**Dr. Matthias Hackl**

Geschäftsführer TAmiRNA GmbH

**Neue Wege in der Osteoporose-Diagnostik**

**Herausforderungen in der Diagnostik und Prognostik von Osteoporose**

Osteoporose ist primär eine Erkrankung der Knochen, bei der jedoch auch andere Organe wie zum Beispiel Muskeln eine wesentliche Rolle spielen können. Osteoporose führt schleichend zu einem stark erhöhten Risiko für sogenannte „nicht-traumatische“ Frakturen. Darunter versteht man insbesondere Frakturen, die ohne große Energieeinwirkung, zum Beispiel aufgrund eines Sturzes, auftreten. Die Inzidenz osteoporotischer Frakturen steigt seit mehreren Jahren exponentiell und stellt eine große Belastung für die Patienten und Patientinnen in Form von Immobilität, Morbidität und sogar Mortalität dar. Aufgrund der hohen Folgekosten von Frakturen, verursacht durch Operationen, Spitalsaufenthalte und Pflegebedarf, steigen die durch Osteoporose verursachten Kosten für das Gesundheitssystem rasant. Im Vergleich mit anderen Erkrankungen, so zeigt eine aktuelle Studie aus England[[1]](#footnote-1),[[2]](#footnote-2), übersteigt die „gesundheitsökonomische Belastung“ durch osteoporotische Frakturen bereits jene, die durch Brustkrebs oder Darmkrebs, zwei der häufigsten Krebserkrankungen bei Frauen in Österreich, verursacht werden.

Diese Zahlen sind insofern etwas überraschend, weil wir seit Jahren sowohl über pharmazeutische als auch über nicht-pharmazeutische Strategien verfügen, die das Frakturrisiko um bis zu 80% senken können. Eine der großen Herausforderungen für erfolgreiches Management von Osteoporose stellt die Diagnose, beziehungsweise noch wichtiger, **die Prognose des Frakturrisikos dar**. Die Schwierigkeit der exakten Prognose des Frakturrisikos als Entscheidungsgrundlage für **präventive therapeutische Maßnahmen** hat drei wesentliche Gründe:

1) Osteoporose verläuft zum überwiegenden Teil asymptomatisch, d.h. die betroffenen Personen zeigen kaum Symptome wie z.B. Schmerzen, die auf die Erkrankung hinweisen könnten. **Unsere Patienten\* wissen nicht, dass sie krank sind.**

2) Daraus erschließt sich, dass eine erfolgreiche Prognose nur durch „populations-basiertes Screening“ in einer bestimmten Altersgruppe erreicht werden kann. Die vorhandenen bildgebenden diagnostischen Verfahren wie Knochendichtemessungen sind jedoch in der Regel nur zentral verfügbar, wodurch dezentrales und flächendeckendes Screening erschwert wird. **Die Zugänglichkeit der vorhandenen diagnostischen Verfahren und die „Compliance“ der Inanspruchnahme sind nicht optimal.**

3) Osteoporose ist eine „multifaktorielle“ Erkrankung. Das heißt, das Gesamtrisiko eines Menschen für eine osteoporotische Fraktur setzt sich aus zahlreichen Einzelfaktoren zusammen, wie zum Beispiel der Knochendichte, der Knochenmikrostruktur, den genetischen Voraussetzungen, dem Lebensstil, der Muskelstärke (beeinflusst das Sturzrisiko) und den vorhandenen kognitiven Fähigkeiten (Gleichgewicht, Sehstärke etc.). Diese „Puzzlebild“ der Osteoporose, das heißt der Anteil jedes einzelnen Risikofaktors am Gesamtrisiko, unterscheidet sich von Patientin zu Patientin mitunter sehr stark. Daher bedarf es einer Personalisierung der Diagnose und Prognose des Frakturrisikos unter möglichst vollständiger Berücksichtigung aller Risikofaktoren.

**Die derzeit in erster Linie zur Diagnose der Osteoporose verwendete Knochendichtemessung funktioniert gut für eine Untergruppe der Patienten, ist aber nicht ausreichend sensitiv und spezifisch für die gesamte Population. Dies zeigt sich daran, dass jede zweite Person mit Fraktur eine Knochendichte aufweist, die nicht in jenem Bereich liegt[[3]](#footnote-3)**,**[[4]](#footnote-4), der entsprechend klinischer Guidelines als Osteoporose bezeichnet wird.**

**Das Grundprinzip der neuen Diagnostik und Prognostik, ihre Möglichkeiten und Vorteile**

Im Rahmen der Forschungs- und Entwicklungstätigkeiten der TAmiRNA GmbH entwickeln wir ein personalisiertes prognostisches Verfahren für das Frakturrisiko. Es kann damit also das ganz persönliche Risiko für das Auftreten eines osteoporotischen Knochenbruchs vorausgesagt werden. Ein weiterer Vorteil dieses Verfahrens: Es kann rasch und flächendeckend einer großen Zahl an möglicherweise erkrankten Personen verfügbar gemacht werden.

Dieser „osteomiR™“ Test ist blut-basiert, das heißt, er wird anhand eines Tropfens Serum durchgeführt, welches haltbar ist und verschickt werden kann, bevor es in einem Labor analysiert wird. Anstelle des Patienten „wandert“ bei diesem Verfahren demnach die Blutprobe zur Untersuchung ins Labor. Von dort wird dann der Befund elektronisch zu Arzt und Patient geleitet. Dadurch kann dieser Test auch bei nicht-mobilen Menschen oder Menschen an entlegenen Orten durchführt werden.

**Wie funktioniert der osteomiR™ Test?**

Im Labor wird mithilfe des osteomiR™ Tests die Konzentration von mehreren RNA- (Ribonukleinsäure) Molekülen im Serum gemessen. Es handelt sich dabei um sehr kurze RNAs, sogenannte „mikroRNAs“, welche die Genaktivität regulieren und somit die Übersetzung von genetischer Information in Proteine steuern. Von den mehr als 2.000 bekannten mikroRNAs sind bestimmte mikroRNAs für die Regulierung des Knochenstoffwechsels, der Muskelbildung oder die Bildung von Botenstoffen für Entzündungen verantwortlich *(osteomiRs)*. Publizierte Daten weisen darauf hin, dass die Konzentration dieser mikroRNAs sich im Zuge fortschreitender Osteoporose verändert und somit Aufschluss über die Krankheit und den weiteren Verlauf geben kann[[5]](#footnote-5).

Die TAmiRNA GmbH ist seit der Gründung 2013 auf die Messung von mikroRNAs in Blutproben und die Entwicklung neuer Biomarker (= messbare Parameter für biologische Prozesse, anhand derer diagnostische oder prognostische Aussagen getroffen werden können) spezialisiert. Im Rahmen von Förderprojekten der AWS (Austria Wirtschaftsservice) und FFG (Österreichische Forschungsfördergesellschaft) wurden in Zusammenarbeit mit Ärzten in Österreich (Vinforce, Medizinischen Universität Wien und Graz) und (international) den USA (University of Sheffield, University of California San Francisco) mehrere Studien über die mikroRNA Expression in Blutproben von Osteoporose-Patientinnen durchgeführt und mit gesunden Kontrollen verglichen.

**Test prognostiziert das persönliche Risiko für einen osteoporotischen Knochenbruch**

Auf Basis der Datensätze von mehr als 500 Personen und insgesamt mehr als 380.000 Messpunkten konnten wir unter Verwendung von Verfahren aus dem Bereich der künstlichen Intelligenz (sog. „machine learning“) eine Kombination von 10 mikroRNAs identifizieren, anhand derer nicht nur an Osteoporose erkrankte Menschen von gesunden unterschieden werden können, sondern auch eine genaue Aussage über das 3-Jahres-Risiko für Frakturen getroffen werden kann. Im Kern dieses Verfahrens steckt also ein Algorithmus, der die Information über die Konzentration von RNA-Molekülen im Blut eines Menschen einliest und in einen Risikofaktor übersetzt. Die Tatsache, dass dieser Risikofaktor auf mehreren einzelnen Faktoren (mikroRNAs) beruht, welche verschiedene Krankheitsprozesse und Organfunktionen reflektieren, erklärt, warum dieses Verfahren der Knochendichtemessung oder Mikrostrukturanalysen überlegen ist, wie wir in einer prospektiven Studie beobachtet haben.

**Werden in Zukunft statt bildgebender molekularbiologische Verfahren in der Osteoporose-Diagnostik zum Einsatz kommen?**

Der osteomiR™ Test könnte somit eine Trendwende von bildgebenden zu molekularbiologischen Verfahren für die Diagnose und Prognose von Osteoporose und eine Abkehr von der Analyse einzelner Risikofaktoren hin zur personalisierten Diagnostik bedeuten. Eine von TAmiRNA in Zusammenarbeit mit Gesundheitsökonomen und Endokrinologen veröffentlichte Studie zeigte sehr deutlich, dass die erreichte Verbesserung der Prognose eine Reduktion von Frakturen in Österreich bedeuten kann, während die Kosten trotz erhöhter Vorsorgeaktivitäten sinken werden – ein zusätzlicher positiver Effekt, der auf die Reduktion der kostenintensiven Spitalsaufenthalte in Folge von osteoporotischen Frakturen zurückzuführen ist[[6]](#footnote-6).

**Ziele für die Zukunft**

Derzeit arbeiten die Forscher der TAmiRNA GmbH zum einen an der Herstellung eines für die Massenfertigung geeigneten Prototyps des osteomiR™ Tests, der in klinischen Studien einer Leistungsbewertungsprüfung unterzogen wird, um die in der EU gesetzlich vorgeschriebene Zulassung für medizinische Anwendungen an Patienten zu erreichen. Zusätzlich werden in Zusammenarbeit mit Forschern des Ludwig Boltzmann Instituts für Experimentelle und Klinische Traumatologie, des Ludwig Boltzmann Instituts für Osteologie, und der Medizinischen Universität Wien die biologischen Funktionen und Wirkmechanismen der osteomiRs untersucht, unter anderem mit dem Ziel, neue Wirkstoffkandidaten zu identifizieren.

*\*Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde im Text auf eine gendergerechte Schreibweise verzichtet. Alle Bezeichnungen gelten sowohl für Frauen als auch für Männer.*

**Kontakt für Journalisten-Rückfragen**

***Dr. Matthias Hackl***

***Geschäftsführer TAmiRNA GmbH***

🕿: + +43 (0) 660 420 5856

E-Mail: office@tamirna.com

Muthgasse 18
1190 Wien

www.tamirna.com

AT-C-NPS-0918-068233

1. Harvey N, Dennison E, Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics. Nat Rev Rheumatol 2010;6:99–105. doi:10.1038/nrrheum.2009.260. [↑](#footnote-ref-1)
2. https://www.statistik.at/web\_de/statistiken/menschen\_und\_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/index.html [↑](#footnote-ref-2)
3. Aspray TJ. Fragility fracture: recent developments in risk assessment. Ther Adv Musculoskelet Dis 2015;7:17–25. doi:10.1177/1759720X14564562. [↑](#footnote-ref-3)
4. „More than half of older women who sustain a fragility fracture do not have osteoporosis by World Health Organization (WHO) bone mineral density (BMD) criteria.” [↑](#footnote-ref-4)
5. Hackl M, Heilmeier U, Weilner S, Grillari J. Circulating microRNAs as novel biomarkers for bone diseases – Complex signatures for multifactorial diseases? Mol Cell Endocrinol 2016;432:83–95. doi:10.1016/j.mce.2015.10.015. [↑](#footnote-ref-5)
6. Walter E, Dellago H, Grillari J, Dimai HP, Hackl M. Cost-utility analysis of fracture risk assessment using microRNAs compared with standard tools and no monitoring in the Austrian female population. Bone 2018;108:44–54. doi:10.1016/j.bone.2017.12.017. [↑](#footnote-ref-6)