

## Therapie abhängig vom Frakturrisiko

# Überblick Osteoporosetherapie

Grundsätzlich stehen in der Osteoporosebehandlung anabole und resorptionshemmende Therapien zur Verfügung. Häufig ist auch ein Wechsel zwischen diesen beiden nötig. Prof. Dr. Christian Meier, Leiter der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus am Universitätsspital Basel, präsentierte die Empfehlungen zur Wahl der Ersttherapie aufgrund des Frakturrisikos und zeigte auch auf, welche Abfolge von Medikamenten eine ideale Sequenztherapie darstellt.

Laut einer europäischen Erhebung, die auch Daten für die Schweiz einschloss, wird die Osteoporose durch die demografische Veränderung weiter an Bedeutung gewinnen. Man rechnet, dass die Zahl der Fragilitätsfrakturen in der nächsten Dekade um mehr als ein Drittel zunehmen wird. Schon heute sind etwa 83% der Betroffenen nicht ausreichend behandelt (1).

Derzeit steht eine breite Palette von Medikamenten zur Therapie der Osteoporose zur Verfügung. Die wichtigsten Wirkmechanismen sind:

1. antiresorptiv: Gewinn an Mineralgehalt durch eine Abnahme des osteoklastenbedingten Knochenabbaus, also durch eine Verringerung des Remodelling (Beispiele: Bisphosphonate, Denosumab, Östrogene)
2. osteoanabol: durch Erhöhen des Remodelling mit Überwiegen der Knochenformation (Beispiele: Teriparatid, Abaloparatid) oder durch Stimulation des Modellings an der Oberfläche des Knochens (Beispiel: Romosozumab)

### Therapiewahl abhängig vom Frakturrisiko

Bei moderatem und hohem Risiko werden primär antiresorptive Präparate eingesetzt, wie Bisphosphonate oder

Denosumab. Bei sehr hohem und unmittelbarem Frakturrisiko wird heute eine Ersttherapie mit anabolen Substanzen empfohlen (2). Die Auflistung der Frakturrisiken finden sich in *Tabelle 1*.

In den ersten zwei Jahren nach einer ersten, nicht traumatischen Fraktur, beispielsweise einer Wirbelkörperfraktur, besteht ein besonders stark erhöhtes Risiko für eine Folgefraktur. Allerdings bleibt auch nach diesen zwei Jahren das Frakturrisiko erhöht, wenn auch nicht mehr im gleichen Ausmass (4).

Bei sehr hohem und imminentem Frakturrisiko hat ein Paradigmenwechsel stattgefunden. Der Entscheid für eine anabole Therapie hängt aber von weiteren individuellen Faktoren der Patienten ab.

Abhängig vom Risiko wird die Therapie gewählt. Diese ist in regelmässigen Abständen neu zu beurteilen und allenfalls muss eine Therapieänderung eingeleitet werden. Die *Tabelle 2* gibt einen Überblick über Empfehlungen zur Ersttherapie, Frequenz der Neubeurteilung und zu allenfalls geeigneter Folgetherapie (2).

### Wirkmechanismus osteoanaboler Medikamente

#### Teriparatid

Teriparatid war eines der ersten knochenanabolen Medikamente (Forsteo®) und ist heute auch generisch verfügbar. Es bindet an den Parathormon-Rezeptor und stimuliert so die Knochenformation. Durch das «coupling» der Knochenresorption und -formation wird auch die Knochenresorption stimuliert. Netto resultiert jedoch ein Gewinn von neuem Knochen.

#### Abaloparatid

Abaloparatid (Tymlos®) wirkt ähnlich wie Teriparatid am Parathormon-Rezeptor, stimuliert jedoch die Knochenformation stärker und die Knochenresorption geringer, was zu einem stärkeren Knochenaufbau führt. Seit dem 1. Mai 2025 ist Tymlos® in der Schweiz kassenpflichtig.

#### Romosozumab

Romosozumab (Evenity®) wirkt dual. Es ist ein Antikörper gegen Sklerostin, einen Hemmer der Knochenformation.

**Tabelle 1: Definition des Frakturrisikos**

#### Hohes Frakturrisiko:

- Wirbelfraktur oder Schenkelhalsfraktur länger als 24 Monate zurückliegend
- Knochendichte  $\leq 2,5$  SD und erhöhter FRAX®-Score (3)
- kortikoidinduzierte Osteoporose
- ablative Hormontherapie bei Mammakarzinom

#### Sehr hohes oder imminentes Frakturrisiko:

- nicht traumatische Fraktur in den letzten 24 Monaten (imminentes Risiko)
- mehrere Frakturen bei geringem Trauma
- tiefe Knochendichte (T-Score  $< -3,5$  SD)
- langdauernde hochdosierte Steroidtherapie
- multiple klinische Risikofaktoren

FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool; SD: Standardabweichung  
Quelle: Ferrari S et al.: 2020 recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGO) (2)

**Tabelle 2: Management der Osteoporose abhängig vom Frakturrisiko**

Risikokategorie	Empfohlene Therapie	Neubeurteilung	Folgetherapie
<b>Imminent, sehr hoch</b>	Romosozumab oder Abaloparatid/Teriparatid	Alle 1–2 Jahre	Denosumab oder Bisphosphonate
<b>Hoch</b>	Denosumab oder Bisphosphonate	Alle 2 Jahre	Denosumab <ul style="list-style-type: none"> <li>• Langzeittherapie oder</li> <li>• Wechsel auf Bisphosphonate</li> </ul> Bisphosphonate <ul style="list-style-type: none"> <li>• nach 3–5 Jahren Pause</li> <li>• Hochrisiko: Wechsel auf osteoanabol wirkende Präparate</li> </ul>

Daraus resultiert hauptsächlich ein stimulierender Effekt auf die Knochenneubildung, in geringerem Mass wird auch die Knochenresorption gehemmt (5).

#### Studien – Wirkung auf Knochendichte

Eine plazebokontrollierte Studie bei menopausalen Frauen verglich den Effekt von Abaloparatid und Teriparatid bezüglich Surrogatmarker. Abaloparatid führte zu einem stärkeren Zuwachs an Mineralgehalt im Knochen als Teriparatid, dies sowohl an der Wirbelsäule als auch am Schenkelhals und am Femur (6).

In einer anderen Studie wurde Romosozumab mit Teriparatid und Bisphosphonat verglichen. Mit Romosozumab konnte an der Wirbelsäule der stärkste Zuwachs an Knochendichte erreicht werden. Romosozumab führte auch zu einem starken Anstieg der Knochendichte an der Hüfte (7). Auch wenn diese Studien nur Surrogatparameter beurteilen, kann gemäss Metaanalysen plazebokontrollierter Studien gefolgert werden, dass ein beobachteter Mineralgehaltsanstieg direkt mit einer Frakturrisikoreduktion korreliert (8).

#### Studien zum Frakturrisiko

Zwei Studien haben verschiedene Therapien mit Endpunkt Fraktur bei postmenopausalen Frauen mit sehr hohem Risiko untersucht. Unter der anabolen Behandlung mit Teriparatid kam es bei postmenopausalen Frauen in einer Beobachtungsdauer von 24 Monaten zu einer signifikant stärkeren Reduktion des Risikos für Wirbelkörperfrakturen im Vergleich zu Risedronat. Der Effekt war unabhängig davon, ob die Patientinnen vor der Therapie mit Teriparatid mit Bisphosphonaten vorbehandelt waren oder nicht (9).

Eine zweite Studie verglich eine antiresorptive Therapie mit Alendronat mit einer Sequenztherapie anabol-antiresorptiv mit Romosozumab gefolgt von einem Jahr Alendronat. Durch die Sequenztherapie konnte das Risiko für vertebrale und nicht vertebrale Frakturen signifikant stärker gesenkt werden (10).

Diese beiden Studien unterstützen den Einsatz einer primären osteoanabolen Therapie bei dieser Hochrisikogruppe.

Zur Zeit liegen keine Head-to-Head-Studien, die die drei anabolen Präparate direkt vergleichen, vor. Die vorliegenden Studien zeigen aber bei Patientinnen mit sehr hohem Frakturrisiko eine Überlegenheit der anabolen gegenüber den resorptionshemmenden Medikamenten.

#### Kriterien zur Wahl der anabolen Medikation

##### Teriparatid

- postmenopausale Frauen als Zweittherapie, für Ersttherapie Kostengutsprache erforderlich
- bei steroidinduzierter Osteoporose und der Osteoporose des Mannes
- Therapiedauer: max. 24 Monate, Injektion subkutan täglich
- Kontraindikationen: Status nach Knochentumoren oder Radiotherapie, Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min), Hyperkalzämie
- Verträglichkeit: meist gut; mögliche Nebenwirkungen: Hyperkalzämie, orthostatische Hypotonie, Nausea, Arthralgie, Schwindel

##### Abaloparatid

- postmenopausale Frauen
- Therapiedauer: max. 18 Monate, Injektion subkutan täglich
- Kontraindikationen: Status nach Knochentumoren oder Radiotherapie, Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min), Hyperkalzämie
- Verträglichkeit: meist gut; mögliche Nebenwirkungen: Hyperkalzurie, Tachykardie, Nausea, Arthralgie, Schwindel, Hyperurikämie

##### Romosozumab

- postmenopausale Frauen
- Therapiedauer: max. 12 Monate, Injektion subkutan monatlich
- Kontraindikationen: Status nach Myokardinfarkt oder Stroke, Hypokalzämie
- Verträglichkeit: meist gut; mögliche Nebenwirkungen: lokale Reaktionen (Schmerzen und Exanthem) an Einstichstelle, Arthralgie, allgemeines Krankheitsgefühl

## Wichtige Punkte – Anabole Therapie

- Alle osteoanabolen Präparate führen zu einem starken Anstieg der Knochendichte und einer Verringerung des Frakturrisikos.
- Osteoanabole Präparate werden als First-Line-Therapie bei sehr hohem Frakturrisiko eingesetzt (Romosozumab, Abaloparatid).
- Die Therapieentscheidung basiert neben dem Frakturrisiko auch auf allfälligen Komorbiditäten (kardiovaskulär und renal) und der Präferenz des Patienten (tägliche vs. monatliche Injektion).

Die Wahl der anabolen Therapie wird auch von Komorbiditäten, dem kardiovaskulären und dem renalen Risiko beeinflusst. Manchmal spielen für Patienten individuelle Präferenzen eine Rolle, die Therapiedauer oder die Wahl der Applikationshäufigkeit (Teriparatid und Abaloparatid müssen täglich, Romosozumab monatlich subkutan injiziert werden). Dies kann für die Compliance wichtig sein.

### Indikationsstellung – Romosozumab und Abaloparatid

Die Kostengutsprache für diese beiden Medikamente muss von einem Facharzt für Endokrinologie, Rheumatologie oder einem Facharzt mit Zertifizierung zum Osteologen erfolgen. Als First-Line-Therapie muss ein imminentes Frakturrisiko gemäss der Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO) (2,11) oder eine Vorgeschichte von mindestens zwei typischen osteoporotischen Frakturen vorliegen.

### Sequenztherapie

Als früher nur Bisphosphonate zur Verfügung standen, wurden diese oft über mehrere Jahre eingesetzt. Das Absetzen von Bisphosphonaten löst keinen Rebound aus.

Da heute die Therapiepalette grösser ist, werden verschiedene sequenzielle Therapieschemen empfohlen. Eine wichtige Indikation ist die Sequenztherapie nach Denosumab (Prolia® und Generika). Wird Denosumab abgesetzt, kommt es zu einem rasch einsetzenden Rebound und einem raschen Knochenabbau (12). Hier ist eine anschliessende antiresorptive Therapie zwingend. Als Folgetherapie wird ein Bisphosphonat (v.a. Zoledronat) empfohlen (13,14).

Auch nach einer anabolen Therapie mit Teriparatid, Abaloparatid und Romosozumab würde das neu aufgebaute Osteoid ohne Folgetherapie rasch wieder verloren gehen. Eine antiresorptive Therapie unterstützt hingegen die sekundäre Knochenmineralisation. So zeigte eine Studie, dass nach einer Behandlung mit Romosozumab beim Wechsel auf Placebo rasch wieder Knochen verloren geht. Wird hingegen Denosumab verwendet, kann der Knochen weiter mineralisiert und die Knochenmineralgehalt erhöht werden (15). Auch mit einer Folgetherapie von Zoledronat nach Romosozumab konnte die Knochendichte weiter verstärkt werden (16). So werden nach einer osteoanabolen Therapie Bisphosphonate

für 3–5 Jahre oder Denosumab als Langzeittherapie empfohlen (13,14). Es wurden detaillierte Algorithmen publiziert, die verschiedene Behandlungswege aufzeigen (17,18).

### Antiresorptiv – anabol: was zuerst?

In einer Übersichtsarbeit wurden Studien mit unterschiedlichen Sequenztherapien verglichen. Wurde die anabole Therapie mit Romosozumab vor einer antiresorptiven Therapie mit Alendronat oder Denosumab gegeben, liess sich ein Zuwachs an Knochendichte von ca. 13% erreichen. Wurde hingegen Alendronat vor Romosozumab eingesetzt, resultierte ein geringerer Zuwachs von knapp 10%, nach Denosumab nur von 5% (19,20). Dies zeigt, dass mit einer osteoanabolen Medikation als Ersttherapie die grössten Erfolge erzielt werden.

Zuweilen erleiden Patienten unter einer antiresorptiven Therapie Frakturen und das Risiko wird neu beurteilt. So muss manchmal trotzdem auf eine anabole Therapie gewechselt werden, auch wenn der maximale Effekt der osteoanabolen Therapie bei Vorbehandlung mit einer antiresorptiven Therapie nicht mehr erreicht wird. Bei einer Vorbehandlung mit Bisphosphonaten ist der Wechsel auf Teriparatid, Romosozumab oder Denosumab empfohlen. □

### Fazit

- Anabole Therapie - Effekt erhalten durch antiresorptive Therapie
- Antiresorptive Therapie - Wechsel auf anabole Therapie kann notwendig werden

Barbara Elke

Quelle: «Update Osteoporose». Frühjahrskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM), 21.–23. Mai 2025, Basel

### Referenzen:

1. Willers C et al.: SCOPE review panel of the IOF. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos. 2022 Jan 26; 17(1):23. doi:10.1007/s11657-021-00969-8
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. Published 2020 Sep 29. doi:10.4414/smww.2020.20352
3. FRAX (Fracture Risk Assessment Tool): <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/>
4. Johansson H et al.: Imminent risk of fracture after fracture. Osteoporos Int. 2017 Mar;28(3):775-780. doi:10.1007/s00198-016-3868-0
5. Ferrari SL: Osteoporosis: Romosozumab to rebuild the foundations of bone strength. Nat Rev Rheumatol. 2018 Mar;14(3):128. doi:10.1038/nrrheum.2018.5
6. Miller PD et al.: ACTIVE Study Investigators. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Aug 16; 316(7):722-733. doi:10.1001/jama.2016.11136
7. McClung MR et al.: Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med. 2014 Jan 30;370(5):412-420. doi:10.1056/NEJMoa1305224
8. Black DM et al.: Foundation for the National Institutes of Health Bone Quality Project. 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 Aug;8(8):672-682. doi:10.1016/S2213-8587(20)30159-5.
9. Kendler DL et al.: Effects of teriparatide and risidronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled

- trial. *Lancet*. 2018 Jan 20;391(10117):230-240. doi:10.1016/S0140-6736(17)32137-2
10. Saag KG et al.: Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017 Oct 12;377(15):1417-1427. doi:10.1056/NEJMoa1708322
  11. BAG Spezialitätenliste, Publikation 2025 Osteoporose, <https://www.spezialitätenliste.ch/default.aspx>
  12. Reid IR et al.: Drug therapy for osteoporosis in older adults. *Lancet*. 2022 Mar 12;399(10329):1080-1092. doi:10.1016/S0140-6736(21)02646-5. Erratum in: *Lancet*. 2022 Sep 3;400(10354):732. doi:10.1016/S0140-6736(22)01644-0
  13. Ferrari S et al.: Osteoporosetherapie – Update 2025, Teil 1: Antiresorptive und osteoanabole Therapieoptionen [Osteoporosis therapy - Update 2025, Part 1: Antiresorptive and osteoanabolic therapy options]. *Ther Umsch*. 2025;82(1):26-31. doi:10.23785/TU.2025.01.006
  14. Meier C et al.: Osteoporosetherapie – Update 2025, Teil 2: Sequenzielle Osteoporosetherapie [Osteoporosis therapy - Update 2025, Part 2: Sequential osteoporosis therapy]. *Ther Umsch*. 2025;82(1):32-34. doi:10.23785/TU.2025.01.007
  15. McClung MR et al.: Effects of 24 Months of Treatment With Romosozumab Followed by 12 Months of Denosumab or Placebo in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density: A Randomized, Double-Blind, Phase 2, Parallel Group Study. *J Bone Miner Res*. 2018 Aug;33(8):1397-1406. doi:10.1002/jbmr.3452
  16. McClung MR et al.: A single dose of zoledronate preserves bone mineral density for up to 2 years after a second course of romosozumab. *Osteoporos Int*. 2020 Nov;31(11):2231-2241. doi:10.1007/s00198-020-05502-0
  17. Foessel I et al.: Long-term and sequential treatment for osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2023 Sep;19(9):520-533. doi:10.1038/s41574-023-00866-9
  18. Eastell R et al.: Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May 1;104(5):1595-1622. doi:10.1210/jc.2019-00221
  19. Cosman F et al.: Romosozumab and antiresorptive treatment: the importance of treatment sequence. *Osteoporos Int*. 2022 Jun;33(6):1243-1256. doi:10.1007/s00198-021-06174-0
  20. Ebina K et al.: Effects of prior osteoporosis treatment on early treatment response of romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2020 Nov;140:115574. doi:10.1016/j.bone.2020.115574