

DVO-Leitlinie Osteoporose

Auszug der Leitlinieninhalte 2014 bezüglich einer Glukokortikoid- therapie

H. Siggelkow^{1,2}

¹Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie, Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen; ²Endokrinologikum Göttingen, Göttingen

Der folgende Text entspricht dem Originaltext der DVO-Leitlinie 2014. Textstellen der Langfassung in Bezug auf eine Glukokortikoidtherapie bzw. einer Cushing-Erkrankung wurden identisch übernommen, zur besseren Lesbarkeit aber Zwischenüberschriften zugeordnet. Auch wurde die Literatur in diesem Text am Ende zusammengefasst. **Die generellen Empfehlungen für eine Osteoporose- und Frakturprophylaxe, die Zusammensetzung der Basisdiagnostik, die Basistherapie und die Verlaufskontrollen und Therapiedauer unterscheiden sich nicht von den generellen Leitlinienempfehlungen und werden hier nicht dargestellt.** Es wird auf den Text der DVO-Leitlinie 2014 in der Kurz- und Langfassung verwiesen (http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014).

Risikofaktor Glukokortikoide

Das Ausmaß des Frakturrisikos ist bei einer oralen Glukokortikoidgabe abhängig von der Glukokortikoid-Dosis. Die Analyse von van Staa et al. aus Daten der General Practice Research Database zeigt für eine niedrige orale Glukokortikoiddosis bis 2,5 mg Prednisolonäquivalent ein relatives

adjustiertes Frakturrisiko von 1,17 (95 % KI 1,10–1,25) für nichtvertebrale Frakturen, 0,99 (95 % KI 0,82–1,20) für proximale Femurfrakturen, und 1,55 (95 % KI 1,20–2,01) für vertebrale Frakturen. Für Glukokortikoide in einer Dosis zwischen 2,5 und 7,5 mg Prednisolonäquivalent betragen die relativen adjustierten Frakturrisiken 1,36 (95 % KI 1,28–1,43) für nichtvertebrale Frakturen, 1,77 (95 % KI 1,55–2,02) für proximale Femurfrakturen und 2,59 (95 % KI 2,16–3,10) für vertebrale Frakturen. Für Glukokortikoide in einer Dosis von 7,5 und mehr mg Prednisolonäquivalent täglich betragen die adjustierten relativen Risiken 1,64 (95 % KI 1,54–1,76) für nichtvertebrale Frakturen, 2,27 (95 % KI 1,94–2,66) für proximale Femurfrakturen und 5,18 (95 % KI 4,25–6,31) für vertebrale Frakturen (1–6) (A).

Bei Patienten, die Glukokortikoide als Substitutionstherapie eines Hypokortisolismus (z.B. Morbus Addison) einnehmen, wurde eine erhöhte Frakturrate bei korrekter Substitution nicht beobachtet. Auch eine niedrigdosierte orale Glukokortikoidtherapie (2,5 mg – 5,0 mg Prednisolonäquivalent pro Tag) im Rahmen der Therapie einer rheumatoiden Arthritis scheint nach Ansicht der Leitliniengruppe unabhängig von der Grunderkrankung nicht mit einem erhöhten Frakturrisiko einherzugehen (7) (C).

Eine inhalative hochdosierte Therapie mit Glukokortikoiden ist vermutlich ein mäßiger Risikofaktor für Frakturen bei über 50-jährigen Personen. Die Studienlage ist hier aber nicht konsistent (8–10)(B).

Das Frakturrisiko ist im Verlauf von einem Jahr nach Absetzen der Glukokortikoide zumindest teilweise reversibel (11). Die Frage, ob eine mehr als 12 Monate zu-

rückliegende Einnahme von Glukokortikoiden, die mehr als 3 Monate durchgeführt wurde, einen nachhaltigen negativen Einfluss auf das Frakturrisiko haben kann, ist nach Ansicht der Leitliniengruppe nicht eindeutig geklärt.

Hypercortisolimus bei Cushing-Syndrom

Ein Cushing-Syndrom ist bei Frauen und Männern mit einem mutmaßlich starken und vermutlich teilweise von der Knochendichte unabhängigen Risiko für Frakturen verbunden (12–14)(C). Das Risiko ist vermutlich nach einer operativen Sanierung reversibel (D). Auch ein subklinischer Hypercortisolismus, z.B. bei einem Nebennierenadenom, ist vermutlich ein starker unabhängiger Risikofaktor vor allem für vertebrale Frakturen (15–19) (C). Für Einzelheiten zur Diagnostik und Therapie wird auf die besonderen Empfehlungen der endokrinologischen Fachgesellschaften verwiesen.

Prophylaxe durch regelmäßige Überprüfung der Therapieindikation, der Dosis und der Therapiedauer

Bei Patienten mit einer Glukokortikoidtherapie sollte zur Minimierung des bereits durch die Grunderkrankung bedingten Knochendichteverlustes bzw. Frakturrisikos eine suffiziente, eventuell intensivierte Behandlung der Grunderkrankung mit optimaler Reduktion der Krankheitsaktivität angestrebt werden. Dabei empfiehlt die

Osteologie 2016; 25: 273–275

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Heide Siggelkow
Universitätsmedizin Göttingen
Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie
Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
E-Mail: heide.siggelkow@med.uni-goettingen.de

Leitliniengruppe, Glukokortikoide unter individueller Abwägung von Risiko und Nutzen so niedrig wie nötig zu dosieren.

Indikation zu einer spezifischen antiosteoporotischen Therapie

Die Leitliniengruppe empfiehlt eine medikamentöse Therapie bei einer Hochdosis-Therapie mit oralen Glukokortikoiden bei postmenopausalen Frauen und Männern in einer Tagesdosis von $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent, wenn diese bereits für 3 oder mehr Monate durchgeführt wurde oder wenn bei Beginn der Therapie absehbar ist, dass die orale Glukokortikoidtherapie länger als drei Monate andauern wird, wenn entweder gleichzeitig ein T-Score von $-1,5$ oder geringer an der LWS, oder dem Gesamtfemur oder dem Femurhals vorliegt, oder wenn eine oder mehrere niedrigtraumatische Wirbelkörperfrakturen nach den oben definierten Kriterien oder multiple periphere Frakturen (> 3) vorliegen (B). Drei Monate nach Beginn einer hochdosierten oralen Glukokortikoidtherapie sollte deshalb immer eine Reevaluation erfolgen, ob und in welcher Dosis eine Fortführung der Steroidtherapie erforderlich ist (D).

Bei der Anwendung von oralen Glukokortikoiden in einer Dosis von $> 2,5$ mg und $< 7,5$ mg Prednisolonäquivalent für mehr als 3 Monate empfiehlt die Leitliniengruppe, die Therapiegrenze um $+1,0$ T-Scores bis maximal zu einem T-Score von $-2,0$ anzuheben. Diese Bewertung berücksichtigt das bei dieser Dosis deutlich erhöhte Risiko für Wirbelkörperfrakturen und ein mäßig erhöhtes Risiko für proximale Femurfrakturen. Ausgenommen hiervon ist die rheumatoide Arthritis, bei der für eine Therapie mit oralen Glukokortikoiden in der oben genannten Dosierung eine Interaktion mit der Grundkrankheit vorzuliegen scheint und es zu keiner weiteren Erhöhung des Frakturrisikos durch eine Glukokortikoidtherapie kommt. Hier sollte nach Ansicht der Leitliniengruppe nur eine Anhebung der Therapiegrenze um $+0,5$ T-Scores erfolgen.

Spezifische Therapie

Bei Risikofaktoren, die eine sekundäre Osteoporoseform mitbegründen, sollte nach Ansicht der Leitliniengruppe eine fachspezifische Mitbetreuung im Rahmen der diesen Risikofaktoren zugrunde liegenden Erkrankung gewährleistet sein. Dies begründet sich über viele Besonderheiten, die mit der Therapie der jeweiligen Grunderkrankungen sowohl in Bezug auf spezielle Aspekte des Knochenstoffwechsels, als auch in Bezug auf die Grunderkrankung selbst gegeben sind.

In den Therapiestudien, in denen eine Reduktion des vertebralen Frakturrisikos durch Bisphosphonate gezeigt werden konnte, wiesen die Patienten zu Studienbeginn z. T. sehr unterschiedliche T-Scores auf (20–23). Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist auch hier ohne eine Erniedrigung der Knochendichte nicht belegt. Es gibt aber auch keine Studien, die einen Schwellenwert für eine therapeutische Effizienz ab einem bestimmten T-Score annehmen lassen. Eine medikamentöse Therapie kann daher nach Ansicht der Leitliniengruppe individuell auch ohne Frakturen in Erwägung gezogen werden, wenn die T-Scores der Knochendichtmessung größer $-1,5$ sind. Ein endogenes Cushing-Syndrom ist, solange die endogene Cortisolüberproduktion besteht, nach Ansicht der Leitliniengruppe in Bezug auf das Frakturrisiko und die therapeutischen Konsequenzen ähnlich wie eine hochdosierte orale Glukokortikoidtherapie zu werten.

Zugelassen zur Therapie einer glukokortikoidinduzierten Osteoporose sind bei der postmenopausalen Frau Alendronat (10 mg tgl.), Risedronat (5 mg tgl.), Zoledronat und Teriparatid.

Bei Männern sind Alendronat (10 mg tgl.), Teriparatid und Zoledronat zugelassen.

Teriparatid hat in einer RCT bei einer glukokortikoidinduzierten Osteoporose vertebrale Frakturen wirksamer verhindert als Alendronat (B für Frauen und Männer) (24, 25).

In einer randomisierten offenen direkten Vergleichsstudie wurden die skeletalen Wirkungen einer Behandlung mit Teriparatid $20 \mu\text{g}/\text{Tag}$ mit denen von 35 mg Risedronat

wöchentlich bei Männern mit einer glukokortikoidinduzierten Osteoporose über 18 Monate verglichen (26). In dieser Studie, die primär auf die Veränderung der mittels QCT ermittelten Knochenmineraldichte an der LWS ausgelegt war und darüber hinaus Aufschluss über mikrostrukturelle Veränderungen der Knochenarchitektur und der Knochenfestigkeit unter einer antiresorptiven oder osteoanabolen Therapie geben sollte, wurde das Auftreten klinischer Frakturen als Sicherheitsparameter erfasst. Dabei traten in der mit Risedronat behandelten Gruppe bei 10,6% der Patienten insgesamt 11 Frakturen auf, während alle Patienten, die mit Teriparatid behandelt wurden, über die gesamte Studiendauer frakturefrei blieben ($p=0,056$ in Bezug auf Anzahl Patienten; $p<0,001$ in Bezug auf die Anzahl Frakturen).

Fazit – Umsetzung in den klinischen Alltag (Expertenempfehlung, kein Originalleitlinientext)

- Das Frakturrisiko unter GC-Therapie ist dosisabhängig z. T. sehr stark erhöht.
- Das Risiko steigt schnell mit dem Beginn der Therapie an und hält noch Monate nach Ende der Therapie an.
- Bei Beginn jeglicher Steroidtherapie die Leitlinien bezüglich der Indikation zur Basisdiagnostik anwenden und gegebenenfalls eine spezifische antiosteoporotische Therapie durchführen.
- Patienten mit jahrelanger hochdosierter inhalativer Steroidtherapie bezüglich einer Osteoporose evaluieren.
- Generelle Basistherapie zur Frakturprophylaxe berücksichtigen (z. B. Sturzprophylaxe, Vitamin D und Kalzium).
- Nach Durchführung der Basisdiagnostik die Indikation zur spezifischen Therapie überprüfen und gegebenenfalls einleiten (Kooperation mit dem die Grunderkrankung betreuenden Fachkollegen/in).
- Kontrollen bezüglich Indikation, Therapieverträglichkeit und Effektivität der spezifischen antiosteoporotischen Medikation.

Literatur

1. Van Staa TP et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15 (6): 993–1000. [Evidenzgrad 2b Oxford]
2. van Staa TP et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39 (12): 1383–1389. [Evidenzgrad 2b Oxford]
3. van Staa TP et al. Public health impact of adverse bone effects of oral corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51 (6): 601–607. [Evidenzgrad 3b Oxford]
4. van Staa TP, Leufkens HG, C. Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13 (10): 777–787. [Evidenzgrad 1a Oxford]
5. Sugiyama T et al. Age, initial dose and dose increase are independent risk factors for symptomatic vertebral fractures in glucocorticoid-treated male patients. *Intern Med* 2011; 50 (8): 817–824. [Evidenzgrad 3b Oxford]
6. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006; 79 (3): 129–137. [Evidenzgrad 2a Oxford]
7. Ghazi M et al. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2012; 23 (2): 581–587. [Evidenzgrad 3b Oxford]
8. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011; 66 (8): 699–708. [Evidenzgrad 1a Oxford]
9. Yang IA et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 (7): CD002991. [Evidenzgrad 1a Oxford]
10. Drummond MB et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300 (20): 2407–2416. [Evidenzgrad 1a Oxford]
11. Majumdar SR et al. Influence of recency and duration of glucocorticoid use on bone mineral density and risk of fractures: population-based cohort study. *Osteoporos Int* 2013; 24 (9): 2493–2498. [Evidenzgrad 2b Oxford]
12. Vestergaard P et al. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002; 146 (1): 51–56. [Evidenzgrad 3 Oxford]
13. Chiodini I et al. Skeletal involvement in adult patients with endogenous hypercortisolism. *J Endocrinol Invest* 2008; 31 (3): 267–276. [Evidenzgrad 5 Oxford]
14. Dekkers OM et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (6): 2277–2284. [Evidenzgrad 2b Oxford]
15. Tauchmanova L et al. Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease etiology and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (5): 1779–1784. [Evidenzgrad 3b Oxford]
16. Tauchmanova L et al. Effects of sex steroids on bone in women with subclinical or overt endogenous hypercortisolism. *Eur J Endocrinol* 2007; 157 (3): 359–366. [Evidenzgrad 3b Oxford]
17. Chiodini I et al. Spinal volumetric bone mineral density and vertebral fractures in female patients with adrenal incidentalomas: the effects of subclinical hypercortisolism and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (5): 2237–2241. [Evidenzgrad 3b Oxford]
18. Chiodini I et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (9): 3207–3214. [Evidenzgrad 3b Oxford]
19. Morelli V et al. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: a multicenter longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2011; 26 (8): 1816–1821. [Evidenzgrad 2b Oxford]
20. Adachi JD et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (1): 202–211. [Evidenzgrad SIGN 1+]
21. Adachi JD et al. A pooled data analysis on the use of intermittent cyclical etidronate therapy for the prevention and treatment of corticosteroid induced bone loss. *J Rheumatol* 2000; 27 (10): 2424–2431. [Evidenzgrad SIGN 1–]
22. Wallach S et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67 (4): 277–285. [Evidenzgrad SIGN 1–]
23. Reid DM et al. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001; 69 (4): 242–247. [Evidenzgrad SIGN 1–]
24. Saag KG et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357 (20): 2028–2039. [Evidenzgrad SIGN 1+]
25. Saag KG et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (11): 3346–3355. [Evidenzgrad SIGN 1+]
26. Gluer CC et al. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the Euro-GIOPs trial. *J Bone Miner Res* 2013; 28 (6): 1355–1368. [Evidenzgrad SIGN 1+]