

Frakturprävention bei primärer Osteoporose

Neue Guideline beziffert den Nutzen verschiedener Medikamente

Das American College of Physicians (ACP) hat seine Guideline zur medikamentösen Frakturprävention bei primärer Osteoporose aktualisiert. Das ACP empfiehlt Bisphosphonate als First-Line- und den RANKL-Hemmer Denosumab als Second-Line-Medikament. Romosozumab oder Teriparatid sind bei einem hohem Frakturrisiko indiziert. Das Besondere an der neuen Guideline ist die anschauliche Darstellung der Nutzen-Risiko-Bilanz in absoluten Zahlen.

Annals of Internal Medicine

In den aktualisierten Guidelines der US-amerikanischen Hausärzte steht nach wie vor die Knochendichte im Mittelpunkt, während das Frakturrisiko als Grundlage für den Therapieentscheid, anders als in den 2020 aktualisierten Guidelines in der Schweiz, weniger eindeutig definiert wird.

Die Grenzwerte des ACP für Osteopenie und Osteoporose entsprechen den allgemein üblichen, wobei als Referenzgrösse die Knochendichte von weissen, 20 bis 29 Jahre alten Frauen in der NHANES-III-Datenbank (Third National Health and Nutrition Examination Survey in den USA) herangezogen wird:

- ▲ Osteopenie:
T-Score -1 bis $-2,5$ (Oberschenkelhals oder lumbale Wirbelkörper)
- ▲ Osteoporose:
prämenopausale Frauen T-Score $\leq -2,5$ (Oberschenkelhals oder lumbale Wirbelkörper)
postmenopausale Frauen und Männer ≥ 50 Jahre: T-Score $\leq -2,5$ (lumbale Wirbelkörper, Hüfte oder Oberschenkel-

hals; es kann auch die Knochendichte am Radius herangezogen werden, der sog. 33%- oder 1/3-Radiuswert).

Frakturrisiko schwammig definiert

Das Frakturrisiko ist in den ACP-Guidelines nur im Zusammenhang mit den antiresorptiven Substanzen Romosozumab und Teriparatid relevant. Sie sollen gemäss ACP nur bei Patienten mit sehr hohem Frakturrisiko eingesetzt werden. Allerdings wird das Frakturrisiko schwammig definiert: Man habe sich bei der Einschätzung des Frakturrisikos eher auf die Osteoporosediagnose, osteoporotische Frakturen in der Vergangenheit, die bekannten Risikofaktoren sowie die Unverträglichkeit beziehungsweise die ungenügende Wirksamkeit von Osteoporosemedikamenten gestützt als auf die Scores der gängigen Tools zum Errechnen des Frakturrisikos bei Osteoporose, so die ACP-Autoren.

Nutzen und Nebenwirkungen in absoluten Zahlen

Interessant ist die neue ACP-Guideline in der Praxis trotz der unscharfen Definition des Frakturrisikos, denn die Autoren haben sich die Mühe gemacht, den Nutzen von Osteoporosemedikamenten im Vergleich mit Placebo in absoluten Zahlen zu errechnen (*Tabelle*). Für postmenopausale Frauen stufte das ACP den Nutzen von Bisphosphonaten und Denosumab als moderat ein und denjenigen von Raloxifen, Teriparatid und Romosozumab sequenziell mit Alendronat (im Vergleich mit Alendronat allein) als klein. Die Nebenwirkungen wurden für fast alle Medikamente als insgesamt unbedeutend beurteilt, für das Teriparatid als klein. In absoluten Zahlen bedeutet das für Teriparatid, dass bei 1000 Patientinnen in Studien mit Teriparatid im Vergleich mit Placebo in zusätzlich 127 Fällen das Medikament wegen Nebenwirkungen abgesetzt wurde.

Bei Männern mit Osteoporose wurden nur die Bisphosphonate bewertet. Ihr Nutzen wurde hier als klein eingestuft, die Nebenwirkungen als unbedeutend. Absolute Zahlen zur Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei Männern mit Osteo-

MERKSÄTZE

- ▶ Bei primärer Osteoporose werden in den USA Bisphosphonate als First-Line-Option empfohlen.
- ▶ Denosumab ist genauso wirksam, wird aber wegen der höheren Kosten als Second-Line-Option empfohlen, falls Bisphosphonate nicht vertragen werden.
- ▶ Teriparatid und Romosozumab sind bei einem sehr hohen Frakturrisiko indiziert.
- ▶ Jede anabole Osteoporosetherapie muss von einer antiresorptiven Therapie gefolgt sein, um den Therapieerfolg zu erhalten und das Reboundrisiko mit Wirbelfrakturen zu vermeiden.

Tabelle:

Medikamentöse Reduktion osteoporotischer Frakturen bei postmenopausalen Frauen

Frakturen	Substanz	Behandlungsdauer	Reduktion von Frakturen pro 1000 Patientinnen	Evidenzgrad
Hüftfraktur				
	Bisphosphonat	≥ 36 Monate	-6 Frakturen	hoch
	Denosumab		-4 Frakturen	moderat
	Raloxifen		±0	niedrig
	Bisphosphonat	12-36 Monate	-8 Frakturen	hoch
	Romosozumab sequenziell mit Alendronat vs. Alendronat allein		-12 Frakturen	moderat
	Teriparatid		±0	niedrig
Klinische Wirbelfraktur				
	Bisphosphonat	≥ 36 Monate	-18 Frakturen	hoch
	Denosumab		-16 Frakturen	hoch
	Raloxifen		±0	niedrig
	Bisphosphonat	12-36 Monate	-21 Frakturen	hoch
	Romosozumab		-4 Frakturen	moderat
	Teriparatid		-45 Frakturen	niedrig
	Raloxifen		-35 Frakturen	niedrig
	Romosozumab sequenziell mit Alendronat vs. Alendronat allein		-13 Frakturen	moderat
Radiologisch nachweisbare Wirbelfraktur				
	Bisphosphonat	≥ 36 Monate	-56 Frakturen (Bildgebung)	hoch
	Denosumab		-48 Frakturen (Bildgebung)	moderat
	Raloxifen		-28 Frakturen (Bildgebung)	moderat
	Bisphosphonat	12-36 Monate	-44 Frakturen (Bildgebung)	moderat
	Denosumab		-64 Frakturen (Bildgebung)	moderat
	Teriparatid		-69 Frakturen (Bildgebung)	hoch
	Romosozumab		-13 Frakturen (Bildgebung)	moderat
Jegliche klinische Fraktur				
	Bisphosphonat	≥ 36 Monate	-24 Frakturen	hoch
	Denosumab		-14 Frakturen	moderat
	Raloxifen		±0	moderat
	Bisphosphonat	12-36 Monate	-59 Frakturen	hoch
	Denosumab		±0	niedrig
	Teriparatid		-27 Frakturen	hoch
	Romosozumab		-9 Frakturen	moderat
	Raloxifen		-53 Frakturen	moderat

Alle Angaben, falls nicht anders vermerkt, im Vergleich mit Placebo; ±0: vermutlich kein Unterschied zu Placebo.

porose sind nur für radiologisch nachweisbare Wirbelfrakturen nach ≥ 36 Monaten Behandlungsdauer verfügbar: Pro 1000 Patienten waren es mit Bisphosphonaten im Vergleich mit Placebo 140 radiologisch sichtbare Wirbelfrakturen weniger.

Postmenopausale Frauen

Das ACP empfiehlt, postmenopausale Frauen mit primärer Osteoporose initial mit Bisphosphonaten zu behandeln. Des Weiteren schlägt man Denosumab als Second-Line-Option vor, falls Kontraindikationen für Bisphosphonate bestehen oder diese von der Patientin nicht vertragen werden. Grund hierfür ist nicht die Wirksamkeit, sondern der Preis: Denosu-

ma habe zwar ebenfalls einen gute Langzeitnutzenbilanz, sei jedoch wesentlich teurer als Bisphosphonate, die überdies als Generika verfügbar seien, so die ACP-Autoren.

Sowohl Denosumab als auch Bisphosphonate sind bei langfristigem Gebrauch mit einem erhöhten Risiko für Osteonekrosen des Kiefers und atypische femorale Frakturen verbunden. Zurzeit geht man davon aus, dass eine länger als 5 Jahre dauernde Therapie mit Bisphosphonaten das Risiko für neue Wirbelfrakturen, nicht aber für andere Frakturen vermindert. Angesichts der Risiken des Langzeitgebrauchs dieser Medikamente empfiehlt das ACP, einen Stopp der Bisphosphonatbehandlung nach 5 Jahren in Erwägung ziehen, es sei denn es bestehe eine starke Indikation für deren Fortsetzung.

Der Entscheid für oder gegen die temporäre Aussetzung einer medikamentösen Osteoporosetherapie sei prinzipiell von Faktoren wie dem Frakturrisiko, der Abwägung von Nutzen und Schaden der Medikamentenpause sowie der Halbwertszeit der jeweiligen Substanz abhängig.

Nur bei Frauen mit einem sehr hohen Frakturrisiko sollen Romosozumab oder Teriparatid eingesetzt werden. Romosozumab ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen verbunden. Für beide Medikamente gelte, dass ihre Nutzen-Risiko-Bilanz bei älteren Frauen (mittleres Alter > 74 Jahre) mit einem sehr hohen Frakturrisiko die potenziellen Nebenwirkungsrisiken aufwiege, heisst es in der ACP-Guideline.

Jede Frau, die mit einem anabolen Medikament behandelt wurde, soll danach eine antiresorptive Substanz erhalten, um den therapeutischen Nutzen zu erhalten und um das schwerwiegende Risiko eines Rebounds mit Wirbelfrakturen zu verhindern.

Neben der medikamentösen Osteoporosetherapie sind ein gesunder Lebensstil, Bewegung und Sturzprophylaxe wichtig. Dasselbe gilt für eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D und Kalzium.

Männer mit Osteoporose

Für Männer mit Osteoporose empfiehlt das ACP dieselbe First- und Second-Line-Therapie wie für die Frauen (Bisphosphonate, Denosumab). Es gebe zurzeit keine Anhaltspunkte dafür, dass deren Wirksamkeit bezüglich der Osteoporose geschlechtsabhängig sei, so die Autoren der Guideline. Für Empfehlungen zu anderen Osteoporosemedikamenten sei die Datenlage bei Männern nicht ausreichend.

Was tun bei Osteopenie?

Bei Frauen ab 65 Jahren mit Osteopenie empfiehlt das ACP, individuell zu entscheiden, ob die Gabe von Bisphosphonaten sinnvoll sein könnte oder nicht. SERM wie Raloxifen werden vom ACP in diesem Zusammenhang nicht erwähnt, weil die Datenlage zu dünn dafür sei.

In den Schweizer Guidelines von 2020 werden die Frakturrisiken etwas anders als in den ACP-Guidelines definiert. Hierzulande gelten SERM als Option bei mittlerem Frakturrisiko ($T < -2,5$, aber ohne vorherige Frakturen), falls parallel keine Hormonersatztherapie mit Östrogenen erfolgt; die Alternative sind Bisphosphonate. Bei Osteopenie empfehlen die Schweizer Guidelines hingegen keine Medikamente, sondern Lebensstilmassnahmen sowie Vitamin D und gegebenenfalls Kalzium (1). ▲

Renate Bonifer

Quelle: Qaseem A et al.: Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians: Pharmacologic Treatment of Primary Osteoporosis or Low Bone Mass to Prevent Fractures in Adults: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2023;10.7326/M22-1034.

Interessenlage: Keiner der Autoren hatte relevante Interessenkonflikte zu deklarieren. 5 Mitglieder des Clinical-Guideline-Komitees der ACP deklarieren potenziell starke oder moderate Interessenkonflikte, sodass sie wegen Befangenheit von der Mitarbeit an dieser Guideline ausgeschlossen wurden.

Referenz:

1. 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.