

PRAXIS FÜR ENDOKRINOLOGIE
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

Osteoporose

wann wie behandeln?


warum behandeln?

Mathias Beyer
Praxis für Endokrinologie
Nürnberg

www.hormone-rho.de

PRAXIS FÜR ENDOKRINOLOGIE
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

Morbidität nach Schenkelhalsfraktur

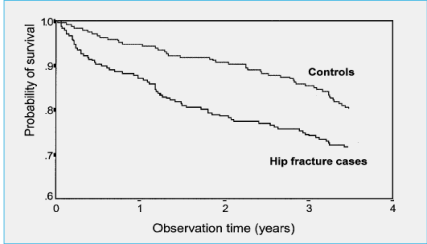


	Vor der Fraktur (%)	n=120	6 Monate nach der Operation (%)
Sich allein anziehen	86		49
Allein Aufstehen	90		32
Allein Gehen	75		15
Ohne Hilfsmittel gehen	95		74
Treppen steigen	63		8
900 m Gehen	41		6

Hochber MC et al. Osteoporos Int 8:385-89, 1998

PRAXIS FÜR ENDOKRINOLOGIE
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

Mortalität nach Schenkelhalsfraktur




Mayer H.F. et al. Osteoporos Int 11:228-32, 2000

PRAXIS FÜR ENDOKRINOLOGIE
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

Mortalität nach Schenkelhalsfraktur

- 1-Jahres-Mortalität zwischen 15 und 30%
- Vergleichsgruppe ohne Fraktur hatte nur 1/2 bis 1/4 der Mortalität
- Männer wiesen eine um 5% höhere Mortalität auf als Frauen



Mayer H.F. et al. Osteoporos Int 11:228-32, 2000

PRAXIS FÜR ENDOKRINOLOGIE
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

Kosten der Osteoporose

- 5,4 Milliarden €/Jahr
- 56% davon fallen auf die stationäre Versorgung der Patienten mit Frakturen
- Medikamentenkosten etwa 400 Millionen €/Jahr
 - 200 Mill. für Bisphosphonat-Generika
 - 2-stelliger Millionenbetrag für intravenöse Bisphosphonate
- 78% der Osteoporosepatienten werden nicht behandelt

BONE-EVA Studie (IGES 2006, GEKI), andere Quellen, Statistisches Bundesamt 2008

PRAXIS FÜR ENDOKRINOLOGIE
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

Osteoporose-Definition der DVO-Leitlinie 2009

...systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes charakterisiert ist, mit einem konsekutiven Anstieg der Knochenfragilität und der Neigung zu Frakturen.

Eine **manifeste** Osteoporose ist durch das Vorhandensein von Frakturen ohne adäquates Trauma gekennzeichnet.

PRAXIS FÜR ENDOKRINOLOGIE
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

Anders gesehen:

- Osteoporose ist eine unspezifische Antwort des Knochens auf vielfältige Störungen
 - Bewegungsmangel
 - Substratmangel (Calcium, Vitamin D)
 - Störung des Knochenstoffwechsels (Medikamente, Menopause, andere Hormone uvm)
- Der Nachweis einer niedrigen Knochendichte erfordert vor der Therapie zwingend eine Differentialdiagnostik!

PRAXIS FÜR ENDOKRINOLOGIE
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes


Untersuchungen bei Diagnosestellung

Calcium i. Serum	→ Hyperkalzämie prim. Hyperparathyreoidismus Knochenmetastasen Skelettinfiltration bei Leukämie Plasmozytom paraneoplastische Produktion von PTHrP
Elektrophorese	→ Hypokalzämie sek. Hyperparathyreoidismus prim. Hypoparathyreoidismus
anorg. Phosphat	→ Niereninsuffizienz
Hampflichtige Substanzen	→ hämatologische Systemerkrankungen
Eiweiß i.U.	→ Kollagenosen
BSG, Blutbild	→ Osteomalazie
Alkal. Phosphatase	→ Hepato- / Cholangiopathie
TSH	→ Hyperthyreose

PRAXIS FÜR ENDOKRINOLOGIE
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

Labordiagnostik Empfehlungen der Leitlinie 2009


- BSG oder CRP
- Im Serum:
Calcium, Phosphat, Kreatinin,
Alkalische Phosphatase, gGT,
Eiweißelektrophorese,
basales TSH
- Blutbild



PRAXIS FÜR ENDOKRINOLOGIE
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

Labordiagnostik Empfehlungen der Leitlinie 2009

- Fakultativ:
 - **Testosteron beim Mann**
- Als Einzelfallentscheidung:
 - **25(OH)-Vitamin D3**
 - **Knochenumbaumarker**



PRAXIS FÜR ENDOKRINOLOGIE
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

Endokrinologische Meinung zum Testosteron beim Osteoporose-Mann...

- Jeder Mann mit Osteoporose muss anamnestisch, klinisch und laborchemisch bezüglich eines Hypogonadismus untersucht werden
- Morgens messen (zumindest bei „jüngeren“ Männern)
- Ein deutlich zu niedriges Testosteron muss weiter endokrinologisch abgeklärt werden (Hypophyse? Hoden?)

PRAXIS FÜR ENDOKRINOLOGIE
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

Knochenstoffwechselfparameter

- Osteocalcin
- Knochenspezifische alkalische Phosphatase
- Pyridinium Crosslinks im Urin
- PTH
- u.a.

Bestimmung und Interpretation von speziellen Parametern des Knochenstoffwechsels erfordern gute Kenntnisse des Untersuchers bezüglich der Praeanalytik (Sammelphasen, Tagesrhythmen, Probenverarbeitung) und der Beeinflussung der Parameter (Medikamente, Lebensalter etc.)

Therapie (endlich...)


- Basistherapie
 - Bewegung
 - Untergewicht vermeiden
 - Medikamentenrevision
 - Calcium, Vitamin D
- Medikamentöse Behandlung
 - Bisphosphonate (ggf. i.v.)
 - SERM (Raloxifen®)
 - Östrogene
 - Strontiumranelat
 - Parathormon
 - RANK-Ligand Inhibitoren (Denosumab)

Lebensstil, Ernährung, fast umsonst

Hocheffektiv, erfordert Compliance, ist teuer

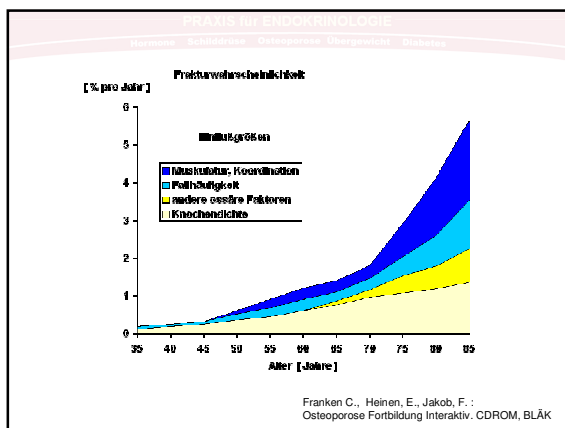
Basistherapie Bewegung

- Ausdauersport und Muskeltraining sinnvoll
- Zusätzlich wichtig: Koordinationstraining
- Aber: Extremer Ausdauersport führt zur Osteoporose
 - Verminderung der Sexualsteroid?
 - Verminderung des Fettgewebes?
 - Ernährungsumstellung mit Gewichtsverlust?
 - Evtl. vorwiegend im Bereich der LWS?
 - Calciumverluste transdermal?





(Barry DW, J Bone Miner Res 2008; 23:484-91)

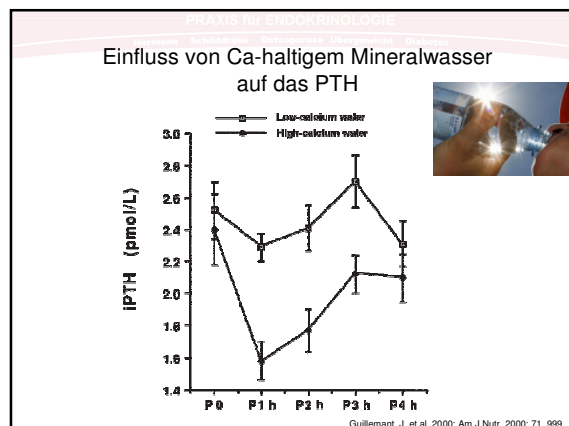
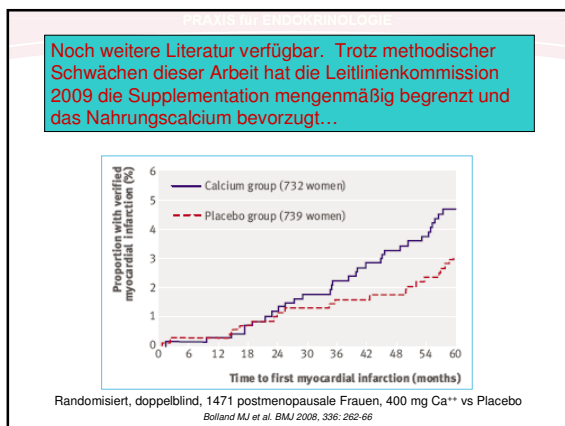
Braum LA et al. Am J Sports Med 31:689-95



Basistherapie Calcium


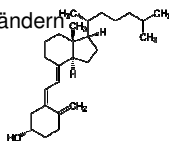
- Leitlinien: 1000-1500 mg Calcium vorwiegend über die Ernährung
- Ca reiches Mineralwasser enthält bis zu 600 mg/l
- Milchprodukte
- Brausetabletten: hohe Konzentration im Darmlumen mit Änderung der Aufnahmekinetik
 - Weniger geregelte Aufnahme durch Vitamin D
 - Mehr konzentrationsabhängige Diffusion



Basistherapie Vitamin D

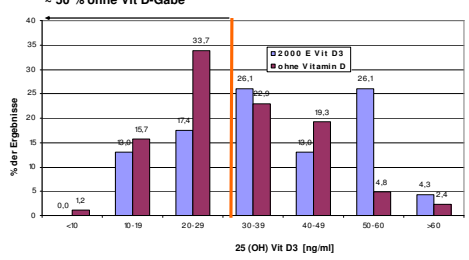
- Früher 800 IE/Tag
Leitlinie 2006: 1200 IE/Tag
Leitlinie 2009: 2000 IE/Tag
- Bei uns eher durch Sonneneinstrahlung als durch die Nahrung
- „endemischer“ Mangel in vielen Ländern

Daten aus unserer Praxis

(123 Patienten, Altersmittelwert 51 J, Herbst 2007)

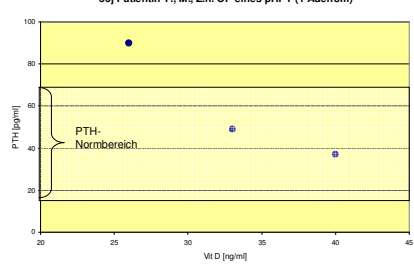
~ 30 % mit Vit D-Gabe
~ 50 % ohne Vit D-Gabe



25 (OH) Vit D3 [ng/ml]	mit Vit D-Gabe (%)	ohne Vitamin D (%)
<10	0.0	1.2
10-19	11.4	15.7
20-29	17.4	33.7
30-39	26.1	22.9
40-49	13.4	19.3
50-60	26.1	4.8
>60	4.3	2.4

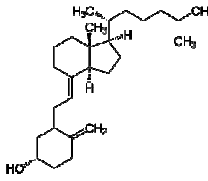

Abhängigkeit des PTH von der Vitamin D-Substitution

56j Patientin T., M., Z.n. OP eines pHPT (1 Adenom)



Therapiekosten

- 100 ml Vigantol-Öl kosten ca. 35,- €
- reichen bei 4 Trpf/Tag (2000 IE) etwa 1,5 Jahre

Therapie sekundärer Störungen

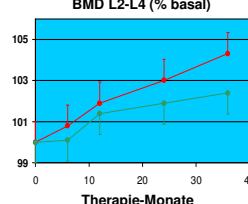
- Hyperthyreose
- Hypogonadismus (männlich)
- Hyperparathyreoidismus
- Hypercortisolismus
- Osteomalazie
- Maligne Knochenveränderungen (Plasmozytom etc)

Meist gut behandelbare Osteoporoseformen, deutliche Anstiege der Knochendichte bzw. Verminderung des Frakturrisikos

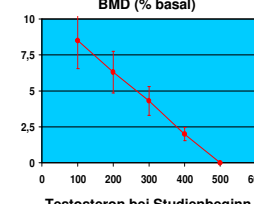
Einfluss einer Testosteronsubstitution auf die Knochendichte älterer Männer (1999)

Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit 108 Männern (> 65 J.)
Serum-Testosteron < 475 ng/dl
Verum: 1 skrotales Testosteron-Pflaster/die

BMD L2-L4 (% basal)



BMD (% basal)



Snyder et al., JCEM 84:1966, 1999

S3-Leitlinie der AWME zur Östrodialtherapie

7. Bewegungsapparat und Knochenstoffwechsel

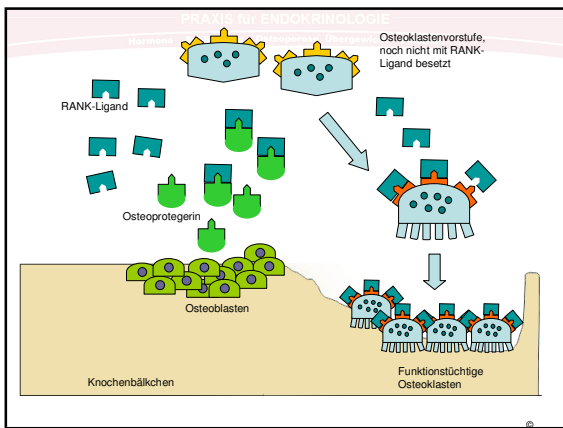
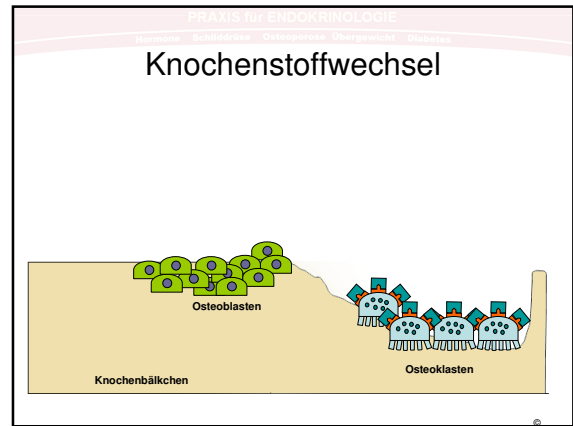
In einer großen Anzahl von Studien konnte eine Reduktion der Frakturinzidenz durch eine HT gezeigt werden. Eine HT bewirkte sowohl die Senkung der klinischen Frakturrate als auch von so genannten osteoporoseassoziierten Frakturen. Bereits niedrige Dosen (0,3 mg konjugierte Östrogene; 0,5 mg oral oder 14 µg transdermal appliziertes 17-β-Östradiol) reduzieren den Knochenmasseverlust, eine frakturreduzierende Wirkung dieser Dosen ist nicht eindeutig nachgewiesen. Durch eine HT kann eine wirksame Primärprävention der Osteoporose und osteoporosebedingter Frakturen geleistet werden.

Statement

Eine HT reduziert signifikant die Inzidenz von Frakturen. (LoE 1a)
Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Bei Frauen mit hohem Frakturrisiko kann eine HT zur Prävention einer Fraktur, unter Berücksichtigung der Nutzen-Risiko-Abwägung, eingesetzt werden, sofern eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporosetherapie vorrangig empfohlenen Arzneimitteln besteht. (A)
Konsensstärke: Konsens



PRAXIS FÜR ENDOKRINOLOGIE

Osteoporosemedikamente

- Antiresorptiv
 - Bisphosphonate
 - Östrogene
 - Raloxifen
 - (Denosumab)
- Osteoanabol
 - Strontiumranelat
 - Parathormon

PRAXIS FÜR ENDOKRINOLOGIE

Wann behandeln?

Therapie-Indikationen nach DVO-Leitlinie 2009

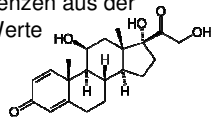
Ohne WK-Frakturen		T-Score, DEXA-Werte				
Frauen (Alter)	Männer (Alter)	-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5 bis -4,0	< -4,0
50 – 60	60 – 70	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60 – 65	70 – 75	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65 – 70	75 – 80	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70 – 75	80 – 85	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
> 75	> 85	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Mit WK-Fraktur

Rasche Therapie wichtig da hohes Risiko Einzelfraktur 2. oder 3. Grades (Höhenminderung > 25%) unabhängig von T-Score oder Alter
Multiple WK-Frakturen 1-3. Grad und T-Score < -2,0

Therapie-Indikation bei Glucocorticoid-Therapie (DVO Leitlinie 2009)

- Orale Glucocorticoide $\geq 7,5$ mg Prednisolon-Äquivalent tgl. für 3 oder mehr Monate unabhängig vom Lebensalter, wenn gleichzeitig ein T-Wert von $\leq -1,5$ vorliegt
- Orale Glucocorticoide $< 7,5$ mg Prednisolon-Äquivalent: bei zusätzlichen Risikofaktoren Verschiebung der Therapiegrenzen aus der DVO-Tabelle um bis zu 2 T-Werte



(Amino-)Bisphosphonate

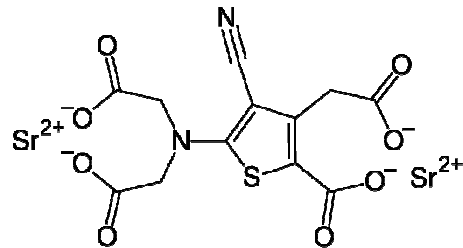
- Exposition von Knochenmineral führt zur Anlagerung der BP an das Hydroxylapatit
- Aktive Osteoklasten nehmen BP auf
- Verschiedene Enzymhemmungen führen zur Apoptose der Osteoklasten (FPPS, FDS)
- Sehr lange Halbwertzeiten



„Problemzonen“ der Bisphosphonat-Therapie

- Steuerbarkeit durch lange Verweildauer?
- Cave Niereninsuffizienz (s. Rote Hand-Brief von Novartis zu Aclasta-Anwendungen)
- Ausreichende Calcium- und Vitamin D-Versorgung
- Kieferknochennekrosen bei intravenösen Gaben selten, aber nicht wegzudiskutieren, eher bei Tumorpatienten
- Atypische Femurfrakturen (subtrochanter) selten

Strontiumranelat

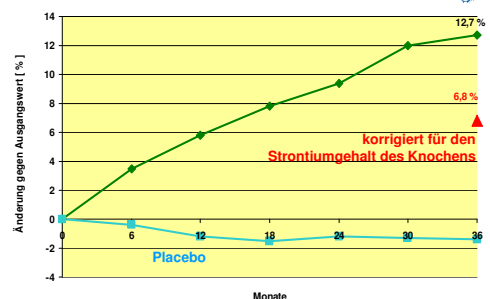


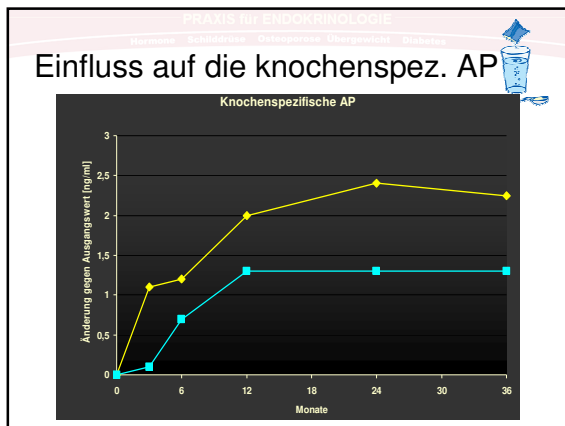
Strontiumranelat

- Ranelicsäure dient nur zum Transport des Sr
- Osteoanabol
 - Stimulation von Osteoblastendiff. und -aktivität
 - Steigerung der Knochenmatrixsynthese
- Antiresorptiv
 - Hemmung der Osteoklastenaktivität und -proliferation
- Bioverfügbarkeit ca. 27%, Strontium wird in die Matrix eingebaut (und densitometrisch auch mit gemessen...)

SOTI-Studie

Änderung der Knochendichte an der LWS





Bewertung durch den gemeinsamen Bundesausschuss 12/2008

KVB
Verordnungsmanagement

Verordnung aktuell
Dezember 2008

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie / Anlage 4: Therapielinie zu Strontiumranelat (z. B. Protelos®, Osseor®)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschloss die Ergänzung der Anlage 4 der Arzneimittel-Richtlinie um den Therapielinweis zu Strontiumranelat. Dieser Beschluss trat zum 05. Dezember 2008 in Kraft.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungswise

Verordnungsberatung@kvb.de
Tel.: 0180 34020-30*
Fax: 0180 34020-31*
*14 Cent je Min. für Anrufe aus dem Festnetz; abweichende Preise aus den Mobilfunknetzen

- ### Strontium-Diskussion
- DVO-Leitlinie 2009 bewertet Strontium als mit den Bisphosphonaten gleichwertige Therapie
 - Gemeinsamer Bundesausschuss sieht Indikation nur in zweiter Linie, wenn unter BP zwei Frakturen innerhalb von 18 Monaten aufgetreten sind (und keine sonstigen Medikamente in Frage kommen)
 - Bei uns Medikament bei Osteoporose-Patient(innen) mit nachweisbar niedrigem Knochenumsatz

- ### Teriparatid
- Parathormon 1-34, tgl. subkutan zu spritzen, hohe Bioverfügbarkeit
 - Osteoanabol durch Stimulation der Osteoblasten (Anzahl und Aktivität)
 - Spongiosavolumen, trabeculäre Vernetzung und Corticalisdicke nehmen zu
 - In entsprechenden Studien wirksamer, aber auch deutlich teurer als Bisphosphonate
 - Maximale Behandlungsdauer 18 Monate, Langzeitsicherheit nicht geklärt
 - Vom gemeinsamen Bundesausschuss als Reservemedikament angesehen (ähnliche kumulative Voraussetzungen wie Strontium)

- ### Eigene Erfahrungen mit Teriparatid
- O-Ton einer privaten K-Kasse: Ihr Doktor will Sie wohl umbringen, das macht doch Krebs
 - 1 Patient wegen schwerer grippeähnlicher Symptome abgesetzt, 3 Patienten mit Hypercalcämien
 - 1 Patient mit Hypercalcämie entwickelte zusätzlich eine Hypertonie
 - Sonstige Patienten mit guter Verträglichkeit über 18 Monate, Anzahl insgesamt gering

SERM's

Selektive Estrogen-Rezeptor Modulatoren

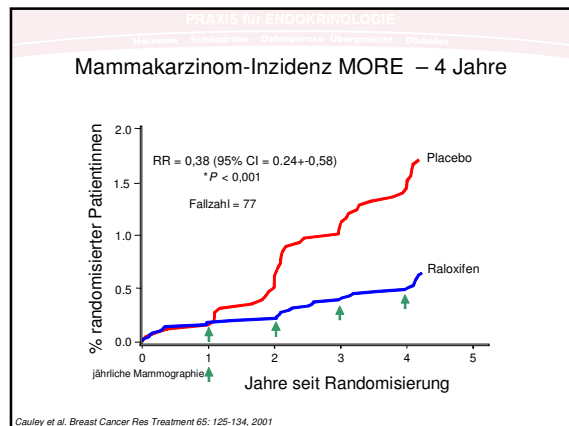
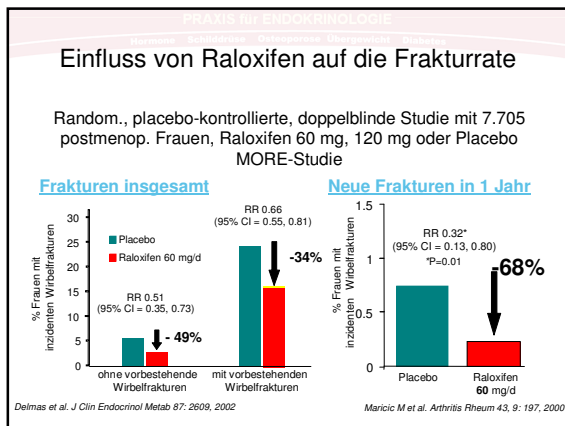
- Kein Estrogen-Abkömmling
- Bindet an Estrogen-Rezeptor
- Agonistische Wirkungen in einigen Geweben
- Antagonistische Wirkungen in anderen Geweben

Raloxifen
Evista®

„organselektiver Östrogenmodulator“

Agonistisch
Knochen
Kardiovaskuläres System
ZNS
Gerinnung (vermutlich)?
Haut ?

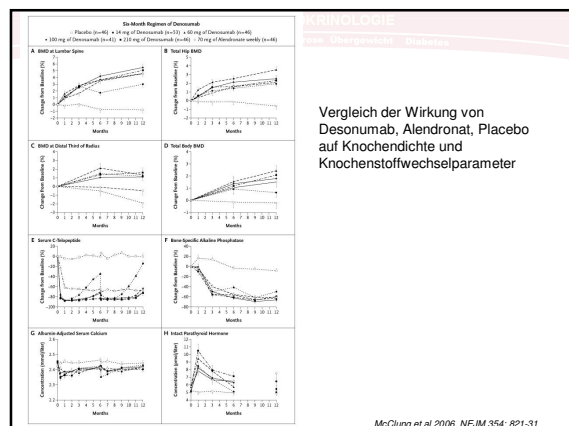
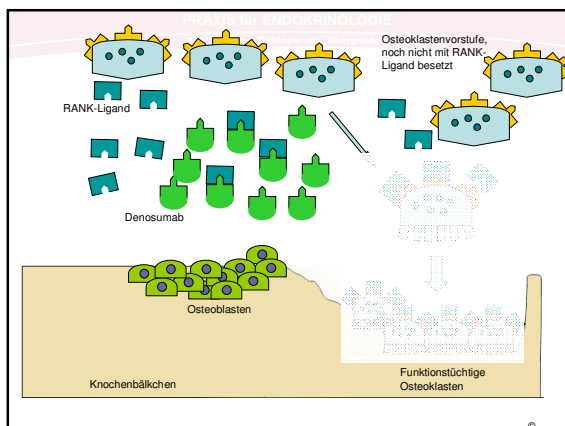
Antagonistisch
Mamma
Endometrium



- ### Raloxifen: Vor- und Nachteile
- #### Vorteile
- + Nachhaltige Reduktion von WK-Frakturen
 - + Steigerung der Knochendichte auch am OS-Hals
 - + Keine gastrointestinalen Nebenwirkungen
 - + Günstige Effekte auf die Mamma
 - + Günstige Effekte auf das kardiovaskuläre System
- #### Nachteile
- Kein Effekt auf klimakterische Beschwerden
 - Hitzewallungen
 - Mitunter Wadenkrämpfe
 - Selten Beinvenenthrombosen

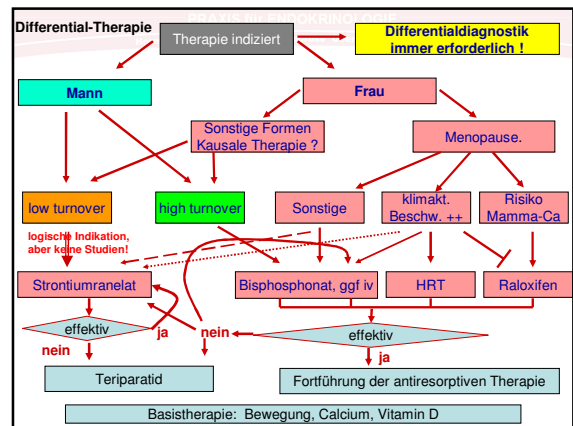
RANK-Ligand-Antagonisten

Thyreotoxikose, Schilddrüse, Osteoporose, Übergewicht, Diabetes

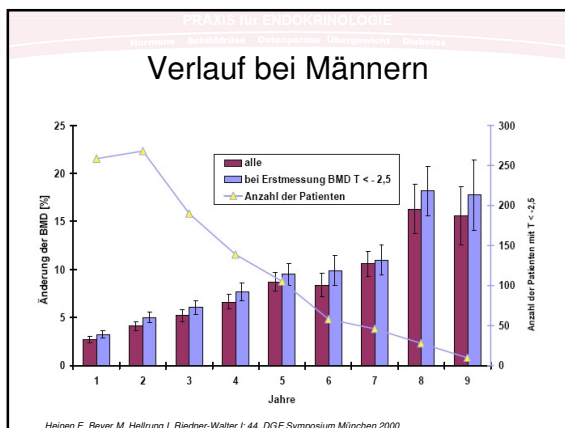
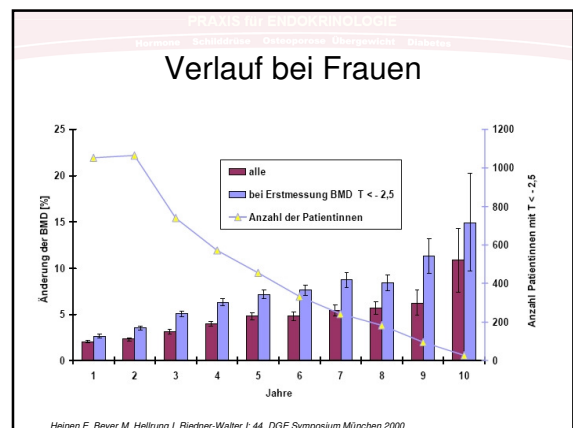


Kosten...

Wirkstoff	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten
Bisphosphonate	0,62 - 0,72 €	226,00 - 642,00 €
Strontiumranelat	1,67 €	610,00 €
Parathormone	19,35 - 21,16 €	7.063,00 - 7.723,00 €
SERM	1,52 - 1,64 €	555,00 - 599,00 €



- Konzept der konsequenten Suche nach sekundären Störungen und Orientierung am Knochenumsatz**
- Insgesamt ca 11000 Knochendichtemessungen (DXA, LWS) von 1989 - 1999
 - Erfassung der Patienten, die mehrfach am gleichen Gerät gemessen wurden
 - 2553 Frauen
 - 432 Männer
 - Filterung derjenigen Patienten mit einem Ausgangs-T-Score < -2,5
 - 1397 Frauen
 - 300 Männer
- Heinen F, Bever M, Hellrung I, Riedner-Walter J: 44. DGE Symposium München 2000.



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

M. Bever 2005