Empfehlungen der Schweizerischen Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO/ASCO)

Medikamentöse Osteoporosetherapie: Behandlungsdauer und Vorgehen nach Therapieende*

C. Meier[1]; B. Uebelhart[2]; B. Aubry-Rozier[3]; M. Birkhäuser[4]; H. A. Bischoff-Ferrari[5]; D. Frey[6]; R. W. Kressig[7]; O. Lamy[3]; K. Lippuner[8]; P. Stute[9]; N. Suhm[10]; S. Ferrari[2]

[1]Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Universitätsspital und Universität Basel; [2]Service de Maladies Osseuses, Hôpitaux Universitaire (HUG) et Faculté de Medicine, Genève; [3]Service de Maladies Osseuses, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne; [4]Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universität Bern, Basel; [5]Klinik für Geriatrie, Universitätsspital und Universität Zürich; [6]Klinik für Rheumatologie, Universitätsspital Zürich; [7]Universitäre Altersmedizin, Basel Mobility Center, Universität Basel; [8]Universitätspoliklinik für Osteoporose, Universitätsspital und Universität Bern; [9]Abteilung für Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik Bern; [10]Klinik für Traumatologie und Orthopädie, Universitätsspital und Universität Basel

Die Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO/ASCO) hat vor Kurzem Empfehlungen zur Dauer einer Osteoporosetherapie und zum Management nach Beendigung derselben formuliert. Nachfolgend seien die wichtigsten Aspekte für den klinischen Alltag zusammengefasst.

Einleitung

Die Osteoporose ist eine Skeletterkrankung, die durch einen progredienten Verlust an Knochensubstanz und Veränderungen der Knochenarchitektur gekennzeichnet ist. Die verminderte Widerstandsfähigkeit des Knochens und die daraus resultierende Knochenbrüchigkeit führt zum Auftreten von niedrig-traumatischen Frakturen. Die Indikation einer medikamentösen Osteoporosetherapie richtet sich nach dem individuellen Frakturrisiko und wird empfohlen a) bei Patienten mit prävalenten vertebralen Frakturen und Schenkelhalsfrakturen nach geringem Trauma oder b) bei Patienten, bei denen aufgrund klinischer Risikofaktoren und/oder einer geringen Knochendichte („bone mineral density" [BMD]) ein erhöhtes Frakturrisiko besteht. Neben der Sicherstellung nichtmedikamentöser Massnahmen wird bei den meisten Patienten initial ein antiresorptives Behandlungsprinzip, also Medikamente, welche die Funktion und/oder Bildung von Osteoklasten hemmen (Bisphosphonate, Denosumab oder selektive Östrogenrezeptormodulatoren [SERM]), eingesetzt. Bei jüngeren, bis 60-jährigen Frauen oder bis zu 10 Jahre nach der Menopause kann eine Hormontherapie eingesetzt werden. Teriparatid wird als Zweitlinienbehandlung bei Patienten mit progredienter Osteoporose oder steroidinduzierter Osteoporose eingesetzt. Aufgrund seiner ausgeprägten osteoanabolen Wirkung wird Teriparatid zunehmend auch bei Patienten mit hohem Frakturrisiko als Erstlinientherapie empfohlen (1).

Während im Allgemeinen ein Konsens in der Indikationsstellung zu einer medikamentösen Osteoporosetherapie besteht, bleiben unter Abwägung von Nutzen und Risiken antiresorptiv wirkender Präparate Unsicherheiten bezüglich der optimalen Behandlungsdauer und der Patientenversorgung nach dem Absetzen der Medikamente bestehen. In einem Positionspapier hat die Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO/ASCO) kürzlich Empfehlungen zur Dauer eine Osteoporosetherapie und dem Management nach Therapieende formuliert (2). Die wichtigsten Aspekte und praktische Konsequenzen für den klinischen Alltag werden nachfolgend in gekürzter Form zusammengefasst.

Medikamentöse Therapieoptionen und ihre Wirkungsweisen

Grundlage für die Formulierung von Behandlungsempfehlungen bezüglich des Einsatzes antiresorptiv wirkender Präparate ist das Verständnis unterschiedlicher Wirkungsweisen von Bisphosphonaten und Denosumab. Bisphosphonate lagern sich auf der Oberfläche von mineralisierten Knochen ab, werden von reifen Osteoklasten aufgenommen und wirken intrazellulär. Aufgrund ihrer langen Verweilzeit auf der Knochenoberfläche (v.a. Alendronat und Zoledronat) haben Bisphosphonate eine für Medikamente ungewohnte Langzeitwirkung, die auch nach Beendigung der Behandlung anhält. Das als monoklonaler Antikörper zirkulierende Denosumab hin-

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. med. Christian Meier, Klinik fur Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Universitatsspital Basel, Aeschenvorstadt 57, CH-4051 Basel
christian.meier[at]unibas.ch
Osteologie 2018; 27: 161–164

*Nachdruck mit freundl. Genehmigung von EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG: C. Meier et al.: Empfehlungen der Schweizerischen Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO/ASCO). Medikamentöse Osteoporosetherapie: Behandlungsdauer und Vorgehen nach Therapieende. Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum 2017; 17(41): 873–877. Für Nachdrucke – auch auszugsweise – wenden Sie sich bitte an: EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

© Georg Thieme Verlag KG 2018

gegen hemmt die Reifung und Aktivität von Osteoklasten durch seine Bindung an und Hemmung von RANKL (Receptor Activator of NF-κB Ligand). Nach subkutaner Applikation wird das Molekül langsam eliminiert, dadurch beschränkt sich die Wirksamkeit von Denosumab auf die Dauer der Behandlung (3). Ein Absetzen von Denosumab ist darüber hinaus mit einem bedeutenden „rebound"-Effekt assoziiert, das heisst nach Therapieende folgt ein gesteigerter Knochenumbau mit raschem Mineralgehaltsverlust (4, 5). Dieses Phänomen wird nach dem Absetzen von Bisphosphonaten nicht beobachtet (6).

Die Wirkungsweise von Teriparatid hängt mit seiner Fähigkeit zur Stimulation von Knochenbildungsprozessen zusammen. Wie auch bei vielen Antiresorptiva (mit Ausnahme von Bisphosphonaten) ist die Wirkung von Teriparatid auf den Knochenmetabolismus nur vorübergehend und bleibt auf die Anwendungszeit beschränkt. Daher ist für die Unterstützung der sekundären Mineralisierung des neugebildeten Knochens und die Aufrechterhaltung des Knochenmineralgehaltes eine sequentielle Therapie mit antiresorptiv wirkenden Substanzen erforderlich (7, 8).

Behandlungsdauer

Die Dauer des Einsatzes antiresorptiver Medikamente hängt grösstenteils von ihrer langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit ab. Daten zur Frakturrisikoreduktion unter Langzeitbehandlung liegen vorwiegend für Antiresorptiva vor. In der Schweiz ist der Einsatz von Teriparatid als knochenanabole Substanz auf die Dauer von 24 Monaten beschränkt. Bezüglich Bisphosphonaten wurden die Ergebnisse von Langzeitrespektive Verlängerungsstudien mit Alendronat, Risedronat und Zoledronat publiziert. Bei einer 10-jährigen Therapie mit Alendronat und einer 6-jährigen Therapie mit Zoledronat konnte gemäss diesen Studien im Vergleich zum Abbruch der Therapie mit Alendronat nach 5 Jahren beziehungsweise mit Zoledronat nach 3 Jahren eine Reduktion klinisch apparenter und/oder morphometrisch dokumentierter Wirbelfrakturen erzielt werden. Die Inzidenz nichtvertebraler Frakturen war jedoch bei den Frauen, die Alendronat über 10 Jahre oder Zoledronat über 6 Jahre fortsetzten, ähnlich wie bei denjenigen, welche die aktive Behandlung während der Verlängerungsstudien abbrachen. Interessanterweise zeigte die FLEX-Studie auf, dass bei 10-jähriger Behandlung mit Alendronat gegenüber der 5-jährigen Behandlungsdauer mit anschliessend 5-jähriger Plazebobehandlung nur bei denjenigen Frauen ein Rückgang nichtvertebraler Frakturen zu verzeichnen war, deren T-Score am Schenkelhals zum Zeitpunkt des Absetzens bei –2,5 SD oder darunter lag.

Die Dauer des Einsatzes antiresorptiver Medikamente hängt grösstenteils von ihrer langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit ab.

Daten zur Frakturrisikoreduktion bei Langzeitbehandlung mit Denosumab über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren liegen aus der Verlängerungsstudie der FREEDOM-Studie vor. Nach signifikanter Abnahme vertebraler und nichtvertebraler Frakturen in der Denosumab-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Plazebo während der FREEDOM-Studie (in den ersten 3 Jahren) blieb die jährliche Inzidenz neuer vertebraler Frakturen weiter gering, während die nichtvertebralen Frakturen im 4. Jahr weiter signifikant abnahmen und dann stabil blieben.

Im Allgemeinen haben antiresorptiv wirkende Substanzen ein gutes Sicherheitsprofil. Die Nebenwirkungen sind bei den einzelnen Medikamenten unterschiedlich, betreffen vorwiegend gastrointestinale Beschwerden nach Einnahme oraler Bisphosphonate beziehungsweise grippeähnliche Symptome nach der intravenösen Verabreichung von Bisphosphonaten. Dennoch wurden für Bisphosphonate und Denosumab seltene, jedoch schwerwiegende Nebenwirkungen wie Osteonekrosen des Kieferknochens (ONJ) und atypische Femurfrakturen (AFF) gemeldet.

Management nach Therapieende

In der Regel lässt die Wirkung jedes Medikamentes nach Beendigung der Therapie nach. Bei chronischen Erkrankungen treten die Symptome und Komplikationen also erneut auf. Dies gilt auch für die meisten Präparate, die bei Osteoporose eingesetzt werden (Östrogene, SERMs, Denosumab und Teriparatid). Bei den Bisphosphonaten jedoch führt ihre hohe Knochenaffinität dazu, dass sie auch nach dem Absetzen für längere Zeit im Knochen verbleiben.

Da Denosumab nur für die Dauer der Behandlung wirksam ist, beobachtet man nach dessen Absetzen nicht nur einen Wirkverlust, sondern es liess sich in mehreren Studien ein zeitlich begrenzter gegenteiliger Effekt mit Akzentuierung des Knochenumbaus zeigen. Innerhalb von 2 Jahren nach dem Absetzen von Denosumab beruhigt sich der Knochenumbau wieder auf den Ausgangswert. Parallel dazu sinkt die Knochendichte unabhängig von der vorhergehenden Therapiedauer innerhalb von 1–2 Jahren nach Beendigung der Therapie ab (5). Nachdem jüngst einige klinische Fälle von Wirbelfrakturen bei Absetzen der Denosumabtherapie berichtet wurden (9, 10), weist eine vorläufige Beobachtung von mehr als 1000 Patientinnen, die Denosumab oder Plazebo in der FREEDOM-Studie und deren Verlängerungsstudie abgesetzt haben, darauf hin, dass die Inzidenz von Wirbelfrakturen innerhalb eines Jahres nach Absetzen von Denosumab ca. 4-fach höher liegt als die tiefe Inzidenz unter Therapie (11). Die absolute Inzidenz von Wirbelfrakturen blieb jedoch mit der Inzidenz bei Patientinnen, die das Plazebo absetzten, vergleichbar. Dennoch scheint die Inzidenz multipler neuer Wirbelfrakturen bei Patientinnen, die nach Absetzen von Denosumab eine neue Wirbelfraktur erlitten, höher zu sein als bei denjenigen, die das Plazebo absetzten (11). Im Vergleich, dass das Risiko von Wirbelfrakturen nach Absetzen von Bisphosphonaten nur beinahe verdoppelt ist, legen die Beobachtungen aus der FREEDOM-Studie nahe, dass mehr Patientinnen beim Absetzen von Denosumab schwerwiegende Wirbelfrakturen erleiden können. Aufgrund dieser Beobachtungen haben die Gesundheitsbehörden in der Schweiz in Absprache mit dem Hersteller (Amgen) die Kennzeichnung des Arzneimittels so angepasst, dass die verordnenden Ärztinnen und Ärzte vor dem plötzlichen Absetzen von Denosumab gewarnt und darauf hingewiesen werden,

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

 © Georg Thieme Verlag KG 2018

dass die Therapie mindestens ein Jahr lang um ein nicht reversibles Antiresorptivum ergänzt werden sollte (sequentielle Therapie). Zu den aktuell identifizierten Risikofaktoren für Wirbelfrakturen nach Absetzen von Denosumab gehören prävalente Frakturen und sehr tiefe Mineralgehaltswerte vor Beginn der Behandlung (10, 12). In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass bei manchen Patientinnen, die zuvor mit Bisphosphonaten behandelt worden waren, der „rebound" bei Knochenresorption und BMD verhindert werden konnte. Dies ist vermutlich auf die residuelle Wirkung der Bisphosphonate im Knochengewebe zurückzuführen (13, 14).

Konsequenzen für den klinischen Alltag

Basierend auf den oben genannten Daten schlagen wir eine Entscheidungshilfe für die Versorgung von Patientinnen mit Osteoporose unter Langzeittherapie vor (Abb. 1). Dabei muss daran erinnert werden, dass die Verlängerungsstudien zur langfristigen frakturreduzierenden Wirksamkeit bei Fortsetzung oder Absetzen der Therapie ausschliesslich mit postmenopausalen Frauen durchgeführt wurden. Daher bezieht sich unsere Empfehlung auf die Anwendung bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose. Eine ähnliche Vorgehensweise bei männlicher Osteoporose erscheint jedoch sinnvoll. Auch wird darauf hingewiesen, dass die folgenden Vorschläge zu langfristigen Behandlungsmodalitäten bei Osteoporose nicht evidenzbasiert sind, sondern eine Interpretation der aktuell verfügbaren Daten darstellen.

Diese Empfehlungen beziehen sich auf die Anwendung bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose und stellen eine Interpretation der aktuell verfügbaren Daten dar.

1) Eine regelmässige Neubewertung des Frakturrisikos ist für die Festlegung der Behandlungsdauer wichtig. Ein weiterhin hohes Frakturrisiko besteht bei einer Patientin, wenn mindestens einer der folgenden Faktoren vorliegt:
   - Niedrigtraumatische (multiple) Frakturen vor allem an Wirbelsäule und Schenkelhals innerhalb von 5 Jahren vor und/oder während der Behandlung.
   - Hohes absolutes Frakturrisiko (gemäss FRAX®) und/ oder fortgesetzt hohes Frakturrisiko gemäss klinischem Ermessen oder aufgrund von Begleiterkrankungen (z. B. dauerhafte Anwendung von Glukokortikoiden, Aromataseinhibitoren, Diabetes, Gebrechlichkeit).
   - Dauerhaft niedrige Kochenmineralgehaltswerte (BMD). Gemäss Erkenntnissen aus Verlängerungsstudien (FLEX-Studie, HORIZON- und FREEDOM-Verlängerungsstudien) profitieren Patientinnen mit einem dauerhaft unter –2,5 SD liegenden T-Score am Schenkelhals (oder <–2,0

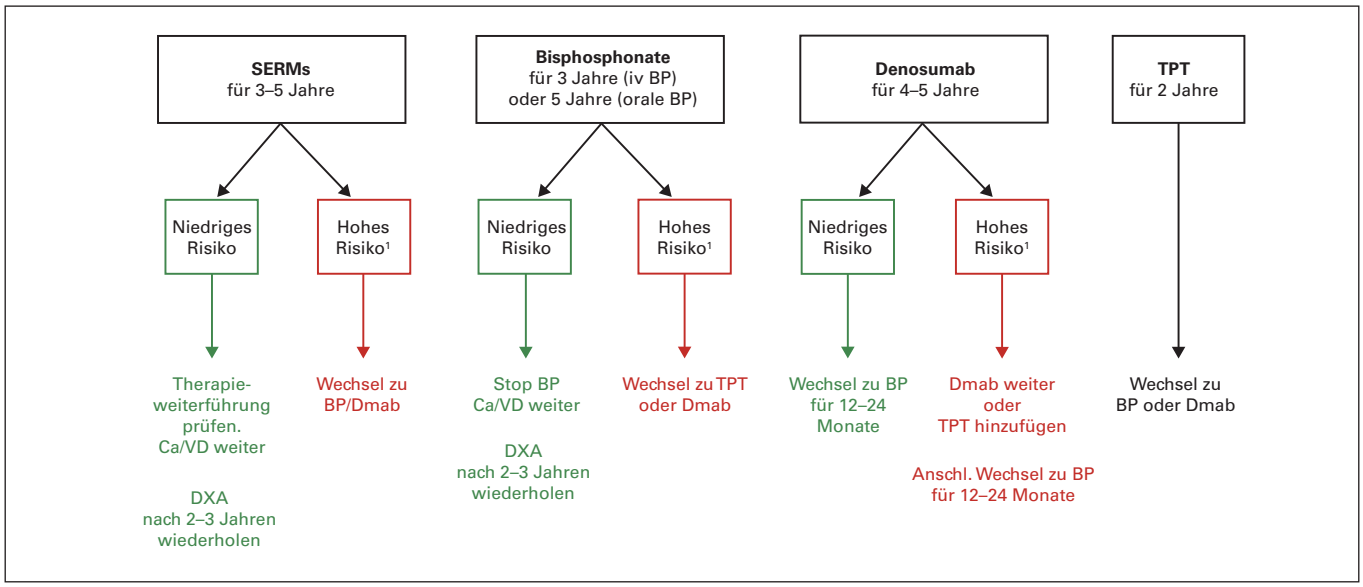

Abb. 1 Vorgehen bzgl. Langzeittherapie bei postmenopausaler Osteoporose (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus: Meier C, Uebelhart B, Aubry-Rozier B, Birkhäuser M, Bischoff-Ferrari HA, Frey D, et al. Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the Swiss Association against Osteoporosis [SVGO/ ASCO]. Swiss Med Wkly. 2017; 147: w14484).

[1] Hohes Frakturrisiko ist definiert als a) Frakturen der Hüfte, Wirbelsäule oder mehrerer Loci vor oder während der Therapie; b) T-Score Schenkelhals <–2,5 SD bei Alter <65 Jahren; <–2,0 SD bei Alter >65 Jahren und/oder häufigen Stürzen; c) fortge- setzte Hormonablationstherapie (Aromataseinhibitoren, Androgendeprivation); d) sekundäre Osteoporose, fortgesetzte Glu- kokortikoidtherapie.

Abkürzungen: SERM = selektiver Östrogenrezeptormodulator; BP = Bisphosphonat; Dmab = Denosumab; TPT = Teriparatid; Ca/VD: Kalzium- und Vitamin-D-Supplementation; DXA = Knochendichtemessung mittels „dual energy x-ray absorptiometry".

Quelle: Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus: Meier C et al.: Empfehlungen der Schweizerischen Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO/ASCO) - Medikamentöse Osteoporosetherapie: Behandlungsdauer und Vorgehen nach Therapieende. Swiss Medical Forum 2017; 17: 873-877. [rerif]

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

SD bei älteren Patientinnen und sturzgefährdeten Personen) am stärksten von der Fortführung der Therapie.

2) Bei postmenopausalen Frauen, die 3 Jahre lang (intravenös) oder 5 Jahre lang (oral) mit Bisphosphonaten behandelt wurden, ist eine Neubeurteilung des individuellen Frakturrisikos erforderlich (siehe oben). Bei Frauen mit hohem Risiko sollte die Behandlung bevorzugt auf Denosumab umgestellt werden, da Vergleichsstudien ergeben haben, dass in Bezug auf die behandlungsbedingten BMD-Veränderungen mit Denosumab eine bessere Wirkung erzielt wird als mit Bisphosphonaten. Bei Frauen mit inzidenter Wirbelfraktur wird eine 24-monatige knochenanabole Behandlung mit Teriparatid empfohlen. Alternativ kann je nach Risikoeinschätzung (erhöhtes ONJ- und AFF-Risiko) und erwartetem Nutzen (Senkung des Frakturrisikos) die Fortführung der Behandlung über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren (orale Bisphosphonate) oder bis zu 6 Jahren (intravenöse Bisphosphonate) erwogen werden. Bei Patientinnen mit geringem bis mittlerem Frakturrisiko wird ein vorübergehendes Absetzen des Bisphosphonates und eine alle 2 bis 3 Jahre erfolgende erneute klinische, biochemische und densitometrische Beurteilung empfohlen.
3) Bei postmenopausalen Frauen, die 3 bis 5 Jahre lang mit SERMs behandelt wurden und bei denen ein hohes Frakturrisiko angenommen wird, sollte eine Umstellung auf Bisphosphonate oder Denosumab erwogen werden.
4) Bei postmenopausalen Frauen, die mindestens 4 bis 5 Jahre lang mit Denosumab behandelt wurden, wird eine Neubewertung des individuellen Frakturrisikos empfohlen. Bei Frauen mit hohem Risiko sollte die Fortführung der Behandlung für bis zu 10 Jahre erwogen werden. Insbesondere bei Frauen, die mit Aromataseinhibitoren behandelt werden, ist die Fortführung der Behandlung angezeigt. Bei sehr hohem Frakturrisiko (z.B. inzidente neue Wirbelfrakturen unter Denosumabtherapie) sollte eine Kombinationstherapie mit Teriparatid (für 24 Monate, gefolgt von einem Antiresorptivum) erwogen werden, da durch dieses Vorgehen eine günstige Wirkung auf die BMD gezeigt wurde. Der Nachweis, dass das Frakturrisiko durch eine Kombinationstherapie gesenkt wird, fehlt jedoch.
5) Bei Frauen, die auf die Therapie gut ansprechen und bei welchen ein Absetzen der Denosumabmedikation erwogen wird (geringes Frakturrisiko, Anstieg der BMD auf altersadaptierte Werte, Absetzen von Aromataseinhibitoren) ist eine nachfolgende Therapie mit nichtreversiblen Antiresorptiva (Bisphosphonate oder, bei Bisphosphonatunverträglichkeit SERMs) zwingend erforderlich. Dies gilt insbesondere für ältere Frauen mit prävalenten Wirbelfrakturen und für Frauen, die bis dahin keiner Langzeitbehandlung mit potenteren Bisphosphonaten (Alendronat, Zoledronat) unterzogen wurden. Alternativ kann bei Patientinnen mit vorangegangener (mehrjähriger) Bisphosphonattherapie (v.a. Alendronat und Zoledronat) der Entscheid zu einer nachfolgenden Behandlung auf den Nachweis eines «rebound»-Effektes unter Bestimmung der Knochenumbaumarkern (z.B. CTX im Serum) basiert werden. Die sequentielle Therapie mit nicht reversiblen Antiresorptiva kann für einen Zeitraum von 12–24 Monaten erforderlich sein.
6) Die anabole Wirkung von Teriparatid auf den Knochen ist auf die Anwendungszeit beschränkt. Eine nachfolgende Behandlung mit Antiresorptiva (Bisphosphonate, Denosumab) ist für die Aufrechterhaltung der Knochenmasse und die Verbesserung der sekundären Mineralisierung zwingend erforderlich.
7) Bei der Abwägung der Dauer und der Optionen einer Osteoporosebehandlung müssen die potenziellen Folgen von schlechter Therapiecompliance oder -adhärenz, ein inadäquater Vitamin-D-Status, ein hohes Sturzrisiko oder neue Risikofaktoren berücksichtigt werden. Gemäss den aktuellen Empfehlungen (15) sollte die Behandlung mit einem beliebigen Osteoporosearzneimittel immer um eine Vitamin-D-Gabe in einer Dosis von 800 I.E./Tag zur Gewährleistung einer guten Vitamin-D-Versorgung ergänzt werden. Zur Basisbehandlung ist auch eine ausreichende Kalziumaufnahme von 1000 mg/Tag aus Nahrungsmitteln zu empfehlen. Wenn eine Kalziumaufnahme alleine aus Nahrungsquellen nicht genügend ist, wird die Supplementierung von 500–1000 mg/Tag empfohlen.

Das Wichtigste für die Praxis

- Eine medikamentöse Osteoporosetherapie ist bei bereits erlittener Fraktur (v. a. Wirbelkörper- oder Hüftfraktur) oder erhöhtem Frakturrisiko klar indiziert. Heute stehen verschiedene Präparate mit dokumentierter Wirksamkeit und Langzeitsicherheit zur Verfügung.
- Die Dauer einer antiresorptiven Behandlung und das Vorgehen nach Therapieende sind abhängig vom individuellen Frakturrisiko, dem eingesetzten Präparat und dessen Wirkweise.
- Bisphosphonate können aufgrund ihrer residuellen Langzeitwirkung bei Patienten mit geringem bis mittleren Frakturrisiko im Therapieverlauf abgesetzt werden.
- Aufgrund der auf die Behandlungsdauer begrenzten Wirkung von Denosumab und einem „rebound"-Effekt nach Therapieende (akzelerierter Knochenmassenverlust, Auftreten von Wirbelkörperfrakturen bei Hochrisikopatienten) ist eine sequentielle Therapie mit Bisphosphonaten für 12–24 Monate zu empfehlen.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

© Georg Thieme Verlag KG 2018