

Denosumab (Prolia®)

OSTEOPOROSEFORUM ST. WOLFGANG: „LET THIS FRACTURE BE THE LAST!“

Knapp 93.000 osteoporotische Fragilitätsfrakturen passieren in Österreich pro Jahr, die neben Krankheit, Leid und oftmals Verlust der Selbständigkeit jährlich etwa 775 Millionen Euro an Kosten für Behandlung und Rehabilitation verursachen.^{1,2} Diese rezenten Zahlen aus Österreich zeigen den Handlungsbedarf zur Prävention der Osteoporose, auch angesichts der älter werdenden Bevölkerung, wie Priv.-Doz. Dr. Christian Muschitz, Wien, beim 29. Osteoporoseforum in St. Wolfgang* ausführte. Umso bemerkenswerter sind die Versorgungslücken nach Fraktur: Nur zwei von zehn Frauen und einer von zehn Männern erhalten eine spezifische Osteoporosetherapie,³ so Priv.-Doz. Dr. Dr. Paul Puchwein, Graz. In der Steiermark soll daher proaktiv die zeitnahe und lückenlose Osteoporosebehandlung nach Fraktur verbessert werden, um das Refrakturrisiko zu senken.

Die Inzidenz von osteoporotischen Frakturen in Österreich ist hoch: „Im Jahr 2018 gab es 2.600 Fragilitätsfrakturen pro 100.000 Menschen über 50 Jahre“, berichtete Priv.-Doz. Dr. Christian Muschitz, 2. Medizinische Abteilung am Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern in Wien, beim Osteoporoseforum in St. Wolfgang.¹ „In absoluten Zahlen erlitten 92.835 Personen über 50 Jahre im Jahr 2018 eine Fragilitätsfraktur, definiert als niedrigtraumatische Fraktur nach einem Sturz unter einer Höhe von 1,5 Metern bei über 50-jährigen Männern und Frauen“, zitierte Erstautor Muschitz aus der rezent veröffentlichten Publikation (Details zu den Frakturlokalisationen und der ambulanten und stationären Versorgung: siehe Abbildungen 1 und 2).

Die Frakturinzidenz war bei Frauen im Allgemeinen höher (3.571/100.000) als bei Männern (1.550/100.000), und das Risiko für eine Fragilitätsfraktur nahm mit höherem Lebensalter zu, wobei der Anstieg bei Frauen früher als bei Männern einsetzte. Das Zehnjahresrisiko für eine Major Osteoporotic Fracture (MOF; vertebrale und Hüftfrakturen sowie Frakturen am proximalen Humerus und distalen Radius) betrug ab dem 50. Lebensjahr etwa 35% – also jede dritte

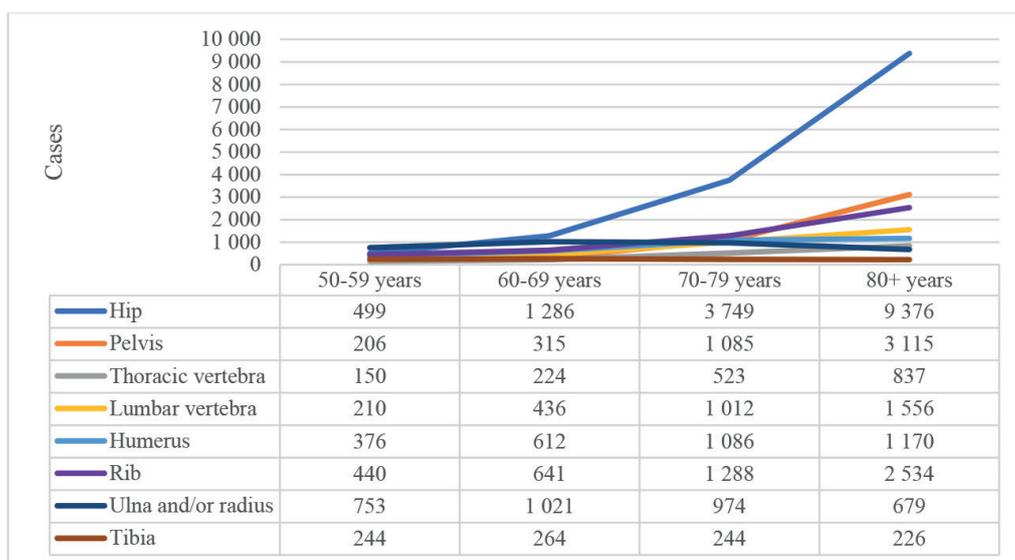
Person.¹ „Zudem sehen wir aus den SCOPE (Scorecard for Osteoporosis in Europe)-Daten, dass wir in Europa nach wie vor an Nummer drei stehen, was die jährlichen Inzidenzen für Hüftfrakturen betrifft.“²

Jährlich 775 Millionen Euro an Versorgungskosten

Neben dem individuellen Leid haben Fragilitätsfrakturen aber auch beträchtliche ökonomische Konsequenzen, wie aus der heimischen Studie hervorgeht: „Osteoporotische Frakturen kosten uns zumindest über 157 Millionen Euro jährlich allein an direkten Kosten in der Primärversorgung. Die indirekten Kosten von osteoporotischen Frakturen unter Berücksichtigung der Anschlussversorgung betragen pro Jahr sogar konservativ geschätzt 775 Millionen Euro“, so Muschitz. „Um diese Zahlen in Kontext zusetzen: In Österreich werden über 10% des Bruttoinlandsprodukts für das Gesundheitswesen ausgegeben. Davon entfallen 2,5% auf direkte und indirekte Kosten zur Frakturversorgung. Aufgrund der demografischen Entwicklung müssen wir mit einem weiteren Anstieg dieser Kosten rechnen; im Jahr 2019 waren 1,7 Millionen Österreicherinnen und Österreicher über 65 Jahre alt, für 2060 rechnen wir mit 2,7 Millionen Personen in dieser Altersgruppe.“¹

Osteoporotische Frakturen in Österreich 2018

nach Altersgruppen und Frakturlokalisation (stationär versorgte Patienten; n=37.128)



Quelle: Muschitz C et al. 2021¹

Die rezente Auswertung der SCOPE-Daten aus der Europäischen Union plus UK und Schweiz („EU27+2“) zeichnet ein ähnliches Bild: „Demnach betragen die Kosten für osteoporotische Frakturen im Raum EU27+2 im Jahr 2019 insgesamt 112,9 Milliarden Euro“, berichtete Muschitz. Davon entfiel der Großteil auf den Verlust von Jahren vollständiger Gesundheit inklusive damit verbundener Rehabilitations-, Betreuungs- und Pflegekosten. Etwa 21% waren unmittelbare Kosten einer Frakturversorgung und nur 1% (!) Kosten für medikamentöse Interventionen.² Muschitz ergänzte, dass die Kosten nach einer Hüftfraktur aufgrund des nachfolgenden Pflegebedarfs besonders hoch seien, wie auch die österreichischen Daten zeigten.¹

„Die jährliche Fraktur-assoziierte Todesrate in EU27+2 betrug 116/100.000, in Österreich sogar 165/100.000 und damit 30% über dem EU-Durchschnitt“, veranschaulichte der Wiener Osteologe. „Aus den SCOPE-Daten geht zudem hervor, dass Fraktur-assoziierte Todesfälle mittlerweile die dritthäufigste Todesursache überhaupt darstellen, nach kardial-ischämischen Ereignissen und Demenz-assoziierten Todesfällen. Die Zahl der jährlichen Todesfälle, die auf Lungen-, Mamma- oder Prostatakarzinom, Diabetes oder gar Verkehrsunfälle zurückzuführen sind, ist hingegen deutlich geringer.“²

Eklatante Versorgungslücken

„Tatsächlich hat das Gros der Patienten, die wir traumatologisch versorgen, eine osteoporotische Fraktur erlitten“, wie Priv.-Doz. Dr. Paul Puchwein, Leiter der Sektion Trauma/Polytrauma, Univ.-Klinik für Orthopädie und Traumatologie, MedUni Graz, aufmerksam machte. Umso bemerkenswerter sind die eklatanten Versorgungslücken bezüglich Osteoporosetherapie. „Aus der aktuellen Österreich-spezifischen Auswertung der ICUROS (International Costs and Utilities Related to Osteoporotic Fractures)-Daten³ wissen wir, dass nur einer

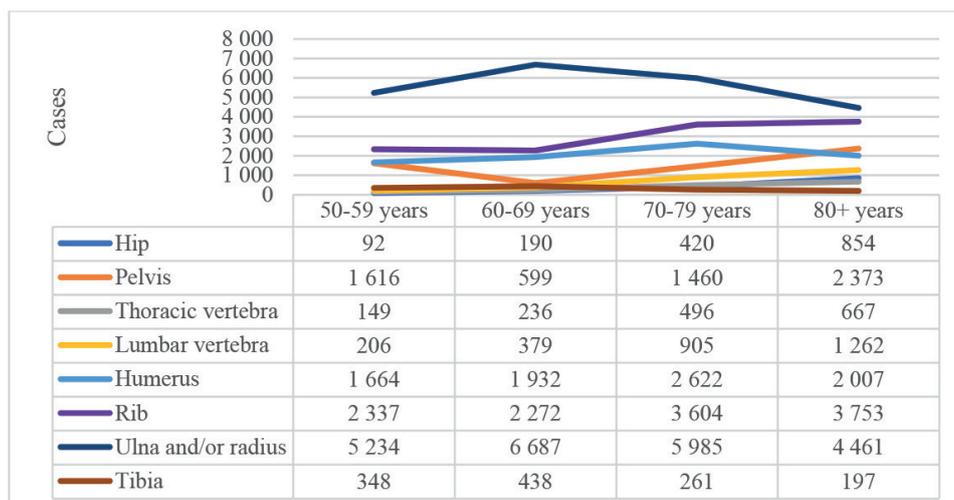
von zehn Männern und weniger als zwei von zehn Frauen innerhalb der ersten vier Monate nach ihrer osteoporotischen Fraktur überhaupt eine adäquate Osteoporosetherapie erhielten. Nach zwölf Monaten waren 88% der Männer und 84% der Frauen unbehandelt.“ Über die Zeit verschlechtert sich die Versorgungslage weiter: „18 Monate nach der Indexfraktur waren 90% der Männer und 85% der Frauen wieder unbehandelt.“ Andere Real-World-Daten⁴ aus Österreich bestätigen, dass 80% der Patienten nach einer Hüftfraktur überhaupt keine osteoporotische Behandlung erhielten. „Wir haben in der Steiermark eine Initiative beschlossen, um proaktiv die zeitnahe und lückenlose Osteoporosebehandlung zumindest nach einer hüftnahen Fraktur zu verbessern, idealerweise innerhalb der ersten 48 Stunden nach dem Ereignis“, kommentierte Puchwein. „Unser Ziel ist es, das Refrakturrisiko und die mit dem Bruch assoziierte Mortalität zu senken.“

Hohes Refraktur- und Mortalitätsrisiko

Denn die Zusammenhänge zwischen osteoporotischen Brüchen, hohen Refrakturraten und dem Mortalitätsrisiko sind hinreichend dokumentiert. Muschitz: „Innerhalb des ersten Jahres nach einer Hüftfraktur haben betroffene Frauen ein Mortalitätsrisiko von 20% und betroffene Männer von 33%. Nach vertebrealen Frakturen verstarb einer von zehn Patienten innerhalb eines Jahres.“⁵ Die SCOPE-Daten zu den einzelnen Frakturlokalisationen bestätigen die Signifikanz einer Hüftfraktur: „43% der Fraktur-assoziierten Todesfälle bei Frauen waren auf eine Hüftfraktur, 54% auf eine klinische Vertebrealfraktur und 3% auf andere Frakturen zurückzuführen (Männer: 34%, 65%, 1%).“²

Die Autoren der prospektiven longitudinalen Kohortenstudie DOES (Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study) werteten auch das Fraktur- und Refrakturrisiko als Wahrscheinlichkeit, in den nächsten fünf Jahren den Gesundheitszustand in Hinblick auf eine Fraktur zu verän-

Osteoporotische Frakturen in Österreich 2018
nach Altersgruppen und Frakturlokalisation (ambulant versorgte Patienten; n=55.707)



Quelle: Muschitz C et al. 2021¹

dem, aus. Demnach kam es nach der Indexfraktur nahezu zu einer Verdoppelung des Risikos für eine Folgefraktur im Vergleich zum spontanen Risiko für diese erste Indexfraktur. „Und mit jeder Fraktur erhöhte sich die Fünfjahres-Wahrscheinlichkeit für den Übergang von guter Gesundheit in einen Status nach Fraktur bis hin zur Wahrscheinlichkeit, zu versterben. Das Mortalitätsrisiko stieg generell mit steigender Frakturzahl an und war bei Männern noch ausgeprägter als bei Frauen.“⁶

Therapeutische Strategien

„Die Osteoporose als chronische Erkrankung mit dauerhaft erhöhtem Frakturrisiko muss daher konsequent und dauerhaft behandelt werden, idealerweise schon vor einer Indexfraktur“, folgerte Muschitz und verwies auf die heimischen Osteoporose-Leitlinien.⁷ Eine niedrig-traumatische Fraktur ist eine absolute und sofortige Behandlungsindikation, unabhängig von der Knochendichte. Neben Vitamin-D- und Kalziumsupplementierung sollten spezifische antiosteoporotische Medikamente verordnet werden, etwa der durch die Bindung an den RANK-Liganden antiresorptiv wirkende monoklonale Antikörper Denosumab (Prolia®).^{7,8} „Durch die Hemmung der Osteoklasten führt Denosumab 60mg subkutan alle sechs Monate zu einer kontinuierlichen und anhaltenden Zunahme der Knochenmineraldichte (BMD), dem anerkannten Surrogatparameter für das Frakturrisiko, während bei den ebenfalls antiresorptiv wirksamen Bisphosphonaten die BMD-Zunahme vor allem an der Gesamthüfte nach einigen Jahren ein Plateau erreicht.“⁹ Biopsien der Studienteilnehmerinnen der FREEDOM Studie zeigten eine normale Knochenhistologie über 10 Jahre mit einer geringen Remodeling-Rate, erhöhter Matrixmineralisierung und geringerer Mineralisierungsheterogenität im Vergleich zu Placebo. Diese Variablen blieben von Jahr 5 bis Jahr 10 unverändert. Diese Daten, in Kombination mit der Aufrechterhaltung der niedrigen Frakturrate über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren, deuten darauf hin, dass eine starke, lang anhaltende Remodeling-Hemmung die Knochenstärke und normale Knochenhistologie nicht beeinträchtigt.¹⁰

Schon in der FREEDOM-Studie (n=7.808) kam es unter Denosumab 60mg nach 36 Monaten zu einer signifikanten Reduktion des relativen Risikos für neue vertebrale Frakturen (68%; p<0,001 vs. Placebo), Hüftfrakturen (40%; p=0,04 vs. Placebo) und nicht vertebrale Frakturen (20%; p=0,01 vs. Placebo).¹¹ In der offenen Verlängerung mit Langzeitdaten bis zu zehn Behandlungsjahren mit Denosumab kam es zu einem kumulativen BMD-Anstieg an Hüfte und Lendenwirbelsäule.¹² „Der kontinuierliche Nettozuwachs an Knochenvolumen ist auf die Knochenformation durch Modeling zurückzuführen, während das Remodeling stark gehemmt wird.“¹³

Abschließend verweist Muschitz auf einen weiteren, sehr praxisrelevanten Effekt von Denosumab. Einer gepoolten Analyse zufolge kann Denosumab im Vergleich zu Placebo die Sturz- und Fallneigung im Zeitraum bis 36 Monate um 21% (HR 0,79; 95%-KI 0,66-0,93; p=0,0061) verringern, was wiederum das Frakturrisiko deutlich senkt. Immerhin, so die Autoren der Analyse, wären 90 Prozent der Hüftfrakturen auf ein Sturzgeschehen aus Körperhöhe zurückzuführen.¹⁴

*Satellitensymposium der Firma Amgen, 29. Osteoporoseforum, 15.10.2021, St. Wolfgang

¹Muschitz C et al. Osteoporos Int 2021; doi.org/10.1007/s00198-021-06152-6

²Kanis JA et al. Arch Osteoporos 2021; 16:82

³Malle O et al. Bone 2021; 142:115071

⁴Behanova M et al. Calcif Tissue Int 2019; 105(6):630-641

⁵Tran T et al. J Endocrinol Metab 2018; 103(9):3205-3214

⁶Ho-Le TP et al. eLife 2021; 19:e61141

⁷Arznei & Vernunft „Osteoporose“, Juli 2017; www.arzneiundvernunft.at (Zugriff 23.10.2021)

⁸Prolia®, veröffentlichte Fachinformation

⁹Reid IR et al. Nat Rev Endocrinol 2015; 11:418-428

¹⁰Dempster DW et al. J Clin Metabol 2018; 103(7):2498-2509

¹¹Cummings SR et al. N Engl J Med 2009; 361(8):756-765

¹²Bone HG et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5(7):513-523

¹³Dempster DW et al. J Bone Miner Res 2020; 35(7):1282-1288

¹⁴Chotiyarnwong P et al. J Bone Miner Res 2020; 35(6):1014-1021

Lunge: Knochenräuber Kortison

Interdisziplinäre Zusammenarbeit in der Osteologie

Schon vor zwei Jahren wurde auf Betreiben der ÖGKM und der ÖDG (Österreichische Diabetes Gesellschaft) eine gemeinsame Leitlinie zum Thema „Diagnose und Management der Osteoporose bei Diabetes mellitus“ erarbeitet.^a Vor kurzem wurde eine weitere fächerübergreifende Leitlinie veröffentlicht und im Rahmen des Osteoporoseforums im Detail vorgestellt:^{b,c} „Osteoporose bei pneumologischen Erkrankungen“ als gemeinsame Leitlinie der ÖGKM und der ÖGP (Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie). Darin werden die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Lungenerkrankungen, Osteoporose und Frakturrisiko erörtert sowie sinnvolle Diagnose- und Therapiestrategien formuliert.

Lungenpatienten auf Osteoporose screenen

Im Fokus steht der Einfluss von pneumologischen Grunderkrankungen im Allgemeinen und der Behandlung mit oralen und inhalativen Steroiden im Speziellen auf trabekuläre und kortikale Knochenstrukturen. „Wir müssen besonders bei Patienten mit Asthma und COPD (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung) auf

das Knochenbruchrisiko achten. Denn dem chronischen Verlauf beider Erkrankungen ist es geschuldet, dass diese Patienten über Jahre und Jahrzehnte Steroide erhalten“, so Koautor Lungenfacharzt Dr. Ralf-Harum Zwick, Wien. „Wir müssen daher die Indikation für Steroide in der Pneumologie noch strenger als bisher stellen, und Lungenpatienten, die jahrelang mit Steroiden behandelt wurden, auf Osteoporose screenen“, folgerte Zwick. Auch seltene Erkrankungen wie cystische Fibrose sind durch die Malabsorptionssymptomatik, aber auch durch die chronische Inflammation mit einem Verlust der skelettalen Integrität assoziiert. „Fragen Sie daher bei einer osteologischen Untersuchung nach, ob eine Lungenkrankheit vorliegt und ob der Patient je mit inhalativen oder oralen Steroiden behandelt wurde“, appellierte auch Muschitz beim Leitliniensymposium.^{b,c}

a)Muschitz C et al. Wien Klin Wochenschr 2019; 131:174-185

b)Muschitz C et al. Wien Klin Wochenschr 2021; 133:155-173

c)Session „Leitlinien ÖGKM – ÖGP; Osteoporose bei pneumologischen Erkrankungen: Vorstellung der gemeinsamen Leitlinien“; 14.10.2021, St. Wolfgang