

Zu selten diagnostiziert und therapiert

Osteoporose des Mannes

Mit der Zunahme von Betagten und Hochbetagten gewinnt auch die Osteoporose des Mannes an Bedeutung. Einer von fünf Männern über 50 Jahre erleidet zumindest eine Osteoporose-assoziierte Fraktur in seinem Leben und weist hierdurch bedingt ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko auf.

Trotz einer steigenden Wahrnehmung des Problems der männlichen Osteoporose bestehen noch beträchtliche Lücken im Wissen um diese Erkrankung und in der Betreuung der Betroffenen. So wird eine Osteoporose bei Männern nach wie vor zu selten diagnostiziert bzw. erhalten diese nach einer Osteoporose-assoziierten Fraktur noch immer zu selten eine entsprechende Therapie.

Epidemiologie

Rund 9 Millionen Osteoporose-assoziierte Frakturen ereignen sich weltweit jährlich – davon 39% bei Männern. Etwa 42% der Wirbelkörper-, 30% der Hüft-, 25% der Humerus- und 20% Unterarmbrüche treten bei Männern auf. Die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit im Laufe des Lebens eine osteoporotische Fraktur zu erleiden („Lebenszeitrisiko“) beträgt in der Schweiz im Alter von 50 Jahren für den Mann 20%. Unter allen osteoporotischen Frakturen haben Hüftfrakturen den wesentlichsten Einfluss auf Morbidität und Mortalität der betroffenen Männer.

Im Vergleich zu Frauen ist das Risiko, eine weitere Fraktur zu erleiden, nach einer stattgehabten Fraktur infolge eines „Niedrig-Energie-Traumas“ bei Männern noch deutlicher erhöht – so fanden etwa Center et al. in der australischen „Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study“ ein diesbezügliches relatives Risiko von 1.95 für Frauen bzw. von 3.47 bei Männern. Dies erklärt die beobachteten vergleichbaren absoluten Risiken für Folgefrakturen bei Frauen und Männern und legt eine gründliche Anamnese bzw. Evaluation hinsichtlich stattgehabter Frakturen bei Männern nahe.

Unterstützt wird diese Forderung durch Erkenntnisse, wonach sowohl bei Frauen wie Männern Frakturen, die nach Hoch-Energie-Traumen aufgetreten waren, ebenfalls mit einer niedrigen Knochendichte assoziiert werden konnten.

Ursache noch unklar: Fraktur erhöht Sterblichkeitsrisiko

Nicht nur das Folgefrakturrisiko nach einer „Niedrig-Energie-Trauma“-Fraktur ist bei Männern deutlich erhöht, sondern auch das Sterblichkeitsrisiko. So konnte in derselben Studie innerhalb von 5–10 Jahren nach einer solchen Fraktur ein höheres Mortalitätsrisiko bei Männern als bei Frauen beobachtet werden, wobei sich der Unterschied in höherem Alter am evidentesten zeigte. Dabei unterschieden sich die Todesursachen nicht von jenen der Bevölkerung im Allgemeinen. Wodurch nun diese höhere Sterblichkeit bei den betroffenen Männern (bzw. auch Frauen) bedingt ist, bleibt nach wie vor unklar.

Ätiologie und Pathogenese

Alternde Männer verlieren an Knochendichte etwa 1% pro Jahr. Verschiedenste Untersuchungen haben in jüngster Vergangenheit potenzielle genetische Einflussfaktoren auf Knochendichte bzw. Osteoporose beschreiben können, wobei jene Genloci, welche die Knochendichte mitbestimmen, zumindest teilweise geschlechtsspezifisch sein dürften. Insgesamt ist die Osteoporose des Mannes eine heterogene Entität mit den verschiedensten zugrunde liegenden Ursachen. Hinzu können individuell die unterschiedlichsten Faktoren für einen Knochendichteverlust kommen.

Auch bei Männern erweist sich demnach zunächst eine Unterscheidung in primäre (altersassoziierte bzw. idiopathische) und in sekundäre (auf bestimmte Erkrankungen bzw. Medikamente zurückzuführende) Formen als sinnvoll.

Neuere Studien lassen unter Zuhilfenahme von spinaler bzw. peripherer quantitativer Computertomographie nunmehr eine klarere Beschreibung von alterassozierten Veränderungen in volumetrischer Knochendichte (vBMD), Geometrie und Mikrostruktur zu. So wurden massive Abnahmen der vBMD an Wirbelsäule (va. trabekulärer Knochen) wie auch den trabekulären Anteilen von Schenkelhals, distalem Radius oder distaler Tibia mit Beginn im dritten Lebensjahrzehnt festgestellt – und zwar sowohl bei Männern wie auch Frauen. Was deren Dynamik betrifft, so zeigte sich bei Männern mit zunehmendem Alter eine Abschwächung dieser Abnahme der vBMD an distalem Radius bzw. distaler Tibia, nicht aber an der Wirbelsäule. Im Gegensatz zur trabekulären vBMD zeigte sich bei beiden Geschlechtern die kortikale vBMD an Schenkelhals, distalem Radius oder distaler Tibia bis zum 65.–70. Lebensjahr relativ stabil und danach linear abnehmend.

Veränderte Mikrostruktur

In Studien konnten mittels HRpQCT Veränderungen in der Mikrostruktur näher definiert werden. So wurde am distalen Radius gezeigt, dass Frauen mit zunehmendem Alter Trabekel verlieren, wohingegen diese bei Männern ausdünnen. Dabei scheint die Verringerung der Trabekelzahl einen grösseren Einfluss auf die Knochenfestigkeit zu haben als deren Ausdünnung – dies könnte auch zur Erklärung des lebenslang geringeren Frakturrisikos bei Männern beitragen.

Der Einfluss von Östrogen und Testosteron

Kürzlich publizierte Studien vermochten mehr Klarheit bezüglich des Beitrages von Östrogenen bzw. Testosteron zum Frakturrisiko von Männern zu bringen. Östrogene dürften demnach eine wesentliche, wenn nicht sogar dominierende Rolle in der Regulation von Knochendichte, -resorption bzw. -verlust beim alternden Mann spielen. Dabei dürfte es einen Grenzwert (und zwar bei einem Serum-Östradiol-Spiegel von 58 pmol/L) geben, bei dessen Unterschreitung das Skelett östrogen-defizient wird und das Frakturrisiko bei Männern steigt. Testosteron dürfte ebenso einen Einfluss auf das Fraktur-

risiko haben, insbesondere bei hohen SHBG-Spiegeln. Allerdings ist zu vermuten, dass dieser Effekt vor allem über nicht-skelettale Wirkungen wie etwa jene auf die muskuläre Masse/ Stärke bzw. Balance sowie auf das Sturzrisiko vermittelt wird.

Diese Assoziationen bedürfen noch einer weiteren Beforschung, diese erscheint aber nicht zuletzt wegen der möglichen klinischen Auswirkungen bedeutsam. Zum einen könnte die Bestimmung von Sexualhormonen – insbesondere Östradiol – bei osteoporotischen Männern von Nutzen sein, zum anderen legen die bislang gewonnenen Erkenntnisse die Möglichkeit einer noch zu evaluierenden Therapie mit SERM's zur Verhinderung eines Knochenmassenverlustes bei Männern nahe. Andererseits lassen sie auch den Einsatz von SARM's (selektive Androgen-Rezeptor-Modulatoren) hinsichtlich ihres Einflusses auf die Knochen hinterfragen.

Diagnostische Bemerkungen

Die WHO-Diagnosekriterien für die Osteoporose wurden ursprünglich für Frauen entwickelt. Daten aus zahlreichen Untersuchungen zeigen aber, dass die Beziehung zwischen gemessenem Knochendichtewert und Frakturrisiko bei Frauen wie Männern vergleichbar ist; dies wurde bislang für die Verwendung Frauenspezifischer T-Scores für Männer ins Treffen geführt. Andere Studien wiederum konnten geschlechtsspezifische Unterschiede herausarbeiten, die sich allerdings in jüngeren Altersgruppen akzentuierter zeigten bzw. bei älteren Männern weniger evident waren.

Die heute zur Verfügung stehenden epidemiologischen Daten erlauben eine multifaktorielle Risikobeurteilung basierend v.a. auf Alter, Knochenmineralgehaltswerten, bereits erlittenen Frakturen nach inadäquatem Trauma und anderen wichtigen, voneinander unabhängigen Risikofaktoren. Die Evaluation des individuellen Frakturrisikos kann auch mit dem „WHO Fracture Risk Assessment Tool“ (FRAX®, www.SVGO.ch) erfolgen. Seit 2009 sind Risikoberechnungen basierend auf epidemiologischen Daten der Schweiz verfügbar.

Das unter der Ägide der WHO entwickelte Tool berücksichtigt Risikofaktoren, die in verschiedenen weltweit durchgeführten Kohortenstudien (darunter auch die SEMOF-Studie aus der Schweiz validiert sind und erlaubt eine Voraussage des absoluten individuellen 10-Jahresrisiko für Frakturen des proximalen Femurs oder alle wichtigen osteoporotischen Frakturen (Wirbel, Hüfte, Radius und Humerus). Das Instrument FRAX® hat also den Vorteil, dass es validiert ist und die Risikofaktoren die in verschiedenen Populationen auf der Welt erfasst wurden beinhaltet. Es kann auch angewendet werden um das Frakturrisiko ohne Kenntnis der Knochendichte zu evaluieren und damit mithelfen an der Entscheidung ob eine diagnostische Intervention mit Densitometrie vorgenommen werden soll.

Das Instrument hat aber auch Nachteile indem es wichtige Risikofaktoren wie z.B. Sturzneigung, die Knochendichte im Bereiche der Wirbelsäule (war nicht in allen berücksichtigten Studien verfügbar) oder den erhöhten Knochenumbau nicht berücksichtigt. Es berücksichtigt auch Dosiseffekte nicht: Glukokortikoiddosis, Anzahl Frakturen, Schweregrad der Wirbelfrakturen oder konsumierte Mengen von Tabak und Alkohol.

Bemerkungen zur Therapie

Auf die Frage ab welchem Frakturrisiko eine spezifische therapeutische Intervention angezeigt ist, kann und will FRAX® nicht antwor-

ten. Die Antwort auf diese Frage muss in Übereinstimmung mit den für jedes Land geltenden spezifischen Empfehlungen erfolgen und das durch die Positionierung der nationalen Gesundheitspolitik bestimmte Kosten-Nutzen-Verhältnis berücksichtigen. Eine medikamentöse Therapie ist indiziert bei bereits erlittener Fraktur, insbesondere einer Wirbelfraktur oder Hüftfraktur sowie nach einer peripheren Fraktur nach Bagateltrauma (bei gleichzeitig verminderter Mineralgehalt, z.B. ab T-Score ≤ -2 SD, da ab diesem Wert die Wirksamkeit einer medikamentösen Behandlung belegt ist). Liegen keine Frakturen vor so wird eine medikamentöse Behandlung auf Basis des absoluten Frakturrisikos empfohlen. In der Schweiz wird in Analogie zur Vorgehensweise der „National Osteoporosis Guidelines Group (NOGG)“ in Grossbritannien bei jeder Person mit einem Frakturrisiko gemäss FRAX® innert zehn Jahren, das Äquivalent zum Risiko einer gleichaltrigen Person mit einer vorbestehenden Fraktur, eine therapeutische Intervention empfohlen. Diese Methode schlägt somit eine Interventionsschwelle vor, die sich mit dem Alter verändert.

Diese Vorgehensweise kann vermeiden, dass ältere Personen, welche aufgrund ihres Alters (unabhängig von anderen Risikofaktoren, bzw. der Knochendichte) bereits ein über 20%iges absolutes Frakturrisiko haben (wie dies z.B. von der „National Osteoporosis Foundation (NOF)“ in den USA empfohlen wird), automatisch Kandidaten für eine medikamentöse Therapie werden. Für die Schweiz ist eine Kosten-Nutzen-Analyse zur Berechnung der Interventionsschwelle im Gange.

Männer werden ungenügend behandelt

Als Therapieziele gelten bei Männern ebenso wie bei Frauen die Primär- bzw. Sekundärprävention osteoporotischer Frakturen. Männer und Frauen werden unterschiedlich häufig medikamentös behandelt. Die ungenügende Behandlung von Männern verdeutlichen etwa Daten von Kiebzack et al. an Betagten nach Hüftfraktur. So erhielten zum Zeitpunkt der Entlassung nach Frakturversorgung nur 4.5% der Männer gegenüber 27% der Frauen irgendeine Osteoporose-Behandlung. Innerhalb des 1-5 Jahre dauernden Follow-up waren dies 27% verglichen mit 71%, wobei 67% der Männer nur Kalzium und Vitamin D bekamen (unter den Frauen waren dies vergleichsweise 32%).

Individualisierte Osteoporosetherapie

Die Osteoporosetherapie ist heute individualisiert, sowohl in der Entscheidung zur pharmakologischen Intervention (zuzüglich zu sekundärpräventiven Massnahmen) als auch in der Wahl des pharmakologischen Prinzips. So steht uns heute für Männer neben antiresorptiv wirkenden Präparaten (peroral oder intravenös applizierte Bisphosphonate, Denosumab) das knochenanabol wirkende Teriparatid (rhPTH1-34) zur Verfügung. Wie bei Frauen spielen auch bei Männern Bisphosphonate eine zentrale Rolle in der Behandlung der Osteoporose. In der oralen Applikation besteht eine gute Evidenz für Alendronat (vertebrales Frakturrisiko) bzw. Risedronat (vertebrales und non-vertebrales Frakturrisiko, Hüftfrakturrisiko). Unter den parenteralen Optionen gibt es eine gute Evidenz für Zoledronat- und zwar ebenfalls hinsichtlich aller genannten Frakturrisiken. Bei fortgeschrittener Osteoporose bzw. hohem Frakturrisiko (Aufreten von Wirbelkörperfrakturen nach einer mindestens 6-monatigen Bisphosphonatbehandlung) findet Teriparatid seinen Einsatz. Gute Evidenz

besteht etwa für Teriparatid hinsichtlich des vertebralen wie non-vertebralen Frakturrisikos.

Für die Anwendung des kürzlich auf den Markt gekommenen Denosumab gibt es hinsichtlich aller genannten Frakturrisiken beim Mann ebenfalls eine gute Evidenz. In der Schweiz ist es derzeit zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko zugelassen.

Die angesprochenen Empfehlungen sind allerdings unter dem Aspekt zu sehen, dass es bislang beim Mann keine randomisierten kontrollierten klinischen Studien mit dem primären Endpunkt „Frakturrisiko-Senkung“ gibt. Die Erkenntnisse über die bedeutende Rolle der Östrogene für den Knochenstoffwechsel des Mannes ziehen auch therapeutische Schlussfolgerungen nach sich - und zwar hinsichtlich eines möglichen erfolgversprechenden Einsatzes von niedrig dosierten Östrogenen bzw. SERM's zur Behandlung der Osteoporose des Mannes. So konnte etwa für Raloxifen gezeigt werden, dass es den Knochenumsatz von Männern mit niedrigen Östradiol-Spiegeln senkt und positive Effekte auf die Knochendichte an verschiedensten Lokalisationen bei Männern mit Prostatakarzinom unter gonadaler Suppressionstherapie hat. Weitere Studien müssen allerdings zeigen, ob diese Ergebnisse auch bei Männern ohne Suppressionstherapie reproduzierbar sind. Der Stellenwert von Testosteron und/ oder DHEA in der Behandlung älterer Männer – etwa mit dem Ziel, Knochen- bzw. Muskelmasse zu er-

halten – ist nach wie vor Gegenstand von Untersuchungen bzw. Diskussionen.

Prof. Dr. med. Hans-Peter Dimai

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, 8036 Graz

PD Dr. med. Christian Meier

Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Metabolismus, Universitätsspital Basel, 4031 Basel

Literatur: beim Verfasser

Take-Home Message

- ◆ Im Alter von 50 Jahren beträgt das Lebenszeitrisiko für eine osteoporotische Fraktur bei Männern 20%
- ◆ Eine osteoporotische Fraktur ist bei Männern im Vergleich zu Frauen mit einer höheren Mortalität und Morbidität assoziiert
- ◆ Bei Männern kommen sekundäre Osteoporose-Ursachen deutlich häufiger vor als bei Frauen
- ◆ Auch bei Männern wird das Frakturrisiko neben der Knochendichte durch zusätzliche Risikofaktoren (Alter, prävalente Fraktur, Rauchen, Alkohol u.a.) mitbestimmt
- ◆ Auch bei Männern spielen in der Behandlung die Bisphosphonate eine zentrale Rolle