

## Therapie der manifesten Osteoporose

# Nicht zu spät beginnen, nicht zu früh beenden

**Osteoporotische Frakturen sind mit einer sehr hohen Morbidität und Mortalität sowie infolgedessen auch mit sehr hohen Kosten für das Gesundheitssystem assoziiert. Dennoch sind viele Patienten mit Osteoporose nicht adäquat behandelt, wie an einem Kolloquium des Kantonsspitals St. Gallen (KSSG) deutlich wurde. Dort gab Dr. Ina Krull, Stv. Leiterin der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie, Osteologie und Stoffwechselerkrankungen am KSSG, einen Überblick über die derzeit verfügbaren medikamentösen Optionen.**

Die Möglichkeiten, wie eine medikamentöse Osteoporosetherapie gestartet und wie in der Folge eine Sequenztherapie gestaltet werden könne, hätten in der letzten Zeit deutlich zugenommen, so die Referentin.

### Was bleibt vom Hype um Vitamin D?

Bevor sie im Einzelnen auf Medikamente zu sprechen kam, schickte Krull zunächst einige Bemerkungen zur Rolle von Vitamin D für die Knochengesundheit und zur Frage voraus, was von dem vor einigen Jahren zu beobachtenden Hype um den Nutzen einer entsprechenden Supplementierung inzwischen geblieben ist. Die Expertin zitierte dazu eine aktuelle Studie mit insgesamt 25 000 Patienten mittleren beziehungsweise höheren Alters (50,6% weiblich; Männer: > 50 Jahre, Frauen: > 55 Jahre, Durchschnittsalter: 67,1 Jahre), mit der gezeigt worden war, dass eine unabhängig von der Knochengesundheit oder dem bei Einschluss bestehenden Vitamin-D-Spiegel erfolgte Vitamin-D-Gabe (200 Einheiten [E] Vitamin D/Tag vs. Plazebo) hinsichtlich der Frakturprävention keinen Effekt hat. Metaanalysen der umfangreichen Litera-

tur in diesem Kontext sind zwar schwer zu beurteilen, da die Studienpopulationen in puncto Interventionen und deren Dauer extrem heterogen sind. Dennoch fand sich in einem 2020 publizierten Review kein Nutzen einer Vitamin-D-Supplementation bei Patienten ab 50 Jahren, die zu Hause leben und weder einen Vitamin-D-Mangel noch eine Osteoporose aufweisen, also knochengesund sind. Bei älteren, nicht knochengesunden Patienten gibt es Daten, dass Vitamin D in Kombination mit Kalzium zu einer Frakturregredienz führen und Sturzereignisse verringern kann. Viel hilft hier allerdings nicht viel, im Gegenteil: Parenteral oder intramuskulär verabreichte «Megadosen» führen eher zu einer Zunahme des Frakturrisikos, möglicherweise durch Herunterregulation der Vitamin-D-Rezeptoren an den entsprechenden Zielzellen. Bereits eine Erhaltungsdosis von 800 E Vitamin D täglich sichert das Erreichen des Zielspiegels von 75 nm/l. Zur Frage, ob man einen Vitamin-D-Mangel mit einer individualisierten «loading dose» behandeln soll, präsentierte die Referentin Studiendaten, wonach in der Population, bei der man einen bestehenden «vitamin D gap» berechnet und gezielt eine «loading dose» verabreicht hatte, die Zielspiegel schneller erreicht und bereits nach 5 Wochen deutliche Effekte beobachtet wurden. «Bei geplanter spezifischer Osteoporosetherapie und zur Gewährleistung der Mineralisation kann es daher sinnvoll sein, das Vitamin-D-Defizit zu berechnen und eine «loading dose» zu geben», resümierte Krull. Ansonsten, bei Osteopenie oder als Begleittherapie, seien dagegen 800 E/Tag ausreichend, und man müsse auch keine repetitiven Bestimmungen des Vitamin-D-Spiegels durchführen.

### KURZ & BÜNDIG

- ▶ Eine spezifische osteoporotische Therapie ist indiziert bei osteoporotischer Majorfraktur oder gemäss bestehendem Frakturrisiko (ermittelt mit FRAX®-Tool).
- ▶ Eine Vitamin-D-Supplementation ist sinnvoll bei nicht knochengesunden Patienten. Ein bestehender Mangel lässt sich mit 800 E/Tag Vitamin D effektiv ausgleichen.
- ▶ Eine antiresorptive Behandlung gilt bei moderatem und hohem Frakturrisiko weiterhin als First-line-Therapie. Bei sehr hohem Frakturrisiko wird eine osteoanabole Therapie favorisiert.
- ▶ Bis auf Bisphosphonate und Raloxifen darf kein Osteoporosetherapeutikum ersatzlos gestoppt werden.

### Spezifische Osteoporosetherapie

Eine medikamentöse Osteoporosetherapie ist zum einen unabhängig vom Resultat der Knochendichtemessung (Densitometrie) oder vom individuell bestehenden Frakturrisiko immer dann indiziert, wenn es zu einer Fragilitätsfraktur an typischer Lokalisation (Wirbelkörper, Femur, Becken, Humerus, Radius), also zu einer osteoporotischen Majorfraktur (OMF), gekommen ist. Zum anderen sollen auch Patienten

Tabelle:

**Verfügbare Substanzen für die medikamentöse Osteoporosetherapie\***

<b>Antiresorptive Substanzen</b>	<b>Osteoanabole Substanzen</b>	<b>Osteoanabole + antiresorptive Substanz</b>
Bisphosphonate ▲ Alendronat (Fosamax® und Generika) ▲ Risedronat (Actonel® und Generika) ▲ Ibandronat (Bonviva® und Generika) ▲ Zoledronat (Aclasta®, Zometa® und Generika)	Rekombinantes Parathormon (PTH) ▲ Teriparatid (1-34-PTH-Analogon; Forsteo® und Generika)	Sklerostininhibitor ▲ Romosozumab (Evenity®)
RANKL-Antikörper ▲ Denosumab (Prolia®)		
Selektiver Östrogenrezeptormodulator (SERM) ▲ Raloxifen (Evista®)		

RANKL: «receptor activator of NF-κB ligand»  
 \* nach I. Krull

ohne entsprechendes erlittenes Trauma, jedoch mit bestehendem erhöhten Frakturrisiko medikamentös behandelt werden. Zur Berechnung des Frakturrisikos dient dabei das an der Universität von Sheffield entwickelte Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®), das im Internet verfügbar ist (1). In die Berechnung des entsprechenden Risikoscores gehen verschiedene Risikofaktoren für eine osteoporotische Fraktur wie Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), frühere Frakturen, elterliche Femurfrakturen, Noxen, Medikamente (Glukokortikoide) oder rheumatoide Arthritis ein. Unter Einbezug des Ergebnisses der aktuellen Densitometrie des Femurs lässt sich mittel FRAX® das 10-Jahres-Risiko für eine OMF ermitteln. Der FRAX®-Score sei ein gutes Hilfsmittel, so die Referentin, aber es gebe diverse weitere Risikofaktoren, die darin nicht erfasst seien, die man aber im klinischen Alltag berücksichtigen müsse.

Eine Entscheidung über die Behandlungsbedürftigkeit des individuell ermittelten Frakturrisikos kann dann anhand der Leitlinien der Schweizerischen Vereinigung gegen Osteoporose (SvGO) von 2015 erfolgen, die eine altersadaptierte Interventionsschwelle vorgeben, bei deren Überschreiten sich eine spezifische Osteoporosetherapie empfiehlt. Neuere Studiendaten haben inzwischen zu einer differenzierteren Risikobewertung (moderate and low risk/high risk/very high risk) geführt. Ein sehr hohes Risiko liegt vor, wenn der FRAX®-Score um 20 Prozent über der bisherigen Interventionsschwelle liegt.

Zur medikamentösen Behandlung der Osteoporose stehen derzeit die in der *Tabelle* aufgelisteten Substanzen zur Verfügung, welche entweder eine osteoklasteninhibierende, das heisst den Knochenabbau hemmende (antiresorptive), eine osteoblastenaktivierende, also den Knochenaufbau fördernde (osteoanabole), oder aber eine kombinierte Wirkung auf den Knochenstoffwechsel haben.

**Angriffspunkte in der Pathophysiologie**

Bisphosphonate (BP) hemmen die Reifung und die Funktion der für den Abbau und die Resorption von Knochensubstanz zuständigen Osteoklasten. Sie zeichnen sich durch eine lange Halbwertszeit (HWZ) aus, das heisst, sie bleiben auch noch nach Beendigung der Einnahme sehr lange regional im Kno-

chen wirksam. Denosumab wirkt demgegenüber lediglich extrazellulär gegen das RANKL-System (RANKL: receptor activator of NF-κB ligand), welches die Osteoklastenaktivität steuert. Es wird nicht im Knochen gespeichert und besitzt eine deutlich kürzere HWZ.

Parathormon (PTH) habe, so Krull, zwei Gesichter: Sei es chronisch erhöht, etwa im Rahmen von primärem Hyperparathyreoidismus, wirke es als Osteoporosisrisikofaktor, und die Osteoklastenaktivität, die Knochenresorption und auch das Serumkalzium würden steigen. Bringe man dagegen 1-mal täglich pulsatil die PTH-Spiegel in die Höhe, komme es zum gegenteiligen (osteoanabolen) Effekt: Die Osteoblastenapoptose werde gehemmt, und die Osteoblastenzahl steige, erklärte die Expertin.

Sklerostin wiederum wird über das SOST-Gen reguliert, in den Osteozyten produziert, dockt an den Osteoblastenrezeptoren an und hemmt so den intrazellulären Wnt-Signalweg, wodurch es zur Verminderung von Proliferation, Differenzierung und Lebensdauer der Osteoblasten kommt. Sklerostin hat somit einen antianabolen Effekt auf den Knochenstoffwechsel. Beim sogenannten Van-Buchem-Syndrom leiden die Patienten unter einer Mutation im SOST-Gen. Es wird kein Sklerostin gebildet, wodurch es zu einer stark erhöhten Knochendichte (Hyperostose) kommt. Diesen Mechanismus habe man sich auf pharmazeutischer Ebene zunutze gemacht, um den Sklerostininhibitor Romosozumab zu entwickeln, welcher den Sklerostineffekt antagonisiere, erklärte die Referentin. Inzwischen weiss man, dass Sklerostininhibitoren neben dieser osteoanabolen Wirkung zusätzlich über die Hemmung des RANKL-Systems auch einen antiresorptiven Effekt haben.

**Evidenz zur Frakturprävention**

Hinsichtlich vertebraler Frakturen sind die osteoanabolen Substanzen Teriparatid und Romosozumab am wirksamsten. Auch Denosumab und Zoledronat zeigen hier wie Ibandronat, Alendronat und die übrigen oralen BP signifikante Effekte. Bei Hüftfrakturen (HF) ergebe sich laut der Referentin ein ähnliches Bild: Ibandronat sei hier in der Zulassungsstudie nicht signifikant wirksam gewesen, ebensowenig Raloxifen. Bei diesen beiden Substanzen existieren also nur

<b>Niedriges Risiko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteopenie <b>und</b></li> <li>• keine relevanten RF für Osteoporose</li> </ul>
<b>Moderates Risiko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DXA <math>\leq -2,5</math> SD, aber ohne Fragilitätsfraktur <b>und</b></li> <li>• Frakturrisiko gemäss FRAX® unterhalb Interventionsschwelle</li> </ul>
<b>Hohes Risiko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 65 Jahre, OMF innerhalb der letzten 2 Jahre <b>und/oder</b></li> <li>• Frakturrisiko gemäss FRAX® &lt; 20% <b>oberhalb Interventionsschwelle</b>, unabhängig von T-Score</li> <li>• Langzeitsteroidtherapie, Aromatasehemmer, ADT bei T-Score <math>&lt; -1,5</math> SD <b>und/oder</b></li> <li>• Frakturrisiko gemäss FRAX® oberhalb Interventionsschwelle</li> </ul>
<b>Sehr hohes/ imminentes Risiko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• WKF oder HF innerhalb der letzten 2 Jahre</li> <li>• &gt; 65 Jahre mit OMF innerhalb der letzten 2 Jahre</li> <li>• Frakturrisiko gemäss FRAX® <math>\geq 20\%</math> oberhalb Interventionsschwelle</li> </ul>

Abbildung 1: Stratifizierung des Frakturrisikos nach Leitlinie der Schweizerischen Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO) 2020 (RF: Risikofaktoren; DXA: «dual energy X-ray absorptiometry»; SD: «standard deviation»; FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool; OMF: osteoporotische Majorfraktur; T-Score: Ergebnis der DXA-Messung [Osteoporosewert, in  $g/cm^2$ ], gibt an, wie stark die gemessene Knochendichte von der Knochendichte junger, gesunder Erwachsener abweicht; ADT: Androgendeprivationstherapie; WKF: Wirbelkörperfraktur; HF: Hüftfraktur) (nach [2])

Daten zur Wirksamkeit bei Wirbelkörperfrakturen (WKF). Eine Besonderheit besteht bei Zoledronat, das als First-line-Medikament nach HF eingesetzt wird. Daten aus der HORIZON-Studie von 2007 belegen für die Substanz nicht nur eine Senkung des Frakturrisikos, sondern auch eine Reduktion der Mortalität nach HF.

Antiresorptive und osteoanabole Wirkstoffe wurden in verschiedenen Head-to-head-Studien auch direkt miteinander verglichen. So erwies sich Teriparatid dem oralen BP Risedronat bei über 45-jährigen postmenopausalen Frauen mit hohem Osteoporosefrakturrisiko, die mehrheitlich bereits antiresorptiv behandelt worden waren, sowohl im primären Endpunkt (neue WKF) als auch hinsichtlich anderer klinischer Frakturen und nicht vertebraler Frakturen als deutlich überlegen (VERO-Studie). In der Hochrisikosituation sei also die osteoanabole Therapie zu favorisieren, so Krull.

Ebenfalls in einer Studie mit einer Hochrisikogruppe mit prävalenter Fraktur wurde Romosozumab mit dem oralen BP Alendronat verglichen (ARCH-Studie). Die Patientinnen erhielten randomisiert für 1 Jahr entweder Romosozumab oder Placebo, danach wurde in allen Gruppen mit Alendronat weiterbehandelt. Romosozumab erwies sich in den ersten 12 Monaten Alendronat überlegen, und dieser Vorteil blieb unter der nachfolgenden Alendronattherapie erhalten. Auch hier habe sich also bezüglich vertebraler und nicht vertebraler Frakturen sowie klinischer weiterer Frakturen ein klarer Vorteil für Romosozumab gegenüber Alendronat ergeben, so die Referentin. Allerdings zeigte sich in dieser Studie in der Romosozumabgruppe eine signifikant erhöhte Inzidenz für schwere kardiovaskuläre (CV) Ereignisse, was dazu führte, dass der Wirkstoff über Jahre keine Zulassung erhielt. Mittlerweile sind die Daten weiter analysiert worden, und Metaanalysen bestätigten, dass das CV-Risiko lediglich in dieser Studie erhöht war, nicht aber in allen anderen Studien mit kombinierten CV-Endpunkten. Auch einzelne CV-Ereignisse waren unter Romosozumab nicht häufiger aufgetreten

als unter BP oder Placebo. Dennoch sind schwere CV-Ereignisse (Schlaganfall, Myokardinfarkt) in der Vorgeschichte eine Kontraindikation für eine Romosozumabtherapie.

#### Risikoadaptierte Therapie

Die Stratifizierung des Frakturrisikos erfolgt gemäss SVGO-Leitlinie 2020 ([2]; *Abbildung 1*). Bei niedrigem Risiko (keine Osteoporose, Interventionsschwelle gemäss FRAX® nicht erreicht) sind Lebensstilmassnahmen ausreichend. Bei bestehender Osteoporose, aber noch nicht erlittener osteoporotischer Fraktur und noch nicht erreichter Interventionsschwelle kann die Gabe von Raloxifen oder oralen BP erwogen werden. Im hohen Risikobereich gilt die klassische antiresorptive Behandlung mit BP oder Denosumab als First-line-Therapie. Wenn das Risiko für eine Fraktur unmittelbar besteht oder sehr hoch ist, werden je nach Art der Fraktur Teriparatid (WKF), Zoledronat (HF) oder Romosozumab, BP beziehungsweise Denosumab (jegliche OMF) favorisiert.

#### Osteoporosetherapie: Wie lange, wie weiter?

Im Anschluss an die First-line-Therapie kann die Behandlung je nach Ergebnis der Reevaluation des Osteoporoserisikos entweder pausiert (nur bei BP, mittelfristig auch bei anderen Substanzen) oder sie muss eskaliert oder gegebenenfalls geändert werden. Ein Schema zur Behandlungsdauer und zum Vorgehen nach Therapieende zeigt *Abbildung 2* (3).

Zu beachten sei das Rebound-Phänomen bei ersatzlosem Stopp von Denosumab (Swiss-Prolia-Studie), mahnte die Referentin. Etwa 10 Prozent der Patienten hätten vorwiegend innerhalb des ersten Jahres nach Denosumab-Stopp eine oder multiple WKF erlitten. Für eine Nutzen-Risiko-Abwägung einer Denosumab-Langzeittherapie sei die Häufigkeit von Nebenwirkungen (Kieferosteonekrosen, atypische Femurfrakturen) zu bedenken, so Krull, welche allerdings sehr selten auftraten. Entscheidet man sich für einen Stopp von

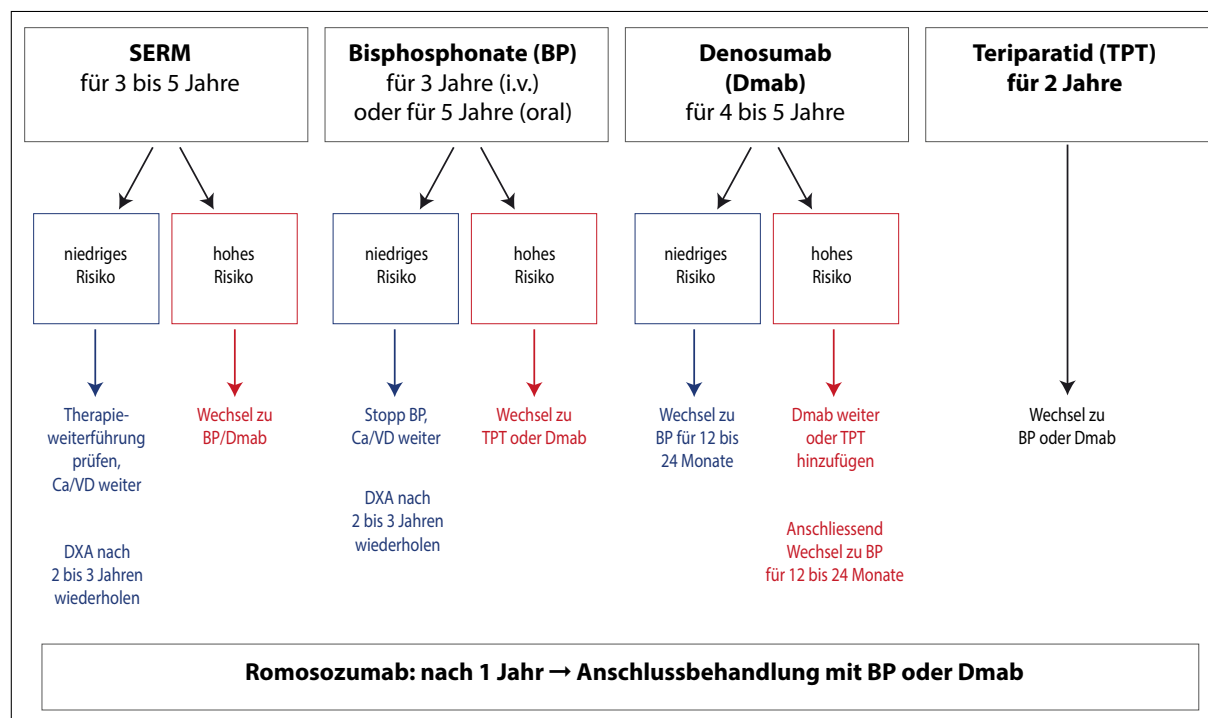


Abbildung 2: Medikamentöse Osteoporosetherapie: Behandlungsdauer und Vorgehen nach Therapieende (SERM: selektiver Östrogenrezeptormodulator; Ca: Kalzium; VD: Vitamin D; DXA: «dual energy X-ray absorptiometry») (nach [3])

Denosumab, muss eine Konsolidierungstherapie erfolgen. Hierbei gilt ein Wechsel auf Zoledronat (6 und 12 Monate nach letzter Denosumabgabe) als die beste Option, um den Denosumabeffekt optimal aufrechtzuerhalten. Tritt unter Denosumab eine erneute Fraktur auf, darf nicht einfach auf eine osteoanabole Therapie mit Teriparatid umgestellt werden, sondern es muss bei gewünschter Eskalation eine Kombinationstherapie mit Denosumab und Teriparatid erfolgen. Auch unter BP sind atypische Femurfrakturen und Kiefernekrosen extrem selten. Probleme ergeben sich bisweilen durch Myalgien, grippeähnliche Symptome oder Hypokalziämien. Zu beachten ist ferner die Nephrotoxizität bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Auch nach einmal begonnenem Einsatz von Romosozumab soll nach Therapiestopp zur Erhaltung des osteoanabolen Therapieeffekts eine antiresorptive Behandlung mit Zoledronat erfolgen, wie eine Phase-II-Studie zeigte. Dieselbe Studie erbrachte Hinweise, dass bei einem geplanten Switch von Denosumab auf Romosozumab, anders als bei einem Wechsel von Denosumab auf Teriparatid, keine Kombinationstherapie erfolgen muss, sondern hier kann Denosumab gestoppt werden, ohne dass sich ein Verlust der Knochendichte zeigt.

### Hochbetagte profitieren

Eine medikamentöse Osteoporosetherapie ist nach Ansicht der Expertin sogar noch bei hochbetagten Patientinnen, die nicht multimorbid und bettlägerig sind, hinsichtlich Mortalität und Frakturrisiko einer alleinigen Behandlung mit Kalzium und Vitamin D bereits nach 1 Jahr überlegen. ▲

### Ralf Behrens

#### Quelle:

Vortrag «Therapie der manifesten Osteoporose» von Dr. Ina Krull, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie, Osteologie und Stoffwechselerkrankungen am Kantonsspital St. Gallen (KSSG), im Rahmen des Endokrinologie/Diabetologie-Kolloquiums «Osteoporose» des KSSG am 17. August 2022.

#### Referenzen:

1. FRAX® – Rechner zur Bestimmung des Frakturrisikos. <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=de>
2. Ferrari S et al.: 2020 recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGO). *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20352.
3. Meier C et al.: Medikamentöse Osteoporosetherapie: Behandlungsdauer und Vorgehen nach Therapieende. *Swiss Med Forum.* 2017;17(41):873-877.