vitamin D<sub>3</sub> (400–1.000 IE/Tag) zu kombinieren.

### 3.5.3 Wiederherstellende Therapie (Osteoblastenstimulation)

#### 3.5.3.1 Fluorid

Fluorid stimuliert die Osteoblastenproliferation und fördert dadurch die Knochenneubildung – ein Effekt, der sich nahezu ausschließlich am trabekulären Knochen bemerkbar macht. Allerdings entspricht die Qualität des unter hoher Dosierung neu gebildeten Knochens nicht der des normalen Knochens. Das könnte die Erklärung dafür sein, dass trotz dieser Wirkung eine signifikante Risikoreduktion für vertebrale Frakturen bisher nur in wenigen Studien nachgewiesen werden konnte. Auf Grund der Tatsache, dass die Senkung der Frakturrate unter der Fluorbehandlung kontrovers berichtet wurde, sollte diese Therapieoption lediglich in speziellen Fällen eingesetzt werden.

#### 3.5.3.2 PTH

Voraussichtlich noch im Jahr 2003 wird Parathormon (PTH) als neues, anaboles Osteoporosetherapeutikum EU-weit zugelassen und auf den österreichischen Markt kommen. Die Substanz selbst wird mittels Pen subkutan in fixer Dosierung (20µg/Tag) verabreicht. Die Therapiedauer wird auf 18 Monate beschränkt sein und von einer antiresorptiven Therapie gefolgt werden müssen, will man den neu gebildeten Knochen erhalten.

Das Besondere an dieser Substanz ist der Wirkungsmechanismus, der sich über eine Aktivierung zuvor ruhender Knochenbelegzellen entfaltet. PTH führt zu einem Knochenmassenanstieg im Bereich der Lendenwirbelsäule im Ausmaß einer Standardabweichung (=10%). Eine große, doppelblinde Multicenterstudie ergab eine Absenkung neu aufgetretener Wirbelkörperfrakturen um 65% und eine Reduktion multipler Wirbelkörperfrakturen um 77% über den Beobachtungszeitraum von 21 Monaten. Nicht vertebrale Frakturen konnten um 35 bis 40%, Frakturen mit Bagatelltrauma um etwa 53% signifikant reduziert werden.

In einer zweiten PTH-Studie konnte bei Männern ein



praktisch identer Knochenmasseanstieg festgestellt werden.

Parathormon: in naher Zukunft eine Therapieoption für die schwere Osteoporose.

Auch wenn der ideale Indikationsbereich für PTH zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht klar abgesteckt ist, wird die Substanz Patienten mit schwerer Osteoporose vorbehalten bleiben. Dies schließt neben einem fortgeschrittenen Krankheitsbild Fälle ein, die eine Progression der Erkrankung unter einer gängigen antiresorptiven Therapie zeigen, d.h. unter nachweislich durchgeführter Therapie weitere Frakturen erleiden.

### 3.5.4 Sonstige Präparate

#### 3.5.4.1 Vitamin-D-Metabolite

Gesicherte Indikationen:

- Renale Osteopathie
- Phosphatdiabetes
- Hypoparathyreoidismus
- Pseudohypoparathyreoidismus
- $1\alpha$ -Hydroxylasemangel
- Endorganresistenz
- Intestinale Osteopathie
- Primär biliäre Leberzirrhose

Relative Indikationen:

Behandlung der manifesten idiopathischen und senilen Osteoporose besonders bei:

- Störung der Aufnahme, Synthese und Metabolismus von Vitamin  $D_3$
- Versagen bzw. Kontraindikation anderer Therapien
- leicht eingeschränkter Nierenfunktion
- Cortison-assoziiertes Osteoporose

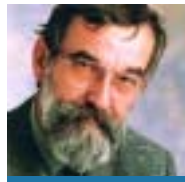
Die optimale tägliche Dosis muss für jeden Patienten in Abhängigkeit von Serum- und Harn-Kalzium und Phosphat sorgfältig ermittelt werden.

Die Therapie mit  $1,25$ -Dihydroxy-Vitamin- $D_3$  (Calcitriol) sollte mit  $0,25\mu\text{g}$  pro Tag beginnen. Für die Mehrzahl der Patienten ist eine Dosierung von  $2 \times 0,25\mu\text{g}$  pro Tag ausreichend. Im Serum müssen Kalzium, Phosphor und Kreatinin, im Harn Kalzium (wenn möglich im 24-Stunden-Harn) kontrolliert werden.

In Österreich steht weiters das  $1\alpha$ -Hydroxy-Vitamin- $D_3$  (Alfacalcidol) zur Verfügung (Dosierung:  $0,5$  bis  $1,0\mu\text{g}/\text{Tag}$ ).

#### 3.5.4.2 Anabolika

Es gibt Hinweise für die direkte Wirkung der Anabolika (Nandrolondecanoat) auf die Knochenzellen, es fehlen jedoch Frakturdaten. Die muskelaufbauende und kraftför-



Univ.-Prof. Dr.  
Helmut W. Minne  
Klinik der  
Fürstenhof,  
Bad Pyrmont



OA Dr. Peter Peichl  
2. Med. Abt., Kaiser-Franz-Josef-Spital, Rheumatologie/Osteologie, Wien



O. Univ.-Prof. DDr.  
Meinrad Peterlik  
Institut für Pathophysiologie,  
Wien



Univ.-Prof. Dr.  
Peter Pietschmann  
Institut für Pathophysiologie,  
Wien



Prim. Univ.-Prof.  
Dr. Elisabeth  
Preisinger  
Institut für physikalische Medizin,  
KH Lainz, Wien

dernde Wirkung der Anabolika bedingt über eine biomechanische Rückkoppelung eine Knochenstabilisierung.

### 3.6 Glukokortikoidinduzierte Osteoporose

Eine Glukokortikoid-Langzeittherapie kann zu einer schweren Osteoporose mit Frakturen führen; bei einer Gabe von  $\geq 5\text{mg}$  Prednison-Äquivalent/Tag über  $\geq 3$  Monate werden präventive bzw. therapeutische Maßnahmen empfohlen. Vor allem in den ersten sechs Monaten nach Therapiebeginn, bei erheblichen Dosissteigerungen im Verlauf und bei hochdosierter Langzeittherapie ist mit einer signifikanten Knochendichteabnahme zu rechnen, was in der Behandlung zu berücksichtigen ist.

Der glukokortikoidinduzierte Knochenmasseverlust hat mehrere Ursachen. Glukokortikoide führen am Beginn einer Therapie zu einer Steigerung der Knochenresorption. Steroide hemmen weiters die Proliferation und Funktion von Osteoblasten und steigern deren Apoptose, sie bewirken dadurch eine verminderte Knochenneubildung. Sie führen gleichzeitig zu einer negativen Kalziumbilanz durch Hemmung der intestinalen Kalziumabsorption und Steigerung der Harn-Kalzium-Ausscheidung. Der steroidinduzierte Hypogonadismus wirkt sich zusätzlich negativ auf den Knochenstoffwechsel aus.

Zu den Präventivmaßnahmen bei Therapiebeginn bzw. Wiederbeginn (Prednison-Äquivalent von  $\geq 5\text{mg}/\text{Tag}$  über drei Monate oder länger) gehören kalziumreiche Ernährung, Mobilisierung, Nikotinkarenz sowie Fraktur- und Sturzprophylaxe.

Bei Vorliegen einer densitometrisch nachgewiesenen Verminderung der Knochendichte im Sinne einer Osteoporose ist eine Basistherapie mit Kalzium und Vitamin D ( $500$  bis  $1000\text{mg Ca}^{++}$ ,  $400$  bis  $1.000\text{ IE Vitamin } D_3/\text{Tag}$ ) oder mit Vitamin-D-Metaboliten in Kombination mit einer Bisphosphonattherapie (Alendronat oder Risedronat) induziert.

Bei Glukokortikoid-Dauertherapie und verminderter Knochendichte (Osteopenie, Osteoporose), präexistente Frakturen oder hoher Steroiddosis ( $\geq 15\text{mg}/\text{Tag}$  Prednison-Äquivalent) sind Bisphosphonate Mittel erster Wahl. Eine Glukokortikoid-

Dauertherapie bei normaler Knochendichte und Fehlen von Frakturen verlangt eine Basistherapie mit Kalzium und Vitamin D und kurzfristige (Abstände von sechs bis zwölf Monaten) densitometrische Kontrollen.

Präventive bzw. therapeutische Maßnahmen sind für die gesamte Dauer der Steroidtherapie durchzuführen und auf die individuelle Situation des Patienten abzustimmen. Die Steroiddosis ist so niedrig wie möglich zu halten, lokal angewandte Glukokortikoide (topisch, inhalativ) sollen bevorzugt werden. Die Langzeitgabe von Bisphosphonaten ist – wie bei anderen Indikationen – nach mehreren Jahren im Hinblick auf eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Behandlung zu überprüfen. Nach Beendigung der Steroidtherapie sollte die Weiterbehandlung einer Osteoporose nach den allgemeinen Osteoporosetherapie Richtlinien erfolgen. Das American College of Rheumatology empfiehlt die prophylaktische Bisphosphonatgabe unabhängig von der Knochendichte, während der Deutsche Dachverband für Osteologie Bisphosphonate ab einer Knochendichte von  $T \leq -1,5$  oder bei einer präexistenten Fraktur empfiehlt.

Auf Grund der schwer wiegenden Folgen einer glukokortikoidinduzierten Osteoporose für die betroffene Patientengruppe und des eindeutigen Wirkungsmechanismus für die Alendronat- und Risedronat-Therapie in dieser Indikation sollte die Therapieentscheidung zwar nach individuellen Kriterien, aber auf keinen Fall restriktiv getroffen werden.



**Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch**  
2. Med. Abt., KH d. Barmherzigen Schwestern, Wien



**Univ.-Prof. Dr. Michael Sator**  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Wien



**O. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schütz**  
Pharmakologisches Institut der Universität Wien



**OA Dr. Susanne Sieghart**  
2. Med. Abt., Kaiserin-Elisabeth-Spital, Wien



**O. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager**  
Universitätsklinik für Orthopädie, Graz

### 3.7 Chemotherapieinduzierte Osteoporose

Eine neue, erst in letzter Zeit bekannt gewordene Form der sekundären Osteoporose ist die chemotherapieinduzierte Osteoporose. Durch verfeinerte Chemotherapie-schemata gelingt es immer häufiger, maligne Erkrankungen zu heilen. Mit zunehmenden Überlebensraten werden die Nebenwirkungen bzw. Langzeiteffekte der Chemotherapie folglich immer wichtiger. So wurde kürzlich in verschiedenen Arbeiten bei verschiedenen Tumoren gezeigt, dass die Chemotherapie zu Osteopenie bzw. Osteoporose führen kann. Für den Patienten, der die maligne Erkrankung überlebt hat, sind die Auswirkungen der Chemotherapie von enormer Bedeutung. Deshalb sollte bei diesen Risikopatienten eine Abklärung und gegebenenfalls eine Osteoporosetherapie erfolgen.

### 4. Therapiekontrollen

Als Maßnahmen zur Therapiekontrolle stehen die klinische Kontrolle, die Densitometrie, das Röntgen sowie die Messung von Anbau- bzw. Abbaumarkern des Knochenstoffwechsels zur Verfügung.

Knochendichtemessungen sollten am selben Gerät und nur bei Vorliegen einer Indikation im Hinblick auf therapeutische Konsequenzen in Abständen von drei bis fünf Jahren, bei bestimmten Risikogruppen, zum Beispiel nach Organtransplantationen und unter hochdosierter Glukokortikoidtherapie, bereits nach sechs Monaten oder einem Jahr durchgeführt werden. Röntgenuntersuchungen der Wirbelsäule sollten in Abhängigkeit von Alter, Beschwerden und Ausgangsbefund (z.B. bei Verdacht auf neue Fraktur) durchgeführt werden.

Der individuelle Benefit der Bestimmung von Knochenumbauparametern für die Praxis wird kontroversiell diskutiert. Als Anbaumarker stehen die gesamtalkalische Phosphatase, die knochenspezifische alkalische Phosphatase und das Osteokalzin zur Verfügung. Abbaumarker sind die Pyridinoline im Harn und die Fragmente von Kollagen Typ I (NTX im Harn und CTX im Serum).

#### Therapieoptionen (derzeit verfügbar)

Osteopenie T-Score -1 bis -2,5	Lebensstilmodifikation Risikofaktorbekämpfung Kalzium/Vitamin D <sub>3</sub>	HRT (bei gyn. Indikation)* SERMs* Bisphosphonate*
Osteoporose T-Score ≤ -2,5	Lebensstilmodifikation Risikofaktorbekämpfung Kalzium/Vitamin D <sub>3</sub>	<b>Spezifische Therapie:</b> Bisphosphonate SERMs (Frau)
		<b>Alternativen ohne ausreichenden Wirkungsnachweis:</b> Calcitonin Vitamin-D-Metabolite Fluorid Anabolika (Senium)

\* Als präventive Therapie bei akzeleriertem Knochenabbau (>3% pro Jahr)

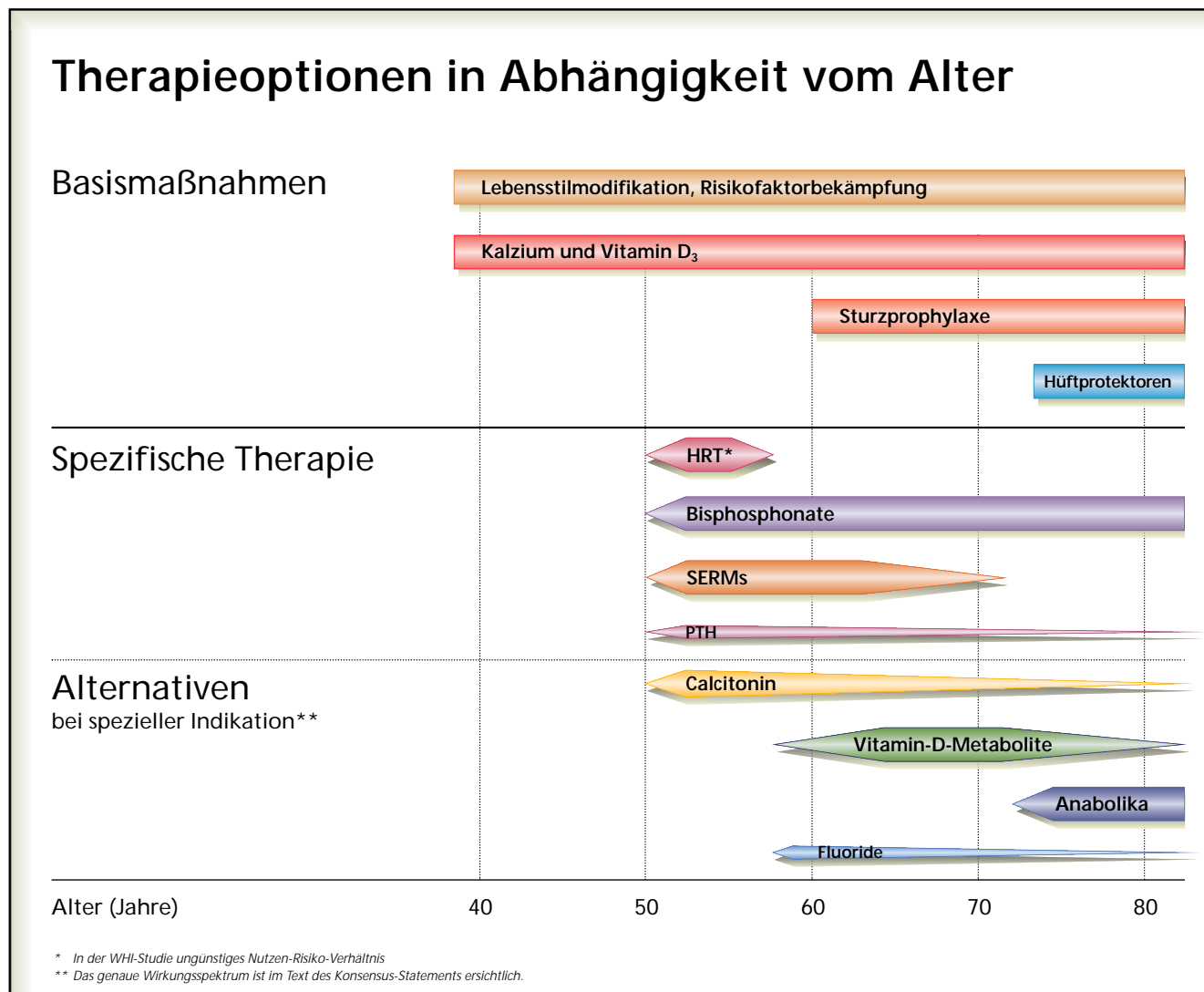
Es besteht eine große inter- und intraindividuelle Variabilität der Resultate. Ihre Wertigkeit ist in der Gesamtschau der Befundsituation und zur Risikoabschätzung gegeben.

Einen gewissen Stellenwert haben Knochenabbauparameter in der Therapiekontrolle und zur Überprüfung und Verbesserung der Patientencompliance sowie zur Erfassung von Respondern und Non-Respondern.

## 5. Allgemeine Überlegungen zur Differenzialtherapie

Kombinationen einzelner antiresorptiver Substanzen sind theoretisch vorstellbar. Die Ergebnisse einer Kombination von HRT und zyklischer Etidronat-Therapie oder kontinuierlicher Alendronat-Therapie wurden publiziert. Es wurde ein stärkerer Knochendichtezuwachs in Wirbelsäule und Schenkelhals beschrieben als bei Monotherapie.

Eine generelle Empfehlung zur Kombination von Substanzen mit vorwiegend antiresorptivem Wirkungsmechanismus und/oder knochenanbaufördernden Medikamenten kann derzeit nicht oder noch nicht gegeben werden. ■



Mit freundlicher Unterstützung von:

