

Aus dem Blick der evidenzbasierten Medizin

Diagnostik und Therapie der postmenopausalen Osteoporose

H.W. Minne, M. Pfeifer

Institut für Klinische Osteologie Gustav Pommer e.V. und Klinik „Der Fürstenhof“, Bad Pyrmont
(Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. H.W. Minne)

Die Osteoporose ist eine Erkrankung, bei der eine verminderte Knochenmasse zu einem Anstieg des Risikos für Knochenbrüche führt. Sie stellt eine erhebliche Belastung für die Systeme der Sozialversicherung in unseren Gesellschaften dar. So leiden in Deutschland etwa zwei Millionen Frauen und 800 000 Männer an den Folgen von Wirbelkörperfrakturen. Das Ziel der Prävention und der Therapie der Osteoporose besteht in der Verhinderung von Knochenbrüchen. Dazu stehen eine Reihe von Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Betrachtet man aber die Ergebnisse zugrunde liegender, randomisierter klinischer Studien zeigt sich, dass die Qualität der Sicherheit einer Aussage zur Senkung des Frakturrisikos sehr unterschiedlich sein kann. Die vorliegende Arbeit gibt Hinweise zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose aus dem Blickwinkel einer auf Evidenz basierenden Medizin.

Historisch gesehen, galt die Osteoporose bis vor wenigen Jahren als eine Krankheit der alt gewordenen Frau. Pathophysiologische Überlegungen konzentrierten sich auf den die Wechseljahre auslösenden Mangel ovarialer Sexualhormone als Hauptursache ihrer Entstehung. Wir erinnern in diesem Zusammenhang an die Aussage eines Endokrinologen, der in der Unterlassung einer sexualhormonersatzenden Therapie in den Wechseljahren einen Kunstfehler sah (damals veröffentlicht im Deutschen Ärzteblatt). Er meinte, dass die Osteoporose kein Thema mehr sei, wenn erst alle Frauen lebenslang mit Sexualhormonen behandelt würden.

Zugrunde lag diesem Gedanken die Beobachtung, dass sich während der Jahre zwischen Fertilität und Abklingen typischer Menopausensymptome als Folge reduzierter Östrogenbildung der Knochenumsatz beschleunigt (die Summe aller auf- und abbauender Prozesse). Im Zuge dieses Prozesses verlieren Frauen um bis zu 5% ihrer Knochen substanz pro Jahr. Nach der Menopause gehen diese Verluste wieder auf den üblichen Bereich von 0,5–1,5% pro Jahr zurück. Streng wurde damals zwischen der postmenopausalen Osteoporose (Typ-I-Osteoporose) und der so genannten senilen Osteoporose (Typ-II-Osteoporose) unterschieden.

Beobachtet wurde außerdem, dass bei der Frau der Lebensphase mit gesteigertem Knochenumsatz („high-turnover“-Osteoporose) im hohen Alter eine Phase erniedrigten Knochenumsatzes („low-turnover“-Osteoporose) folgt. Auch dies wäre beim therapeutischen Vorgehen zu bedenken. So sollte die Therapie der „high-turnover“-Osteoporose so genannte Antikatabolika nutzen, zum Beispiel sexualhormonersatzende Therapie, Kalzitonine, erste Bisphosphonate. Bei der senilen „low-turnover“-Osteoporose dagegen sei der Einsatz so genannter Knochenanabolika wie Fluoride opportun.

Historische Fehlinterpretationen

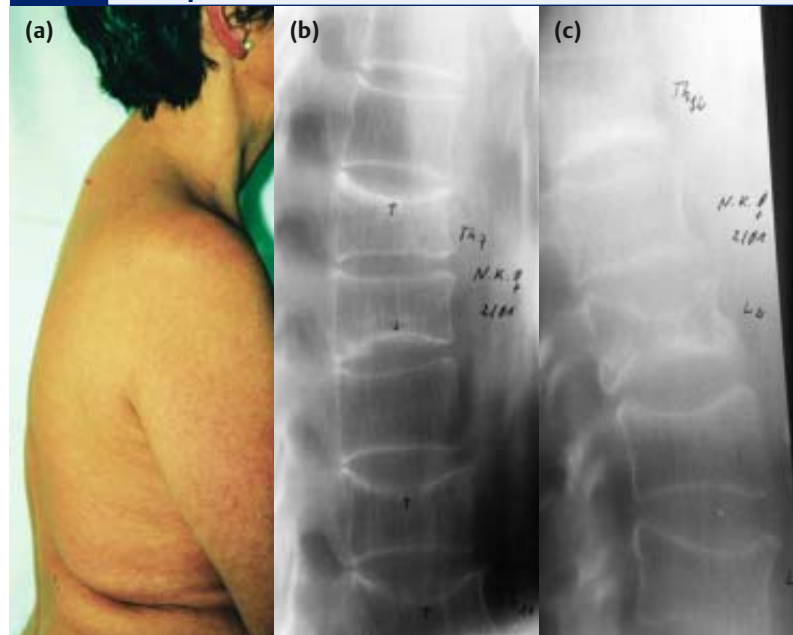
In den frühen Jahren der deutschen Osteologie besaß diese Interpretation der krank machenden Prozesse geradezu den Charakter eines Dogmas, nicht zuletzt gestützt durch die Vorstellungen des amerikanischen Osteologen Lawrence Riggs, dass nämlich diese unterschiedlichen Osteoporoseformen zur Ursache für unterschiedlich verteilte Substanzverluste im Skelett seien.

Während bei der klassischen postmenopausalen Osteoporose primär spongiöse Knochensubstanz verloren ginge, sei die so genannte senile Osteoporose durch zusätzliche Verluste des kompakten Röhrenknochens charakterisiert.

Gestützt wurde diese Annahme durch eine phänomenologische Beobachtung: Frauen mit postmenopausaler Osteoporose erlitten primär Wirbelbrüche, also Frakturen der Knochen, die primär aus spongiösem Material gebildet sind. Im Alter dagegen sei ein scharfer Anstieg des Oberschenkelhalsbruchrisikos festzustellen, der Ausdruck zerstörerischer Kräfte im Bereich des kompakten Oberschenkelknochens sei. Doch bereits vor über zehn Jahren wies der Osteologe Heaney darauf hin, dass die als Folge einer Osteoporose interpretierten Oberschenkelhalsbrüche in einem Areal des Femurs stattfinden, das ebenfalls zum größten Teil aus spongiösem Knochen besteht. Wäre also die postmenopausale Osteoporose tatsächlich eine Krankheit des spongiösen Knochens, so müssten Oberschenkelhalsbrüche praktisch zeitgleich mit dem Auftreten von Wirbelfrakturen entstehen. Dies ist jedoch nicht der Fall.

Weiteren Anlass zum Beharren auf falsches pathophysiologisches Verständnis lieferten ausgerechnet die Studien, die im Laufe der vergangenen zehn Jahre die Behandelbarkeit der Osteoporose auf evidenzbasierte, solide Füße stellte. Publiziert wurde nämlich, dass die neu entwickelten und inzwischen für die Therapie zugelassenen Pharmaka (die Bisphosphonate Alendronat und Risedronat sowie der selektive Östrogenrezeptormodulator Raloxifen) in Studien bei der postmenopausalen Frau überprüft worden seien. Bei der Rekrutierung der Teilnehmerinnen zu diesen Studien wurden postmenopausale Frauen berücksichtigt; der Begriff beschreibt dabei jedoch keineswegs eine pathophysiologisch umschriebene Krankheitsentität, sondern ist lediglich als Ausdruck der biografischen Besonderheiten der Studienteilnehmerinnen zu interpretieren: Als postmenopausal galten alle

Abb. 1 Osteoporose – auch ohne Rundrücken



Abgebildet ist der seitliche Rumpf einer 60-jährigen postmenopausalen Frau (a). Trotz vorhandener, mehrerer Wirbelkörperfrakturen kommt kein Rundrücken zur Darstellung. Auch die seitlichen Aufnahmen der Brust- (b) und Lendenwirbelsäule (c) zeigen eine regelrechte Grundhaltung der Wirbelsäulenabschnitte

Frauen, bei denen die letzte Monatsblutung vor einem definierten Zeitraum aufgetreten war. Dabei war gleichgültig, ob dies vor fünf Jahren, vor 15 Jahren oder gar vor mehr als 30 Jahren der Fall gewesen war.

Wann immer überprüft wurde, ob die bei diesen Studien eingesetzten Pharmaka in unterschiedlichen Altersgruppen unterschiedlich wirksam seien, ließ sich zeigen, dass eben dies nicht der Fall war. Dies erlaubt nur eine Interpretation: Damit sind Antikatabolika während der Lebensphasen, die angeblich durch einen gesteigerten Knochenumsatz charakterisiert sind, ebenso wirksam wie während der Phasen, die nur einen erniedrigten Knochenumsatz zuließen („low-turnover“-Osteoporose). Die Trennung zwischen postmenopausaler und seniler Osteoporose bei der Frau muss also artefaktbelastet sein, wenn sie als Ausdruck scheinbar beobachtbarer pathophysiologischer Besonderheiten erfolgt.

Hierüber darf auch nicht die Beobachtung hinwegtäuschen, dass bei der Analyse großer Patientengruppen der therapiebedingte Knochen-

zuwachs (gemessen wurde der Knochenmineralgehalt) umso größer war, je größer der prätherapeutische Knochenumsatz war. Zwar stimmten die Korrelationen, berechnet man jedoch, in welchem Ausmaß der Knochenstoffgewinn durch den messbaren prätherapeutischen Knochenumsatz vorhergesagt werden kann, so sind die Ergebnisse ernüchternd: Bei der Mehrzahl der untersuchten Personen scheinen sie keine Relevanz zu haben.

■ Entitäten sinnvoll trennen

Lässt sich also nicht nachweisen, dass die Osteoporose der jüngeren Frau eine andere Krankheitsentität darstellt als die Osteoporose der alt gewordenen Frau, dann muss man natürlich erklären, weshalb bei den jetzt vorgelegten Leitlinien zur Therapie der Osteoporose zwischen beiden Erscheinungsformen von möglicherweise ein und derselben Krankheit getrennt wird.

Der scheinbar augenscheinlichste Unterschied zwischen einer Wirbelfraktur erzeugenden Osteoporose und einer Schenkelhalsfraktur erzeugenden Osteoporose ist die

Annahme, dass Wirbelbrüche als sogenannte „low Traumafrakturen“ ohne erkennbare Gewaltausübung entstünden, während bei Oberschenkelhalsbruch bei der Mehrzahl der Patienten die Fraktur einem Unfall folgt. Dies wiederum stützt die Annahme, dass alle Vorgänge, die bei älter werdenden Menschen eine Anhebung des Unfallrisikos bewirken, zur Teilursache des Frakturleidens werden. Scheinbar sind demnach alt gewordene Menschen mit instabil gewordenem Kreislauf, mit Sehstörungen, Haltungsschäden und Vorschädigungen – um nur einige Beispiele zu nennen – häufiger frakturerezeugenden Unfällen ausgesetzt, als jüngere Patientinnen, die unter ihren Wirbelfrakturen zu leiden haben.

Ein Problem der anscheinend plausiblen Zusammenhänge ist, dass ihre Wahrnehmung vergessen lässt, dass sie so plausibel überhaupt nicht sind. Auch dies lässt sich im Zusammenhang mit osteoporoseassoziierten Knochenbrüchen leicht belegen: Die erste als Krankheitshinweis bewertete Fraktur ist nämlich die distale Radiusfraktur. Ihre Prävalenz steigt während der fünften Lebensdekade an, also zeitnäher zur Häufigkeit der Wirbelbrüche als zu der der Oberschenkelhalsbrüche, möglicherweise sogar früher als die der Wirbelfrakturen.

Nun entspricht aber die distale Radiusfraktur klassischerweise einer allenfalls teilweise durch Osteoporose verursachte Fraktur, sie ist eher eine Folge eines Unfalls. Der Sturz per se ist demnach nicht das spezifische Charakteristikum der senilen Osteoporose als Auslöser der bei diesen Menschen entstehenden Oberschenkelhalsbrüche. Vielmehr nimmt der Sturzablauf Einfluss auf das Risiko derartiger Brüche. Somit unterscheiden sich die postmenopausale und die senile Osteoporose praktisch nur durch den Zeitpunkt, an dem sie manifest werden, und durch Vorgänge, die völlig unabhängig von den Besonderheiten der pathophysiologischen Besonderheiten des Knochenstoffwechsels sind.

Warum aber ist es sinnvoll, sich bei gesundheitsaufklärenden Maßnahmen und bei der Gestaltung von

Leitlinien in besonderer Weise jüngerer Individuen zuzuwenden? Es sind Überlegungen zur Prognose des möglicherweise erzielbaren Behandlungserfolges als Variable des Zeitpunktes, zu dem mit der Behandlungsmaßnahme begonnen wird.

Diesem Vorgehen liegt die ganz sicher durch gute Gründe gestützte Annahme zugrunde, dass eine unbehandelt sich chronisch fortentwickelnde Krankheit umso effektiver attackiert werden kann, je früher die Attacke beginnt. Dies wiederum folgt der Vorstellung, dass die in einem Frühstadium der Krankheit geringer ausgeprägten Knochenstoffsubstanzerluste mit weniger Schwierigkeiten vollständig ausgeglichen werden können, als die größeren Knochenstoffsubstanzerluste, die bei einer stetig sich weiterentwickelnden Krankheit in Spätstadien zu erwarten sind.

Diese Vorstellungen sind natürlich besonders attraktiv, wenn es gesundheitspolitische Absicht wird, Krankheitsprävention zu bevorzugen. Bei einem derartigen Denken muss jedoch allein aus versicherungsrechtlichen Gründen scharf zwischen der reinen Prävention und einer Frühtherapie unterschieden werden.

So wird die Primärprävention eingesetzt, um Prozesse, die zu einer Normabweichung führen können, zu eliminieren, bevor diese aufgetreten ist. Zur Sekundärprävention und gleichbedeutend zur Frühtherapie zählen dagegen Maßnahmen, die bei bereits eingetretener Schädigung mit dem Ziel ergriffen werden, Spätkomplikationen zu verhindern – im vorliegenden Fall also das Auftreten erster Knochenbrüche nach krankheitsbedingtem Verlust der Knochenfestigkeit. Wenn bereits eine krankheitsbedingte Spätkomplikation vorliegt, ist es der Sinn der Tertiärprävention, weitere Komplikationen – hier also weitere Frakturen – zu vermeiden.

Gegenstand der vorgelegten Leitlinien für drei verschiedene Osteoporoseformen ist zum einen die Frühtherapie, also die Sekundärprävention, zum anderen aber natürlich auch die Therapie fortgeschrittener Krankheitsformen, also die Tertiärprävention.

Klinisches Bild der Postmenopausenosteoporose

Der für die Osteoporose charakteristische Verlust an Knochenstoffsubstanz geschieht – soweit sich dies heute beurteilen lässt – schmerzlos. Dies gilt nicht nur für die stetigen Verluste, die bei praktisch allen alt werdenden Menschen die Regel sind und zwischen 0,5–1,5% pro Jahr betragen, sondern auch für den während der perimenopausalen Jahre beschleunigten Knochenstoffsubstanzverlust von bis zu 5%, den ein Teil dieser Frauen erleidet. Bestehen also Knochenschmerzen bei Knochenstoffverlust, so ist es zwingend, zu überprüfen, ob diese Verluste nicht andere Ursachen haben – zum Beispiel eine hämatologische Systemkrankheit.

Das erste wahrnehmbare Krankheitszeichen für Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose ist der erste Wirbelkörperbruch. Irreführend ist dabei die in der Vergangenheit mitgeteilte Beobachtung, dass bei epidemiologischen Untersuchungen bis zu 50% der Frauen, bei denen ein Wirbelbruch festgestellt ist, von diesem Ereignis nichts wussten. Gleichsinnig sind Ergebnisse bei Therapiestudien, bei denen ebenfalls lediglich ein Teil der Frauen mit frischen Frakturen ärztliche Hilfe in Anspruch nahmen.

Schmerzen anamnestisch erfragen

Offensichtlich verursacht ein großer Teil der Wirbelbrüche keine Schmerzen. Schon Melton – einer der ersten Untersucher dieser Zusammenhänge – teilte mit, dass sich bei Frauen, die scheinbar unbewusst einen Wirbelbruch erlebt hatten, Ereignisse anamnestisch erfragen ließen, die im Hinblick auf die entstandene Symptomatologie als potenzielle Frakturursache glaubwürdig waren. Damit verlaufen die Wirbelbrüche keineswegs schmerzlos. Vielmehr suchten diese Frauen entweder keinen Arzt auf oder sie stießen auf einen Kollegen, der den Schmerz nicht als Anlass für die Durchführung einer Röntgenuntersuchung interpretierte.

Der Umgang mit derartigen Patientinnen lehrt, dass beide Inter-

pretationen ihre Berechtigung haben. Zum einen sind Frauen häufig nicht geneigt, auch Schmerz größten Ausmaßes zum Anlass für einen Arztbesuch zu machen. Andere Patientinnen berichten, dass der Therapeut trotz einer glaubwürdigen Darstellung eines außerordentlich eindrucksvollen Schmerzereignisses keine Röntgenuntersuchung veranlasste. Im Einzelfall beträgt der Zeitraum zwischen einem ersten Schmerzereignis und der Anfertigung erster Röntgenbilder Monate bis Jahre – obwohl die Betroffenen bei ihrer Schmerzdarstellung die Übermittlung des Schmerzausmaßes keineswegs hinter dem Berge hielten.

Häufig wird diesen Frauen sogar unterstellt, sie würden bei der Beschwerdedarstellung aggravieren, nicht selten wird ihnen Wichtigkeit und der Wunsch nach Ausbeutung des Sozialsystems vorgeworfen. Besonders eindrucksvoll war in diesem Zusammenhang die Anamnese einer Patientin, bei der wegen eines akuten Thoraxschmerzes kardiologische Untersuchungen bis hin zur Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wurden. Als man endlich erkennen musste, dass das einzige Pathologikum eine frische Fraktur eines Brustwirbelkörpers war, wurde ihr als Diagnose ein offensichtliches pathologisches Schmerzwahrnehmungsempfinden angeboten – sowie die Empfehlung, einen Psychosomaten aufzusuchen. Geradezu betroffen muss es machen, wenn diese Patientinnen durch die Feststellung, man glaube ihnen ihre Schmerzen, in eindrucksvoller Weise erleichtert sind.

Wirbelkörperbrüche erzeugen durch Periostzerreißen, Weichteilzerstörung und Hämatombildungen in umgebendes Gewebe Schmerzen. Die meisten Patienten erleben diese als schlimmst vorstellbar und therapieresistent lang andauernd. Dies gilt auch für solche Patienten, die bereits andere schmerzauslösende Ereignisse wie Herzinfarkte, Gallen- oder Nierenkoliken kennen – also Krankheiten, bei denen es keinem Arzt schwer fällt, die Patientenaussage als glaubwürdig zu bewerten. Wenn also im-

mer noch die Annahme kolportiert wird, der Schmerz beim Wirbelbruch sei ein zu vernachlässigendes Ereignis, dann zeugt dies mehr vom Fehlverhalten des Diagnostikers als von einer Wichtigkeit der Patienten.

Der Schmerz nach einem akuten Wirbelkörperbruch lässt über einen Zeitraum von Wochen bis Monaten nach und schwindet bei einem Teil der Patienten vollständig. In einzelnen Fällen kann er jedoch anhalten und durch praktisch unverminderte Stärke imponieren. Letzteres gilt möglicherweise insbesondere dann, wenn ein Trauma als Teilursache des Wirbelkörperbruchs im Vordergrund stand und als Frakturfolge an sich atypische Deformierungsmuster bleiben (z.B. Rückverlagerung der Wirbelkörperhinterwand als Ursache des Syndroms eines engen Spinalkanals).

Spätestens dann, wenn ein erster Wirbelkörperbruch geschah, sind die Patientinnen in erheblichem Maße bedroht, eine sehr ernstzunehmende Krankheitsprogression zu erleiden, wenn sie unbehandelt bleiben. Allein 20% von ihnen erlebt dann während des dem Erstereignis folgenden Jahres weitere Wirbelkörperbrüche. Gemittelt über längere Zeiträume kommt es – so die mehr als 20 Jahre alten Untersuchungen von Riggs – zu Wirbelbrüchen in Jahresabständen.

Das im Zusammenhang mit der zunehmenden Zahl an Wirbelkörperbrüchen entstehende Beschwerdebild unterliegt im Vergleich zum akuten Schmerz beim akuten Bruch einem Wandel. Auch fortgeschritten erkrankte Patienten mit multiplen Frakturen und deutlichen äußeren Kennzeichen der Wirbelsäulenzerstörung (Rundrücken, Größenreduktion, spezifische Hautfaltenbildung, Aufsitzen der Rippen auf dem Beckenkamm) äußern nur zögerlich Schmerzen, wenn man hier nachfragt. Die Ursachen hierfür sind vielfältig (Tab. 1).

■ Diagnostik und Therapie

Beim Nachweis von Risikofaktoren, die den begründeten Verdacht wecken, es könne eine Osteoporose vorliegen, ist die Messung des Knochenmineralgehaltes mittels DXA-Verfahren („dual energy X-ray absorptiometry“) zur Bestätigung oder Ablehnung des Verdachtes einzusetzen. Zu den Risikofaktoren zählen ein erniedrigter Body-Mass-Index und eine an sich durch Trauma nicht vollständig oder hinreichend erklärbare Fraktur. Auf jeden Fall ist bei Patientinnen, die in der entsprechenden Altersgruppe einen Wirbelkörperbruch erleiden, eine Knochendichteanalyse durchzuführen.

Ihr Ergebnis dient als Entscheidungshilfe für die Auswahl der Behandlungsmaßnahmen. Es muss

Tab. 1 Zögerlicher Bericht über die Schmerzen

- Frauen, denen in der Vergangenheit von uns Ärzten Simulantentum und Wichtigkeit bei der Darstellung ihrer Schmerzen unterstellt worden war, sind wenig geneigt, dem neu ihnen gegenüberstehendem Vertreter unseres Standes offen darüber zu berichten. Sie scheuen dies, weil sie sich erneuten Vorwürfen dieser Art nicht aussetzen möchten.
- Betroffene neigen zum Dissimulieren, so wie sie auch durch Besonderheiten der Bekleidung versuchen, das Ausmaß der krankheitsbedingten Verkrüppelung zu verschleiern. Dies gilt insbesondere in unseren heutigen, die Jugendlichkeit und körperliche Intaktheit vergötternden Zeiten. Man fühlt sich offensichtlich aus der Gemeinschaft ausgestoßen, wenn man diesen Ansprüchen nicht mehr entsprechen kann.
- Patienten, die im Umgang mit ihrer Krankheit inzwischen sehr erfahren sind, versuchen, jede Entstehungsmöglichkeit für Schmerz im Keim zu ersticken. In aller Regel werden die dabei eingesetzten Mechanismen nicht abgefragt. Dem Untersucher entgeht schlicht, in welchem Ausmaß diese Patienten im alltäglichen Leben belastet sind.

Tab. 2 Medikamentöse Therapie der postmenopausalen Osteoporose*

Prävention vertebraler Frakturen

- Alendronat (Fosamax®, 10 mg/Tag oder 70 mg/Woche)
- Risedronat (Actonel®, 5 mg/Tag oder 35 mg/Woche)
- Raloxifen (Evista®, 60 mg/Tag; nur bei Frauen)

Prävention nichtvertebraler Frakturen

- Alendronat (Fosamax®, 10 mg/Tag oder 70 mg/Woche)
- Risedronat (Actonel®, 5 mg/Tag oder 35 mg/Woche)

additiv obligate Basistherapie

- Kalzium (1 000–1 500 mg/Tag)
- Vitamin D₃ (800–1000 IE/Tag)

*bei bestehenden Wirbelkörperfrakturen und/oder einer verminderten Knochendichte (T-Score < -2,5 SD)

darauf verwiesen werden, dass Untersuchungstechniken wie die quantitative Ultraschalluntersuchung oder Computertomographie zweifelsfrei geeignet sind, eine durch Knochenschädigung hervorgerufene Anhebung des Risikos zukünftiger Frakturen zu beweisen. Aus rein formalen Gründen ist jedoch nur die Knochendichteanalyse mithilfe der DXA-Methode im Bereich der Wirbelsäule – im höheren Alter respektive bei verschleißbedingten Verdichtungen von Wirbelkörpern im Oberschenkelhalsbereich – alleinige Entscheidungshilfe für mögliche Verordnungen von Pharmaka.

Aussagekräftige Studienprotokolle nutzen

Je nachdem in welcher Weise eine angenommene Wirkung bei verschiedenen in Deutschland zugelassenen Therapeutika überprüft wurde, unterscheidet sich die Qualität der in der Literatur veröffentlichten Studien. Dies hat unter anderem historische Gründe: Denn noch vor 10–15 Jahren waren die Ansprüche an die Qualität des Wirkungsnachweises sehr bescheidener Natur.

Inzwischen ist belegt, dass bei einem Einsatz von Fluoridsalzen zwar der Knochenmineralgehalt eindrucksvoll zunimmt, dies das Frakturrisiko jedoch nicht reduziert. Daher ist heute als alleiniges Zielkriterium derartiger Studien nicht etwa der Einfluss eines gegebenen Pharmakons auf den Knochenmineral-

gehalt anzuerkennen, sondern ausschließlich der prozentuale Anteil der Frauen, bei denen unter Therapie im Vergleich zu Kontrollpersonen frische Frakturen auftraten.

Ursprünglich galten Studiendauern von zwei Jahren als hinreichend, wenn sich während eines derartigen Zeitraumes ein positiver Einfluss der Therapie auf das Risiko zukünftiger Frakturen zeigen ließ. Bei der Überprüfung der Wirkung des Bisphosphonats Etidronat folgte jedoch nach zwei Jahren scheinbar erfolgreichen Therapierens ein drittes Jahr, in welchem die mit Etidronat behandelten Frauen mehr Frakturen erlitten als die Kontrollpersonen. Dies wurde zum Anlass, Studiendauern von mindestens drei Jahren zu fordern.

Insbesondere bei Frühformen einer Osteoporose ist während der ersten Jahre das Risiko von Wirbelbrüchen relativ gering. Daher muss – ausgehend von einem relativ niedrigen Frakturrisiko – eine weitere Erniedrigung unter der Therapie dokumentiert werden, um einen Wirkungsnachweis zu führen. Um eine sichere Aussage zuzulassen, hat sich demnach auch der Umfang klinischer Studien verändert: Noch vor 15 Jahren galt eine Studie, an der mehrere hundert Frauen teilnehmen, als Großstudie. Inzwischen sind bei derartigen klinischen Untersuchungen Teilnehmerzahlen von mehreren Tausend die Regel. Insgesamt sind die heute verfügbaren und in ihrer Wirksamkeit hinreichend

belegten Pharmaka in prospektiven randomisierten kontrollierten Doppelblindstudien untersucht worden, an denen mehrere zehntausend Frauen teilgenommen haben.

Die wirtschaftlichen Aufwendungen für derartige Studien sind außerordentlich groß und bewegen sich im Bereich von vielen Millionen Euro respektive Dollar. Pharmaka, die keinen Patentschutz mehr genießen, können somit von den Herstellern in derart aufwändiger Weise allein aus betriebswirtschaftlichen Gründen nicht mehr überprüft werden. Dies gilt insbesondere für Fluoridsalze, Kalzitonine, jedoch auch für Vitamin-D-Metabolite. So sehr es zum Beispiel wünschenswert wäre, zu untersuchen, ob der Einsatz von Vitamin-D-Metaboliten im Vergleich zu genuinem Vitamin D Vorteile bringt, so wenig ist zu erwarten, dass dieses unter Zugrundelegung der heute üblichen Usancen machbar ist.

Hier rächt sich, dass adäquate Studien zum Wirkungsnachweis eines Medikamentes eigentlich nur noch zustande kommen, wenn sie von pharmazeutischen Unternehmen wirtschaftlich ermöglicht werden. So kann durchaus darüber spekuliert werden, dass der Einsatz von Fluoridsalzen unter bestimmten Bedingungen für die Patienten Vorteile bringt und so ein sehr kostengünstiges Therapeutikum zur Verfügung stehen könnte. Solange jedoch keine alternativen Finanzierungsmodelle für die Überprüfung der Wirksamkeit von Medikamenten bestehen, werden die für einen derartigen Nachweis notwendigen Studien (z.B. Dosisfindungsstudien, Untersuchung verschiedener Therapiesequenzen, Kombinationsbehandlungen) nicht durchgeführt werden.

Diesbezüglich ist darauf hinzuweisen, dass die in jüngster Zeit publizierten kritischen Daten zur Wirkung und Nebenwirkung sexualhormoneretzender Therapien in den Vereinigten Staaten nur dadurch gewonnen werden konnten, dass öffentliche Mittel diese Untersuchungen finanzierten. Wenn es also in unserer Gesellschaft wünschenswert erscheint, bei der Versorgung der Patientinnen mit Osteoporose

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

kostengünstige, weil patentfreie Substanzen einzusetzen, dann müssen wir Mittel und Wege finden, derartige Studien wirtschaftlich zu ermöglichen.

Pharmakotherapie

Legt man die heutzutage üblichen Qualitätsanforderungen an klinische Studien zum Nachweis einer Medikamentenwirkung zugrunde, so können diese nur in Form so genannter prospektiver randomisierter kontrollierter Doppelblindstudien erfolgen. Zielkriterium erster Ordnung ist dabei der prozentuale Anteil der Frauen, die unter einer Therapie im Vergleich zu Kontrollpersonen neue Frakturen erlitten. Derartigen Studien wurden bis heute lediglich drei Präparate erfolgreich unterworfen (Tab. 2).

So kann die Gabe von Alendronat oder Risedronat nachgewiesenermaßen auch das Risiko peripherer Frakturen positiv beeinflussen. Bei dem selektiven Östrogenrezeptor-modulator Raloxifen gelang dieser Nachweis nicht. Der Grund könnte im Design der Studie liegen: Denn das Risiko extravertebrale Frakturen bei den untersuchten Frauen war in diesem Fall außerordentlich niedrig und verhinderte hierdurch den Nachweis einer potenziellen Wirkung.

Alendronat und Raloxifen wurden sowohl bei Frauen mit präklinischer Osteoporose (reduzierter Knochenmineralgehalt, noch keine Fraktur) als auch bei Frauen mit klinisch manifester Osteoporose (reduzierter Knochenmineralgehalt, erste Spät-komplikationen in Form von Wirbelbrüchen) überprüft. Auch hierbei ließ sich ein Behandlungserfolg in der gewünschten Weise nachweisen. Nachdem sowohl beim Alendronat als auch beim Risedronat Studien zum frakturverhindernden Effekt mit den Präparaten bei täglicher Darreichungsform adäquat durchgeführt wurden und positive Ergebnisse aufwiesen, wird aufgrund von Äquivalenzüberlegungen davon ausgegangen, dass der unter der Therapie erzielbare Gewinn des Knochenmineralgehaltes bei der Gabe einer siebenfachen Dosis an einem Tag pro Woche hinreichend

ist, um auch eine Wirksamkeit auf das Frakturrisiko anzunehmen. Die Evidenz hierfür ist jedoch niedriger.

Als Basis einer jeden Osteoporosetherapie gilt der Einsatz von Kalzium und Vitamin D. Dies stützt sich auf die Ergebnisse von Studien, die mit dem Zielkriterium Frakturverhinderung erfolgreich bei Normalpersonen durchgeführt wurden. Verglichen damit ist die Evidenz dafür, dass derartiges Vorgehen auch bei Patienten mit bereits eingetretener Osteoporose richtig ist, geringer. Es hat sich jedoch inzwischen im Rahmen einer adäquaten, prospektiven randomisierten kontrollierten Doppelblindstudie beweisen lassen, dass eine Supplementation mit Vitamin D die Muskelfunktion positiv beeinflusst und so das Risiko von fraktur erzeugenden Stürzen gesenkt werden kann.

Rehabilitation

Neben den Möglichkeiten der Pharmakotherapie sind bei Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose natürlich auch die Möglichkeiten gezielter Rehabilitation einzusetzen. Während jedoch Studien zum Nachweis der Wirkung von Pharmaka seit Jahrzehnten, wenn auch ursprünglich in geringerer Qualität zum normalen Handeln bei der medizinischen Forschung gehört, steckt die Erforschung der nichtpharmakologischen Behandlungsmaßnahmen quasi noch in ihren Kinderschuhen. Die klinisch wahrnehmbaren Erfolge derartiger Therapieformen waren zum Teil so eindrucksvoll und selbstverständlich, dass nicht wahrgenommen wurde, wie wichtig die Forschung zur Schaffung von Informationen ist. Dies erklärt, warum weltweit in nur einzelnen Zentren Grundlagenforschung zur Rehabilitation von Patienten mit Osteoporose betrieben wird. Entsprechend spärlich sind die Daten.

Daher können wir uns bei der Bewertung der nichtpharmakologischen Therapie der postmenopausalen Osteoporose nur auf geringere Evidenzen stützen. Bei der Durchführung wissenschaftlicher Untersuchungen zur Rehabilitation dieser Krankheiten bestehen ebenfalls gro-

ße Schwierigkeiten. Auch in diesem Fall ist die Gesellschaft gefordert, Finanzierungsmöglichkeiten bereitzustellen, wenn sie wünscht, dass zukünftig auch die nichtpharmakologische Therapie der Osteoporose objektiver als bisher beurteilt werden soll.

With a View to Evidence-based Medicine – Diagnostic and Therapy of Postmenopausal Osteoporosis

Osteoporosis is a disease characterized by low bone mass and an increased susceptibility to fractures. It represents an enormous burden for the systems of social security in our societies. In Germany, approximately two million women and 800 000 men suffer from vertebral fractures. The goal of osteoporosis therapy is to prevent fractures and several therapeutic options are available for this disease. With respect to proven fracture benefit, however, the quality of evidence from randomized clinical trials varies substantially among therapies. The purpose of this article is to summarize current evidence for therapy of postmenopausal osteoporosis.

Key Words

osteoporosis – prevention – therapy – evidence-based medicine

Literatur bei den Verfassern / bei der Redaktion

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. Helmut W. Minne
Klinik „Der Fürstenhof“ und
Institut für Klinische Osteologie
„Gustav Pommer“
Am Hylligen Born 7
31812 Bad Pyrmont