

## Ergebnisse einer neuen randomisierten, kontrollierten Studie

# Ist eine Messung der Knochendichte für Frauen über 65 Jahren sinnvoll

Die „U.S. Preventive Services Task Force“ (USPSTF), die das Gesundheitsministerium zu Fragen der Krankheitsprävention berät, spricht sich für ein Osteoporose-Screening von Frauen ab dem 65. Lebensjahr aus. Jüngere postmenopausale Frauen sollten sich untersuchen lassen, wenn es Hinweise auf ein erhöhtes Risiko gibt. Für Männer fand das Gremium keine gesicherten Anhaltspunkte auf einen Nutzen. Die Empfehlungen und der Evidenz-Report wurden im U.S. amerikanischen Ärzteblatt „JAMA“ (2018; doi:10.1001/jama.2018.7498 und 10.1001/jama.2018.2018/6537) veröffentlicht (1).

In den USA erleiden jedes Jahr 2 Millionen Menschen Knochenbrüche bei Osteoporose, wobei es sich überwiegend um ältere Frauen handelt. Etwa 40 % der Betroffenen können ein Jahr später noch nicht wieder alleine gehen und 60 % benötigen Hilfe bei wenigstens einer Tätigkeit im Alltagsleben. Dies und die Tatsache, dass mit Bisphosphonaten, Raloxifen, Denosumab und Teriparatid eine Reihe von Wirkstoffen zur Verfügung stehen, die das Knochenbruchrisiko senken, mag erklären, warum die USPSTF eine Empfehlung gab, die durch Studien nur teilweise belegt ist.

Zu der zentralen Frage, ob ein Screening und die anschließende Behandlung von Frauen mit einer verminderten Knochendichte die Zahl der Knochenbrüche bei Osteoporose senken kann, gab es bisher nur eine einzige randomisierte, kontrollierte Studie. Und die Ergebnisse dieser Studie waren keineswegs eindeutig. Der englische „SCOOP-Trial“ (Screening in the community to reduce fractures in older women), an dem in 100 Hausarztpraxen 12 483 Frauen im Alter von 70 bis 85 Jahren teilnahmen, verfehlte sein primäres Ziel, die Gesamtzahl der Frakturen bei Osteoporose oder die Gesamtzahl aller klinischen Frakturen zu senken. Das Screening reduzierte allerdings das Auftreten von Hüftfrakturen (Hazard Ratio 0,72; 95 % Konfidenzintervall 0,59–0,89), was aus Sicht der USPSTF die Evidenz eines bevölkerungsweiten Screening aller älteren Frauen belegt (4).

Die USPSTF vergibt einen Empfehlungsgrad B für das Screening älterer Frauen. Die Altersgrenze wird allerdings mit 65 Jahren früher angesetzt als im SCOOP-Trial. Jüngere Frauen sollten sich nach Ansicht der USPSTF nach der

Menopause ebenfalls untersuchen lassen, wenn klinische Hinweise auf ein erhöhtes Risiko gefunden werden. Auch hier wird ein Empfehlungsgrad B vergeben.

## Osteoporose-Screening in 2 Schritten

Ein weiterer Unterschied zum SCOOP-Trial besteht darin, dass die USPSTF beim Screening in der Altersgruppe über 65 Jahren generell zur Messung der Knochendichte rät. Im SCOOP-Trial war eine Knochendichtemessung mit der DXA-Methode nur durchgeführt worden, wenn die Hausärzte im FRAX-Score (Fracture Risk Assessment Tool) ein erhöhtes Risiko gefunden hatten (4, 5). Der von der Universität Sheffield entwickelte Risikorechner wurde zunächst ohne Eingabe der Knochendichte durchgeführt. Wenn das 10-Jahres-Risiko gering war, wurde auf eine Messung der Knochendichte verzichtet. Bei einem erhöhten Risiko wurde der FRAX-Score nach der Knochendichtemessung ein 2. Mal durchgeführt (4, 5).

Dieses Osteoporose-Screening in 2 Schritten wird von den US-Experten skeptisch beurteilt. Aus Sicht der USPSTF ist die Zuverlässigkeit des FRAX-Scores und anderer Risikorechner gering. Neben dem FRAX-Score gibt es noch die Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE), das Osteoporosis Risk Assessment Instrument (ORAI), den Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS) und das Osteoporosis Self-Assessment Tool (OST). Diese Tests erreichten in verschiedenen Studien nur AUC-Werte von 0,65 bis 0,76. Auch die Genauigkeit der Knochendichtemessung ist fraglich. Die

AUC-Werte variieren zwischen 0,32 und 0,89 oder nach Einschätzung der USPSTF-Experten zwischen sehr gut und gut.

## Präventive Behandlung der Osteoporose wirkt bei Frauen

Wenig Zweifel besteht dagegen an der Effektivität der präventiven Behandlung bei den von Osteoporose betroffenen Frauen. In 9 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) mit 23 690 Teilnehmerinnen senkte die Behandlung mit Bisphosphonaten, Raloxifen, Denosumab oder Teriparatid das Risiko eine Wirbelkörperfraktur zu erleiden um 36 % bis 68 % (relatives Risiko RR 0,32 bis 0,64). Bisphosphonate erreichten in 8 RCTs mit 16 438 Teilnehmerinnen auch einen Schutz vor anderen osteoporose-assoziierte Frakturen (gepooltes RR 0,84; 95 %-K.I.: 0,76–0,92). Für Denosumab konnte dies in einem RCT mit 7868 Teilnehmerinnen ebenfalls gezeigt werden (RR 0,80; 95 %-K.I.: 0,67–0,95). In diesem RCT wurde auch das Risiko für Hüftfrakturen (RR 0,80; 95 %-K.I.: 0,37–0,97) vermindert, was für Bisphosphonate in 3 RCTs mit 8988



In der Rubrik „Osteoporose Update“ referiert und kommentiert Dr. Michael Pfeifer, DVO-Koordinator Osteoporose-Leitlinie, für Sie die aktuelle internationale Literatur.

### Kontakt:

Dr. med. Michael Pfeifer  
Institut für Klinische Osteologie und  
Klinik „DER FÜRSTENHOF“  
Am Hylligen Born 7, 31813 Bad Pyrmont  
E-Mail: iko\_pyrmont@t-online.de

Patientinnen bisher nicht sicher gezeigt werden konnte (gepooltes RR 0,70; 95 %-K.I.: 0,44–1,11).

Für Männer ist die Evidenz einer präventiven Behandlung der Osteoporose begrenzt: Zoledronat senkte in einem RCT nur das Risiko von radiologischen Wirbelfrakturen (RR 0,33; 95 %-K.I.: 0,16–0,70). In keiner Studie wurde eine Verringerung von klinischen Frakturen oder Hüftfrakturen erzielt. Die USPSTF sieht derzeit keine Evidenz für ein generelles Screening im Alter (1).

Die Sicherheit der medikamentösen Behandlung wird insgesamt als hoch eingestuft. Einzig die Behandlung mit Raloxifen war in 3 RCTs mit 5839 Teilnehmerinnen mit einer erhöhten Rate von tiefen Venenthrombosen verbunden (RR 2,14; 95 %-K.I.: 0,99–4,66).

## Gemischte Reaktionen und Diskussion

Die ersten Reaktionen auf die Empfehlungen der USPSTF fielen unterschiedlich aus. Jane Cauley aus Pittsburgh begrüßte sie (2). Knochendichtemessungen würden angesichts der hohen Zahl der Knochenbrüche noch immer viel zu selten durchgeführt, meinte die Epidemiologin in einem Editorial im „JAMA“ (2018; doi: 10.1001/jama.2018.5722). **Margaret Gourlay** aus Chapel Hill in North Carolina hält

dagegen ein Screening nur im Alter von über 65 Jahren für gerechtfertigt (3). Bei jüngeren Frauen sei die Beweislage nicht schlüssig, schreibt die Familienmedizinerin in einem Editorial im „JAMA Internal Medicine“ (2018; doi: 10.1001/jamainternmed.2018.2776).

Die Arbeitsgruppe Leitlinien des DVO ist derzeit dabei einen eigenen Risikorechner für den deutschsprachigen Raum zu gestalten. Dabei werden den einzelnen bekannten Risikofaktoren Faktoren zugeordnet, damit sie mathematisch erfasst werden können und damit die Bedeutung der einzelnen Risikofaktoren bei der Entstehung einer Osteoporose eingeschätzt werden können. Das ganze Unternehmen wird allerdings dadurch erschwert, dass die verschiedenen genetischen Prädispositionen bisher entweder noch gar nicht bekannt sind, oder sie ebenfalls mathematisch nur schwer greifbar sind (siehe folgenden Beitrag). Neben der genetischen Prädisposition spielen natürlich auch Umweltfaktoren und die individuelle Lebensweise eine gewichtige Rolle. Schließlich ist nur die individuelle Lebensweise modifizierbar.

### Interessenkonflikt

Der Autor hat Honorar von der Firma Amgen GmbH erhalten und Reisekostenerstattung für eine Kongressteilnahme durch UCB Pharma.

## Internationale Forschungsgruppe identifiziert weitere Schlüsselgene, die für die Wirksamkeit einer spezifischen Osteoporosetherapie wichtig sein könnten.

Die Identifikation zahlreicher neuer Risikogene könnte einer spezifischen Osteoporosetherapie neuen Auftrieb geben. In „Nature Genetics“ berichtet eine kanadische Arbeitsgruppe unter Federführung durch David Evans über entsprechende neue Ergebnisse (1).

Derzeit umfasst eine typische Therapie der Osteoporose die Gabe von Calcium, Vitamin D und Bisphosphonaten. Für bestimmte Patien-

ten gibt es aber mittlerweile auch weitere Behandlungsoptionen wie beispielsweise die Gabe des monoklonalen Antikörpers Denosumab,

## Literatur

1. Screening for Osteoporosis to Prevent Fractures: US Preventive Task Force Recommendation Statement. US Preventive Task Force, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW, Kemper AR, Kubik M, Landefeld CS, Mangione SM, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW, Wong JB. JAMA 2018; 319(24): 2521–2531. doi: 10.1001/jama.2018.7498.
2. Screening for Osteoporosis. Editorial. Cauley JA. JAMA 2018; 319(24): 2483–2485. doi: 10.1001/jama.2018.5722.
3. Osteoporosis Screening – 2 Steps may be too much for Women younger than 65 years. Gourlay ML JAMA Intern Med 2018. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.2776.
4. Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, Clarke S, Fordheim R, Gittos NJ, Harvey IM, Harvey NC, Heawood A, Holland R, Howe A, Kanis J, Marshall T, O'Neill TW, Peters TJ, Redmond NM, Torgerson DJ, McCloskey EV & the SCOOP study team. A randomized controlled trial of screening in the community to reduce fractures in older women: The SCOOP Study. J Bone Miner Res 2018; 33(5): 845–851. doi: 10.1002/jbmr.3381
5. Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, Clarke S, Fong-Soe-Khioe R, Fordham R, Gittos NJ, Harvey IM, Harvey NC, Heawood A, Holland R, Howe A, Kanis J, Marshall T, O'Neill TW, Peters TJ, Redmond NM, Torgerson DJ, Turner D, McCloskey EV for the SCOOP study team. Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial. Lancet 2018; 391(10122): 741–747. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32640-5.

des selektiven Östrogen Rezeptor Modulator Raloxifen und des Parathormons Teriparatid. Zukünftig sind auch weitere therapeutische Möglichkeiten zu erwarten. Empirisch gilt es schon lange als wahrscheinlich, dass Osteoporose keine „einfache Alterserscheinung“ darstellt, sondern durch eine komplexe Störung der Genexpression beeinflusst wird.

## Britische Datenbank mit > 140 000 Probanden und sequenziertem Genom

Im Rahmen ihrer Studie hatte die Arbeitsgruppe Zugang zu einer britischen Datenbank in der das vollständig sequenzierte Genom von über 140 000 Probanden gespeichert wird. Zusätzlich lagen bei allen Probanden die Messergebnisse einer Ultraschalluntersuchung der