

Osteoporosetherapie: Facts und Fragen

Dr. med. DIANA FREY^a

Rev Med Suisse 2017; 13: 223-4

EINLEITUNG

Wahrscheinlich die erste bekannte Osteoporosetherapie war die Behandlung postmenopausaler Frauen mit Hormonen. Seither sind einige Substanzen dazugekommen, sodass wir heute über eine ganze Auswahl von Medikamenten verfügen, die alle die Inzidenz von Wirbelfrakturen vermindern und je nach Substanz auch eine Risikoreduktion für periphere und/oder Hüftfrakturen bewirken (**Tabelle 1**). Wie sieht aber eine Osteoporose-Behandlung heute aus? Welches Medikament können wir als Einstiegstherapie einsetzen und welche Therapien eignen sich als Dauertherapie? Verfügen wir über eine Notfallbehandlung? Gibt es Personen mit Unverträglichkeiten? Wie steht es um die Nebenwirkungen?

Vieles zur Osteoporosetherapie ist klar, aber viele Fragen sind auch 2017 noch offen.

HORMONE UND SERM – UNGLEICHE GESCHWISTER

Die Wirksamkeit der Menopausalen Hormon-Therapie (MHT) ist seit langem gut bekannt. So betrug die relative Fraktursenkung in der WHI-Studie für Hüft- und Wirbelfrakturen um die 35% und für alle Frakturen zusammen ca. 25% über einen Zeitraum von 5 Jahren.^{1,2} Wegen vermuteter Nebenwirkungen (erhöhtes Brustkrebsrisiko, thromboembolische Komplikationen) wurde die MHT aber während Jahren als nicht geeignet zur Osteoporoseprophylaxe angesehen. Dies wurde aufgrund neuerer Analysen wieder etwas relativiert. So ist eine MHT bei postmenopausalen Frauen eine sehr gute Frakturprophylaxe, insbesondere, wenn gleichzeitig perimenopausale Symptome

vorhanden sind, da durch die MHT gleichzeitig beide Therapieziele erreicht werden können.

SERM (Selective estrogen receptor modulators) als Östrogen-Rezeptor modulierende Substanzen haben gegenüber der MHT den Vorteil, dass das Risiko für (hormonabhängige) Mamma-Karzinome sogar gesenkt werden kann. Dies erkauft man sich mit einem zentral anti-östrogenen Effekt, der zu vermehrten perimenopausalen Symptomen führen kann, weshalb diese Therapie für stark darunter leidende Frauen nicht geeignet ist. Hormone und SERM sind aber – neben dem Bisphosphonat Risedronat – die einzigen Substanzen, die bei postmenopausalen Frauen bereits zur Prophylaxe der Osteoporose zugelassen sind (ab einem T-Score < -1.0) und von den Krankenkassen vergütet werden. Ausserdem sind bisher keine Fälle von Kieferknochennekrosen (Osteonecrosis of the Jaw, ONJ) oder atypischen Femurfrakturen (AFF) unter diesen Therapien beschrieben, weshalb sie als Einstiegstherapie bei einer voraussichtlich langdauernden Osteoporosebehandlung geeignet sein können.

DENOSUMAB: DAS GELBE VOM EI?

Mit dem Biologikum Denosumab gelang es, gezielt in einen wichtigen Knochenstoffwechselweg direkt einzugreifen und eine – in Frakturstudien gut bewiesene – Fraktursenkung zu erzielen.³ Einfach anzuwenden und gut verträglich sowie auch bei ungenügender Nierenfunktion anwendbar, schien Denosumab die Lösung vieler Probleme zu sein. In den letzten Monaten gab es jedoch Berichte über Patientinnen, die nach Absetzen von Denosumab oder bei verlängertem Injektionsintervall die vorher gewonnene Knochendichte innert weniger Wochen bis Monate wieder verloren und teilweise multiple Wirbelfrakturen erlitten.⁴ Dieses Problem scheint bei Patientinnen, die vorher eine Behandlung mit Bisphosphonaten erhalten haben, weniger ausgeprägt zu sein.

Es stellt sich deshalb die Frage: welche Patienten sind betroffen? Welche Strategie nach Sistieren von Denosumab? Bisphosphonate als Anschlusstherapie? Denosumab als Dauertherapie? – In Anbetracht der auch unter Denosumab auftretenden Kiefernekrosen und atypischen Femurfrakturen ist Letzteres wohl auch keine ideale Lösung!

BISPHOSPHONATE: PHÖNIX AUS DER ASCHE?

Bisphosphonate sind seit über 40 Jahren auf dem Markt und eroberten wegen der erwiesenen Wirksamkeit bei gleichzeitig recht guter Verträglichkeit bald einmal das Feld. Nicht nur können sie bei Frauen und Männern eingesetzt werden, sie sind auch für die Indikationen Steroidosteoporose und bei Skelettmanifestationen von Malignomen wirksam. Als vor einigen Jahren aber die ersten Berichte von Kieferknochennekrosen

TABELLE 1 Wirksamkeit verschiedener Osteoporosetherapeutika bezüglich Frakturrisikoreduktion

++ gut belegte Wirksamkeit; + mässig belegte Wirksamkeit; --- Wirksamkeit nicht belegt, bzw. keine Daten.

Substanz	Reduktion von Wirbelfrakturen	Reduktion von peripheren Frakturen	Reduktion von Hüftfrakturen
Östrogene	++	++	++
Raloxifen	++	---	---
Alendronat	++	++	++
Ibandronat	++	+	---
Risedronat	++	++	++
Zoledronat	++	++	++
Denosumab	++	++	++
Teriparatide	++	+	---

(Nach: Leitlinien DVO 2014¹¹).

^a Klinik für Rheumatologie, UniversitätsSpital Zürich, 8091 Zürich
diana.frey@usz.ch

und atypischen Femurfrakturen erschienen, wurde die lang-jährige Bisphosphonattherapie in Frage gestellt: Wie lange soll man nun therapieren? Bei welchen Patienten überwiegt der Nutzen der fortgesetzten Therapie das Risiko dieser Nebenwirkungen? Wie lange soll eine Pause allenfalls dauern?

Basierend auf Daten grosser Registerstudien scheint das Risiko der ONJ und AFF sehr klein zu sein, aber mit längerer Dauer der Therapie (über 4-6 Jahre?) zuzunehmen.^{5,6} Umgekehrt zeigte sich, dass bei Patienten > 75 Jahre mit hohem Frakturrisiko und weiterhin tiefer Knochendichte am Femurhals (T-Score < -2,5) der Nutzen einer Therapie deren Risiko überwiegt, so dass bei solchen Patienten keine Pause eingelegt werden soll.⁷ Wie lange eine Pause dauern kann, bleibt unklar – evt. können Knochenumbaumarker im Serum bei der Entscheidung helfen, indem ein Anstieg um 30-40% für den Wiederbeginn einer Therapie spricht, während bei einem anhaltend tiefen Wert noch zugewartet werden kann. Ein Revival könnten die Bisphosphonate insbesondere wegen der Problematik des Knochenverlustes und der Frakturen nach Sistieren von Denosumab erleben!

TERIPARATIDE: RETTUNGSRING IN SCHWEREN FÄLLEN?

Als erstes Biologikum war und ist Teriparatide bisher auch das erste osteoanabol wirkende Medikament. Wegen des hohen Preises und der aufwändigen Applikationsart (tägliche s.c. Injektion) ist es bis heute eine Second Line Therapie bei Versagen oder Unverträglichkeit der Antiresorptiva und in Spezialfällen. Die Risikoreduktion von Wirbelfrakturen ist gut belegt, hingegen erreicht die Fraktursenkung bei peripheren Frakturen keine Signifikanz.⁸ Zudem stellt sich auch bei Teriparatide die Frage nach einer Anschlusstherapie, da nach der maximal zulässigen Dauer von 2 Jahren die Mineraleichte ebenfalls schnell wieder abfällt.⁹ Setzen wir deshalb zu viel Hoffnung in die Therapie mit Teriparatide?

DIE DIFFERENZIERTERTE OSTEOPOROSETHERAPIE

Trotz mehreren Substanzen mit guter Wirksamkeit bezüglich Frakturrisikoreduktion bleiben viele Fragen ungelöst, weshalb die Osteoporosebehandlung in den meisten Fällen keine Dauer-Monotherapie sein kann. Nach einer anfänglichen MHT oder Therapie mit einem SERM kann nach ein paar Jahren ein Bisphosphonat oder Denosumab eingesetzt werden. Bei gutem Verlauf unter dem Bisphosphonat ist nach 4-6 Jahren eine Therapiepause möglich, während bei einer Denosumab-Pause noch eine Anschlusstherapie mit einem Bisphosphonat erfolgen sollte. Bei älteren Patienten mit weiterhin bestehender Osteoporose am Schenkelhals ist eine Therapiepause auch nach 4-6 Jahren nicht angezeigt.

Kommt es trotz Antiresorptiva zu Frakturen ist Teriparatide eine Option, wobei nach der maximal 2-jährigen Behandlung wiederum antiresorptiv therapiert werden muss. Eine Umstellung von Denosumab auf Teriparatide ist ausserdem problematisch, da nach Sistieren von Denosumab ein Anstieg des Knochenbaus zu erwarten ist, der durch Teriparatide noch verstärkt wird. Eine Option ist möglicherweise, die Therapie mit Denosumab während der Behandlung mit Teriparatide weiterzuführen und danach wieder mit Denosumab zu behandeln.¹⁰

TABELLE 2		Auswahl verschiedener Aspekte von Osteoporosetherapeutika
MHT	<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe ab T-Score < -1.0 möglich • Perimenopausale Symptome ↓ • Keine ONJ oder AFF • Preisgünstig 	<ul style="list-style-type: none"> • Thromboembolierisiko ↑ • Risiko für Mamma-Ca ↑ • Nur für Frauen
SERM	<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe ab T-Score < -1.0 möglich • Schutz vor Mamma-Ca ↓ • Keine ONJ oder AFF 	<ul style="list-style-type: none"> • Thromboembolierisiko ↑ • perimenopausale Symptome ↑ • Nur für Frauen • Eher teuer
Bisphosphonate	<ul style="list-style-type: none"> • anhaltende Wirkung auch nach Absetzen • Für Männer (ausser Ibandronat) und Frauen (alle BP) • Diverse Applikationsformen • kostengünstig 	<ul style="list-style-type: none"> • Risiko für ONJ und AFF ↑ • Nicht bei Niereninsuffizienz • Schlechte Steuerbarkeit
Denosumab	<ul style="list-style-type: none"> • Subjektiv gute Verträglichkeit • Kein Problem bei Niereninsuffizienz • Einfache Verabreichung • Für Männer und Frauen 	<ul style="list-style-type: none"> • Wirkungsverlust nach Stoppen oder verlängertem Injektionsintervall • Infektneigung (urogenital) ↑? • Eher teuer
Teriparatide	<ul style="list-style-type: none"> • Einzige osteoanabole Substanz • Für Männer und Frauen • Keine ONJ oder AFF 	<ul style="list-style-type: none"> • Rascher Verlust der Knochendichte nach Absetzen • Teuer • Limitatio (nur Second Line) • Therapiedauer auf 24 Monate beschränkt

AFF: Atypische Femurfrakturen; BP: Bisphosphonate; MHT: Menopausale Hormon-Therapie; ONJ: Kieferknochennekrosen.

Schlussendlich spielen andere Faktoren wie Applikationsart, eventuelle Nebenwirkungen und Patientencharakteristika ebenfalls eine Rolle bei der Auswahl der Substanz (Tabelle 2).

- 1 Cauley JA, Robbins J, Zhao C, et al. Effects of Estrogen plus Progestin on Risk of Fracture and Bone Mineral Density. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;290:1729-38.
- 2 Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, et al. Effects of Conjugated Equine Estrogen on Risk of Fractures and BMD in Postmenopausal Women with Hysterectomy: Results from the Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Bone Miner Res* 2006;21:817-28.
- 3 Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
- 4 Lamy O, Gonzales-Rodriguez E, Stoll D, et al. Severe rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: nine clinical cases report. *J Clin Endocrinol Metab* 2016, epub ahead of print.
- 5 Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *J Bone Miner Res* 2015;30:3-23.
- 6 Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, et al. Managing Osteoporosis Patients after Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2016;31:16-35.
- 7 McClung M, Harris ST, Miller PD, et al. Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis: Benefits, Risks and Drug Holiday. *Am J Med* 2013;126:13-26.
- 8 Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
- 9 Girotra M, Rubin MR, Bilzektian JP. The use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord* 2006;7:113-21.
- 10 Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and Teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *The Lancet* 2015;19:1147-55.
- 11 DVO Leitlinien Osteoporose 2014: www.laekb.de/files/14BC5311746/DVO_Leitlinie_18092014_kurzfassung.pdf