

Zu selten therapiert!

Update Osteoporose-Therapie

In den letzten Jahren wurden seltener Osteoporosemedikamente verschrieben. Dies obwohl die von der Osteoporose potenziell betroffene Altersgruppe stark zugenommen hat (1, 2). Prof. Olivier Lamy, Leitender Arzt Innere Medizin und Centre Interdisciplinaire des Maladies Osseuses (CIMO), Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, empfahl die Osteoporose zu suchen und häufiger zu behandeln. Er erläuterte die aktuellen Empfehlungen zur Therapie und gab eine klare Übersicht über die verfügbaren Medikamente mit den unterschiedlichen Wirkmechanismen mit all ihren Vor- und Nachteilen.

In der Schweiz gibt es jährlich 82 000 osteoporotische Frakturen. Neben dem persönlichen Leid sind auch die Kosten für die Allgemeinheit sehr hoch. Die direkten Kosten betragen 2,6 Milliarden und die Folgekosten durch verlorene Selbstständigkeit 746 Millionen Franken pro Jahr. Einen nur kleinen Anteil verursachen die medikamentösen Kosten für Medikamente mit 60 Millionen Franken (3). Doch die Anzahl der Osteoporosetherapien hat nach einem Peak im Jahr 2008 langsam, aber stetig abgenommen (2).

Die Stufen der Osteoporosetherapie

Als allgemeine Prävention wird eine geeignete Ernährung und körperliche Aktivität empfohlen, sowie Rauchstopp und nur mässigen Alkoholkonsum, bei älteren Personen ist zudem die Sturzprävention wichtig. Bei Bedarf soll auch Kalzium und/oder Vitamin D gegeben werden. Bei Frauen zwischen 50 und 65 Jahren besteht als Präventionsmassnahme

die Möglichkeit für eine Hormonersatztherapie oder eine Therapie mit selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM). Einige Experten glauben, dass diese Möglichkeit zu wenig genutzt wird (4).

Bei einer Osteoporose ist die erste Therapiestufe eine antiresorptive Therapie, in der Regel Bisphosphonate vorgesehen, die auch vom Hausarzt verschrieben werden kann. Bei der Diagnose und Ersttherapie der Osteoporose kommt dem Hausarzt eine wichtige Rolle zu. Bei einem höheren Risiko-profil können Medikamente mit anaboler Wirkung, Romosozumab und Teriparatid eingesetzt werden. Diese müssen aber von einem Spezialisten verordnet werden.

Werden Anabolika zu spät eingesetzt?

Pathophysiologisch würde es mehr Sinn machen, die Therapie mit Anabolika zu beginnen, um die Knochenstruktur zu verbessern und anschliessend eine antiresorptive Therapie durchzuführen (4). Gibt man zuerst eine antiresorptive Therapie, wird der Knochenverlust zwar vermindert, aber nicht gestoppt. Wenn keine Knochenbälkchen mehr vorhanden sind, können Anabolika zwar noch die Knochendichte erhöhen, aber keine Knochenbälkchen mehr verstärken, was zu einer minderwertigen Knochenstruktur führt. Idealerweise wäre eine initiale Therapie mit einem Anabolikum während eines Jahres, bis die Mikroarchitektur stabilisiert und die Knochenmasse erhöht ist. Anschliessend könnte dann ein Resorptionshemmer über mehrere Jahre gegeben werden (5). Aus Kostengründen sind jedoch die teureren anabolen Medikamente nur für Patienten mit einem hohen Risiko vorgesehen.

Bisphosphonate – wie lange therapieren?

Bei den Bisphosphonaten sind Zoledronat und Alendronat stärker wirksam als Risedronat und Ibandronat. Mit Bisphosphonaten lässt sich 1 Wirbelfraktur/Jahr bei 100 behandelten Patienten verhindern.

Bei der Therapie mit Bisphosphonaten tritt nach 3 bis 5 Jahren ein Plateau-effekt auf. Das zeigte eine Studie, die eine 3-jährige mit einer 6-jährigen Therapie mit Zoledronat ver-

Kasten:

Drei Säulen der Therapie

antiresorptiv: Hemmung der Osteoklasten, dadurch wird der Knochenabbau verlangsamt

- Bisphosphonat: Alendronat, Zoledronat, (Ibandronat, Risedronat)
- SERM: Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (Raloxifen)
- Hormonale Ersatztherapie
- Denosumab, monoklonaler Antikörper

anabol: Teriparatid

- Parathormon-Analogon
- Steigerung der Kalziumabsorption, stimuliert zuerst die Osteoblasten, später fördert es aber den Knochenabbau.

anabol und antiresorptiv: Romosozumab

- humanisierter monoklonaler Antikörper auf Sklerostin
- Erhöht die Knochenneubildung und hemmt die Knochenresorption
- Erlaubt eine sehr rasche Wirkung

glich. Die Knochendichte im Femurhals ist nach 6 Jahren nicht viel höher als nach 3 Jahren.

In einer weiteren Studie erhielten alle Patienten während 4 Jahren Alendronat, anschliessend wurde die Therapie mit Alendronat 4 Jahre weitergeführt oder auf Placebo gewechselt. Zwischen dem 5. und 8. Jahr waren Femurfrakturen und morphologische Wirbelfrakturen nicht häufiger bei kürzerer Therapie, jedoch zeigte sich für die klinisch relevanten Wirbelfrakturen ein Vorteil für eine längere Therapie (6, 7).

Mit einer längeren Therapie nehmen aber auch die Nebenwirkungen zu, auch wenn diese selten sind, wie die Nekrose des Kieferknochens oder die atypische Fraktur des Oberschenkels. «Deshalb macht es Sinn, nach 3 bis 5 Jahren eine Pause zu machen» betonte Prof. Lamy.

Denosumab – zu kompliziert?

Denosumab (Prolia®) ist ein monoklonaler Antikörper, der die Osteoklasten inhibiert. Damit lässt sich schnell eine Erhöhung der Knochendichte erreichen. Das Medikament wird gut vertragen und die Anwendung mit subkutanen Injektionen im Abstand von 6 Monaten ist einfach. Man hoffte, die Therapie solange durchführen zu können, bis die Knochendichte wieder im Normbereich liegt, und sie einfach absetzen zu können.

Doch leider tritt nach dem Absetzen von Denosumab ein Rebound auf, dessen individuelles Ausmass nicht sicher vorherzusagen ist. Die Marker für den Knochenabbau steigen an und die Knochendichte sinkt nach 6 bis 12 Monaten rasch ab. Der Therapieeffekt geht wieder verloren. In dieser Phase treten häufig Wirbelfrakturen auf (8–10). Es kann auch zu einer Hyperkalzämie kommen. An diese Differenzialdiagnose ist auch bei Patienten zu denken, die mit Denosumab therapiert werden und die eventuell die weitere Dosis verzögert erhalten haben.

Es gibt Experten, die auf eine Therapie mit Denosumab verzichten, weil der Ausstieg schwierig ist (4). Um die Vorteile von Denosumab nutzen zu können, hat die Gruppe in Lausanne ein Konzept entwickelt, wie die Therapie mit Denosumab erfolgreich durchgeführt werden kann (11). Wichtig ist die Gabe eines Bisphosphonats nach dem Stopp von Denosumab. Auch sollten regelmässig die Osteoporosemarker CTX gemessen werden, diese sollten höchstens im oberen Bereich der Normwerte von prämenopausalen Frauen liegen (11). Das sind nicht offizielle Guidelines, aber ein Konzept, das durch viele Studienresultate unterstützt wird.

Wie lässt sich ein Rebound nach Denosumab verhindern?

Eine Studie zeigte deutliche Unterschiede, ob nach dem Stopp der Denosumabtherapie keine Therapie oder ein Bisphosphonat gegeben wurde. Alendronat und Zoledronat konnten die Abnahme der Knochendichte stark verringern, aber nicht ganz verhindern. Deshalb stellt sich die Frage, ob man den Zielwert der Denosumabtherapie höher wählen sollte, um den anschliessenden Verlust einzukalkulieren. Risedronat war deutlich weniger wirksam (12). Eine Gabe von Alendronat oder Zoledronat nach Denosumab ist also sehr wichtig. Die klinischen Auswirkungen des Rebounds wurde anhand von retrospektiven Daten untersucht, die während zwei Jahren nach dem Stopp der Denosumabtherapie erhoben wur-

den (13). Rund 10 Prozent der Frauen erlitten Wirbelfrakturen, durchschnittlich 2,6 pro Frau. Das Risiko für eine Wirbelfraktur war am höchsten, wenn weder vor noch nach der Denosumabtherapie Bisphosphonate gegeben wurden. Frauen, die vor Denosumab Bisphosphonate erhalten hatten, hatten ebenfalls ein etwas reduziertes Risiko. Das geringste Risiko wiesen Frauen auf, die im Anschluss an Denosumab Bisphosphonate erhielten, unabhängig davon, ob sie auch schon vorher ein Bisphosphat erhielten.

Dies könnte zum Schluss verleiten, dass eine Bisphosphonatgabe vor der Denosumabtherapie nicht wichtig ist, solange es nach dem Absetzen eingesetzt wird. Es ist jedoch zu bedenken, dass es bei Personen unter einer Denosumabtherapie aufgrund einer zusätzlichen Krankheit zu einer Verzögerung der nächsten Denosumabdosis kommen kann, was einen Rebound mit Knochenabbau begünstigt. Diese Gefahr lässt sich mit einer vorherigen Gabe von Bisphosphonaten verringern. Ein weiterer Faktor, der das Ausmass des Rebounds mitbestimmt, ist die Dauer der Denosumabtherapie. In einer Studie erhielten alle Patientinnen nach der letzten Dosis Denosumab eine Infusion mit Zoledronat. Der Verlust an Knochenmasse war am geringsten bei Patientinnen, die 5±2 Injektionen erhalten hatten. Patienten, die länger therapiert wurden, hatten einen stärkeren Rebound (14).

Monitoring der Knochenresorption

Mittels retrospektiver Daten wurde bei 60 Patientinnen untersucht, ob im Jahr nach dem Denosumabstopp der Knochenverlust mittels Marker beurteilt werden kann. Patientinnen, die nach Denosumabstopp keine Verringerung der Knochendichte zeigten, wiesen tiefe Werte der CTX-Werte auf. Die Studie gibt Hinweise, dass die CTX-Werte in den unteren zwei Dritteln des Normbereichs für prämenopausale Werte liegen sollten (15), um den Verlust an Knochendichte zu vermeiden.

«Die Lausanner Schule 2022»

Im «Lausanner Konzept» (11) wurden aufgrund von Studienresultaten Empfehlungen formuliert, wie eine Denosumabtherapie erfolgreich durchgeführt werden kann, auch wenn dies keine offiziellen Guidelines, sondern empirische Therapieempfehlungen sind (11):

1. Eine Therapie sollte mit Alendronat für 2 Jahre begonnen werden. Bei einer geringen Reduktion der Knochendichte kann eventuell anschliessend auf Denosumab verzichtet werden. Bei einer ausgeprägteren Osteoporose sind Bisphosphonate ungenügend wirksam, hier kann es sinnvoll sein, bereits nach 1 Jahr auf Denosumab zu wechseln. Der Beginn der Therapie mit Bisphosphonaten ist auch wichtig, um bei einer späteren Therapie mit Denosumab Reboundeffekte bei einer verzögerten Verabreichung zu vermeiden.
2. Bei der Denosumabtherapie gibt grundsätzlich es 2 Möglichkeiten: «treat to target» bis zum Erreichen der erwünschten Knochendichte oder eine Behandlung während maximal 3 Jahre, um den Knochenverlust nach Absetzen zu vermindern. Dies zu entscheiden ist nicht immer einfach.
3. 4 Monate nach der letzten Denosumabdosis sollte Alendronat gegeben werden.

4. 7 Monate nach der letzten Denosomab-Gabe sollte man die Osteoporosemarker CTX (β -Crosslaps) bestimmen, anschließend alle 2 Monate.
5. Ist die orale Bisphosphonattherapie nicht ausreichend wirksam, das heisst, der CTX-Wert steigt über 2/3 des Normbereichs von prämenopausalen Frauen, sollte auf eine i. v.-Bisphosphonattherapie mit Zoledronat gewechselt werden.
6. Nach 24 bis 30 Monaten Bisphosphonattherapie nach Denosomab sollte die Therapie für eine längere Zeit pausiert werden.

Anabole Therapie

Romozosumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper von Sklerostin. Die Therapie beinhaltet eine zweifache Injektion alle 6 Monate. Bei einer Therapie steigen die Marker für die Knochenneubildung steil an und die Marker für die Knochenresorption stark ab. Die Wirkung ist allerdings in den ersten Monaten am stärksten (16). Die Therapie wird für maximal 12 Monate bezahlt. Sie besteht aus einer zweifachen Injektion einmal monatlich und kostet aktuell etwa 600 Franken/Monat. Die Wirksamkeit von Romozosumab ist abhängig von der vorgängigen Therapie. Patienten, die vorher keine Therapie erhalten hatten, haben mit einem Zuwachs der Knochendichte um 18,2% im ersten Jahr am meisten profitiert. Etwas weniger Zuwachs erreichten Patienten, die vorher ein Bisphosphonat (10,8%) oder Teriparatide (10,2%) erhalten hatten. Nur einen geringen Zuwachs von 6,6 Prozent erreichten Patienten, die Denosomab erhielten (17). Der Grund dafür ist die Tatsache, dass nach einem Stopp der Denosomabtherapie der Rebound durch Romozosumab nicht gestoppt werden kann.

Teriparatid ist ein rekombinantes humanes Parathormonfragment. Dieses induziert initial eine starke Knochenneubildung, allerdings steigt sekundär auch die Knochenresorption. Die Therapie wird während 2 Jahren durchgeführt.

Bei beiden Medikationen kommt nach Abschluss der Therapie ein Resorptionshemmer zum Einsatz, meist ein Bisphosphonat.

Romozosumab ist heute bei Hochrisikopatienten ein First-line-Medikament, während Teriparatid erst in zweiter Linie zum Einsatz kommt.

Zusammenfassung

Empfehlungen der SVGO (18):

- ▲ Als Prävention wird eine Anpassung des Lebensstils empfohlen sowie ausreichend Kalzium (800–1200 mg) entweder durch Ernährung oder Supplementation.
- ▲ 800 IE/Tag Vitamin D für die Therapie und die Prävention in Hochrisikogruppen.
- ▲ Ist der Vitamin-D-Spiegel tief, beträgt die Aufsattdosis 25 000–50 000 IE/Woche während 4 bis 6 Wochen.
- ▲ Bei Frauen in der Perimenopause sollte eine Hormonersatztherapie erwogen werden.
- ▲ Bei einem moderaten Frakturrisiko sollen SERM oder Bisphosphonate (Alendronat und Zoledronat) eingesetzt werden.

▲ Bei Denosomab muss nach Therapieende einem möglichen Rebound vorgebeugt werden.

▲ In der höchsten Risikogruppe sollen anabol wirkende Medikament eingesetzt werden. Romozosumab und Teriparatid sind aus Kostengründen schweren Fällen vorbehalten und müssen vom Spezialisten verschrieben werden. ▲

Barbara Elke

Quelle: «Thérapie contre l'ostéoporose». Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin, 10. bis 12. Mai 2023, in Basel.

Referenzen:

1. Lippuner K et al.: Hospitalizations for major osteoporotic fractures in Switzerland: a long-term trend analysis between 1998 and 2018. *Osteoporos Int.* 2022;33(11):2327-2335.
2. www.osteoporosis.foundation/scope-2021
3. Lippuner K et al.: The osteoporosis treatment gap in Switzerland between 1998 and 2018. *Arch Osteoporos.* 2023;18(1):20.
4. Ott SM: Editorial -Osteoporosis Treatment: Not Easy, *Annals of Internal Medicine* 2023, February 2023 Volume 176, Issue 2, Page: 278-279.
5. Lippuner K: The future of osteoporosis treatment - a research update. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13624.
6. 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.
7. Black DM: The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012 Feb;27(2):243-54.
8. Bone HG et al.: Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):972-80.
9. Aubry-Rozier B: Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. *Osteoporos Int.* 2016;27(5):1923-5. doi: 10.1007/s00198-015-3380-y.
10. Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Hans D, Aubry-Rozier B. Severe Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: 9 Clinical Cases Report. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):354-358.
11. Lamy O et al.: Stopping Denosumab. *Curr Osteoporos Rep.* 2019 Feb;17(1):8-15. doi: 10.1007/s11914-019-00502-4. Erratum in: *Curr Osteoporos Rep.* 2022;20(5):363.
12. Tutaworn T et al.: Bone loss after denosumab discontinuation is prevented by alendronate and zoledronic acid but not risedronate: a retrospective study. *Osteoporos Int.* 2023 Mar;34(3):573-584. doi: 10.1007/s00198-022-06648-9.
13. Burckhardt P et al.: The Swiss Denosumab Study Group. Fractures After Denosumab Discontinuation: A Retrospective Study of 797 Cases. *J Bone Miner Res.* 2021 Sep;36(9):1717-1728. doi: 10.1002/jbmr.4335. Epub 2021 May 19. PMID: 34009703; PMCID: PMC8518625.
14. Everts-Graber J et al.: Effects of zoledronate on bone mineral density and bone turnover after long-term denosumab therapy: Observations in a real-world setting. *Bone.* 2022 Oct;163:116498. doi: 10.1016/j.bone.2022.116498. Epub 2022 Jul 23. PMID: 35882310
15. Liebich G et al.: Maintenance of bone resorption markers in the low premenopausal range during the year following denosumab discontinuation is associated to bone density preservation. The ReoLaus study. *Bone.* 2023 Jul;172:116764.
16. Papapoulos, S. New bone-forming treatments for osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol* 11, 69–70 (2015). <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.214>
17. Ebina K et al.: Effects of prior osteoporosis treatment on the treatment response of romozosumab followed by denosumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022 Aug;33(8):1807-1813.
18. Ferrari S et al. 2020 recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGO). *Swiss Med Wkly.* 2020 Sep 29;150:w20352.