

Osteoporose

Therapie und deren Monitoring

Pharmakologische Osteoporosetherapien können in zwei Klassen eingeteilt werden: in antiresorptive Substanzen, welche den Knochenabbau hemmen, und in knochenanabole Substanzen, welche die Knochenneubildung fördern. Das Ansprechen des Knochens auf eine Therapie kann mit Hilfe von Surrogatparametern, der Knochenmineraldichte und den biochemischen Marker des Knochenturnovers gemessen werden.



Prof. Dr. med. Kurt Lippuner
Bern

+ La thérapie de l'ostéoporose peut être classée en deux groupes: les substances à effet anti-résorptif, c'est-à-dire substances qui inhibent la résorption osseuse, et d'autres à action ostéoplastique, c'est-à-dire substances qui stimulent la néoformation de l'os. L'effet thérapeutique est surveillé à l'aide de marqueurs indirects, à l'aide de la densitométrie osseuse et de marqueurs du remodelage osseux.

Es bestehen heute zahlreiche Therapieoptionen für das Management der Osteoporose, welche das Risiko von Wirbel-, nicht-Wirbel- und Hüftfrakturen vermindern; Tab. 1 gibt eine Übersicht über die in der Schweiz zugelassenen Osteoporosemedikamente. Während eine klar nachgewiesene Evidenz der Senkung des Wirbelfrakturrisikos eine unabdingbare Voraussetzung für die Registrierung jedes neuen Osteoporosemedikaments darstellt, unterscheiden sich die Substanzen in ihrer Wirksamkeit in Bezug auf die Inzidenzsenkung der nonvertebralen Frakturen und darunter speziell auch der Hüftfrakturen.

Von den antiresorptiven Medikamenten stellen die Bisphosphonate mit ihrer hohen Affinität für den Knochen und ihren beste-

henden Langzeitstudien zur Sicherheit die grösste therapeutische Gruppe dar. Es gibt peroral oder intravenös zu verabreichende Vertreter dieser Substanzklasse. Zudem wurden einige von ihnen (Alendronat, Risedronat und Zoledronat) bei einem breiten Spektrum von Osteoporose (postmenopausale Osteoporose, Osteoporose beim Mann, Glucocorticosteroid induzierte Osteoporose) untersucht und haben dementsprechend eine breite Indikation.

Andere Substanzen, wie die selektiven Östrogenmodulatoren (SERM) Raloxifen und Bazedoxifen sowie der Antikörper gegen den RANK-Liganden, Denosumab, können als Alternativen bei postmenopausaler Osteoporose eingesetzt werden. Die SERM werden dabei eher bei frühen, klinisch nicht manifesten Formen angewandt, da sie keine Wirksamkeit auf nonvertebrale Frakturen gezeigt haben.

Substanzen, welche nicht den Knochenabbau hemmen, sondern neuen Knochen bilden, sind in ihrer Zahl und Einsatzmöglichkeit stark limitiert. In der Schweiz gibt es ein einziges zugelassenes Knochenanabolikum, Teriparatid, ein rekombinant hergestelltes N-terminales Fragment des Parathormons (rhPTH[1-34]). Teriparatid muss täglich subcutan gespritzt werden und kommt lediglich als Zweitlinien-Medikament zum Einsatz, wenn trotz mindestens

TAB. 1 Antifrakturereffekt, Verabreichungsform und häufigste Nebenwirkungen von Substanzen, welche das Frakturrisiko unter gleichzeitiger Verabreichung einer adäquaten Calcium- Vitamin D Supplementation verringern

Substanz	Dosis	Dosierung/ Anwendung	Frakturrisiko senkender Effekt		Unerwünschte Wirkungen
			Wirbelfrakturen	Nonvertebrale Frakturen	
Bisphosphonate					
Alendronat	70 mg	p.o. WT	+	+ (inkl. Hüfte)	Beschwerden des oberen GIT, muskuloskeletale – und Kopfschmerzen
Risedronat	35 mg	p.o. WT	+	+ (inkl. Hüfte)	
Ibandronat	150 mg	p.o. MT	+	+ ²	
Ibandronat	3 mg	i.v. Inj. 3-mtl	(+ ¹)	(+ ¹)	Akutphasereaktionen
Zoledronat	5 mg	i.v. Inf. 1x/J	+	+ (inkl. Hüfte)	
Denosumab	60 mg	s.c. Inj. 6-mtl	+	+ (inkl. Hüfte)	Ekzeme
SERM					
Raloxifen	60 mg	p.o. tägl	+	kein Effekt	Hitzewallungen, Wadenkrämpfe
Bazedoxifen	20 mg	p.o. tägl	+	kein Effekt	
Teriparatid	20 µg	s.c. Inj. tägl	+	+	Schwindel, Übelkeit

¹ „bridging“ Studien zu p.o. Form via Surrogatparameter: Knochenmineraldichte und Biochemische Marker des Knochenturnover

² nur in Subset von Patienten mit sehr niedrigem T-score (post-hoc Analyse)

6-monatiger Therapie mit einem Antiresorptivum eine (neue) Wirbelfraktur auftritt.

Obschon diese Substanzen sehr wirksam sind und die Inzidenz neuer Frakturen – über 3 Jahre (Teriparatid: 2 Jahre) verabreicht – um bis zu 70% (Wirbelfrakturen) bzw. 50% (Hüftfrakturen) verringern, haben die meisten gewisse Einschränkungen bezüglich Anwendung sowie Nebenwirkungen, welche eine Langzeitverabreichung und -Adhärenz beeinträchtigen können. Deswegen ist ein konsequentes, regelmässiges Monitoring der Patienten unter Therapie Voraussetzung für den Langzeiterfolg.

Verlaufskontrolle unter Therapie

Das Ziel der Osteoporosebehandlung ist die Reduktion des Risikos für Fragilitätsfrakturen. Da jedoch die Inzidenz osteoporotischer Frakturen gering ist und somit das Nichtauftreten einer Fraktur nicht gleichbedeutend ist mit dem Angehen einer effektiven Therapie, werden Surrogatmarker eingesetzt, um die Wirksamkeit der Behandlung bei Patienten mit Osteoporose abzuschätzen. Der hierzu am meisten verwendete Surrogatmarker ist die Knochenmineraldichte (BMD, Bone Mineral Density), bestimmt mittels Doppelenergie-Röntgenabsorptiometrie (DXA). Die Messung ist präzise, die intra-individuelle Variabilität gering. Längst sind Kontrolldensitometrien unter Therapie jedes 2. Jahr zum gängigen Standard geworden. Daher wird an dieser Stelle nicht mehr im Detail darauf eingegangen. Die Änderung der BMD unter antiresorptiver Therapie beansprucht jedoch eine relativ lange Zeit, und ein signifikanter Unterschied zur Ausgangsdichte im einzelnen Individuum ist meist nach ein bis zwei Jahren messbar.

Zusätzlichen und relativ frühzeitigen Aufschluss (innert 3–6 Monaten) über das Ansprechen auf die Therapie können die biochemischen Marker des Knochenturnovers (BTM = Bone Turnover Markers) liefern. Sie sind in Tab. 2 zusammengefasst. Die BTM widerspiegeln die metabolische Aktivität des Knochens. Sie werden eingeteilt in Marker des Knochenabbaus (Abb.1) und des Knochenbaus (Abb. 2). In internationalen Empfehlungen werden derzeit C-terminales Telozeptid (CTX) im Serum und Prokollagen Typ I N-Propeptid (PINP) als die sensitivsten Marker hervorgehoben.

Marker des Knochenbaus sind direkte oder indirekte Produkte aktiver Osteoblasten. Diese sezernieren während der Knochenbildung den Präkursor des Kollagen Typ I, das Prokollagenmolekül. Die Extensionspeptide an beiden Enden des Prokollagenmoleküls, das Prokollagen Typ I N-Propeptid (PINP) und das Prokollagen Typ I C-Propeptid (PICP), werden während der Matrixbildung durch Enzyme abgespalten und in die Zirkulation freigesetzt. Osteocalcin, eines der am reichlichsten vorkommenden, nicht-kollagenen Proteine in der Knochenmatrix, wird von den Osteoblasten ebenfalls während der Knochenbildung produziert – und ein Teil davon findet seinen Weg in das extrazelluläre Kompartiment, wo es gemessen werden kann. Es wird über die Nieren ausgeschieden, und seine Fragmente können auch im Urin gemessen werden. Neugebildetes Osteoid durchläuft einen Reifeprozess, gefolgt von der Mineralisation, und während dieser Phase wird die alkalische Phosphatase (ALP) von Osteoblasten in die extrazelluläre Flüssigkeit sezerniert und kann im Serum gemessen werden. Allerdings stammt nur etwa die Hälfte der ALP-Aktivität im Blut Erwachsener aus dem Knochen, die andere Hälfte stammt hauptsächlich aus der Leber. Es gibt Assays zur Bestimmung der spezifischeren Knochen-Isoform (BALP).

TAB. 2 Biochemische Marker des Knochenbaus	
Knochenanbau	Knochenabbau
Serum	Serum
Osteocalcin (s-OC)	Tartrat resistente saure Phosphatase (s-TRACP)
(Knochenspezifische) alkalische Phosphatase (s-(B)ALP)	Serum- Amino- bzw. Carboxyterminales Telozeptid des Typ I Kollagen (s-CTX, s-NTX)
Procollagen Typ I Amino- bzw. Carboxy-terminales Propeptid (s-PICP, s-PINP)	
	Urin
	Deoxypyridinoline (u-DPyr)
	Amino- bzw. Carboxy-terminales Telozeptid des Typ I Kollagen (u-CTX, u-NTX)

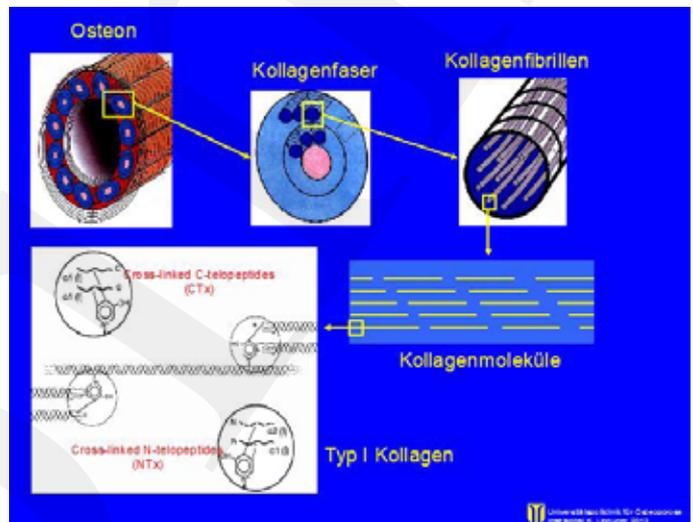


Abb. 1: Typ I Kollagen Abbauprodukte als Marker der Knochenresorption. Typ I Kollagen macht > 90% der organischen Knochenmatrix aus. Deren proteolytische Fragmente, beinhaltend die Typ I Kollagen-Crosslinks (Pyridinolin, und Deoxypyridinolin) sowie die zugehörigen Telozeptide der spezifischen, nicht-helikalen amino-(N-) oder carboxy (C-) terminalen Regionen, können im Urin oder Serum gemessen werden

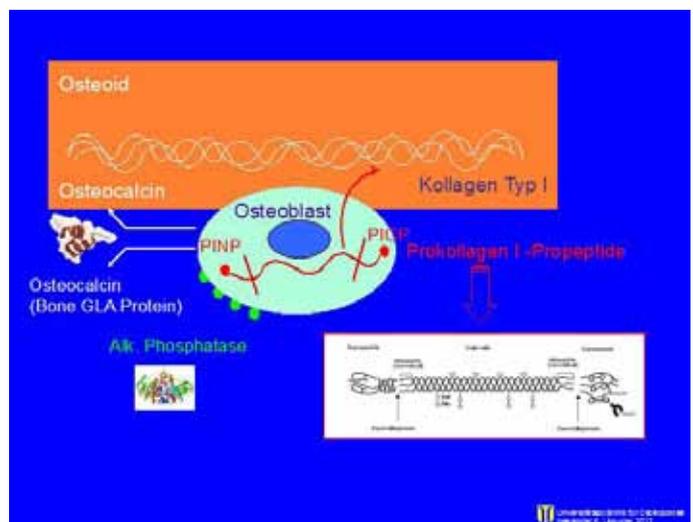


Abb. 2: Marker des Knochenbaus

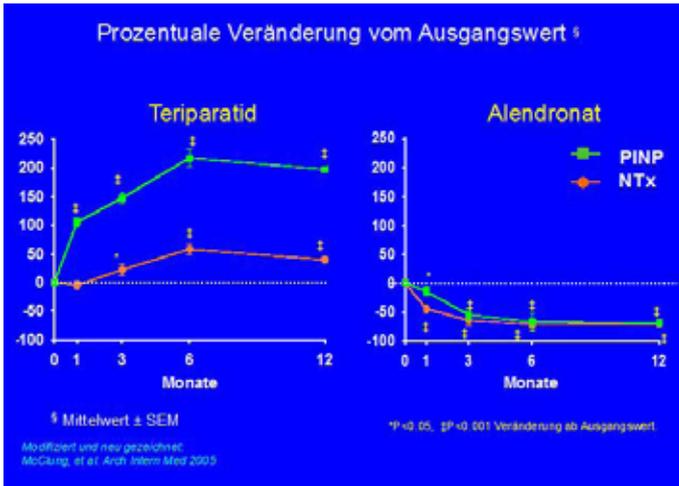


Abb. 3: Veränderung in % (Mittelwert +/- SE) der Marker der Knochenresorption (NTX) und Knochenneubildung (PINP) unter Behandlung mit einem Antiresorptivum (Alendronat) und einer Knochen anabolen Substanz (Teriparatid)

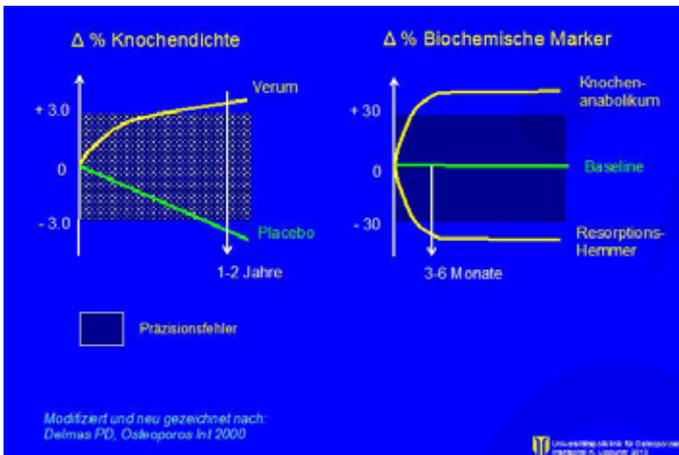


Abb. 4: Möglichkeiten der Prädiktion des Ansprechens auf eine Osteoporosetherapie mittels wiederholter Messung von Knochendichte und BTM

Anwendung der Bone Turnover Marker (BTM)

In klinischen Studien können u.a. mittels BTM der Wirkmechanismus einer Substanz etabliert/ untermauert und die optimale Dosis gefunden werden.

Die Anwendung von Biochemischen Markern des Knochenturnovers zum Monitoring der Therapie setzt eine Basis-Messung voraus mit einer wiederholten Bestimmung zu einem definierten Zeitpunkt während der Behandlung (Abb. 4). Um dies effektiv tun zu können, sollte die zu erwartende Grössenordnung der Veränderung unter einer bestimmten Therapie bekannt sein. Der Experte kann so bei potenten Medikamenten den Behandlungseffekt eines Individuums überwachen. Die Fähigkeit, eine Veränderung zwischen zwei Messwerten mit ausreichender Sicherheit zu erkennen, hängt zudem von der Präzision der Messung selber sowie der biologischen (intra-individuellen) Variabilität ab, welche von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird. So z.B. von der Tageszeit, Fasten, Befolgung von Instruktionen etc. Genauigkeit ist in diesem Kontext weniger relevant. Die Reproduzierbarkeit wird üblicherweise als Variationskoeffizient (CV) angegeben.

Um von einer signifikanten ($p < 0.05$) Änderung des gemessenen Wertes des BTM sprechen zu können, muss (eine Normalver-

teilung vorausgesetzt) der Unterschied zwischen den Messwerten höher liegen als $\sqrt{2} \times 1.96 \times CV = 2.77 \times CV$; ein Schwellenwert, der „Least significant change“ (LSC) genannt wird.

In der klinischen Praxis wird zum Therapiemonitoring öfter eine einseitige als eine zweiseitige Wahrscheinlichkeit von 0.05 als angemessen erachtet, da die Richtung der Veränderung ja bekannt ist. Der LSC wäre demzufolge $\sqrt{2} \times 1.65 \times CV = 2.33 \times CV$. Zudem erachten gewisse Autoren eine 80% Wahrscheinlichkeit ($p < 0.2$) als adäquat. In diesem Fall wäre der LSC mit einem „one-tailed“ Test ($\sqrt{2} \times 0.84$) $1.19 \times CV$ (intra-individuelle Variation).

Dieser Artikel ist ein aktualisierter Nachdruck aus der Zeitschrift Riport, Ausgabe 74, Winter 2013. Labormedizinischen Zentrums Dr. Risch.

Prof. Dr. med. Kurt Lippuner

Universitätspoliklinik für Osteoporose, Inselspital
3010 Bern

kurt.lippuner@insel.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- Die Medikamente zur Therapie der Osteoporose können in zwei Klassen eingeteilt werden: Substanzen, die den Knochenabbau hemmen (antiresorptive Substanzen) und solche die die Knochenneubildung fördern (knochenanabole Substanzen)
- Das Ziel der Osteoporosebehandlung ist die Reduktion des Risikos für Fragilitätsfrakturen
- Zur Untersuchung der Wirksamkeit einer Therapie werden Surrogatmarker eingesetzt, da die Inzidenz von osteoporotischen Frakturen gering ist und das Nichtauftreten einer Fraktur nicht gleichbedeutend mit der Effizienz einer Therapie ist
- Der am meisten verwendete Surrogatmarker ist die Knochenmineraldichte. Ihre Änderung unter antiresorptiver Therapie beansprucht jedoch eine relativ lange Zeit
- Zusätzlichen und relativ frühen Aufschluss über das Therapieansprechen geben die biochemischen Marker des Knochenumbaus, die in Marker des Knochenabbaus und Marker des Knochenanbaus unterteilt werden

Message à retenir

- Les médicaments pour le traitement de l'ostéoporose peuvent être classés en deux groupes: substances qui empêchent la résorption de l'os (substances anti-résorptives) et substances qui facilitent la formation de l'os (substances anaboliques au niveau de l'os)
- L'objectif du traitement de l'ostéoporose est la réduction du risque de fractures (dus à la fragilisation de l'os)
- L'efficacité de la thérapie est monitorée à l'aide de marqueurs indirects (surrogate markers), vu que l'incidence d'une fracture ostéoporotique est faible. Ainsi, le non-avènement d'une fracture ne signifie pas succès de la thérapie
- Le marqueur indirect le plus fréquemment utilisé est la densité osseuse, mais pour pouvoir observer un changement dû à un traitement anti-résorptif, il faut beaucoup de temps
- Des informations supplémentaires et relativement rapides sur un succès thérapeutique peuvent être obtenues à l'aide des marqueurs biochimiques du remodelage de l'os que l'on peut diviser en marqueurs de la résorption et marqueurs de la formation osseuse

Literatur:

- Brown JP, Albert C, Nassar BA, et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem.* 2009; 42(10-11):929-42
- Delmas PD. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs. *Osteoporos Int.* 2000; 11 Suppl 6:S66-76
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson 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(1):23-57
- Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet.* 2011; 9;377(9773):1276-87
- Szulc P. The role of bone turnover markers in monitoring treatment in postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem* 2012; 45(12):907-19
- Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al, on behalf of the IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011; 22(2):391-420