

Sandoz-Satellitensymposium, 27. Osteoporose Forum

# Osteoporose-Risiko auch bei Männern nicht unterschätzen

Männer sind zwar seltener als Frauen von Osteoporose betroffen, werden jedoch auch seltener adäquat behandelt, wenn sie osteoporotische Frakturen entwickeln. Für die Indikationsstellung zur Therapie können unterschiedliche Tools eingesetzt werden.

Von Reno Barth

› Osteoporose wird meist als weibliches Phänomen wahrgenommen. Zu Unrecht, wie Univ.-Prof. Dr. Hans-Peter Dimai von der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie der Grazer Universitätsklinik für Innere Medizin, betont. Denn obwohl osteoporotische Frakturen bei Frauen tatsächlich häufiger auftreten, ist dennoch jeder fünfte Mann über 50 irgendwann von einer der vier häufigsten osteoporotischen Frakturen (Wirbel, Hüfte, distaler Unterarm, proximaler Humerus) betroffen. Im Altersverlauf entwickelt sich die Frakturinzidenz jedoch bei Männern anders als bei Frauen. In jüngeren Jahren sind Männer häufiger von Knochenbrüchen betroffen als Frauen. Um die Lebensmitte steigt jedoch die Häufigkeit von Brüchen bei Frauen kontinuierlich an. Bei Männern ist ebenfalls ein Anstieg mit dem Alter festzustellen, der jedoch erst jenseits des 70. Lebensjahrs einsetzt.<sup>1</sup> Dimai: „Männer frakturieren im Durchschnitt rund zehn Jahre nach den Frauen.“ Die höhere Frakturinzidenz bei jüngeren Männern wird auf Risikoverhalten wie beispielsweise bestimmte Sportarten zurückgeführt. Die Folgen von Brüchen sind jedoch bei Männern gravierender.<sup>2</sup> So liegt etwa in einer prospektiven Kohortenstudie über fünf Jahre die altersstandardisierte Mortalität nach Hüftfraktur bei Frauen bei 2,2 – bei Männern jedoch bei 3,2. Ein wesentlicher Grund dürften vermehrte Komorbiditäten in der männlichen Frakturpopulation sein.

## Hormone und Frakturrisiko

Die Gründe für dieses unterschiedliche Risikoprofil liegen bereits in der Knochenentwicklung begründet. In den ersten zehn Jahren verläuft die Entwicklung des männlichen und des



Jeder fünfte Mann über 50 ist irgendwann von einer der vier häufigsten osteoporotischen Frakturen (Wirbel, Hüfte, distaler Unterarm, proximaler Humerus) betroffen.

weiblichen Röhrenknochens ähnlich. Mit dem Einsetzen der Pubertät nimmt bei den Mädchen, vermutlich infolge des steigenden Östradiol-Spiegels, der medulläre Knochendurchmesser eher ab, während der Gesamtdurchmesser weiter steigt.<sup>3</sup> Das bedeutet, dass die Cortikalis relativ gesehen dicker wird. Mit dem Ende der Pubertät nimmt der äußere Knochendurchmesser nicht mehr zu, während es bei den jungen Männern noch etwas länger zu einer Zunahme des Knochendurchmessers kommt.<sup>4</sup> Dimai: „Wir sehen also in der Knochenentwicklung durchaus relevante, hormonabhängige Unterschiede, die erklären helfen, warum der männliche Knochen nicht ganz so leicht bricht, wie der weibliche.“ Ein weiteres strukturelles Unterscheidungsmerkmal entwickelt sich im höheren Lebensalter. Unter dem sinkenden Östradiolspiegel bei Frauen in der Menopause kommt es wieder zu einer

Zunahme des medullären Knochendurchmessers.<sup>5</sup> Dies trifft auch beim Mann zu, da das bioverfügbare Östradiol auch beim Mann mit dem Alter abnimmt, wobei die Differenzen jedoch bei Weitem nicht so groß sind, wie bei Frauen. Außerdem sei, so Dimai, wenig bekannt, dass Männer in jedem Alter einen deutlich höheren Östradiolspiegel aufweisen als postmenopausale Frauen.<sup>6</sup> Allerdings kommt es beim Mann infolge des höheren Testosteronspiegels zu einer deutlicheren periostalen Apposition und damit zu einer Zunahme des Gesamtdurchmessers des Knochens.<sup>5</sup> Der Östradiol-Spiegel korreliert auch beim Mann mit dem Frakturrisiko, wobei bei sehr niedrigem Spiegel das Frakturrisiko stark erhöht ist. Das geringste Risiko von Knochenbrüchen ergab sich bei einem Serum-Östradiol von 16pg/ml, während es bei höherem Östradiol wieder zu einem leichten Anstieg der Frakturinzidenz kommt.<sup>7</sup>

Gerade bei Männern wird Osteoporose häufig nicht erkannt und noch häufiger nicht behandelt. Dimai: „Während in Österreich bei Frauen nur zwei von zehn osteoporotischen Fraktur auch zu einer wirksamen, über Kalzium und Vitamin D hinausgehenden, Therapie führen, wird lediglich einer von zehn Männern nach osteoporotischer Fraktur adäquat behandelt.“

## Beste Evidenzlage für intravenöses Zoledronat

Zugelassene Behandlungsoptionen beim Mann sind Alendronat, Risedronat, Teriparatid und Zoledronat, wobei Dimai unterstreicht, dass die Qualität der Studien in männlichen Populationen schon aus rein quantitativen Gründen nicht jener in weiblichen Populationen entspricht. Für Alendronat 10mg/d p.o. liegt eine randomisierte, kontrollierte Studie über zwei Jahre vor, die eine Zunahme der Knochendichte an Lendenwirbelsäule und Hüfte zeigte. Angesichts der Patientenzahl von nur 241 war erwartungsgemäß ein nur grenzwertig signifikanter Effekt auf die Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen gefunden ( $p=0,02$  in quantitativer Auswertung). Hinsichtlich nichtvertebraler Frakturen war der Effekt nicht signifikant.<sup>8</sup> Für Risedronat 35mg „once weekly“ p.o. wurde eine ähnliche Wirkung auf die Knochendichte gefunden, Effekte auf das Frakturrisiko waren in dieser Studie mit weniger als 200 Teilnehmern nicht signifikant.<sup>9</sup> Auch für Teriparatid ist die Studienlage beim Mann suboptimal mit einer Studie mit etwas über 400 Teilnehmern, die die erwartete Verbesserung der Knochendichte, aber keinen signifikanten Effekt auf die Inzidenz von Frakturen erkennen ließ.<sup>10</sup> Die beste Evidenz besteht für den Einsatz von Zoledronat, das beim osteoporotischen Mann in einer Studie mit dem primären Endpunkt Frakturrisiko untersucht wurde. In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie wurden mehr als 1.100 Männer mit prävalenter vertebraler Fraktur und einem T-Score  $<-1,5$  bzw. ohne prävalente vertebrale Fraktur und einem T-Score  $<-2,5$  eingeschlossen. Die Studie zeigte nicht nur den erwarteten Anstieg der Knochendichte sowie eine Senkung der Knochenumbaumarker um rund 70 Prozent innerhalb von drei Monaten. Das vertebrale Frakturrisiko konnte innerhalb von 24 Monaten signifikant um 67 Prozent gesenkt werden. Auch bereits nach 12 Monaten (sekundärer Endpunkt) war eine signifikante Senkung des Frakturrisikos zu beobachten.<sup>11</sup>

Ibandronat wird häufig off-label verwendet, ist aber in der Osteoporose des Mannes nicht zugelassen. es liegen dafür auch keine gesicherten Daten vor.

## Indikationsstellung anhand der Knochendichte und Risikofaktoren

Zur Therapie der Osteoporose können unterschiedliche Wege führen, wie OA Dr. Maya Thun, Konsiliarinternistin und Leiterin der Osteoporoseambulanz der Unfallchirurgischen Abteilung im Wilhelminenspital ausführt. Im Langzeitmanagement der Osteoporose heißt das Ziel Frakturprävention. Um dieses Ziel zu erreichen, muss zunächst die Indikation zur Therapie gestellt werden. Im Verlauf der Therapie ist das Erreichen von Zielen zu überprüfen und die Therapie bei Bedarf anzupassen. Die Indikationsstellung kann anhand unterschiedlicher Parameter erfolgen. Eine generelle Indikationsstellung zur Therapie bedeutet die Fragilitätsfraktur. Thun: „Bei typischen osteoporotischen radiologischen und/oder klinischen Aspekten von Wirbelkörper- oder Schenkelhals-Fragilitätsfrakturen kann auf eine Knochendichtemessung verzichtet werden – hier besteht bei allen Guidelines eine generelle Indikation zur Therapie. Eine weitere generelle Indikation besteht bei Glukokortikoid-Therapie bereits bei 7,5mg Prednison-Äquivalent über drei Monate, schon bei Osteopenie, d.h. bei einem T-Scorewert  $<-1,5$ . Erst wenn wir diese generelle Indikation nicht erfüllen, müssen wir das Frakturrisiko kalkulieren.“ Die Radiusfraktur stellt keine unmittelbare Indikation zur antiresorptiven Therapie dar, gilt aber als Sentinel-Fraktur, die eine Evaluation des Frakturrisikos nach sich ziehen sollte.

Eine Kalkulation des Frakturrisikos erfolgt entweder mit dem FRAX Tool<sup>12</sup> oder nach DVO<sup>13</sup> anhand der Knochenmineraldichte sowie klinischer Faktoren. In die Kalkulation fließen unter anderem Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Rauchen, Alkoholkonsum etc. ein. Diese zusätzlichen Risikofaktoren sind von hoher Bedeutung und können auch bei Patienten, deren Knochendichte lediglich für Osteopenie spricht, zur Therapieindikation führen. Der FRAX liefert das geschätzte Frakturrisiko in Prozent, wobei ab 20 Prozent Indikation zur Therapie besteht – mit Ausnahme des Risikos einer Hüftfraktur, das bereits ab fünf Prozent eine Therapieindikation bedeutet. Der gegenwärtig noch nicht als Online-Tool verfügbare „Rechen-schieber“ der DVO liefert ja/nein Aussagen zur Therapieempfehlung.

Neben der Indikationsstellung betont Thun auch die Bedeutung des Therapie-Monitorings: „Wir müssen überprüfen, ob der Patient die Therapie wirklich nimmt, ob er sie verträgt, ob sie wirkt und ob wir sie verbessern müssen.“ Problematisch ist die Situation, wenn es unter antiresorptiver Therapie zu osteoporotischen Frakturen kommt. Laut Schweizer Expertenempfehlung soll das Frakturrisiko drei Jahre nach Beginn einer parenteralen bzw. fünf Jahre nach oraler Bisphosphonat-Therapie, vier bis fünf Jahre nach Denosumab oder zwei Jahre nach Teriparatid mittels FRAX-Beurteilung reevaluiert werden.<sup>14</sup> Kommt es nach Bisphosphonat-Therapie zu einer Fraktur, wird Teriparatid oder Denosumab empfohlen. Umgekehrt wird auch die Bedeutung der antiresorptiven Therapie nach Teriparatid hervorgehoben. Thun: „Um die Wirkung zu erhalten, muss nach Teriparatid mit Bisphosphonat oder Denosumab behandelt werden, um die Wirkung zu erhalten.“ Eine spezielle Problematik findet sich bei Patientinnen, die nach Mammakarzinom mit Aromatase-Hemmern behandelt werden. Hier besteht bei zusätzlichen Risikofaktoren quasi automatische Indikation für eine Therapie.<sup>15</sup> Auch in solchen Fällen ist die Reevaluation der Therapie nach einer gewissen Zeit indiziert. Erscheint eine Therapie mit Denosumab aufgrund verbesserter Parameter nicht mehr erforderlich, ist eine nachfolgende Therapie mit nicht-reversiblen Antiresorptiva (Bisphosphonate oder bei Unverträglichkeit SERMs) erforderlich. Der Schweizer Experten Konsensus empfiehlt hier den Einsatz der Bisphosphonate Zoledronat (gesicherte Compliance über ein Jahr) und Alendronat.<sup>14</sup> ■

1 Curtis EM et al. Bone. 2016 Jun;87: 19–26; 2 Center JR et al. Lancet 1999;353: 878–882; 3 Seeman E et al. J Bone Miner Res. 2016 Dec; 31(12):2239–2241; 4 Seeman E. Rev Endocr Metab Disord. 2001 Jan;2(1):45–64. Review; 5 Seeman E et al. J Appl Physiol. 2003; 95:2003; 6 Kohsla S et al. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3555; 7 Khosla S. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jan; 95(1):3–10; 8 Orwoll et al N Engl J Med. 2000 Aug 31; 343(9):604–10; 9 Boonen S et al. J Bone Miner Res. 2009 Apr;24(4):719–25; 10 Orwoll ES et al. J Bone Miner Res. 2003 Jan;18(1):9–17; 11 Boonen et al. N Engl J Med. 2012 Nov 1;367(18):1714–23; 12 <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=de>; 13 [https://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017\\_end.pdf](https://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017_end.pdf); 14 Meier C et al. Osteoporosis [SVGO/ASCO]. Swiss Med Wkly. 2017 Aug 16;147: w14484; 15 Hadji P et al. J Bone Oncol. 2017 Mar 23;7:1–12