

41. Interdisziplinäres Zürcher Symposium

Gesunde Knochen auch im Alter



INTERDISZIPLINÄRES ZÜRCHER SYMPOSIUM

Das 41. Interdisziplinäre Zürichersymposium befasste sich mit dem Thema **Knochengesundheit. Unsere Knochen unterstützen uns und lassen uns bewegen. Sie schützen unser Gehirn, Herz und andere Organe vor Verletzungen. Sie speichern täglich Mineralstoffe wie Kalzium und Phosphor, welche wiederum unsere Knochen stärken. Dies gilt im Alltag als selbstverständlich. Doch gibt es viele Dinge, die wir tun können, damit unsere Knochen auch im Alter gesund und stark bleiben, so schreibt der Organisator Prof. Dr. med. Claudio Redaelli, Zürich, in seiner Einladung.**

Der Knochen ist ein Meisterwerk der Architektur, seine Masse ist optimal angepasst in Grösse, Form und Architektur für eine widerstandsfähige Struktur, so **Prof. Dr. med. Marius Kränzlin**, Basel. Dabei herrschen widersprüchliche Bedürfnisse in Bezug auf die Stärke für Belastung und Bewegung, Leichtigkeit für Geschwindigkeit und Steifigkeit für die Bewegung gegen die Schwerkraft. Der Knochen muss leicht sein für die Geschwindigkeit der Bewegung, aber gleichzeitig stark zum Tragen von Last. Elastische Eigenschaften der Knochen ermöglichen es, Energie im Biegen ohne strukturelles Versagen (Bruch) aufzunehmen. Die Natur findet dabei einen Kompromiss zwischen Steifigkeit und Flexibilität, Leichtigkeit und Masse, indem Sie die Materialzusammensetzung und die Strukturmerkmale auswählt, die sich am besten für die üblichen Funktionen von Knochen eignet. Der Referent veranschaulichte dies an den Beispielen des 100 Meter Läufer Usain Bolt (100 m in 9.58 sec) und der Gepardin Sarah (100 m in 5.95 sec (98 km/h)). Knochen hat die einzigartige Fähigkeit und die notwendigen Mechanismen, um Schäden in ihrem Ausmass und ihrer Lokalisation zu erfassen und diese zu reparieren (Knochenumbau). Der Alterungsprozess, Krankheiten (z.B. entzündliche Erkrankungen) Medikamente (z.B. Glukokortikoide, Aromatasehemmer, Antiandrogene) können zu einer Verschlechterung der Knochenqualität führen, wobei sowohl Masse als auch Architektur betroffen sind. Die Knochenstärke nimmt mit dem Alter dramatisch ab.

Antiresorptive Therapie und Mineralisation und RANKL-Inhibition: Die Postmenopausale Osteoporose resultiert aus Knochenverlust und verminderter Knochenfestigkeit durch eine erhöhte Rate des Knochenumbaus sekundär zu reduzierten Östrogenspiegeln. Remodeling-Zyklen werden durch Osteoklasten initiiert deren Bildung, Funktion und Überleben vom RANKL-Liganden (RANKL) abhängt. Die RANKL-Inhibition stellt daher eine neue Strategie zur Verringerung des Umbaus und seinen Auswirkungen auf das Frakturrisiko dar.

Bisphosphonate und SERMS werden zur Erhöhung des Mineralisationsgrads eingesetzt. Die Erhöhung des Mineralisierungsgrads (vs. Placebo + CaD) beträgt mit

- ▶ Raloxifen + 2–3%
- ▶ Risedronat + 4.3%
- ▶ Alendronat + 11.7%

Kleine Änderungen in der Mineralisierung (Dichte) haben grosse Auswirkungen auf die Stärke. $\text{Stärke} = \alpha (\text{BV} / \text{TV}) 1,9 \times$ (Aschgewicht), Mineralisation $\uparrow 3\text{--}11\%$! \uparrow Stärke 13–20%

Knochenmetastasen bei soliden Tumoren mit Fokus auf das Mammakarzinom

Skelett-bezogene Ereignisse (SRE), definiert als pathologische Fraktur, Bestrahlung oder Chirurgie am Knochen, Kompression des Rückenmarks, sind bei Brustkrebspatientinnen sehr häufig. In einer Studie an 384 Patientinnen mit Mammakarzinom betrug der Anteil an Patientinnen mit Knochenmetastasen mit \geq Skelett bezogenem Ereignis 64% (Lipton A et al. Cancer 2000;88:1082–90), stellte **PD Dr. med. Roger von Moos**, Chur, einleitend fest. SRE verursachen eine hohe Morbidität und hohe Kosten. Der Therapievergleich zwischen Zoledronat und Denosumab ergab in einer Studie an 2049 Patientinnen (Stopeck AT et al. J Clin Oncol 2010;28:5132) eine höhere Wirksamkeit für Denosumab bezüglich Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis und bezüglich Gesamtzahl an SREs.

TAB. 1 Urogenital Tumoren – knochengerichtete Therapien 2014		
Klinische Situation	Empfehlung	Cave
Prostatakrebs mit Knochenmetastasen, Ansprechen auf Androgendeprivation	– Bisphosphonate: Behandlung der Osteoporose – Denosumab (60 mg, 6 monatlich): wenn ein erhöhtes Frakturrisiko vorliegt	
CRPC ohne Knochenmetastasen	– Bisphosphonate: Behandlung der Osteoporose – Denosumab (60 mg, 6 monatlich): wenn ein erhöhtes Frakturrisiko vorliegt	
CRPC und Knochenmetastasen	wenn keine KI: – Denosumab (120 mg, 4 w) oder – Zoledronat (4 mg alle 4 w)	– Zahnarzt vor Therapie-Einleitung – Substitution: Calcium (≥ 500 mg) + Vitamin D (≥ 400 E) – Zoledronat: Clearance adaptiert!
Blasen- oder Nierenkrebs mit Knochenmetastasen	wenn keine KI: – Denosumab (120 mg, 4 w) oder – Zoledronat (4 mg alle 4 w)	

Denosumab ist wirksamer bei der Verzögerung des Anstiegs von Knochenschmerzen, aber gleich wirksam wie Zolendronat bei der Verringerung von Schmerzen. Denosumab ist nicht nephrotoxisch. Hypokalzämien können gehäuft auftreten. Ein Monitoring bei Risikopatienten ist obligat. Osteonekrosen des Unter- oder Oberkiefers steigen mit der kumulativen Dosis von Denosumab an. Daten im adjuvanten Bereich werden generiert, zum aktuellen Zeitpunkt soll Denosumab nicht adjuvant eingesetzt werden. Eine Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D kann das Risiko einer Hypokalzämie reduzieren.

Urogenitaltumoren: Neue medikamentöse Therapieoptionen bei Knochenmetastasen

Knochenmetastasen kommen beim Prostatakarzinom in nahezu 100% der Patienten vor (Pezaro C Omlin A, Eur Urol 2014), so Dr. med. Aurelius Omlin, St. Gallen. Der Referent stellte eine Gegenüberstellung von Denosumab vs Zolendronat bei kastrationsresistentem, metastasiertem Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen vor. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines SRE betrug unter Denosumab 20.7 Monate, unter Zoledronat 17.1 Monate (HR 0.82; $p=0.008$ für Überlegenheit) (Fizazi K et al. Lancet 2011).

Neue Medikamente sind: Radium 223, ein α -Strahler, der als Calcium-Mimetikum im Knochen (Hydroxyapatit) eingeschlossen wird, Enzalutamid ein Androgenrezeptor-Signalweginhibitor (ARSI), sowie Cabozantinib, ein Inhibitor von c-Met und VEGFR2, welcher das Tumorwachstum, die Metastasierung und die Angiogenese verringert.

Abschliessend stellte der Referent eine Zusammenstellung der knochengerichteten Therapien bei Urogenitaltumoren vor (Tab. 1).

Skelettale Notfälle

Skelettale Notfallsituationen bei „ungesundem“ Knochen, sind pathologische Frakturen, Frakturen bei inadäquatem Trauma = verminderte Knochenqualität. Systemisch treten sie bei Osteoporose, lokal bei Tumoren/Metastasen auf, so der Referent **PD Dr. med. Lorin Michael Benneker**, Bern. Die Dimension des Problems ist vor allem demographischer Art. Die Anzahl der über 80 Jährigen wird sich in den nächsten 40 Jahren verdreifachen, d.h. dass die Anzahl Osteoporosefrakturen in den nächsten 30 Jahren um das 2–4 fache ansteigen wird. 25% aller Frauen über 75 Jahre zeigen mindestens einen gebrochenen WK. Mit 80 Jahren nimmt der Anteil auf 80% zu. Die erste Fraktur vervierfacht das Risiko einer zweiten. Eine stattgehabte zweite Fraktur verzehnfacht das Risiko für weitere Frakturen. Auslöser sind Veränderungen des kortikalen Knochens, abnehmende Dicke, Zunahme des Knochendurchmessers zur Erhaltung der Biegesteifigkeit. Erhöhte Havers Kanal Gebiete (vermehrte Lakuna-Bildung), dadurch vermehrte Schwäche und Prädisposition für Frakturen geringer Energie. Veränderungen im spongiösen Knochen sind weniger und dünnere Trabekeln mit weniger und oft gebrochenen Verbindungen. Die Konsequenzen sind oft multiple Frakturen, perioperative Komplikationen, iatrogene Frakturen, Implantatlockerungen, sekundärer Stellungsverlust, spontane periprotetische Frakturen, sekundäre Dislokation von initial stabilen Verletzungen (cave pelvis), sekundäre Kondensation/Sintern von Frakturen (z.B. Hüfte, Wirbelsäule). Konsequenzen des frakturbedingten Stellungsverlusts sind Schwerpunktverlagerung nach

ventral, grosse Hebelwirkung, Überlastung der dorsalen Bänder und Muskeln, neue Kompressionsfrakturen, reduziertes Lungenvolumen, Spino-pelvines Impingement, verminderte Lebensdauer.

Chirurgische Behandlung

Der Referent präsentierte einen systematischen Review von 69 Studien zur Vertebroplastie (VP) und Kyphoplastie (KP) (Hulme PA et al. Spine 2006;31:1983-2001, mit den folgenden Resultaten:

- ▶ Leckraten: 32–50% (Vertebroplastie, N=2283) gegenüber 3–16% (Kyphoplastie, N=1486).
- ▶ Klinisch symptomatisch: 3.9% (VP) und 2.2% (KP). Pulmonale Embolien 0.6% (VP) gegenüber 0.01% (KP), neurologische Komplikationen 0.6% (VP) und 0.03% (KP).
- ▶ Die Indikationen für eine operative Behandlung von Frakturen sind instabile Frakturen, Neurokompression, persistierende Schmerzen, fortschreitender Stellungsverlust (pathologische Frakturen), Frakturen von Röhrenknochen, gelenknahe Frakturen.
- ▶ Osteosynthese: Die Implantatlockerung korreliert mit der Knochendichte.

Die Chirurgie bei Osteoporose geht mit einer hohen Komplikationsrate einher. Gründe dafür sind -wenig Kontaktfläche Implantat – Knochen (geringe Primärstabilität – Schraubenlockerung) – „mismatch“ Festigkeit Implantat – Knochen (Ausriss im Endwirbel, Plattenende, neue Frakturen periprotetisch resp. im End/Anschlusswirbel). Das Implantatdesign muss deshalb angepasst.

Hohe Komplikationsrate bei spinaler Chirurgie bei Osteoporose. Lösungsansätze sind Zementaugmentation der Schrauben, Kraftverteilung auf mehrere Level, ventrale Abstützung.

Frakturen durch Tumoren/Metastasen

In einem zweiten Teil trat der Referent auf Frakturen durch Tumoren/Metastasen ein.

Primärer Tumor: lokale Erkrankung. Das Behandlungsziel kann kurativ oder palliativ sein.

Metastasen: systemische Erkrankung. Das Behandlungsziel ist kurativ oder palliativ.

Besonders wichtig ist die korrekte Diagnose des Tumors: das histologische Staging, das onkologische Staging, und das chirurgische Staging.

Wirbelsäulenfrakturen durch Tumore/Metastasen (Klimo P et al Oncologist 2004;9:188–196): 70% aller Krebspatienten entwickeln eine metastatische Krankheit (90% bei Prostatakarzinom, 75% bei Brustkrebs, 55% beim Melanom, 45% beim Lungenkarzinom und 30% beim Nierenzellkarzinom). 40% erleiden eine metastatische Wirbelsäulenkrankheit, wovon 10–20% eine epidurale Rückenmarkskompression.

Dr. Benneker fasste zum Schluss die folgenden Punkte zusammen:

- ▶ Vorsicht bei Osteosynthesen bei Osteoporose, wenn OP, dann Spezialimplantate u/o Zement
- ▶ Verlaufskontrollen (stabil > instabil)
- ▶ Behandlung der Osteoporose initiieren (Teamwork!)
- ▶ Knochenmetastasen sind sehr häufig, v.a. Wirbelsäule
- ▶ Diagnose sollte vor OP gesichert sein
- ▶ meist keine Heilung zu erwarten > Verbundosteosynthese
- ▶ Spätkomplikationen bei 'Langzeit-Überlebenden'
- ▶ unbedingt systemische Therapie/Bestrahlung anschliessen
- ▶ cave: Verringerung der Knochendichte infolge syst. Therapie

Erhalt der Knochenintegrität beim Prostatakarzinom

Hat die frühe Behandlung der Knochenmetastasen einen Nutzen? Prof. Dr. med. George Thalmann, Bern, stellte eine rezente Studie mit Zoledronsäure beim kastrationsresistenten metastatischen Prostatakarzinom vor, die kein geringeres Risiko für SREs ergab. (Smith M et al J Clin Oncol 2014). Was tun wir bei Androgendeprivationstherapie (ADT)? 50% der Patienten wird an Osteoporose erkranken wenn sie während etwa 3 Jahren mit ADT behandelt werden. Die derzeitigen Empfehlungen beinhalten keine Osteoklasteninhibitionstherapie (Bisphosphonate oder RANKL Inhibitor) bei Langzeittherapie mit ADT von Männern ohne Knochenmetastasen. Kalzium und Vitamin D Supplementierung erfolgt kaum. Die Wirkung von körperlicher Aktivität auf die Knochengesundheit bei Patienten mit Prostatakarzinom muss noch ermittelt werden. Die Evidenz aus einer unkontrollierten Studie deutet darauf hin, dass Krafttraining die ADT bedingte Abnahme der Knochendichte verlangsamen kann. In einer anderen Studie verlangsamt das körperliche Aktivitätsprogramm die Abnahme der Knochendichte nicht, noch wurden die Marker der Knochenbildung oder -Resorption durch diese Massnahme beeinflusst. Es sind daher Langzeitdaten mit Krafttraining notwendig um diese Daten zu festigen.

Eine neuere Studie mit Denosumab bei 1432 Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom ergab eine signifikant längeres Knochenmetastasen-freies Überleben um einen Median von 4.2 Monaten gegenüber Placebo. Die Zeit bis zur ersten Knochenmetastase wurde um 3.7 Monate verzögert ($p=0.032$). Osteonekrosen des Unter- oder Oberkiefers wurden in 5%, eine Hypokalzämie in 2% der Patienten festgestellt. Der Referent zog die folgenden Schlussfolgerungen:

- ▶ Knochengesundheit beginnt bei der Erwägung einer Androgendeprivationstherapie
- ▶ Zoledronsäure und Denosumab können die durch Androgendeprivationstherapie bedingte Verminderung der Knochenmineraldichte verhüten und die SREs bei kastrationsresistenten Prostatakarzinom vermindern
- ▶ Der RANKL Inhibitor Denosumab senkt SREs mehr als Zoledronsäure
- ▶ Prävention von Knochenmetastasen?

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen