

Glukokortikoidinduzierte Osteoporose (GIO)

Die Prophylaxe stets im Blick behalten

Bereits nach einer dreimonatigen systemischen Kortisongabe ist bei einigen Patienten das Knochenfrakturrisiko erhöht. In der etablierten Osteoporosetherapie mit Bisphosphonaten hat sich die Therapie mit Zoledronat als einmal jährliche Infusion als vorteilhaft erwiesen. Dies konnte die Non-Inferiority-HORIZON-GIO-Studie zeigen (1). Weitere News zur sekundären Osteoporose wurden kürzlich in Zürich erläutert.

Die HORIZON-Studie ergab, dass die einmal jährliche Infusion mit Zoledronat (Aclasta®) nicht schlechter wirkt als eine Therapie mit einmal täglich oral eingenommenem Risedronat (Actonel®) (1, Details vgl. Kasten).

GIO: Häufigkeit, Pathomechanismen

Die glukokortikoidinduzierte Osteoporose (GIO) ist die häufigste Form der sogenannten sekundären Osteoporose (2, 3). Werden Glukokortikosteroide verordnet, oder kommt es bei einer Frau oder einem Mann zu einer osteoporosebedingten Fraktur, so sollte immer auch an diese Osteoporoseform gedacht werden. Noch wichtiger ist aber die Prävention: Werden Glukokortikoide eingesetzt, beispielsweise zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen, bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder häufig auch bei COPD und Asthma, so gilt es, auf den Knochen zu schauen. Glukokortikoide bewirken nicht nur eine Reduktion der Knochenmineraldichte (BMD), sondern erhöhen auch unabhängig davon das Risiko für osteoporotische Frakturen. Unter einer Langzeitbehandlung tritt die kortisoninduzierte Osteoporose bei 30 bis 50% der Patienten auf. Wirbelkörper, Rippen und Oberschenkelhals sind besonders betroffen (4). Bereits innerhalb kürzester Zeit nach Beginn einer Glukokortikoidmedikation zeigen Knochenmarker die Veränderung im

Knochenstoffwechsel an. Darauf verwies Prof. Dr. med. Kurt Lippuner, Chefarzt Klinik für Osteoporose am Inselspital Bern kürzlich in Zürich*. Laut neuesten Daten ist die GIO für 1 bis 2,5% aller osteoporotischen Frakturen verantwortlich (2), und zwar bei Frauen wie bei Männern und grundsätzlich in allen Altersgruppen. Zuerst sind trabekuläre Knochen (z.B. Wirbelsäule) wegen ihrer höheren metabolischen Aktivität betroffen, bei längerer Steroidanwendung dann auch kortikale Knochen (z.B. Hüfte). Zeitverlauf und Pathophysiologie des gestörten Knochenmetabolismus bei der GIO unterscheiden sich von der postmenopausalen Osteoporose: Initial findet sich eine Suppression des Knochenbaus, die im Verlauf begleitet sein kann von einer erhöhten Knochenresorption infolge eines sekundären Hyperparathyreoidismus bei intestinaler Minderaufnahme und erhöhter renaler Ausscheidung von Kalzium. Der schnell einsetzende Verlust an Knochenmasse bewirkt schon in den ersten Monaten einer Glukokortikoidtherapie einen Anstieg des Frakturrisikos (4).

Präventive Massnahmen für Risikopatientinnen

Essenziell ist, bei Frauen mit drohender oder manifester Osteoporose vor dem Kortikoideinsatz das Frakturrisiko zu verifizieren und entsprechend präventiv vorzugehen, betonte Prof. Lippuner. In die Osteoporosesprechstunde am Inselspital kommen immer wieder Patientinnen mit hohem Risiko ohne entsprechende Prophylaxe.

Ist eine Kortisontherapie von mindestens drei Monaten Dauer notwendig, braucht die Patientin als allgemeine prophylaktische Massnahme täglich 1 bis 1,5 g Kalzium plus 400 bis 1200 IE Vitamin D. Ausserdem ist es notwendig, sie im Hinblick auf modifizierbare Risikofaktoren (Bewegungsmangel, Untergewicht bzw. BMI < 20, Sturzgefährdung, Nikotinabusus) zu beraten. Zeigt sich in der DXA ein T-Score unter 1,5, muss spezifisch mit einem Bisphosphonat als Mittel der ersten Wahl behandelt werden (4).

Die Behandlung einer GIO

Gemäss Lippuner und laut neuen internationalen Empfehlungen (3) werden bei GIO je nach Risikoprofil folgende Therapien empfohlen:

- **Patientinnen mit mässig erhöhtem Frakturrisiko:**
Vitamin D und Kalzium als Basistherapie plus antiresorptive Medikamente wie Bisphosphonate, (z.B. Aclasta® = Zoledronat 5 mg, 1 x jährlich i.v)
- **Patientinnen mit (progredienter) Osteoporose und stark erhöhtem Frakturrisiko:**
antiresorptive Medikamente (Bisphosphonate) oder anabole Medikamente (Teriparatid).

Ein früher Behandlungsbeginn ist entscheidend für die Prävention des Knochenabbaus und Reduktion des Frakturrisikos.

Indikation: Femurfraktur

Auch für die Prävention sämtlicher weiterer klinischer Frakturen nach Schenkelhalsfraktur bei Männern und Frauen ist Zoledronat zugelassen (5). Zoledronat 5 mg reduziert in dieser Situation das Risiko aller klinischen Frakturen gegenüber Placebo signifikant um 35%. Das Risiko für nicht vertebrale Frakturen wird um 27%, das für vertebrale Frakturen um 46% reduziert. Dazu kommt, dass Zoledronat die Mortalität nach einer Schenkelhals-

*Quelle:
Novartis Pharma Talk: Osteoporose. 7. Mai 2008 in Zürich.

fraktur senkt (4). Bei der Analyse der kumulativen Häufigkeit der Gesamtmortalität nach 36 Monaten zeigte sich, dass Zoledronat 5 mg die Gesamtmortalität (alle Todesursachen) um 28% gegenüber Plazebo ($p = 0,0117$) senkt (6). ■

Susanne Schelosky

Referenzen:

1. Reid DM, et al.: Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1253–63.
2. van Staa TP, Leufkens HG et al.: Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM*. 2000; 93(2): 105–11.
3. Silverman SL et al.: Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports* 2009, 7: 23–26.
4. van Brussel MS et al.: Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2009; 10 (6): 997–1005.
5. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.
6. Lyles KW, Colón-Emeric CS, et al.: HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *NEJM* 2007; 357(18): 1799–809.

Die HORIZON-GIO-Studie

Die Studie im randomisierten, doppelblinden, Doppeldummy- und multizentrischen Design verglich die Wirksamkeit der einmal jährlichen Zometa-Infusionslösung (Aclasta®) und der oralen, einmal täglichen Risedronattherapie (Actonel®) während 12 Monaten. Indikationen waren die Prävention respektive Behandlung der glukokortikoidinduzierten Osteoporose (GIO).

Eingeschlossen waren mehr als 800 Männer und Frauen im Alter von 18 bis 85 Jahren, die unter einer Behandlung von mindestens 7,5 mg Prednison/Tag oder Äquivalent standen. Nach Randomisierung in zwei Subgruppen erhielten die Patienten entweder Zoledronat oder Risedronat sowie (beide Gruppen) Vitamin D (400–1200 IE/Tag) und Kalzium (1 g/Tag). Primärer Wirksamkeitsendpunkt in beiden Studienarmen war die Non-Inferiorität von Zoledronat gegenüber Risedronat, gemessen an der prozentualen Veränderung der Knochendichte (BMD) der Lendenwirbel nach 12 Monaten. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte umfassten die prozentuale Veränderung der Lendenwirbel- und der Schenkelhals-, Hüft- und Trochanter-BMD (nach 6 bzw. 12 Monaten).

Ergebnisse: Zoledronat war gegenüber Risedronat bezüglich der BMD-Erhöhung im Lendenwirbelbereich nach 12 Monaten überlegen, und zwar sowohl im Behandlungsarm (4,1 vs. 2,7%; $p = 0,0001$) als auch im Präventionsarm (2,6 vs. 0,6%; $p < 0,0001$). In beiden Armen (Prävention und Behandlung) war die Häufigkeit neuer Wirbelfrakturen sehr gering, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bestand (1,3% [$n = 5$] vs. 0,8% [$n = 3$]). Die Gesamthäufigkeit unerwünschter Wirkungen innerhalb der ersten 3 Tage war bei den mit Zoledronat behandelten Patienten höher. Die dafür verantwortlichen Akutphasenreaktionen können aber durch die Einnahme von Paracetamol oder Ibuprofen kurz nach der Infusion gemildert werden.