Therapie der Grunderkrankung ist essentiell

Sekundäre Osteoporose

Durch eine steigende Lebenserwartung der Schweizer Bevölkerung gewinnt die Osteoporose stetig an Bedeutung und ein entsprechendes Screening ist etabliert. Meist wird die Osteoporose erstmals mit Auftreten einer Fraktur klinisch manifest, wobei das Lebenszeit-Risiko einer osteoporotischen Fraktur in der Schweiz im Alter von 50 Jahren rund 51% für Frauen und 20% für Männer beträgt (1). Entsprechend ist die rechtzeitige Diagnosestellung und Therapiebeginn anhand des individuellen Frakturrisikos essentiell. Bei rund einem Drittel der postmenopausalen Frauen und zwei Drittel der Männer liegen sekundäre Ursachen einer Osteoporose vor. Diese müssen erkannt werden, da neben der Knochenspezifischen Therapie auch eine korrekte Behandlung der Grunderkrankung zwingend ist (2).

Dr. med. Lea Slahor
Luzern

Prof. Dr. med. Christoph Henzen
Luzern

Ein atypisches Patientenalter, ungewöhnliche Frakturen oder unerwarteter Verlust an Knochendichte erfordern weitere Abklärungen. Nicht selten ist eine Osteoporose erst hinweisend auf eine zugrundeliegende Erkrankung. Umgekehrt ist bei entsprechender Grunderkrankung oder knochenschädigenden Risikofaktoren eine Osteoporose zu suchen, auch wenn der therapeutische Fokus primär oft anders liegt.

TAB. 1 Empfohlene Laborbestimmungen

Basis-Untersuchungen	Blutbild, Kreatinin, Kalzium, Phosphat, 25-OH-Vitamin D, BSR, TSH
Verdachtsdiagnose	Empfohlene Laborbestimmungen
Menopause (<45 Jahre) Hypogonadismus beim Mann	FSH, Östradiol, Prolaktin LH, Gesamt-Testosteron, SHBG, Prolaktin
Dysthyreose	TSH, fT4
Primärer Hyperparathyreoidismus	Kalzium, Phosphat, Parathormon, Albumin 25-OH-Vitamin D, alkalische Phosphatase
Zöliakie	Anti-Transglutaminase-Antikörper, IgA, evtl. HLA-DQ2/DQ8
Malignome Hämatologische Erkrankungen	BSR, Differentialblutbild, Serum-/Urin-Elektrophorese
Mastozytose	Tryptase
Malabsorption	Albumin, Ferritin, Vitamin B12
Hämochromatose	Ferritin, Transferrinsättigung, HFE-Gen

Anamnese und klinische Untersuchung

In der Anamnese gilt es, Risikofaktoren für die Osteoporose zu eruieren, insbesondere die alimentäre Kalziumzufuhr abzuschätzen. Auch müssen die Medikamenteneinnahme und allfällige Noxen bekannt sein. Eine detaillierte Systemanamnese ist zu ergänzen. Die Angabe von Frakturen in der Vorgeschichte sowie in der Familienanamnese ist wichtig. Das Alter bei Menarche und Menopause sollte bei Frauen bekannt sein. Männliche Patienten müssen auf Symptome des Testosteronmangels, wie Libidoabnahme und erektile Dysfunktion gezielt angesprochen werden.

Laborbestimmungen

Neben den empfohlenen Basisuntersuchungen sind weitere laboranalytische Bestimmungen gemäss Anamnese und klinischen Befunden individuell auszuwählen (3). Unter Berücksichtigung der Verdachtsdiagnose sind die Laborparameter in Tabelle 1 aufgeführt.

Häufige Ursachen und Therapie der sekundären Osteoporose

Ätiologisch kann die sekundäre Osteoporose in verschiedene Subgruppen unterteilt werden (Tab. 2). Auf einige Ursachen und deren Behandlung wird in dieser Übersichtsarbeit eingegangen, mit einem besonderen Augenmerk auf endokrinologische Erkrankungen.

Glukokortikoid-induzierte Osteoporose (GIOP)

Epidemiologische Daten belegen, dass rund 1% der Bevölkerung mit Glukokortikoiden behandelt wird (4). Entsprechend stellt die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose die häufigste sekundäre Osteoporoseform dar, der endogene Hyperkortisolismus ist hingegen selten. Die Wirkung der Glukokortikoide im Knochenstoffwechsel ist vielfältig, es resultiert eine reduzierte Knochenformation bei gesteigerter Knochenresorption. Auch sind die verminderte intestinale Kalzium-Aufnahme und die Steroid-Myopathie von Relevanz. Bereits ab drittem Monat der Anwendung von >2.5 mg Prednisolon täglich ist ein rascher Knochendichteverlust

TAB. 2 Häufigste sekundäre Osteoporose-Formen

Endokrinologische Erkrankungen	Hyperkortisolismus Hypogonadismus Primärer Hyperparathyreoidismus Hyperthyreose Diabetes mellitus
Medikamente	Glukokortikoide Antiandrogene Therapie Glitazone Antiepileptika Aromatasehemmer
Toxische Effekte	Radiotherapie Chemotherapie Chron. Nikotin-/Alkoholkonsum
Rheumatologische Erkrankungen	Rheumatoide Arthritis Morbus Bechterew
Hämatologische Erkrankungen	Multiples Myelom Mastozytose Ossäre Metastasen
Malabsorption/Malnutrition	Postbariatrisch Zöliakie entzündliche Darmerkrankungen
Kongenitale Erkrankungen	Osteogenesis imperfecta Marfan-Syndrom Ehlers-Danlos-Syndrom
Andere Ursachen	Anorexia nervosa HIV-Infektion/-Therapie Langzeit-Immobilisation Chron. Niereninsuffizienz Hämochromatose

Abb. 1: 78-jähriger Patient mit Klinefelter-Syndrom: Nachweis mehrerer Keilwirbel im Röntgenbild des Thorax

Abb. 2: 54-jähriger Mann mit hereditärer Hämochromatose und resultierendem hypogonadotropen Hypogonadismus: Typische «hooks and beeks» im Röntgenbild der Hand

nachweisbar (5). Das Frakturrisiko steigt abhängig von der kumulativen und der täglichen Prednisolon-Dosis an und ist bei > 20 mg/d um 60% erhöht (4). Rund die Hälfte aller Patienten erleiden unter systemischer Glukokortikoid-Therapie eine osteoporotische Fraktur, wobei die Datenlage betreffend inhalativer Anwendung inkohärent ist, bzw. in einer niedrigen Inhalationsdosis das Frakturrisiko nicht relevant erhöht zu sein scheint (4). Im FRAX-Score wird die systemische Glukokortikoid-Therapie als Risikofaktor zwar berücksichtigt, nicht aber deren Dosis und Anwendungsdauer. Entsprechend sollte das Frakturrisiko anhand der täglichen Prednisolon-Dosis zusätzlich angepasst werden (für «major» Frakturen: Dosis < 2.5 mg/Tag: –20%, Dosis > 7.5 mg/Tag: +15%) (3). Auf eine tägliche alimentäre Kalziumzufuhr von mindestens 1000 mg und eine Vitamin D-Supplementation von 800 IU ist zu achten. Präventiv und als Standardtherapie sind Bisphosphonate indiziert, Teriparatid ist in der Therapie zugelassen. Die Bisphosphonat-Therapie wird unabhängig vom FRAX-Risikoscore bereits ab einem T-Score <–1.5 SD empfohlen, falls eine tägliche Prednisolon- oder Äquivalenz-Dosis von > 5 mg und eine Therapiedauer > 3 Monaten besteht (6). Somit macht eine Messung der Knochendichte vor Therapiebeginn und nach zweijähriger Therapie Sinn.

Hypogonadismus beim Mann

Männer weisen im Vergleich zu Frauen eine bis dreifach erhöhte Mortalität nach einer Schenkelhalsfraktur auf und eine sekundäre Ätiologie der Osteoporose ist doppelt so häufig (7). Ursächlich ist neben der Glukokortikoid-Therapie vor allem ein Hypogonadismus zu nennen (Abb. 1) (8, 9).

Parallel zum physiologischen Abfall der Testosteron-Konzentration resultiert eine kontinuierliche Abnahme der Knochendichte. Für Männer gelten prinzipiell die gleichen diagnostischen wie auch therapeutischen Osteoporose-Kriterien wie für Frauen. Doch weist die Knochenarchitektur Unterschiede auf, womit u.a. der Densitometrie-Befund weniger sensitiv ausfällt. Dieser liegt nur bei 20% aller Männer mit Frakturen im osteoporotischen Bereich (8, 9). Somit darf der Therapieentscheid nicht nur vom Densitometriebefund abhängig gemacht werden, osteoporotische Frakturen stellen per se eine Therapie-Indikation dar (7). Hierbei können beim Mann die Bisphosphonate Alendronat, Risedronat oder Zolendronat sowie Denosumab gewählt werden. Das knochenanabol wirkende Teriparatid ist eine weitere Option. Ein Hypogonadismus macht eine Testosteron-Ersatztherapie notwendig, wobei vorgängig dieser laboranalytisch bestätigt werden muss, aufgrund der circadianen Rhythmik mittels zweimaliger Bestimmung unter Standardbedingungen (morgens früh, nüchtern). Ein sekundärer Hypogonadismus kann eventuell durch Therapie der ursächlichen Erkrankung (z.B. Prolaktinom) reversibel sein.

Primärer Hyperparathyreoidismus

Der primäre Hyperparathyreoidismus gehört zu den häufigsten endokrinen Erkrankungen und führt vorwiegend zur Abnahme der Knochendichte am kortikalen Knochen (distaler Radius, Schenkelhals). Da das typische Manifestationsalter postmenopausale Frauen betrifft, besteht oft auch eine Osteoporose des trabekulären Knochens. Ursächlich liegt meist ein solitäres Parathyreoidea-Adenom vor, wobei der densitometrische Befund (T-Score <–2.5 SD) oder die osteoporotische Fraktur ein Operationskriterium darstellt (10). Nach Parathyreoidektomie kann mit einer relevanten Zunahme

der Knochendichte (+12% am trabekulären Knochen, +10% am kortikalen Knochen) gerechnet und somit mit einer Osteoporosetherapie zugewartet werden (11). Hierbei empfiehlt sich 1 Jahr postoperativ eine Osteodensitometrie mit Evaluation des individuellen Frakturrisikos.

Verschiedene weitere Ursachen

Sowohl die Hyper- als auch die Hypothyreose erhöhen das Osteoporose- und Frakturrisiko (2). Die Anorexia nervosa führt multifaktoriell zur verminderten Knochendichte, bedingt durch den sekundären Hypogonadismus und Malnutrition. Als Therapie werden Östrogen-haltige Kontrazeptiva eingesetzt, bei Kinderwunsch muss von einer Bisphosphonat-Gabe abgesehen werden. Auf der anderen Seite sind nach bariatrischer Chirurgie Supplementationen von Kalzium und Vitamin D unerlässlich. Das Osteoporose-Risiko wird als erhöht beurteilt, wobei die Datenlage betreffend Frakturen noch spärlich ist (17). Schweizer Fachgesellschaften empfehlen eine Densitometrie 2 Jahre nach bariatrischem Eingriff (18). Sowohl ein Nikotin- wie auch übermässiger Alkoholkonsum erhöhen das Osteoporose-Risiko (9). Hämatologische Erkrankungen, wie das Multiple Myelom, kommen häufig als Knochenmanifestation zum Vorschein. Die Hämochromatose wirkt über direkte toxische Effekte auf den Knochen ein (Abb. 2) (19).

Beide Diabetes mellitus-Typen werden mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert, hierbei wird im FRAX-Score der Typ 1 als Risikofaktor erfasst (2).

Take-Home Message

- Aufgrund der diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen muss eine sekundäre Osteoporose-Form gesucht und erkannt werden
- Knochenschädigende Risikofaktoren sollten vermieden werden und verantwortliche Medikamente (z.B. Glukokortikoide) in der niedrigsten Dosis über möglichst kurze Zeit angewendet werden.
- Neben der Osteoporose-Therapie ist bei sekundären Ursachen die Therapie der Grunderkrankung essentiell
- Die Osteoporose beim Mann ist mehrheitlich durch eine sekundäre Ätiologie bedingt und densitometrische Diagnosekriterien sind bei Auftreten von osteoporotischen Frakturen häufiger nicht erfüllt

Medikamente

Betreffend Diabetes mellitus ist ein erhöhtes Frakturrisiko unter Glitazone-Therapie gut belegt und wird nun auch für die neue Substanzgruppe der SGLT2-Inhibitoren postuliert (13,14). Zahlreiche weitere Medikamentenklassen beeinflussen über unterschiedlichste Mechanismen die Knochendichte. Insbesondere unter Anwendung einer Hormon-ablativen Therapie (z.B. GnRH-Analoga) ist dies zu berücksichtigen, ebenfalls für Antiepileptika mit Induktion des CYP450-Enzyms (15). Tamoxifen weist hingegen einen osteoprotektiven Effekt auf, im Vergleich dazu beeinflussen die neuen Aromatasehemmer die Knochendichte negativ (16).

Dr. med. Lea Slahor
Prof. Dr. med. Christoph Henzen
Endokrinologie und Diabetologie, Departement Medizin
Luzerner Kantonsspital, 6000 Luzern 16
lea.slahor@luks.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Kraenzlin M, Seibel M, Meier C. Schweiz Med Forum 2006; 6: 712-17
2. Mirza F, Canals E. Eur J Endocrinol 2015; 173: 131-51
3. Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose, Empfehlungen 2015
4. Rizzoli R. Biver E. Nat Rev Rheumatol 2015; 11: 98-109
5. Van Stan T, Leufkens H, Cooper C. Osteoporos Int 2002; 13: 777-87
6. Aeberli D. Schweiz Med Forum 2011; 11: 20-1
7. Watts N, Adler R, Bilezikian J et al. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 31802-22
8. Henzen C. Schweiz Med Forum 2013; 13: 768-71
9. Ebeling P. N Engl J Med 2008; 358: 1474-82
10. Bilezikian J, Brandi M, Eastell R et al. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 3561-9
11. Rubin M, Bilezikian J, McMahon D et al. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3462-70
12. Meier C, Kraenzlin M. Epileptologie 2011; 28: 42-50
13. Aubert R, Herrera V, Chen W et al. Diabetes Obes Metab 2010; 12: 716-21
14. Home P, Pocock S, Beck-Nielsen H et al. Lancet 2009; 373: 2125-35
15. Meier C, Kraenzlin M. Epileptologie 2011; 28: 42-50
16. Goss P. N Engl J Med 2016; 375: 209-19
17. Stein E, Silverberg S. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2: 165-74
18. Empfehlungen SMOB (Swiss Society of Study of Morbid Obesity)
19. Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet J et al. Osteoporos Int 2005; 16: 1809-14