

Frakturrisiko Steroidosteoporose: Was tun?

Management bei Langzeittherapie mit Glukokortikoiden

Die sogenannte Steroidosteoporose zählt zu den häufigsten Nebenwirkungen einer langfristigen Glukokortikoidtherapie. Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) hat, ebenso wie die Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie (SGR), ihre Leitlinien zur Steroidosteoporose vor Kurzem aktualisiert. Im Folgenden werden die wichtigsten Punkte für die Praxis zusammengefasst.

Zeitschrift für Rheumatologie

Laut Schätzungen erhalten 0,5 bis 1 Prozent der Bevölkerung in den westlichen Ländern eine Langzeittherapie mit Glukokortikoiden (≥ 3 Monate). Diese Langzeittherapie kann bereits ab einer Tagesdosis von 2,5 mg Prednisolon (bzw. der äquivalenten Dosis eines anderen Glukokortikoids) mit einem Verlust an Knochendichte verbunden sein und das Frakturrisiko erhöhen. Gemäss Daten aus Grossbritannien steigt das relative Risiko (RR) für vertebrale Frakturen bei 2,5 mg/Tag um 55 Prozent (RR: 1,55), mit 2,5 bis 7,5 mg/Tag ist es deutlich mehr als doppelt so hoch (RR: 2,59) und mit $\geq 7,5$ mg/Tag fünfmal höher als ohne Glukokortikoidtherapie (RR: 5,18). Das Risiko für proximale Femurfrakturen ist mit 2,5 mg/Tag zwar noch nicht erhöht (RR: 0,99), steigt aber ebenfalls mit der Dosis an (RR: 1,77 mit 2,5–7,5 mg/Tag und 2,27 mit $\geq 7,5$ mg/Tag).

Bei 10 Prozent der Patienten unter langfristiger Glukokortikoidtherapie werden osteoporotische Frakturen diagnostiziert, bei weiteren 30 bis 40 Prozent liefern bildgebende Verfahren Hinweise auf solche Frakturen, wobei aber nur

1 Drittel aller Patienten über Symptome berichtet. Letzteres wird auf eine analgetische Wirkung der Glukokortikoide zurückgeführt.

Kalzium und Vitamin D für alle

Prinzipiell ist es für alle Patienten unter einer Langzeitglukokortikoidtherapie wichtig, ausreichend Kalzium und Vitamin D zu sich zu nehmen und Osteoporoserisikofaktoren zu minimieren:

- ▲ Kalzium 1000 mg/Tag (Schweiz: 1000–1200 mg/Tag) möglichst über die Ernährung (Kalziumrechner, siehe *Linktipps*)
- ▲ Vitamin D 800 IE (Schweiz: 800–1200 IE) als Supplement
- ▲ Reduktion von Osteoporose- und Frakturrisikofaktoren.

Indikationen für medikamentöse Prävention

Die Indikation für eine präventive Behandlung mit osteologisch wirksamen Medikamenten beruht auf 4 Parametern:

- ▲ Dauer der Glukokortikoidtherapie
- ▲ Tagesdosis
- ▲ Knochendichte
- ▲ Frakturrisiko.

Während sich die verschiedenen Fachgesellschaften darin einig sind, dass mit einer Langzeitglukokortikoidtherapie eine Behandlungsdauer von ≥ 3 Monaten gemeint ist, bestehen bei der klinisch relevanten Tagesdosis bezüglich der Steroidosteoporose unterschiedliche Einschätzungen. In der älteren Literatur und in der Leitlinie des deutschen Dachverbands Osteologie (DVO) ist von täglich $\geq 7,5$ mg Prednisolon die Rede, in den Empfehlungen der Schweizer Rheumatologen sind es ≥ 5 mg/Tag.

Eine Messung der Knochendichte (DXA) wird zu Beginn (innert 1 Monat) der Langzeitglukokortikoidtherapie empfohlen (für alle Patienten gemäss SGR, für alle Patienten mit mindestens 1 zusätzlichen Risikofaktor gemäss DGRh). Je nach T-Score ergeben sich folgende Indikationen:

MERKSÄTZE

- ▶ Alle Patienten mit einer Langzeitglukokortikoidtherapie (≥ 3 Monate, ≥ 5 mg/Tag Prednisolon bzw. Äquivalent) benötigen eine adäquate Osteoporoseprävention.
- ▶ Alle Patienten unter Langzeitglukokortikoidtherapie müssen mit ausreichend Kalzium und Vitamin D versorgt sein.
- ▶ Eine Messung der Knochendichte (DXA) wird zu Beginn (innert 1 Monat) der Langzeitglukokortikoidtherapie empfohlen.
- ▶ Die Notwendigkeit für eine zusätzliche medikamentöse Therapie hängt von der Knochendichte, der Dauer der Glukokortikoidtherapie, der Tagesdosis und dem Frakturrisiko ab.

Tabelle:

Osteoporosemedikamente in der Schweiz

Substanzklassen	Substanzen	Applikation	Handelsnamen
Bisphosphonate	Alendronat	oral	Alendronat Sandoz® 70, Alendronat Spirig HC®, Alendronat Streuli®, Alendron-Mepha Lactab®, Alendron Zentiva®, Binosto®, Fosamax®, Fosavance®
	Ibandronat*	oral	Bondronat®, Bonviva®, Ibandronat Zentiva®, Ibandronat-Mepha, Ibandronat Sandoz® 150, Ibandronat Spirig HC®
		i.v.	Ibandronat Zentiva® Osteo, Ibandronat-Mepha Osteo, Ibandronat Sandoz®, Ibandronat Spirig HC®
	Risedronat	oral	Actonel®
	Zoledronat	i.v.	Aclasta®, Zoledronat Osteo Sandoz®
RANKL-Inhibitoren	Denosumab	s.c.	Prolia®
SERM	Raloxifen	oral	Evista®
Parathormonanaloge	Teriparatid	s.c.	Forsteo®, Livogiva®, Movymia®, Teriparatid-Mepha, Terrosa®

*Ibandronat wird in den 2021 aktualisierten SGR-Empfehlungen zur Stereoidosteoporose nicht mehr erwähnt.
 RANKL: Ligand des «receptor activator of NF-κB»; SERM: selektiver Östrogenrezeptormodulator. Angaben gemäss compendium.ch, Stand: 17.1.2022.

- ▲ **T-Score ≥ -1,5:** Kalzium und Vitamin D
 Gemäss Schweizer Empfehlungen wird in diesen Fällen zu einer Wiederholung der DXA-Messung nach 1 bis 2 Jahren geraten (keine Kassenleistung nach 1 Jahr). Beträgt der Knochendichteverlust dann weniger als 3 Prozent pro Jahr, erfolgt die nächste DXA nach 2 Jahren. Liegt der Knochendichteverlust hingegen über 3 Prozent pro Jahr, ist eine medikamentöse Behandlung indiziert.
- ▲ **T-Score < -1,5 (Lendenwirbelsäule [LWS]):** Kalzium und Vitamin D plus medikamentöse Behandlung.

Gemäss SGR-Empfehlungen ist eine zusätzliche medikamentöse Behandlung auch dann indiziert, wenn folgende Parameter gegeben sind:

- ▲ **T-Score ≤ -1,0 und 2 von 3 Risikofaktoren** (> 50 Jahre, postmenopausal, Prednisolon ≥ 20 mg/Tag).

Auch das Frakturrisiko spielt für die Indikation einer medikamentösen Prävention gegen Stereoidosteoporose eine Rolle. So weist die DGRh ausdrücklich darauf hin, dass neben der Knochendichte weitere osteoporotische Frakturrisiken von Bedeutung sind, und auch die SGR schreibt in ihren Empfehlungen, dass es bei hohen Steroiddosen oder hohem Frakturrisiko angebracht sein kann, auch bei einem T-Score ≥ -1,5 Bisphosphonate einzusetzen. Das Frakturrisiko wird mittels Anamnese und mithilfe verschiedener Rechner ermittelt, wie dem bekannten Fracture Risk Assessment Tool (FRAX, siehe *Linktipps*) oder dem Tool der Osteoporose-Plattform (TOP) (siehe *Linktipps*).

Welches Medikament zuerst?

In Deutschland wird als Erstlinientherapie entweder ein Bisphosphonat oder Denosumab empfohlen, bei hohem Frakturrisiko primär Teriparatid. In der Schwangerschaft sollten generell keine spezifisch osteologischen Medikamente eingenommen werden. Bei schwerer Niereninsuffizienz sind Bisphosphonate kontraindiziert, oder ihre Dosis muss reduziert werden. Kontraindiziert sind in diesem Fall Pamidronat (in der Schweiz nicht mehr auf dem Markt) und Risedronat ab

einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von < 30 ml/min sowie Alendronat und Zoledronat ab einer GFR < 35 ml/min. Bei Ibandronat muss die Dosis reduziert werden. In dieser Situation stehe somit nur noch Denosumab zur Verfügung (nach Ausschluss einer renalen Osteopathie), so die DGRh. In der Schweiz sind orale oder parenterale Bisphosphonate die 1. Wahl (Alendronat, Risedronat oder Zoledronat). Sie müssen 6 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. Bei ungenügender Wirksamkeit oder schlechter Verträglichkeit von Bisphosphonaten kommt Teriparatid als 2. Wahl infrage. Denosumab, das in der Schweiz zur Prävention der Stereoidosteoporose nicht kassenpflichtig ist, wird von der SGR primär nicht empfohlen. Die SGR weist darauf hin, dass im Anschluss an eine Behandlung mit Denosumab wegen häufiger starker Knochendichteverluste eine Bisphosphonattherapie über 1 bis 2 Jahre erfolgen muss, in erster Linie mit Zoledronat oder Alendronat. Die SGR nennt weitere medikamentöse Optionen bei Stereoidosteoporose, die in der DGRh-Leitlinie nicht erwähnt werden. Dazu gehören der selektive Östrogenrezeptormodulator Raloxifen (ggf. in Einzelfällen, es sind keine Studien zur Stereoidosteoporose vorhanden), Östrogene (bei hysterektomierten Frauen), Östrogen-Gestagen-Präparate sowie Testosteron für Männer (Cave: Prostatakarzinom).

Wirken bestimmte Medikamente bei Stereoidosteoporose besser als andere?

Für die zugelassenen Bisphosphonate werden weder von der DGRh noch von der SGR spezielle Empfehlungen für die eine oder andere Substanz gegeben. Statistisch betrachtet, müssen 31 Patienten unter Langzeitglukokortikoidtherapie mit einem Bisphosphonat behandelt werden, um bei 1 von ihnen eine vertebrale Fraktur nach 12 bis 24 Monaten zu verhindern. Im Vergleich mit Placebo ist für die oralen Bisphosphonate Alendronat, Ibandronat und Risedronat eine Zunahme der Knochendichte an der LWS und am Femur nachgewiesen, für Alendronat und Risedronat auch eine niedrigere Wirbelkörperfrakturrate. Ob Bisphosphonat i.v. bei Stereoidosteoporose besser ist als ein orales Bisphosphonat könne anhand der vorliegenden Daten

nicht klar belegt werden, heisst es in den DGRh-Empfehlungen. Die deutlichere Zunahme der Knochendichte mit Zoledronat im Vergleich zu Risedronat spreche jedoch dafür. Vergleichende Studien bei Steroidosteoporose mit dem Frakturrisiko als primärem Endpunkt liegen nicht vor.

Die Zunahme der Knochendichte an LWS und Femur ist mit Teriparatid höher als mit Alendronat. Neue Wirbelkörperfrakturen sind mit Teriparatid seltener als mit Alendronat, während sich bei den nicht vertebraalen Frakturen kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt.

Im Vergleich mit Bisphosphonaten ist die Knochendichte mit Denosumab höher; zur Frakturrate liegen noch keine Beweise für einen Vorteil durch Denosumab bei Steroidosteoporose vor. Daten zu einem Vergleich von Teriparatid und Denosumab liegen bei Steroidosteoporose derzeit nicht vor.

Vorsichtsmassnahmen und Kontraindikationen

Vitamin D: Hier ist Vorsicht geboten bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Sarkoidose, Immobilisation oder Neigung zu kalziumhaltigen Nierensteinen. Vitamin-D-Supplemente sollte nicht gegeben werden bei gestörter renaler Kalzium- und Phosphatausscheidung, Pseudohypoparathyreoidismus und während der Behandlung mit Benzothiadiazinderivaten.

Kalzium: Der Kalziumspiegel in Plasma und Urin sollte überwacht werden.

Bisphosphonate: Bisphosphonate werden für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen. Sie sind in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert, ebenso bei chronischer Niereninsuffizienz (s. oben) und bei Hypokalzämie. Vitamin-D-Mangel und Störungen der Nebenschilddrüsenfunktion sind vor Beginn einer Bisphosphonattherapie zu diagnostizieren und zu behandeln. Osteonekrosen des Kiefers unter Bisphosphonattherapie wegen Osteoporose sind selten (ca. 1:100 000). Bei Patienten mit zusätzlichen Risiken ist eine vorgängige zahnärztliche Untersuchung sinnvoll, ebenso regelmässige Kontrolltermine beim Zahnarzt für alle Patienten. Die Inzidenz atypischer Femurfrakturen (ohne oder mit minimalem Trauma) unter einer langfristigen Behandlung mit Bisphosphonaten wird mit 6 bis 30 Fällen pro 10 000 Patientenjahren angegeben. Diese Frakturen treten häufig bilateral auf (bei Fraktur auch kontralateralen Femur untersuchen!).

Teriparatid: Im Kindes- und Jugendalter sowie in Schwangerschaft und Stillzeit ist Teriparatid kontraindiziert. Bei leichter Niereninsuffizienz kann die Substanz angewendet werden, nur mit Vorsicht bei mittelschwerer und gar nicht bei schwerer Niereninsuffizienz. Kontraindikationen sind ausserdem Hyperkalzämie vor Therapiebeginn und metabolische Knochenerkrankungen (z. B. Hyperparathyreoidismus, Morbus Paget, ossäre Metastasen). Die Therapiedauer sollte 2 Jahre nicht überschreiten, weil in Tierversuchen bei längerer Therapiedauer vermehrt Osteosarkome auftraten. In einer noch laufenden Langzeitstudie wurde dieses Risiko bei Patienten nach bis anhin 7 Jahren nicht bestätigt.

Denosumab: Eine Hypokalzämie ist vor Therapiebeginn auszuschliessen. Die Behandlung in der Schwangerschaft und Stillzeit wird nicht empfohlen.

Kontrollintervalle und Therapiedauer

Das Therapieziel sei schwierig zu definieren, heisst es in den DGRh-Empfehlungen. Von einem Therapieversagen könne man aber sprechen, wenn eine neue Fraktur innert ≥ 18 Monaten nach Beginn der Behandlung eintrete oder wenn nach 1 Jahr ein Rückgang der Knochendichte ≥ 10 Prozent vorliege. Generell empfiehlt die DGRh eine Reevaluation nach einer Therapiedauer von 3 bis 5 Jahren oder nach Beendigung der Langzeitglukokortikoidtherapie.

Gemäss den SGR-Empfehlungen sollte die Wirksamkeit der Therapie bei Steroidosteoporose nach 1 bis 2 Jahren per DXA überprüft werden (keine Kassenleistung nach 1 Jahr). Bei fehlender Wirksamkeit der Bisphosphonate sollte auf Teriparatid gewechselt werden. ▲

Renate Bonifer

Quellen:

Leipe J et al.: Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zum Management der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose. *Z Rheumatol.* 2021;80(7):670-687.
Ergänzungen zu den Schweizer Empfehlungen: Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie: «Steroid-Osteoporose: Vorbeugung und Behandlung/09-2021»; <https://www.rheuma-net.ch/de/dok/sgr-dokumente/behandlung/therapie/weitere/75-steroid-osteoporose-praevention-und-therapie/file>; abgerufen am 9. Dezember 2021.

Interessenlage: Die Autoren der DGRh-Empfehlungen geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen. Bei den SGR-Empfehlungen werden keine Interessenkonflikte deklariert.

T-Score

Der T-Score gibt an, um wie viele Standardabweichungen die Knochendichte vom Durchschnitt junger, gesunder Erwachsener abweicht. Die Knochendichte sollte an der Lendenwirbelsäule (LWS: Durchschnittswert der Wirbelkörper 1–4, min. 2 Wirbelkörper müssen auswertbar sein) und am proximalen Femur (Gesamtfemurregion [engl.: total hip] und Femurhals) gemessen werden. Relevant ist der niedrigste der 3 gemessenen T-Scores. Gemäss WHO gelten folgende Grenzwerte:

T-Score $> -1,0$: normale Knochendichte

T-Score $-1,0$ bis $-2,5$: Osteopenie

T-Score $< -2,5$: Osteoporose

LINKTIPPS

Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie: Steroidosteoporose, Vorbeugung und Behandlung:
www.rosenfluh.ch/qr/steroidosteoporose



Kalziumbilanz in der Ernährung:
www.rosenfluh.ch/qr/kalziumrechner



Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) für die Schweiz:
www.rosenfluh.ch/qr/frax-schweiz



Tool der Osteoporose-Plattform (TOP):
www.rosenfluh.ch/qr/osteoporose-fallfindung

