

Osteoporose – Therapie nach Fragilitätsfrakturen

M. Gosch¹; P. Mikosch²

¹Abteilung für Innere Medizin und Akutgeriatrie, LKH Hochzirl, Zirl/Österreich; ²1. Medizinische Abteilung und Ludwig Boltzmann-Institut für Osteologie, Hanusch-Krankenhaus, Wien/Österreich

Schlüsselwörter

Osteoporose, Frakturen, Therapieeinleitung, klinisches Management

Zusammenfassung

Eine rasche chirurgische Versorgung der Frakturen und folglich eine möglichst rasche nachfolgende Mobilisierung sind mittlerweile zum Standard der Frakturversorgung im Alter geworden. Die Therapie der zugrunde liegenden Osteoporose tritt häufig in den Hintergrund der medizinischen Akutversorgung. Nur ein kleiner Anteil der Patienten ist vortherapiert, nur wenigen Patienten wird nach erlittener osteoporotischer Fraktur eine umfassende osteologische Medikation verschrieben, die die Progredienz der Osteoporose mindern und das Eintreten weiterer Frakturen reduzieren soll. Diese Minderversorgung ist in der Literatur als „osteoporosis care gap“ bekannt. Der folgende Beitrag gibt einen Überblick über die Therapiemöglichkeiten und beantwortet zahlreiche Fragestellungen aus dem klinischen Alltag.

Keywords

Osteoporosis, fractures, start of therapy, clinical management

Summary

Immediate fracture stabilisation and fast mobilisation have become standard procedures after a fragility fracture due to osteoporosis. Treatment of an underlying osteoporosis has often taken a back seat in clinical practice. Only a small group of patients are already under osteoporosis medication and even after a fracture only few patients receive an osteoporosis drug therapy with the aim to postpone osteoporosis and to reduce the rate of further fractures. In literature this has been described as „osteoporosis care gap“. The following article presents an overview over treatment options, and answers different questions from a clinical perspective.

Korrespondenzadresse

OA Mag. Dr. Markus Gosch, MAS
Abteilung für Innere Medizin und Akutgeriatrie
LKH Hochzirl
6170 Zirl, Österreich
Tel.: +43 (0) 52 38 501, Fax: +43 (0) 52 38 501 45 055
E-Mail: markus.gosch@tilak.at

Osteoporosis – procedures after a fragility fracture

Osteologie 2014; 23: 35–38
eingereicht: 14. Oktober 2013
angenommen: 17. Dezember 2013

In mehreren internationalen Studien zeigte sich, dass die Diagnose- und Therapierate der Osteoporose gering ist. Diese Studien stellten dar, dass eine osteologische Therapie bei einem Großteil der Patienten gar nicht bzw. nicht nach State of the Art verschrieben wurde (1–6). Selbst nach Indikatorfrakturen, wie eben einer Hüftfraktur, blieb der Prozentsatz der Patienten, die eine spezifische Osteoporosetherapie erhiel-

ten, mit zwei Prozent weit unter dem Erwartungswert (7). In der Betreuung von Osteoporosepatienten nach Fragilitätsfraktur ist somit als aktuell relevantes Problem und Defizit die Verschreibung einer osteologischen Therapie zur Sekundärprophylaxe weiterer Frakturen zu nennen. Dieses Behandlungsdefizit, das weltweit vorliegt, wird als „osteoporosis care gap“ bezeichnet. Der folgende Artikel gibt einen Überblick

über die aktuellen Therapieoptionen der Osteoporose unter dem besonderen Aspekt einer eingetretenen Fragilitätsfraktur.

Definition einer Fragilitätsfraktur

Eine Fragilitätsfraktur ist definiert als eine Fraktur bedingt durch ein Trauma, das üblicherweise nicht ausreicht, bei einem gesunden Knochen eine Fraktur herbeizuführen. Klinisch spricht man von einem inadäquaten Trauma. Dieses wird definiert als ein Sturz aus dem Stand oder weniger sowie ohne ein fassbares Trauma (8). Fragilitätsfrakturen machen 95 Prozent aller Frakturen von stationären Patienten über 75 Jahre aus und 80 bis 90 Prozent aller Frakturen in der Altersgruppe 60 bis 75 Jahre (9). Die Indikation für eine Osteoporosetherapie bei diesen Patienten kann daher auch ohne die Durchführung einer Densitometrie gestellt werden. Um die Indikation zur Therapie besser beurteilen zu können, wurde in den vergangenen Jahren das „Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®)“ etabliert (10). Neben dem Alter und dem Geschlecht gehen eine Reihe von weiteren Risikofaktoren ein. Erhoben werden stattgehabte Frakturen, eine hüftnahe Fraktur bei einem Elternteil, eine Glukokortikoidtherapie, Alkohol- und Nikotinkonsum, die rheumatoide Arthritis sowie der Body-Mass-Index (BMI). Ein T-Wert ist für die Risikoberechnung nicht zwingend erforderlich. Limitationen sind die fehlende Berücksichtigung des Sturzrisikos sowie aller T-Werte außer der Messung am Schenkelhals. Errechnet wird das 10-Jahres-Risiko für osteoporotische Frakturen sowie hüftnahe Frakturen (www.shef.ac.uk/FRAX/). Eine Therapieindikation ergibt sich bei einem 10-Jahresrisiko von

>20 % für alle osteoporotischen Frakturen und >3–5 % für eine Hüftfraktur (11). Aufgrund der hohen Mortalität wird sich die Behandlungsindikation in den neuen Leitlinien auf das 1-Jahres-Risiko beziehen. Dem Frakturrisiko steht das Mortalitätsrisiko gegenüber. Gerade bei hochbetagten, multimorbiden Patienten sollte die Lebenserwartung in die Therapieentscheidung einfließen. So übersteigt bei einem nicht unerheblichen Anteil der hochbetagten Patienten das Mortalitätsrisiko das Frakturrisiko (12). Die geschätzte Lebenserwartung sollte daher mindestens sechs Monate betragen.

Management von Patienten mit Fragilitätsfraktur

Neben einer generell zu verschreibenden „Basismedikation“ mit Kalzium und Vitamin D steht mittlerweile eine Reihe von spezifischen Medikamenten zur Verfügung (Bisphosphonate, Strontiumranelat, Parathormon, Raloxifen, Denosumab) mit dem Ziel der Frakturrisikoreduktion. Durch unterschiedliche Darreichungsformen (z. B. Bisphosphonate per os oder intravenös) besteht die Möglichkeit, diese Medikamente den individuellen Bedürfnissen und Möglichkeiten alter Menschen anzupassen. Eine für die weitere Planung entscheidende Frage ist natürlich, ob bereits eine Osteoporosetherapie mit einer antiresorptiven oder anabolen Substanz besteht, beziehungsweise ob von einem manifesten Vitamin-D-Mangel auszugehen ist.

Ohne Vortherapie

Kalzium und Vitamin D₃

Kalzium und Vitamin D₃ stellen die Basis der Osteoporosetherapie dar. Aufgrund der aktuellen Diskussion und dem möglicherweise bestehenden erhöhten kardiovaskulären Risiko (13) sollte die Kalziumsubstitution mit 500 bis 1000 mg unter Berücksichtigung der alimentären Kalziumzufuhr erfolgen. Der Vitamin-D-Mangel hat eine hohe Prävalenz, insbesondere in Hochrisikogruppen wie Pflegeheimbewohner. Für die Basistherapie der Osteoporose werden 800 IU täglich empfohlen. Für Patienten

mit einem hohen Risiko bzw. mit bereits erlittenen Frakturen wird eine höhere Dosis empfohlen (2000 IE täglich). Bei einem nachgewiesenen oder auch vermuteten Vitamin-D₃-Mangel erfolgt eine Bolusgabe mit 150 000 bis 200 000 IE (dies entspricht in etwa 30 gtt Oleovit® über zwei bis drei Wochen). Die höhere Dosis von Vitamin D₃ wird auch aufgrund der vielfältigen positiven Effekte auf den Stoffwechsel sowie der Reduzierung des Sturzrisikos empfohlen (14, 15).

Bisphosphonate

Bisphosphonate stehen sowohl oral als auch als parenteral zur Verfügung. Bisphosphonate haben keinen signifikanten Einfluss auf die Frakturheilung (16). Eine Therapie mit oralen Bisphosphonaten kann somit unmittelbar begonnen werden. Allerdings sollte bei einer parenteralen Gabe ein Abstand zur Fraktur von mindestens zwei Wochen eingehalten werden, da ansonsten im ersten Jahr nach der Fraktur kein positiver Effekt zu erwarten ist (17, 18). Beide Formen haben Vor- und Nachteile. Für den Beginn mit oralen Bisphosphonaten spricht der Umstand, dass unmittelbar mit der Frakturbehandlung auch die Osteoporosetherapie begonnen und somit das „osteoporosis care gap“ vermieden werden kann. Gegen eine orale Therapie sprechen die schlechte orale Bioverfügbarkeit (ca. 1 %) sowie die unbefriedigende Adhärenz. Nahezu 50 Prozent beenden die Therapie innerhalb der ersten zwölf Monate (19). Gegen eine parenterale Therapie spricht der erforderliche Abstand zur Fraktur. Die Empfehlung einer Osteoporosetherapie im Arztbrief scheint nicht ausreichend zu sein. Für die intravenöse Applikation, insbesondere von Zoledronsäure, sprechen die Daten auch in Hinblick auf die Mortalitäts-senkung sowie der Umstand, dass die weitere Therapie nicht von der Adhärenz der Patienten abhängig ist (20).

Eine eingeschränkte Nierenfunktion (Grenzwert ist je nach Substanz eine Kreatinin-Clearance < 30 bzw. < 35 ml/min) stellt eine Kontraindikation für eine Bisphosphonattherapie dar. Schluckbeschwerden und Ulkuserkrankungen stellen Kontraindikationen gegen die oralen Bisphosphonate dar.

Denosumab

Denosumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an RANKL bindet. Durch die Unterbrechung der RANK/RANKL-Interaktion wird die Bildung, die Funktion und das Überleben der Osteoklasten inhibiert und damit die Knochenresorption gehemmt. Im Gegensatz zu allen anderen Substanzen stellt eine eingeschränkte Nierenfunktion keine Kontraindikation dar. Denosumab (60 mg) wird alle sechs Monate subkutan appliziert. Da Denosumab keinen Effekt auf die Frakturheilung hat, ist zwischen Fraktur und Therapie kein zeitlicher Abstand notwendig. Für die Frakturprävention liegen positive Daten für alle Altersgruppen vor (21, 22).

PTH (1–84) und Teriparatid

Durch die pulsatile Gabe wirken Parathormon (PTH) und dessen Analogon (Teriparatid) osteoanabol. Für Teriparatid liegen positive Daten zur Frakturprävention auch bei Patienten über 75 Jahre vor (23). Für beide Substanzen gilt eine eingeschränkte Nierenfunktion (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) als Kontraindikation. Die Applikation erfolgt täglich in Form einer subkutanen Injektion mittels eines Pens. Die Empfehlung für die Therapiedauer liegt bei 24 Monaten, im Anschluss sollte wiederum eine antiresorptive Therapie mittels Bisphosphonaten erfolgen. Für Parathormon und deren Analoga ist von einem positiven Effekt auf die Frakturheilung auszugehen (16). Eine erste Studie konnte auch einen signifikanten klinischen Benefit bei Patienten mit Beckenfrakturen zeigen (24). Gegen eine Anwendung als first line drug sprechen vor allem die hohen Therapiekosten. Die Evidenz hinsichtlich positiver Effekte auf die Frakturheilung sind aktuell noch zu gering, um hier eine eindeutige Empfehlung geben zu können. Allerdings kann in Einzelfällen nach einer Nutzen/Risiko-Abwägung ein off-label-Versuch durchaus angezeigt sein.

Strontiumranelat, Hormonersatztherapie, Raloxifen, Kalzitoni

Strontiumranelat ist die einzige Substanz mit einem dualen Mechanismus, d. h. es

wird sowohl die Knochenneubildung ange-regt als auch der Abbau gehemmt. Gerade für ältere Patienten liegen sehr gute Daten zur Frakturprävention vor (22). Die Dosis beträgt zwei Gramm täglich abends mit einem Glas Wasser. Als Kontraindikationen gelten eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance < 35 ml/min sowie ein erhöhtes Thromboembolierisiko. Für Strontiumranelat ist ein positiver Effekt auf die Frakturheilung zu erwarten (16). Da bei Patienten nach einer Hüftfraktur für 35 Tage von einem erhöhten Thromboembolierisiko auszugehen ist, sollte die Therapie erst nach diesem Zeitraum begonnen werden. Strontiumranelat hat eine Zulassung für Frauen und Männer. Zusätzlich kam es in den großen Studien zu einem signifikant erhöhten Herzinfarkttrisiko¹, was zuletzt eine weitere Einschränkung der Indikation zur Folge hatte (24). So sollte Strontiumranelat keinem Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil verordnet werden. Realistisch betrachtet stellt Strontiumranelat aktuell keine Option mehr für Patienten mit Fragilitätsfraktur dar.

Die Hormonersatztherapie sowie Kalzitonin haben keinen Stellenwert in der Therapie der Osteoporose. Für Raloxifen konnte eine signifikante Reduzierung vertebraler Frakturen bei postmenopausalen Frauen gezeigt werden (25). Aufgrund des erhöhten Thromboembolierisikos unter selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERMs) sollte diese Therapie frühestens 35 Tage nach der Fraktur begonnen werden. Bei einer laufenden Therapie sollte dies für den oben erwähnten Zeitraum unterbrochen werden.

Mit Vortherapie

Trotz des hohen Prozentsatzes unbehandelter Osteoporosepatienten gewinnt die

folgende Frage zunehmend an Bedeutung: Wann und wie soll eine vorbestehende Therapie bei einer Fragilitätsfraktur umgestellt werden? – Grundsätzlich gilt es zu bedenken, dass eine spezifische Osteoporosetherapie das Frakturrisiko lediglich senken, aber nicht eliminieren kann. Berücksichtigt man die NICE-Leitlinien, so definiert sich ein ungenügendes Ansprechen durch das Auftreten einer neuerlichen Fragilitätsfraktur nach einer Therapiedauer über ein Jahr sowie einer verminderten Knochendichte gegenüber dem Ausgangsbefund (26). Die meisten Versicherungsagenturen setzen einen Behandlungszeitraum von zwei Jahren

Fazit

Ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D sowie verschiedene antiosteoporotische Medikamente, die spezifisch den Knochenstoffwechsel beeinflussen, zielen auf eine Reduktion des Frakturrisikos bei Osteoporose ab. In der täglichen Praxis werden Patienten mit Osteoporose jedoch oft nur unzureichend diagnostiziert und therapiert. Selbst nach Fragilitätsfrakturen erhalten Patienten mit Osteoporose nur unzureichend eine medikamentöse Osteoporosetherapie. Weitere Folgefrakturen sind damit in hohem Ausmaß wahrscheinlich. Da das Management der Osteoporose gerade nach Fragilitätsfrakturen mehrere medizinische Fachrichtungen mit einschließt, ist die vorausschauende Erstellung eines diagnostischen und therapeutischen Pfads ein wichtiges Anliegen. Das Hinterfragen der Ursachen der Fraktur – insbesondere das gezielte Nachforschen, ob eine Osteoporose vorliegt – und das Zusammenführen von Ursache (Osteoporose) und Folge (Fraktur), stellen die Grundvoraussetzungen für eine osteologische Therapieeinleitung dar. Therapeutisch stehen neben Kalzium und Vitamin D verschiedene Osteoporosetherapien auch für betagte Personen zur Verfügung, die das Frakturrisiko senken. Je nach Organisationsstruktur sollten die Schritte zur Therapieeinleitung noch im stationären Bereich erfolgen oder alternativ Anweisungen an die nachbetreuenden Stellen (z. B. Hausarzt, Rehab-Zentrum, Pflegeeinrichtung) übermittelt werden.

voraus. Tritt eine Fraktur innerhalb der ersten zwei Jahre unter einer oralen Therapie mit Bisphosphonaten auf, sollte ein Wechsel auf eine intravenöse Applikationsform überlegt werden.

Nach zwei Jahren kann unter folgenden Umständen von einem Therapieversagen gesprochen werden (27):

- Zwei oder mehr neue Fragilitätsfrakturen,
- eine neue Fragilitätsfraktur und erhöhte Ausgangswerte der β -Crosslaps oder P1NP ohne signifikante Reduktion unter der Behandlung oder eine Abnahme der Knochendichte,
- keine Reduktion der β -Crosslaps oder P1NP und eine signifikante Abnahme der Knochendichte.

Aktuell besteht jedoch keine Evidenz für die Effektivität einer alternativen Therapie nach einem Therapieversagen. Allerdings hat eine Arbeitsgruppe der International Osteoporosis Foundation (IOF) folgende allgemeine Regeln formuliert (11):

- a. Eine schwach wirksame antiresorptive Therapie sollte durch eine potentere ersetzt werden.
- b. Eine orale Therapie sollte durch eine parenterale ersetzt werden.
- c. Eine potente antiresorptive Therapie sollte durch eine anabole ersetzt werden.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Liu H, Paige NM, Goldzweig CL et al. Screening for osteoporosis in men: a systematic review for an American College of Physicians guideline. *Ann Intern Med* 2008; 148: 685–701.
2. Pietschmann P, Azizi-Semrad U, Pils K et al. Pharmacologic undertreatment of osteoporosis in Austrian nursing homes and senior's residences. *Wien Klin Wochenschr* 2010 August 23. [Epub ahead of print]. doi 10.1007/s00508–010–1428–8.
3. Wright RM. Use of osteoporosis medications in older nursing facility residents. *J Am Med Dir Assoc* 2007; 8: 453–457.
4. Haaland DA, Cohen DR, Kennedy CC et al. Closing the osteoporosis care gap: increased osteoporosis awareness among geriatrics and rehabili-

1 Aufgrund der kardiovaskulären Risiken wurde Strontiumranelat aktuell einer erneuten Nutzen-Risikobewertung unterzogen. Nach Abschluss der Prüfung empfiehlt die EMA (Europäische Arzneimittel-Agentur), dass Strontiumranelat in der EU weiterhin im Handel bleiben soll, jedoch mit weiteren Einschränkungen der Indikation und unter strengen Sicherheitsauflagen. Der Empfehlung der EMA muss abschließend noch die EU-Kommission zustimmen; Quelle: Information der EMA vom 21. Februar 2014.

- tation teams. *BMC Geriatr* 2009; 9: 28. doi 10.1186/1471-2318-9-28.
5. Metge CJ, Leslie WD, Mannes LJ et al. Maximizing Osteoporosis Management in Manitoba Steering Committee. Postfracture care for older women: gaps between optimal care and actual care. *Can Fam Physician* 2008; 54: 1270–1276.
 6. Giangregorio LM, Jantzi M, Papaioannou A et al. Osteoporosis management among residents living in long-term care. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1471–1478.
 7. Jennings LA, Auerbach AD, Maselli J et al. Missed opportunities for osteoporosis treatment in patients hospitalized for hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 650–657.
 8. WHO. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. WHO, Geneva, 1998; 59.
 9. Bogoch ER, Elliot-Gibson V, Beaton DE et al. Effective initiation of osteoporosis diagnosis and treatment for patients with a fragility fracture in an orthopaedic environment. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 25–34.
 10. <http://www.shef.ac.uk/FRAX>. accessed 11 May 2013.
 11. Kanis JA, McCloske V, Johannsson H et al., on behalf of the scientific advisory board of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) and the committee of scientific advisors of the international osteoporosis foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24: 23–57.
 12. Curtis JR, Arora T, Matthews RS et al. Is withholding osteoporosis medication after fracture sometimes rational? A comparison of the risk for second fracture versus death. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 11: 584–591.
 13. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3691.
 14. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367: 40–49. Erratum in: *N Engl J Med* 2012; 367: 481.
 15. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–281.
 16. Goldhahn J, Féron JM, Kanis J et al. Implications for fracture healing of current and new osteoporosis treatments: an ESCEO consensus paper. *Calcif Tissue Int* 2012; 90: 343–353.
 17. Eriksen EF, Lyles KW, Colón-Emeric CS et al. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1308–1313.
 18. Gosch M, Kammerlander C, Roth T et al. Surgeons save bones: an algorithm for orthopedic surgeons managing secondary fracture prevention. *Arch Orthop Trauma Surg* 2013 May 17. [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 23681470.
 19. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1645–1652.
 20. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS et al., for the HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007; 357: 1799–1809.
 21. 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: 756–765.
 22. Gosch M, Kammerlander C, Pils K et al. Osteoporotic treatment options in geriatric patients. *Z Gerontol Geriatr* 2012; 45: 417–428.
 23. Peichl P, Holzer LA, Maier R, Holzer G. Parathyroid hormone 1–84 accelerates fracture-healing in pubic bones of elderly osteoporotic women. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93: 1583–1587.
 24. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/plp/documents/drugsafetymessage/con282759.pdf> accessed 14.10.2013
 25. Ettinger D, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637–645.
 26. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11748/42447/42447.pdf> accessed 04 January 2013.
 27. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D et al. IOF CSA Inadequate Responders Working Group. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23: 2769–2774.