

Osteoporose

Knochendichte im Zentrum des Managements

Das Risiko für osteoporotische Frakturen kann durch adäquate Therapien deutlich gesenkt werden.

Obwohl die Behandlungsoptionen bislang überschaubar sind, ist beim Therapiemanagement sehr vieles zu beachten. Am diesjährigen Treffen der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) in Barcelona gab Prof. Dr. Bente Langdahl vom Universitätsspital Aarhus (DK) einen umfassenden Überblick.

Die Behandlung der Osteoporose ist nicht so kompliziert wie die Therapien in anderen Fachbereichen der Rheumatologie, weil uns einfach nicht so viele Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen», erklärte Prof. Dr. Bente Langdahl aus Aarhus am EULAR in Barcelona. Gemäss den Guidelines der American Endocrines Society für die postmenopausale Osteoporose sollte vor dem Beginn der Behandlung immer zuerst das Osteoporoserisiko (gering, moderat oder hoch) bestimmt werden (1).

Alter, Knochendichte und frühere Frakturen

Dieses Risiko ist abhängig von der Frakturhistorie, der Knochendichte, dem Alter, der Knochenarchitektur, dem Knochenstoffwechsel, Komorbiditäten, der medikamentösen Behandlung, dem Lebensstil, dem Sturzrisiko und anderen Faktoren. Zum Einsatz kommt dabei das computergestützte «Fracture risk assessment» (FRAX), mit dem das 10-Jahres-Risiko für grosse osteoporotische Frakturen respektive Hüftfrakturen bestimmt wird. Dabei werden unter anderem der Body-Mass-Index (BMI), frühere Frakturen, Rauchen, Alkoholkonsum, Glukokortikoidtherapien, rheumatoide Arthritis und andere Gründe für eine sekundäre Osteoporose berücksichtigt. Die zentralen Faktoren für die Abschätzung



Bente Langdahl
(Foto: KD)

des Osteoporoserisikos sind gemäss einer kanadischen Studie jedoch ziemlich simpel: Alter, Knochendichte und frühere Frakturen (2). «Sobald Sie diese drei Parameter haben, können Sie das Frakturrisiko Ihrer Patienten ziemlich gut abschätzen. Machen Sie es nicht komplizierter, als es ist», so die Einschätzung der Expertin. Ein zentraler Parameter, um das Risiko für Osteoporose zu beurteilen, ist die Knochendichtemessung (über einen DXA-Scan). Damit wird der T-Score bestimmt, der die Standardabweichungen vom Mittelwert angibt. Ein moderates Frakturrisiko liegt vor, wenn in der Vergangenheit keine Fragilitätsfrakturen an Wirbel oder Hüfte aufgetreten sind, der T-Score bei $> -2,5$ liegt und der FRAX MOF (major osteoporotische Frakturen) $< 20\%$ (Risiko von weniger als 20% für eine grosse osteoporotische Fraktur innerhalb der

nächsten 10 Jahre) respektive FRAX Hüfte $< 3\%$ nachzuweisen ist. Ein hohes Risiko liegt vor, wenn der T-Score $< -2,5$ oder eine Fragilitätsfraktur der Hüfte oder ein FRAX MOF $\geq 20\%$ respektive FRAX Hüfte $\geq 3\%$ nachzuweisen ist (3). Ein sehr hohes Frakturrisiko liegt bei multiplen Fragilitätsfrakturen der Wirbel oder Fragilitätsfrakturen und einem T-Score $\leq -2,5$ vor (3).

Überschaubare Behandlungsoptionen

Die Optionen zur Behandlung der Osteoporose sind überschaubar. Neben Kalzium und Vitamin D stehen Bisphosphonate (Alendronat, Risedronat, Ibandronat, Zoledronat), Raloxifen, Strontium, Denosumab, Odanacatib, Teriparatid, Parathormon (PTH1-84) und der monoklonale Antikörper Romosozumab zur Verfügung (4). Dabei hätten Denosumab und die Bisphosphonate einen ähnlichen Effekt auf das nicht vertebrale Frakturrisiko, so Prof. Langdahl. Dieses wird im Vergleich zu Placebo nach dreijähriger Behandlung um 20% reduziert (4). Ähnliches gilt für das Frakturrisiko der Hüfte. Allerdings gebe es beim längerfristigen Einsatz der antiresorptiven Substanzen durchaus Unterschiede. So stagniere die Zunahme der Knochendichte unter den Bisphosphonaten nach drei, vier Jahren, während unter Denosumab über mindestens zehn Jahre die Knochendichte sowohl bei den Wirbeln als auch der Hüfte kontinuierlich ansteige (4). Auch Head-to-Head-Studien können bei der Bewertung der Effektivität der unterschiedlichen Wirkprinzipien weiterhelfen. So zeigte die einjährige Behandlung von Hochrisikopatientinnen mit der osteoanabolen Substanz Teriparatid eine Risikoreduktion bei Vertebrofrakturen von rund 50% im Vergleich zum Bisphosphonat Risedronat (5). Dieser Unterschied liess sich bis zum Ende der Studie nach 24 Monaten beobachten. Bei Hochrisikopatienten, die bereits eine Vertebrofraktur hinter sich hatten, erwies sich Romosozumab bei der Inzidenz erneuter Vertebrofrakturen gegenüber Alendronat beim Head-to-Head-Vergleich im Vorteil (6,7). So konnte nach 12-monatiger Therapie unter dem Antikörper eine Risikoreduktion um 33% gegenüber dem Bisphosphonat erzielt werden. Nach 33 Monaten betrug das Risiko für neue Vertebrofrakturen 4,1% unter Romosozumab gegenüber 8,0% unter Alendronat ($p < 0,001$) (6). Auch bei den nicht vertebrealen Hüftfrakturen war der Antikörper klar im Vorteil.

Reihenfolge der verwendeten Medikamente als wichtiger Faktor

In einer weiteren Studie konnte nachgewiesen werden, dass auch die Reihenfolge der eingesetzten Medikamente ein wichtiger Faktor ist. So war eine Behandlung mit Teriparatid und nachfolgendem Wechsel auf Denosumab (nach 24 Monaten) mit einem höheren Zuwachs an Knochendichte verbunden als umgekehrt (8). Dass zuerst Teriparatid zur Stärkung der Knochendichte eingesetzt und danach mit einer antiresorptiven Therapie mit Bisphosphonaten (Alendronat, Risedronat) weiterbehandelt werden sollte und nicht umgekehrt, wurde auch in einem Review aus dem Jahr 2017 bestätigt (9). «Wenn wir die Chance haben, mit Teriparatid zu behandeln, sollten wir es vor einer antiresorptiven Therapie einsetzen», so die Einschätzung von Prof. Langdahl. In einer Analyse von vier klinischen Studien wollte man wissen, ob solche Unterschiede auch beim Einsatz von Romosozumab zu erwarten sind (10). Wurde Romosozumab über ein Jahr vor der antiresorptiven Therapie (Alendronat oder Denosumab) verwendet, stieg die Knochendichte der Patienten um rund 6% (Hüfte) und rund 13,5% (Lumbalwirbel). Wurde in umgekehrter Reihenfolge

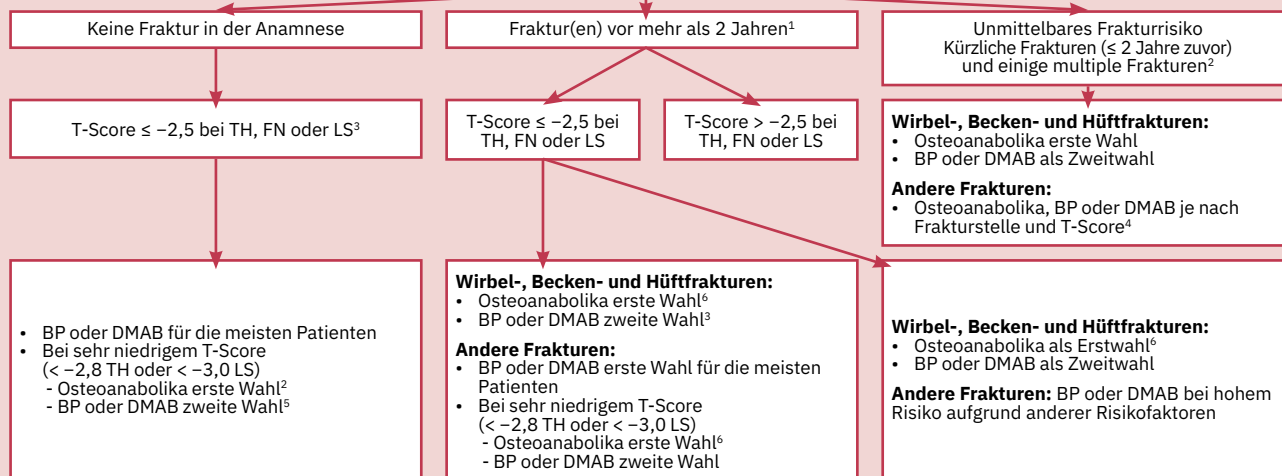
behandelt, betrug der Zuwachs weniger als die Hälfte. Diese Ergebnisse bestätigten sich in ihrer Tendenz auch nach zwei Jahren.

Knochendichte als Surrogatmarker

Das Risiko, nach einer ersten osteoporotischen Fraktur eine zweite zu erleiden, ist sehr hoch. So beträgt es im ersten Jahr nach einem Knochenbruch 10% und im zweiten 18% (11). Dabei ist das Risiko für Wirbelbrüche im ersten Jahr mit 14% am höchsten. Die Konsequenz: «Behandeln Sie so schnell wie möglich und behandeln Sie mit einer Substanz, von der wir wissen, dass sie auch wirklich etwas bringt», erklärte die Spezialistin. Können Biomarker Hinweise darauf geben, ob eine Substanz das Frakturrisiko tatsächlich reduziert oder nicht? In einer gepoolten Analyse mit rund 90 000 Individuen aus 22 randomisierten Studien konnten Wissenschaftler zeigen, dass die Knochendichte ein solcher Surrogatmarker ist (12). So ist die behandlungsinduzierte Zunahme der Knochendichte stark mit der Senkung des Frakturrisikos assoziiert. Denn die Stärke der Knochendichtezunahme an Hüfte, Femurhals und Wirbelkörper ist – unabhängig von den unterschiedlichen Wirkme-

Zielgerichteter Therapiealgorithmus bei Osteoporose

Empfehlungen für eine medikamentöse Behandlung



Behandlungsziele:

- Bei Patienten mit unmittelbarem Risiko: maximale schnelle Verringerung des Frakturrisikos.
- Bei Patienten mit einem T-Score ≤ -2,5: Mindestziel ist die Erhöhung des T-Scores auf > -2,5, bei Patienten mit Fraktur in der Vorgeschichte oder anderen wichtigen Risikofaktoren höher.
- Bei Patienten mit einem T-Wert > -2,5 Erhöhung des TH-T-Werts um 0,2 (3 %) und des LS-Werts um 0,5 (6 %).

¹Das Risiko unterscheidet sich wahrscheinlich je nachdem, ob die Frakturen erst vor wenigen Jahren oder vor sehr langer Zeit (z.B. vor 15 Jahren) aufgetreten sind.

²Viele, aber nicht alle Patienten mit Mehrfrakturen sind aufgrund der Frakturstellen und des Zeitraums seit dem Auftreten der Fraktur einem unmittelbaren Risiko ausgesetzt.

³In einigen Ländern sind die T-Score-Interventionsschwellen niedriger; die T-Score-Zielwerte sollten entsprechend angepasst werden.

⁴Es besteht kein Konsens darüber, welche kürzlich aufgetretenen Frakturstellen für eine osteoanabole Behandlung gegenüber BP oder DMAB empfohlen werden sollten oder welcher T-Score die Einleitung einer osteoanabolen Behandlung bei Patienten mit kürzlich aufgetretenen «anderen Frakturen» erforderlich macht.

⁵BP oder DMAB könnten bei einigen Patienten ohne weitere Risikofaktoren die erste Wahl sein, insbesondere in Ländern mit niedrigeren T-Score-Interventionsschwellenwerten.

⁶Die Wahl osteoanaboler Wirkstoffe bietet eine höhere Wahrscheinlichkeit, die Behandlungsziele zu erreichen, die Behandlungsziele schneller zu erreichen und höhere T-Score-Ziele zu erreichen.

TH: Hüfttotalendoprothese; FN: Femurhals; LS: Lendenwirbelsäule; BP: Bisphosphonate; DMAB: Denosumab.

Quelle: adaptiert nach (23), © The Author(s) 2024. Published by Oxford University Press on behalf of the American Society for Bone and Mineral Research. CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abbildung: Behandlungsziele und Auswahl der Erstbehandlung orientieren sich an der Frakturanamnese und der Knochendichte

chanismen der untersuchten Substanzen in den Studien – mit der signifikanten Reduktion von Wirbel- und Nicht-Wirbelfrakturen verbunden. Betrug beispielsweise die Veränderung der totalen Hüftknochendichte unter einem bestimmten Medikament mehr als +1,2%, konnte mit 95%iger Wahrscheinlichkeit vorhergesagt werden, dass diese Substanz in der Lage ist, Wirbelfrakturen zu verhindern. Bei einer Zunahme von mehr als +2,2% war es sicher, dass auch Hüftfrakturen reduziert werden können. «Obwohl diese Ergebnisse nicht auf die Individuen transferiert werden können, gibt uns diese Untersuchung einen Hinweis darauf, dass zunehmende Knochendichte sehr wichtig für die Reduktion von Frakturen ist», bestätigte Prof. Langdahl.

Therapieende führt zu Risikoerhöhung

Was passiert mit Patienten, die ihre Osteoporosebehandlung abbrechen? Zwei «Discontinuation-Trials» zeigen, dass sowohl die Beendigung einer Therapie mit Alendronat (nach 5 Jahren) als auch mit Zoledronat (nach 3 Jahren) mit einer nachfolgenden deutlichen Erhöhung des Frakturrisikos verbunden ist (13,14). 10% der Patientinnen, die mit einem T-Score von $-2,0$ ihre Therapie mit Alendronat abbrachen, erlebten in den folgenden fünf Jahren eine Fraktur. Wiesen die Teilnehmerinnen jedoch einen T-Score von weniger als $-2,5$ auf, waren schon 29,5% von einem Knochenbruch in den kommenden Jahren betroffen. Ähnlich erhöhte sich auch das Frakturrisiko bei einem Abbruch der Therapie mit Zoledronat. Umgekehrt

zeigte die FREEDOM-Studie, dass eine therapiebedingte Erhöhung der Knochendichte der Hüfte mit einer kontinuierlichen Absenkung des Frakturrisikos verbunden ist, das allerdings niemals wieder auf null absinkt (15).

Zielwerte festlegen

Zentraler Bestandteil einer Osteoporosetherapie ist die Festlegung von Zielwerten (siehe *Abbildung*). Patienten mit einem T-Score von weniger als $-2,5$ zu Beginn der Behandlung sollten durch die Therapie auf über $-2,5$ kommen, Hochrisikopersonen (frühere Fraktur, ältere Menschen, geringe physische Aktivität, Patienten nach Medikamentenpause) auf über $-2,0$ (16). Prinzipiell sollte immer möglichst schnell das Frakturrisiko reduziert werden. Dies kann über verschiedene Wege erreicht werden. Bei Patienten mit einer aktuellen Fraktur erwies sich in der VERO-Studie Teriparatid effektiver als Risedronat (5), in der ARCH-Studie Romosozumab effektiver als Alendronat (7) und in der ACTIVEExtend-Studie Abaloparatid effektiver als Alendronat (17). Die besten Optionen, um für Hochrisikopatienten das anvisierte Ziel zu erreichen, seien prinzipiell osteoanabole Therapien, so die Expertin. Entscheidend sei jedoch der Zustand der Knochendichte zu Beginn der Therapie. So erreichen, bei Ausgangssituationen von $-2,7$ bis $-3,1$ (Hüfte), auch mit Alendronat, Denosumab, Romosozumab/Alendronat, Abaloparatid/Alendronat oder Romosozumab/Denosumab bis zu 50% der Frauen das anvisierte Ziel, einen T-Score $>-2,5$ in rund drei Jahren (18,19). Trotzdem würde man bei Patienten mit sehr niedriger Knochendichte die Ziele ohne osteoanabole Substanzen nicht erreichen. Nach einer osteoanabolen Therapie könnten Bisphosphonate (wenn die Knochendichteziele nahezu erreicht wurden), Denosumab (wenn die Knochendichteziele noch weit entfernt sind) oder eine Kombination aus osteoanaboler und Bisphosphonat-Behandlung erwogen werden, erklärte Prof. Langdahl (16).

KURZ UND BÜNDIG

- Osteoporose ist eine chronische Erkrankung, die ein lebenslanges Management erfordert.
- Das übergeordnete Ziel einer Behandlung ist die Vermeidung von Frakturen.
- Behandlungsziele helfen dabei, adäquate Medikationen zu wählen.
- Sowohl die Behandlungsziele als auch die Therapiewahl sollten personalisiert sein.
- Die Behandlungsdauer ist ein wichtiger Faktor.
- Das Erreichen des Behandlungsziels bestimmt die Dauer der Behandlung.
- Die Abschätzung des Frakturrisikos kann auf unterschiedliche Weise bestimmt werden.
- Patienten mit hohem Risiko benötigen Therapien, die das Frakturrisiko maximal reduzieren.
- Zwar ist der Hüftknochen der wichtigste Parameter der Knochendichtemessung, die Wirbelkörper sollten jedoch auch berücksichtigt werden.
- Das Erreichen eines T-Scores von $>-2,5$ ist das Minimalziel.
- Höhere T-Scores sind angebracht bei
 - einer Frakturhistorie,
 - fortgeschrittenem Alter,
 - Frakturen bei einem Score, der bereits über dem Zielwert liegt,
 - wenn eine Behandlungspause erwogen wird.

Wie lässt sich die Knochendichte erhalten?

Wie geht es weiter, wenn das Ziel erreicht ist? Kann mit der Therapie pausiert oder sollte weitergemacht werden wie vorher respektive auf Bisphosphonate gewechselt werden? Gemäss den dänischen Guidelines sollte eine Therapie mit Alendronat mindestens über fünf Jahre und mit Zoledronat mindestens drei Jahre lang erfolgen, vor Beginn der Therapie sollten keine grösseren osteoporotischen Frakturen und während der Therapie keine Frakturen aufgetreten sein. Ausserdem sollte der Hüft-T-Score $>-2,5$ betragen (20). Nach dem Absetzen von Bisphosphonaten geht das Risiko der (seltenen) atypischen Femurfrakturen rasch zurück, was letztlich der Grund sei, warum bei manchen Patienten ein Bisphosphonat-Stopp erwogen werde, so die Expertin. Wichtig seien dabei Kontrollen der Knochendichte. Dazu werden die Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA) oder Knochenumsatzmarker (BTM) empfohlen. Wenn sich die Knochendichte wieder verschlechtert oder es zu einer Fragilitätsfraktur kommt, sollte eine Wiederaufnahme der Therapie erfolgen. Bei einem Absetzen von Denosumab ist das Risiko für einen Reboundeffekt hingegen sehr hoch. Laut einer Studie aus dem Jahr 2022 schnellte die Frakturrate vor

allen bei Frauen, die Denosumab länger als drei Jahre erhalten hatten, nach dem Absetzen in die Höhe (21). Laut einem europäischen Review und Positionspapier wird jungen Patienten mit geringem Frakturrisiko generell kein Denosumab empfohlen (22). Insgesamt sollte Denosumab Patienten mit geringem Frakturrisiko nur für eine kurze Dauer (bis 2,5 Jahre) verschrieben und danach von oralen Bisphosphonaten oder Zoledronat für ein bis zwei Jahre abgelöst werden. Dies ist abhängig von den Evaluationen der BTM respektive der Knochendichtemessungen. Werden Patienten mit hohem Frakturrisiko längerfristig mit Denosumab behandelt (> 2,5 Jahre), sollte man «wahrscheinlich bei den meisten die Behandlung fortsetzen», so Prof. Langdahl. Wird die Denosumab-Therapie dennoch beendet, sei – sechs Monate nach der letzten Denosumab-Injektion – ein Wechsel auf Zoledronat angezeigt. Der Erfolg eines solchen Wechsels sollte überwacht und bei Verschlechterungen gegebenenfalls reagiert werden. □

Klaus Duffner

Quelle: «How to Treat (HOT): Fracture Risk Adapted Treatment Strategies – When to Start, What to Start with and How Long to Treat». EULAR-Kongress, 13.06.2025, Barcelona

Referenzen:

- Eastell R et al.: Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1595-1622. doi:10.1210/clinem/dgaa048
- Chen P et al.: Vertebral fracture status and the World Health Organization risk factors for predicting osteoporotic fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2009;24(3):495-502. doi:10.1359/jbmr.081103
- Shoback D et al.: Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):578-594. doi:10.1210/clinem/dgaa048
- Reid IR: Short-term and long-term effects of osteoporosis therapies. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(7):418-428. doi:10.1038/nrendo.2015.71
- Kendler DL et al.: Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):230-240. doi:10.1016/S0140-6736(17)32137-2
- Saag KG et al.: Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1417-1427. doi:10.1056/NEJMoa1708322
- Saag KG et al.: *N Engl J Med.* 2017;377:S1-18.
- Leder B et al.: Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9999):1147-1155. doi:10.1016/S0140-6736(15)61120-5
- Cosman F et al.: Treatment Sequence Matters: Anabolic and Antiresorptive Therapy for Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2017;32(2):198-202. doi:10.1002/jbmr.3051
- Cosman F et al.: Romosozumab and antiresorptive treatment: the importance of treatment sequence. *Osteoporos Int.* 2022;33(6):1243-1256. doi:10.1007/s00198-021-06174-0
- Ferrari S et al.: 2020 recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SVO). *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20352. Published 2020 Sep 29. doi:10.4414/smw.2020.20352
- Black DM et al.: Treatment-related changes in bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction: meta-regression analyses of individual patient data from multiple randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(8):672-682. doi:10.1016/S2213-8587(20)30159-5
- Black DM et al.: Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006;296(24):2927-2938. doi:10.1001/jama.296.24.2927
- Cosman F et al.: Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: when is it reasonable to discontinue treatment? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4546-4554. doi:10.1210/clinem/dgaa048
- Ferrari S et al.: Relationship Between Bone Mineral Density T-Score and Nonvertebral Fracture Risk Over 10 Years of Denosumab Treatment. *J Bone Miner Res.* 2019;34(6):1033-1040. doi:10.1002/jbmr.3722
- Cosman F et al.: Goal-directed osteoporosis treatment: ASBMR/BHOF task force position statement 2024. *J Bone Miner Res.* 2024;39(10):1393-1405. doi:10.1093/jbmr/zjae119
- Leder B et al.: Effect of Abaloparatide vs Alendronate on Fracture Risk Reduction in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):938-943. doi:10.1210/clinem/dgaa048
- Cosman F et al.: Romosozumab Followed by Antiresorptive Treatment Increases the Probability of Achieving Bone Mineral Density Treatment Goals. *JBMR Plus.* 2021;5(11):e10546. Published 2021 Oct 6. doi:10.1002/jbmr.4705
- Cosman F et al.: ASBMR 2022
- <https://endocrinology.dk/nbv/calcium-og-knoglemetabolisme/postmenopausal-osteoporose/>
- Cosman F et al.: Multiple Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: FREEDOM and FREEDOM Extension Trials Additional Post Hoc Analyses. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2112-2120. doi:10.1002/jbmr.4705
- Tsourd E et al.: Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):264-281. doi:10.1210/clinem/dgaa756
- Cosman F et al.: Goal-directed osteoporosis treatment: ASBMR/BHOF task force position statement 2024. *J Bone Miner Res.* 2024;39(10):1393-1405. doi:10.1093/jbmr/zjae119