

Schweizer Empfehlungen zur Osteoporosebehandlung

Wichtige Aspekte der Langzeitherapie in der Praxis

Die Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO/ASCO) hat ein Positionspapier zur medikamentösen Behandlung der Osteoporose herausgegeben. Dabei geht es um die Klärung wichtiger Fragen zur Langzeittherapie in der alltäglichen Praxis.

SVGO

Als Erstlinienbehandlung erhalten die meisten Patientinnen und Patienten zunächst eine antiresorptive Therapie mit Medikamenten, welche die Entwicklung und Funktion der Osteoklasten hemmen (Bisphosphonate, Denosumab, Östrogene, selektive Östrogenrezeptormodulatoren [SERM]). In der Abwägung von Nutzen und Risiken der antiresorptiven Therapie bleiben Unsicherheiten hinsichtlich der Dauer und des Vorgehens nach Absetzen der Behandlung. Als Zweitlinienbehandlung ist in der Schweiz Teriparatid zugelassen, welches über eine Stimulation der Osteoblasten den Aufbau neuen Knochens fördert. Angesichts des ausgeprägten anabolen Effekts auf spongiösen Knochen (z.B. in den Wirbeln) wird auch zunehmend ein Einsatz von Teriparatid als Erstlinienbehandlung propagiert.

Wie lange therapieren?

Für Patienten mit hohem Frakturrisiko besteht ein Konsens, dass eine pharmakologische Behandlung zur Prävention von Fragilitätsfrakturen erfolgen sollte. Die Autoren einer Netzwerk-Metaanalyse fanden starke Evidenz für die Wirksam-

keit von Bisphosphonaten (Alendronat, Risedronat, Zoledronat), Denosumab und Teriparatid zur Reduktion des Risikos von Wirbelfrakturen.

Für antiresorptive Therapien schlägt sich dies in einer «number needed to treat» (NNT) von 15 bis 25 nieder, um eine Wirbelfraktur über 3 Behandlungsjahre zu verhüten. Bei Hochrisikopatienten fällt die NNT jedoch tiefer aus. In zwei Studien zur Länge einer Bisphosphonattherapie ergab sich für 10 Behandlungsjahre mit Alendronat (FLEX-Studie) und 6 Behandlungsjahre mit Zoledronat (Horizon Study Extension) eine leichte Reduktion bei klinischen und morphometrischen Wirbelfrakturen gegenüber einem Behandlungsstopp nach 5 respektive 3 Jahren. Allerdings waren diese Verlängerungsstudien nicht primär für den Verlauf bei Frakturen ausgelegt, sondern für die Veränderung der Knochenmineraldichte bei Behandlungsstopp oder -fortführung. Für Denosumab bestehen Erfahrungen aus der offenen Verlängerung der FREEDOM-Studie. Nach der 3-jährigen Behandlung mit Denosumab blieb die Inzidenz neuer Wirbelfrakturen tief, während diejenige nicht vertebraler Frakturen noch in 4. Jahr signifikant weiter abnahm und dann stabil blieb.

Im Allgemeinen haben die antiresorptiven Therapien ein gutes Sicherheitsprofil. Bei Bisphosphonaten dominieren gastrointestinale Symptome (nach oraler Einnahme) oder grippeähnliche Beschwerden (nach i.v.-Infusion). Dennoch sind für Bisphosphonate und Denosumab auch seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen bekannt, insbesondere Kieferosteonekrosen oder atypische Femurfrakturen. Bei Osteoporosepatienten wird die Inzidenz der Kieferosteonekrose auf 0,01 bis 0,025 Prozent geschätzt. Sie nimmt mit der Behandlungsdauer zu. Diese Inzidenz ist nur marginal höher als diejenige in der Allgemeinbevölkerung. Das absolute Risiko für atypische Femurfrakturen unter Bisphosphonaten ist mit 3,2 bis 50 Fällen pro 100 000 Personenjahre extrem tief. Eine Behandlungsdauer über 5 Jahre hinaus könnte jedoch mit einem höheren Risiko behaftet sein. In diesem Zusammenhang ist aber wichtig, dass das Risiko für atypische Femurfrakturen unter Bisphosphonaten bis zu 100-mal kleiner ist als dasjenige für Hüftfrakturen bei unbehandelten postmenopausalen Frauen mit Osteoporose. Für die Entscheidung über die Dauer der antiresorptiven Therapie ist die Bestimmung des individuellen Frakturrisikos absolut entscheidend (*Kasten*).

Wie vorgehen nach Behandlungsende?

In der Regel verschwinden die Effekte von Medikamenten nach Behandlungsende. Bei chronischen Erkrankungen werden somit die Symptome und Komplikationen wiederkehren.

MERKSÄTZE

- ❖ Als Erstlinienbehandlung bei Osteoporose dienen antiresorptive Medikamente.
- ❖ Bis heute wird Teriparatid als Zweitlinienmedikament eingesetzt, es könnte zukünftig aber in ausgewählten Fällen schon früher zur Anwendung kommen.
- ❖ Noch bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der optimalen Behandlungsdauer und des Vorgehens nach Beendigung der antiresorptiven Therapie.
- ❖ Für die Entscheidung hinsichtlich der Behandlungsdauer ist eine regelmässige individuelle Abschätzung des Frakturrisikos unumgänglich.

Wann besteht ein hohes Frakturrisiko?

- ❖ Osteoporotische Fraktur von Hüfte, Wirbelsäule oder multiple Frakturen innert der 5 Jahre vor oder während der Therapie.
- ❖ Hohes Frakturrisiko vor Therapiebeginn anhand des FRAX und/oder kontinuierlich hohes Frakturrisiko gemäss klinischem Gesamteindruck oder Begleiterkrankungen (z.B. kontinuierliche Einnahme von Aromatasehemmern gegen Brustkrebs, Diabetes, Gebrechlichkeit).
- ❖ Anhaltend tiefe Knochenmineraldichte (Patienten mit anhaltend tieferem T-Score als $-2,5$ SD am Femurhals [oder $< 2,0$ SD bei alten Patienten oder häufigen Stürzen] haben von einer kontinuierlichen Therapie den grössten Nutzen).

Dies gilt auch für die meisten Osteoporosemedikamente, also Östrogene, SERM, Denosumab und Teriparatid. Da die Bisphosphonate eine hohe Affinität zum Knochen haben, verbleiben sie auch nach Absetzen noch im Skelett. Dies erklärt das langsame oder verzögerte Nachlassen des Effekts mit einer leichten Abnahme der Knochenmineraldichte und einem Anstieg der biochemischen Marker für den Knochenumbau, wobei die Werte über Monate bis Jahre unter den Spiegeln vor Therapiebeginn bleiben können.

Bei Denosumab hingegen wurde ein Reboundeffekt der Knochenumsatzmarker beobachtet, der innert 2 Jahren wieder abflaut. Indirekte Vergleiche mit Bisphosphonaten lassen den Schluss zu, dass nach Absetzen von Denosumab mehr Patienten schwere Wirbelfrakturen erleiden könnten, was durch die rasche Reversibilität der antiresorptiven Wirkung von Denosumab zu erklären ist. Dies hat zur Warnung vor abrupten Therapieunterbrüchen und zur Empfehlung geführt, die Behandlung mit einer mindestens 1-jährigen Therapie mit einem nicht reversiblen Antiresorptivum zu ergänzen.

Empfehlungen für die medikamentöse Osteoporosebehandlung in der Praxis

Auf Basis der erwähnten Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit antiresorptiver Medikamente hat die SVGÖ für die Praxis acht Konsequenzen für die Langzeittherapie formuliert. Da die Langzeitbeobachtungsstudien, die eine langfristige Wirksamkeit gegen Frakturen annehmen lassen, auf postmenopausale Frauen beschränkt waren, gelten die Empfehlungen strikt genommen nur für die postmenopausale Osteoporose. Immerhin erscheint ein ähnliches Vorgehen bei Männern plausibel. Die Vorschläge beruhen auf einer Interpretation der zurzeit verfügbaren Daten. Die Wirksamkeit gegen Frakturen der vorgeschlagenen sequenziellen Behandlungsalgorithmen muss in weiteren Studien untersucht werden.

Die Empfehlungen für die Praxis lauten:

1. Eine regelmässige Beurteilung des Frakturrisikos (*Kasten*) ist für die Entscheidung hinsichtlich der Behandlungsdauer essenziell.
2. Für postmenopausale Frauen, die eine Bisphosphonatbehandlung (3 Jahre intravenös, 5 Jahre oral) erhalten haben, ist eine erneute Beurteilung des individuellen Frakturrisikos zwingend. Bei Frauen mit hohem Risiko sollte die Therapie bevorzugt auf Denosumab gewechselt werden, da Vergleichsstudien eine gegenüber Bisphosphonaten überlegene Wirkung auf die Knochenmineraldichte gezeigt haben. Für Frauen mit neu aufgetretener Wirbelfraktur wird eine knochenanabole Therapie mit Teriparatid über 24 Monate empfohlen. Als Alternative kommt eine Fortsetzung der Behandlung über bis zu 10 Jahre (orale Bisphosphonate) oder 6 Jahre (intravenöse Bisphosphonate) in Betracht. Dabei sind Risiken (Kieferosteonekrose, atypische Femurfraktur) und Nutzen (Frakturrisikoreduktion) gegeneinander abzuwägen. Bei Patienten mit tiefem bis mittlerem Frakturrisiko wird ein «drug holiday» mit biochemischer und densitometrischer Beurteilung alle 2 bis 3 Jahre vorgeschlagen.
3. Für postmenopausale Frauen, die während 3 bis 5 Jahren mit selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) behandelt wurden und bei denen ein hohes Frakturrisiko anzunehmen ist, sollte ein Therapiewechsel zu Bisphosphonaten oder Denosumab erwogen werden.
4. Für postmenopausale Frauen, die während mindestens 3 bis 5 Jahren eine Therapie mit Denosumab erhalten haben, wird eine individuelle Risikoabschätzung vorgeschlagen. Für Frauen mit hohem Risiko sollte eine Fortsetzung der Behandlung für bis zu 10 Jahre ins Auge gefasst werden. Dies gilt vor allem für Frauen, die einen Aromatasehemmer einnehmen. Bei sehr hohem Risiko (neu aufgetretene Wirbelfrakturen während Denosumabtherapie) sollte auf Basis der günstigen Auswirkungen einer Kombinationstherapie auf die Knochenmineraldichte eine Kombination mit Teriparatid für 24 Monate und danach eine antiresorptive Therapie in Betracht gezogen werden, obwohl die Evidenz für eine Senkung des Frakturrisikos fehlt.
5. Für Frauen mit gutem Therapieansprechen auf Denosumab, bei denen eine Beendigung der Behandlung erwogen wird (tiefes Frakturrisiko, Anstieg der Knochenmineraldichte in den altersadjustierten Bereich, Absetzen einer Aromatasehemmung), ist eine Folgebehandlung mit nicht reversiblen Antiresorptiva (Bisphosphonate, SERM bei Bisphosphonatintoleranz) zwingend, vor allem bei älteren Frauen mit bestehenden Wirbelfrakturen und bei Frauen ohne vorherige Langzeittherapie mit einem oder mehreren potenten Bisphosphonaten (Alendronat, Zoledronat). Die Folgetherapie kann durch den Rebound bei Markern des Knochenstoffwechsels geleitet werden, vor allem bei Patienten mit vorgängiger Bisphosphonattherapie. Eine Behandlung mit nicht reversiblen Antiresorptiva kann für bis zu 12 oder 24 Monate nötig sein.
6. Bei Patienten, die nach Absetzen von Denosumab Wirbelfrakturen erleiden, sollte eine perkutane Wirbelaugmentation mit Zement mit Vorsicht eingesetzt werden, da die Vertebroplastie unter diesen Umständen mit einer hohen Zahl neuer Wirbelfrakturen assoziiert war. Eine medikamentöse Behandlung sollte wieder begonnen werden, entweder mit Denosumab (evtl. in Kombination mit Teriparatid) oder mit Zoledronat.
7. Die anabolen Effekte von Teriparatid auf den Knochen sind vorübergehend und auf die Expositionszeit beschränkt.

Eine Folgetherapie mit Antiresorptiva (Bisphosphonate, Denosumab) ist zwingend, um die Knochenmasse zu erhalten und die sekundäre Mineralisierung zu verbessern.

- Bei der Abwägung der Dauer und der Optionen der Osteoporosebehandlung sollten potenzielle Einflussfaktoren wie schlechte Compliance oder Adhärenz, inadäquate Vitamin-D-Zufuhr, hohes Sturzrisiko oder neue Risikofaktoren berücksichtigt werden. Die aktuellen Guidelines empfehlen, dass die Behandlung mit jedem Osteoporosemedikament immer mit einer Vitamin-D-Supplementierung von 800 IE pro Tag kombiniert werden soll, um einen ausreichenden Vitamin-D-Status sicherzustellen. Die Beratung über eine adäquate Kalziumaufnahme von 1000 mg aus

Nahrungsquellen ist eine Grundlage bei jeder medikamentösen Osteoporosetherapie. Kann eine Kalziumaufnahme im Zielbereich von 1000 mg aus Nahrungsquellen allein nicht erreicht werden, wird ein Kalziumsupplement von 300 bis 500 mg pro Tag empfohlen. ❖

Halid Bas

Quelle: C Meier et al.: Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the Swiss Association against Osteoporosis (SVG0/ASCO). *Swiss Med Wkly* 2017; 147: w14484.

Interessenlage: In dem Statement der SVG0 wurden keine finanzielle Unterstützung oder andere potenzielle Interessenkonflikte im Zusammenhang mit der Publikation deklariert.