

Osteoporose

Sequenzielle Therapie: Was für wen und wann?

Die bis anhin verbreiteten langjährigen Osteoporosetherapien mit derselben Substanz dürften künftig zunehmend von sequenziellen Therapien abgelöst werden. Welche Abfolgen in diesem Zusammenhang sinnvoll und nützlich sind, erläuterte Prof. Christian Meier an einem Webinar von Rheuma Schweiz. Auch auf spezielle Situationen wie die Osteoporosebehandlung bei Niereninsuffizienz und das Vorgehen bei Zahnextraktionen unter antiresorptiver Therapie wurde eingegangen.

«Es ist keine Frage, dass wir wirksame Medikamente haben, es ist die Frage, diese auch anzuwenden», sagte Prof. Christian Meier, Universitätsspital Basel. Die «number needed to treat», um eine osteoporotische Fraktur zu vermeiden, liege bei 12 bis 21, so Meier. Prinzipiell haben die zurzeit verfügbaren Osteoporosemedikamente zwei Wirkmechanismen. Bisphosphonate, Denosumab und der selektive Östrogenrezeptormodulator Raloxifen sind antiresorptiv und hemmen somit den Knochenabbau. Teriparatid hat eine anabole Wirkung und fördert den Knochenaufbau, ebenso das voraussichtlich Ende Jahr in der Schweiz verfügbare Romosozumab.

Rebound und Sequenztherapie

Nur bei den Bisphosphonaten hält die Wirkung auch noch einige Zeit nach dem Absetzen an, bei allen anderen Substanzen schwindet sie relativ rasch, und bei Denosumab kann es zu einem erheblichen Rebound-Phänomen kommen, sodass die Knochendichte sehr rasch wieder sinkt und vermehrt Frakturen auftreten. Vorsicht ist vor allem dann geboten,

wenn Denosumab bereits länger als 2 Jahre gegeben wurde. Deshalb muss nach Denosumab immer ein Bisphosphonat gegeben werden. Zurzeit wird ein Vorgehen empfohlen, das sich an der Dauer der Denosumabtherapie und am Frakturrisiko orientiert.

- Denosumab < 2 Jahre und niedriges Frakturrisiko: orale Bisphosphonate oder parenterales Zoledronat für 12 bis 24 Monate
- Denosumab > 2 Jahre und/oder hohes Frakturrisiko:
 1. Weiter mit Denosumab für bis zu 10 Jahre oder
 2. Zoledronat 6 Monate nach letzter Denosumabinjektion (CTX* nach 3 und 6 Monaten kontrollieren und evtl. Zoledronatinfusion wiederholen) oder
 3. Zoledronat 6 und 12 Monate nach letzter Denosumabinjektion (pragmatische Lösung ohne CTX-Messung).

Niedriges Risiko bedeutet in diesem Zusammenhang, dass zuvor keine Hüft- oder Wirbelfraktur aufgetreten ist, beide (!) T-Scores von Hüfte und Wirbel > -2,5 SD betragen und das 10-Jahres-Frakturrisiko der Hüfte < 3 Prozent oder das MOF-Risiko < 20 Prozent liegt (MOF: major osteoporotic fracture). Die bis anhin verbreiteten mehrjährigen Osteoporosetherapien mit derselben Substanz dürften künftig zunehmend von Sequenztherapien abgelöst werden, sagte Meier. Nach einer anabolen Therapie folgt immer eine antiresorptive, während man von einer antiresorptiven Substanz auch auf eine andere antiresorptive Substanz wechseln kann.

DXA-Messung und Frakturrisiko

Die wichtigsten Punkte zur DXA-Messung sind in Kasten 1 zusammengefasst. Die Krankenkassen zahlen jeweils nur für 1 Messung (Lendenwirbelsäule, Femur), und auch das nur unter den folgenden Bedingungen: klinisch manifeste Osteoporose und T-Score $\leq -2,5$ SD, Fraktur nach inadäquatem Trauma, Langzeitsteroidtherapie, Hypogonadismus, gastrointestinale Erkrankungen (Malabsorption, M. Crohn, Colitis ulcerosa), primärer Hyperparathyreoidismus, HIV, Osteogenesis imperfecta oder zur Verlaufskontrolle unter einer Osteoporosetherapie.

LINKTIPPS:

FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) für die Schweiz:
<https://www.rosenfluh.ch/qr/frax-schweiz>

Osteoporoseplattform der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie:
<http://www.osteorheuma.ch>

TOP-Tool zur Ermittlung des Frakturrisikos:
<http://www.osteorheuma.ch/top/>

*CTX: Spaltprodukt des Kollagens; Serumbiomarker für den Knochenstoffwechsel mit Normwerten nach Alter und Geschlecht; verminderter CTX-Spiegel = verminderter Knochenumsatz, z.B. unter antiresorptiver Medikation.

Von einer Osteoporose spricht man ab einem T-Score von $\leq -2,5$ SD, das heisst einer Knochendichte, die um mindestens das 2,5-Fache unter derjenigen eines jungen Erwachsenen gleichen Geschlechts liegt; der Z-Wert bezieht sich auf die Standardabweichung von der Knochendichte einer gesunden gleichaltrigen Person gleichen Geschlechts.

Sofern eine sekundäre Osteoporose ausgeschlossen werden kann (*Kasten 2*), entscheidet das individuelle Frakturrisiko darüber, ob und gegebenenfalls welche Osteoporosemedikamente infrage kommen.

Das Frakturrisiko wird international mithilfe des FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) ermittelt, das unter anderem auch für die Schweiz validiert wurde. Auf der Osteoporoseplattform der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie findet sich ein umfangreicherer Fragebogen (TOP), der

das Frakturrisiko detaillierter analysiert und Handlungsanweisungen anbietet.

Medikation gemäss Frakturrisiko

Imminentes und sehr hohes Risiko: Zur höchsten Risiko-kategorie zählen Patienten mit einem Frakturrisiko > 10 Prozent innert 2 Jahren, die kürzlich, vor weniger als 2 Jahren, eine Wirbelkörper- oder Schenkelhalsfraktur oder eine schwere osteoporotische Fraktur (MOF) ab einem Alter von 65 Jahren erlitten haben. Als sehr hohes Risiko gilt ein 10-Jahres-Risiko für MOF, das im FRAX® mindestens 20 Prozent über dem Grenzwert für eine Intervention liegt (gilt für jedes Alter; siehe Tabelle 1). Die Medikamentenempfehlungen für diese beiden Patientengruppen unterscheiden sich bezüglich der vorliegenden Frakturen. Handelt es sich um eine Schenkelhalsfraktur, wird Zoledronat (nur bei Kreatinin-Clearance > 35 ml/min) oder Denosumab empfohlen, bei einer Wirbel-fraktur Teriparatid für 18 bis 24 Monate (anschliessend Bisphosphonat oder Denosumab). Für die Anwendung von Teriparatid als First-line-Medikament braucht es eine Kostengutsprache der Krankenkasse.

Hohes Risiko: Ein hohes Frakturrisiko tragen Patienten, die vor mehr als 2 Jahren eine MOF erlitten haben und/oder einen FRAX®-Wert aufweisen, der über dem Grenzwert für eine Intervention liegt (aber nicht mehr als 20% darüber). In die gleiche Gruppe gehören Patienten unter Glukokortikosteroidtherapie oder unter einer ablativen Hormontherapie, wenn ihr T-Score $< -1,5$ SD beträgt. Für diese Patienten wird eine antiresorptive Therapie mit einem Bisphosphonat oder mit Denosumab empfohlen oder mit Teriparatid, falls Wirbelkörperfrakturen bestehen oder der T-Score in den Lendenwirbelkörpern $< -3,5$ SD beträgt.

Moderates und niedriges Risiko: Von einem moderaten Frakturrisiko spricht man bei einem T-Score $< -2,5$ SD, wenn keine Frakturen bestehen und das Frakturrisiko gemäss FRAX® unter dem Grenzwert für Interventionen liegt. Für diese Patienten werden SERM oder ein orales Bisphosphonat empfohlen. Keine Medikamente sind bei Patienten mit Osteopenie ohne Risikofaktoren (*Kasten 1*) indiziert, weil ihr Frakturrisiko niedrig ist.

Kasten 1: Knochendichtemessung: Was ist zu beachten?

- ▲ Kein Screening! Eine DXA-Messung ist nur bei Osteoporoserisiken indiziert, wie Frakturen ohne adäquates Trauma, Alter, Geschlecht, tiefem BMI, Schenkelhalsfraktur, Rauchen, Alkohol > 3 Einheiten pro Tag, sekundärer Osteoporose (Steroide ≥ 5 mg Prednisonäquivalente/Tag für ≥ 3 Monate, Hypogonadismus, längere Immobilität, div. Erkrankungen).
- ▲ Die DXA-Messung erfolgt in der Regel an der Lendenwirbelsäule (LWK 1 bis 4) und/oder, in höherem Alter, am proximalen Femur. Von den Krankenkassen wird nur 1 Messung vergütet (Bedingungen s. Text, Abschnitt DXA).
- ▲ Es müssen mindestens die DXA-Messungen von 2 LWK auswertbar sein. So liefern zum Beispiel Skoliose und Osteophyten falsch hohe Werte; auch Wirbel mit Brüchen dürfen nicht einbezogen werden.
- ▲ Falls die T-Scores der LWK sehr unterschiedlich sind, zählt nur der niedrigste T-Score.
- ▲ Falls an mehreren Stellen gemessen wird (LWK, Femur), ist der niedrigste T-Score für das weitere Vorgehen entscheidend.
- ▲ Die T-Scores sind vergleichbar, auch wenn im Verlauf Messungen mit unterschiedlichen DXA-Geräten erfolgen.
- ▲ Osteopenie: T-Score: $-1,0$ bis $-2,5$ SD
- ▲ Osteoporose: T-Score $< -2,5$ SD

Kasten 2: Verdacht auf sekundäre Osteoporose

- ▲ Osteoporose im jüngeren Alter (prä- oder perimenopausale Frauen)
- ▲ Osteoporose bei Männern (50% der Fälle)
- ▲ Z-Score ≤ -2 SD
- ▲ Knochenverlust höher als gemäss Alter, Geschlecht und Menopausestatus zu erwarten
- ▲ unerwartet schwere Osteoporose
- ▲ Labor: Blutbild, BSG/CRP, Serum-Kalzium, Serum-Phosphat, alkalische Phosphatase (AP), Gamma-GT, Serum-Kreatinin und eGFR; weitere Parameter, falls anamnestisch geboten; bei Männern Gesamttestosteron bestimmen

Osteoporosetherapie bei Niereninsuffizienz

Bei Dialysepatienten und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 35 ml/min sei eine Osteoporosetherapie mit Denosumab sinnvoll, sagte Meier. Allenfalls könne man, in Rücksprache mit dem Nephrologen, vorsichtig ein Bisphosphonat wie Ibandronat in reduzierter Dosis und mit verlängertem Therapieintervall einsetzen. Die gleiche Strategie sei auch mit Alendronat möglich. Vor dem Einsatz antiresorptiver

Tabelle 1:
Interventionsgrenze gemäss FRAX®

Alter (Jahre)	50	55	60	65	70	75	80
Frakturrisiko*	≥ 10%	≥ 13%	≥ 17%	≥ 20%	≥ 23%	≥ 28%	≥ 33%

*innert 10 Jahren für MOF: major osteoporotic fracture (Wirbel, Hüfte, Humerus, Radius) Quelle: www.medix.ch

Tabelle 2:
Osteoporosemedikamente in der Schweiz

Bisphosphonate

Alendronat Binosto®, Fosamax®, Fosavance®, Generika

Ibandronat Bondronat®, Bonviva®, Generika

Risedronat Actonel®, Generika

Zoledronat Aclasta®, Zometa®, Generika

RANKL-Inhibitoren

Denosumab Prolia®

SERM

Raloxifen Evista®

Parathormonanaloge

Teriparatid Forsteo®, Movymia®, Teriparatid-Mepha, Terrosa®

Medikamente müsse man jedoch bedenken, dass der Knochenstoffwechsel eines solchen (Dialyse-)Patienten im Rahmen einer renalen Osteodystrophie stark verlangsamt sein könne: «Dann wäre es schlecht, antiresorptiv zu behandeln, sondern man muss sich überlegen, anabole Substanzen einzusetzen», sagte Meier.

Ein ähnliches Problem stellt sich, wenn ein Patient mit Niereninsuffizienz nach einer Denosumabtherapie eigentlich auf ein orales Bisphosphonat umgestellt werden sollte. Es komme darauf an, wie stark ausgeprägt die Niereninsuffi-

zienz sei, um sich für oder gegen ein orales Bisphosphonat zu entscheiden, sagte Meier. Letztlich könne man sich auch für eine Denosumablangzeittherapie entscheiden. SERM seien keine gute Alternative, weil ihre antiresorptive Wirkung nicht sehr stark ausgeprägt ist. Nur selten kämen sie in dieser Situation trotzdem zum Einsatz, zum Beispiel wenn ein Patient Bisphosphonate nicht toleriere.

Kieferosteonekrose nach Zahnextraktion?

Bei nicht onkologischen Osteoporosepatienten sei das Risiko einer Kieferosteonekrose im Zusammenhang mit parenteralen Bisphosphonaten oder Denosomab gering, sagte Meier. Es bewege sich in einem Bereich von 1 von 10 000 bis 100 000 und sei somit wesentlich geringer als bei onkologischen Patienten, wo in 1 von 100 Fällen der Anwendung dieser Substanzen mit einer Kieferosteonekrose zu rechnen sei.

Wenn einem nicht onkologischen Osteoporosepatienten unter Denosumab oder unter einer parentalen Bisphosphonattherapie Zähne gezogen werden müssten, könne man das Risiko einer Kieferosteonekrose folgendermassen verringern: Bei Denosumab legt man die Zahnextraktion ans Ende des Behandlungsintervalls, das heisst zirka 5 Monate nach der letzten Denosumabinjektion. Die nächste Injektion erfolgt dann nach Abheilung der Läsion. Bei den parenteralen Bisphosphonaten sollte ein Abstand von 6 bis 8 Wochen gewahrt werden. Ziel ist in jedem Fall, dass eine hohe Konzentration der Substanzen im Kieferknochen zum Zeitpunkt der Extraktion verhindert wird, damit in der Läsion «keine hohe Konzentration in einer kleinen Region» vorliegt. **x**

Renate Bonifer

Quelle: Webinar «Osteoporose» mit Prof. Christian Meier am 25. Juni 2020 auf rheumaweb.ch
Handelsnamen der Osteoporosemedikamente gemäss compendium.ch