# Hinweise der AOK Baden-Württemberg zur medikamentösen Therapie der Osteoporose

Die Basis dieses Behandlungspfads stellen die jeweils aktuell gültigen Leitlinien des DVO (Dachverband Osteologie e.V.) dar [1].

# Diagnostik

#### Empfehlung zur Basisdiagnostik

- Bei einem 10-Jahres Risiko >20% für eine Schenkelhals- oder Wirbelkörperfraktur
- Generelle Risikoabschätzung bei auftretenden Frakturen ab 50 Jahren
- Risikoabschätzung für Osteoporose bei Personen ab 50 Jahren mit Risikofaktoren

# **Basistherapie**

#### Indikation

- Im Rahmen der Prophylaxe alle Risikopatienten der Basisdiagnostik unabhängig von der spezifischen Medikation
- V. a. Patienten mit spezifischer antiresorptiver Medikation zur Vermeidung von Hypokalzämien

#### Maßnahmen

- Bio-psycho-soziale Anamnese
- Nicht-medikamentöse Maßnahmen
  - Beratung u.a. zu Bewegung (Muskelkraft verbessern, Mobilisation f\u00f6rdern, Koordination verbessern durch spezielle \u00dcbungen, aktiven Lebensstil f\u00f6rdern um chronische Schmerzen bei osteoporotischer Fraktur zu reduzieren), Ern\u00e4hrung (u. a. Calcium- und Proteinreiche Kost, weniger phosphatreiche Nahrungsmittel), Reduktion von Alkohol- und Nikotinkonsum, Untergewicht vermeiden (BMI > 20 kg/m²)
  - Beratung zu Sturzrisiko (Sturzanamnese, Sturzrisiko, relevante
     Vorerkrankungen z. B. Herzrhythmusstörungen, Unfallrisiken in häuslicher
     Umgebung, Visus überprüfen, etc.)

• Medikamenten-Überprüfung

Regelmäßige Überprüfung des Verhältnisses von Nutzen und Risiken Frakturbegünstigender Medikamente:

- Sturzprävention
  - Revision sturzfördernder Medikamente (Antidepressiva, Neuroleptika, Benzodiazepine, Sedativa, Antihypertonika)
- Monitoring der Medikamente [2]
  - Orale Glucocorticoide kritisch und wenn nötig, so niedrig wie möglich
  - Thyroxin nicht überdosieren (TSH-Kontrolle 1x j\u00e4hrlich bei L-Thyroxin-Einnahme: TSH > 0,3 mU/L)
  - Langzeittherapie mit PPI vermeiden
  - Antiepileptika (Bevorzugung von Wirkstoffen mit geringem Wechselwirkungs- bzw. Nebenwirkungs-Potenzial)
  - Hormonablative Therapien (z. B. GnRH-Agonisten wie Leuprorelin, z. B. Aromatasehemmer wie Letrozol)

# • Calcium-Zufuhr von mindestens 1.000 mg/Tag mit der Nahrung

- bspw. durch calciumreiche Mineralwässer oder Milchprodukte, siehe auch https://www.gesundheitsinformation.de/kalziumrechner/
- nur bei unzureichender alimentärer Zufuhr ist Calcium zu substituieren.

#### Vitamin-D3-Zufuhr von 800-1000 I.E/Tag

- Risikogruppen für einen Vitamin-D-Mangel [4]:
  - Gebrechliche, in Mobilität eingeschränkte, an das Haus gebundene Menschen, insbesondere in Pflegeheimen
  - Menschen, die Sonnenlicht vollständig meiden
- Eine selbstständige und gesunde Lebensweise mit alimentärer Calcium-Zufuhr ist von grundlegender Bedeutung,

bspw. durch

- Calcium- und bicarbonatreiche Mineralwässer (150 500 mg Calcium/L)
- Vermehrte Zufuhr pflanzlicher Proteine (weniger tierische Proteine)
- Fischreiche und mediterrane, vitaminreiche Ernährung
- **Vitamin K2:** Die hochdosierte Einnahme von Vitamin K2 wird zur Behandlung der Osteoporose und zur Frakturprävention **nicht** empfohlen. Eine adäquate Vitamin K Zufuhr (1µg/kg/Tag) hingegen wird generell empfohlen und kann im Regelfall **durch die Ernährung** (z. B. Gemüse) sichergestellt werden. <sup>[1]</sup>

# Spezifische medikamentöse Therapie

### **Indikation**

- Bei osteoporotischen Frakturen mit T-Werten ≤ -2,0 ist von vornherein eine spezifische medikamentöse Therapie indiziert!
- Bei allen Konstellationen einer Osteoporose, bei denen ein deutlich **erhöhtes Frakturrisiko** gegeben ist, z. B.
  - Wirbelkörper- oder Femurfrakturen (nach DVO-LL)
  - Hochdosierte orale Glucocorticoide
    - Bei ≥ 7,5 mg Prednisolonäquivalent täglich für mehr als 3 Monate
    - Bei T-Score ≤ -1,5 oder vorliegenden Frakturen
  - 10-jahres Frakturrisiko größer als 30% für Wirbelkörper- oder Femurfrakturen
    - z.B. nach T-Wert (vgl. Tab. 1)
    - unter Berücksichtigung verschiedener Risikofaktoren (siehe DVO-LL)
      - z.B. obligate Medikation nach Revision des Medikationsplans
      - z.B. vers. Grunderkrankungen

Lebensalter in Jahren		T-Wert  (Nur anwendbar auf DXA-Werte.  Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist bei T-Werten > -2 nicht belegt.)					
Frau	Mann	-2 bis -2,5	-2,5 bis -3	-3 bis -3,5	-3,5 bis -4	< -4	
50-60	60-70	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	
60-65	70-75	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	
65-70	75-80	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	
70-75	80-85	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	
>75	>85	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	

Tabelle 1: DVO-Empfehlung für eine spezifische medikamentöse Therapie

#### Medikamentöse Therapie

Tabelle 2 zeigt eine Auswahl von Osteoporose-Arzneimitteln, deren Dosierungen, Darreichungsformen, Indikationen:

Wirkstoff	Präparate-Bsp.	Dosierung	Darreichungsform	PMO*	Mann*	GIO*
Alendronsäure	Fosamax®, Tevanate®,	10 mg/Tag,	Tablette,	•	<b>■</b> *1	<b>■</b> *1
	vers. Generika		Filmtablette,			
			Braustablette			
		70 mg/Woche	Tablette,	•		
			Filmtablette			
Risedronsäure	Actonel®, vers.	35 mg/Woche	Filmtablette	•	•	
	Generika	2 x 75 mg/Monat		•		
		5 mg/Tag		•		<b>■*</b> 2
Ibandronsäure <b>Q</b>	Bonviva®, vers.	150 mg/Monat	Filmtablette	•		
	Generika	3 mg/Quartal	i. vInjektion	•		
Zoledronsäure	Aclasta®, ZOLE 1A	5 mg/Jahr	i. vInfusion	•	•	•
	Pharma					
Raloxifen <b>Q</b>	Evista®, Optruma®,	60 mg/Tag	Filmtablette	-		
	vers. Generika					
Denosumab	Prolia <sup>®</sup>	60 mg/Halbjahr	s. cInjektion	•	•	•
Teriparatid	Forsteo®; Biosimilars	20 μg/Tag	s. cInjektion	•	•	•
(PTH 1-34)	Movymia®, Terrosa®					
Romosozumab <b>Q</b>	Evenity®	210 mg/ Monat	s. cInjektion	•		

#### **Tabelle 2: Auswahl von Osteoporose-Medikamenten**

\* PMO: Zulassung für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Mann: Zulassung für die Behandlung der männlichen Osteoporose

GIO: Zulassung für die Behandlung der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose bei Frauen und Männern

(sofern nicht anders angegeben)

\*1 verschiedene Zulassungen einzelner Präparate beachten

\*2 Zulassung nur bei Frauen

# **Rationale Pharmakotherapie:**

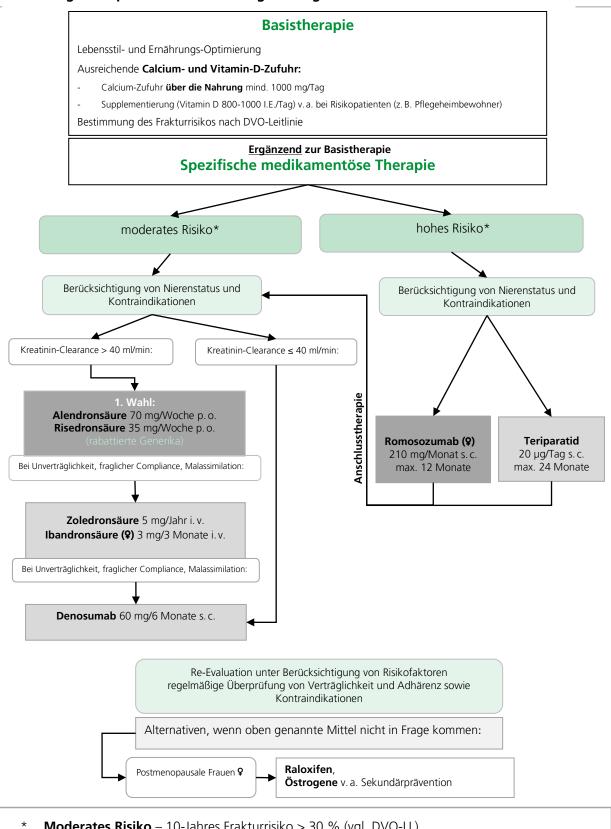
Die Auswahl eines Medikaments wird durch *patientenindividuelle* sowie *wirtschaftliche* Faktoren bedingt. Nach Auswahl eines geeigneten Therapieansatzes (partizipative Therapieentscheidung auch im Sinne einer höchstmöglichen *Adhärenz*; Beachtung von *Evidenz*) für den individuellen Patienten ist zu prüfen, ob rabattierte Präparate mit dem entsprechenden Wirkstoff vorliegen. Rabattierte Präparate sind bevorzugt zu verordnen, um eine wirtschaftliche Verordnungsweise zu gewährleisten. Insbesondere ist auf die Anwendung von Biosimilars bei Teriparatid zu achten.

# **Empfohlene Behandlungsstrategie:**

Die empfohlene Behandlungsstrategie ist in Abb. 1 dargestellt. Zu Beachten sind die entsprechenden Hinweise zu den einzelnen Arzneimitteln.

Nach Empfehlung der DVO-Leitlinie 2017 soll die spezifische Osteoporose-Therapie nach 3 – 5 Jahren Therapiedauer hinsichtlich Nutzen und Risiko reevaluiert werden.

#### Abbildung 1: Empfohlene Behandlungsstrategie



- Moderates Risiko 10-Jahres Frakturrisiko > 30 % (vgl. DVO-LL)
- Hohes Risiko angelehnt an ARCH-Studie mit Romosozumab [5]
  - **T-Score** ≤  **2,50** an Gesamthüfte oder Oberschenkelhals <u>und</u>
    - entweder mindestens 1 moderate oder schwere vertebrale Fraktur oder
    - mindestens 2 milde vertebrale Frakturen
  - **T-Score ≤ 2,00** an Gesamthüfte oder Oberschenkelhals **und** 
    - entweder mindestens 2 moderate oder schwere vertebrale Frakturen oder
    - eine Fraktur des proximalen Oberschenkelknochens in den letzten 2 Jahren

Stand 03/2021 5 Wirbelkörperfrakturen (vertebrale Frakturen):

Mild: Wirbelkörperfrakturen 1. Grades nach Genant (20 - 25% Höhenminderung)

Moderat: Wirbelkörperfrakturen 2. Grades nach Genant (25 - 40% Höhenminderung)

Schwer: Wirbelkörperfrakturen 3. Grades nach Genant ( > 40% Höhenminderung)

# Weitere Hinweise zur empfohlenen Behandlungsstrategie u.a. [1], [2]:

Die spezifische Zulassung des Medikaments für die jeweilige Indikation und Kontraindikationen sind zu beachten. Grundlage hierfür sind die jeweils aktuellen Fachinformationen.

Alendronsäure,	Senkung der Inzidenz vertebraler und extravertebraler Frakturen nachgewiesen für Alendronsäure, Risedronsäure sowie Zoledronsäure. Auch zur Therapie der Osteoporose bei Männern zugelassen.			
Risedronsäure,				
Zoledronsäure				
Ibandronsäure	Evidenz gegeben bei <b>postmenopausaler</b> Osteoporose zur Reduktion des Risikos <b>vertebraler Frakturen</b>			
	Zulassung postmenopausale Osteoporose (♥)			
	Therapiedauer 12 Monate			
	Nach Ende der Therapie ist eine antiresorptive Behandlung			
	angezeigt, z.B. mit Alendronat (Zeitraum 3-5 Jahre)			
	Besondere Vorsicht bei Patientinnen mit kardiovaskulärem Risiko			
	(kontraindiziert bei Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der			
	Vorgeschichte)			
	Neuer Wirkstoff – Achtung bei seltenen UAWs			

# Romosozumab (Evenity®)

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	$\leftrightarrow$	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	$\uparrow\uparrow$	Vorteile bei der Vermeidung von klinisch vertebralen Frakturen, major nicht vertebraler Frakturen (Hüft- und Beckenfrakturen)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	nicht bewertbar
Nebenwirkungen	<b>†</b> ‡	Nachteile in dem Endpunkt zerebrovaskuläres Ereignis.

#### Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- t: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- $\varnothing$  : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor

n.b.: nicht bewertbar

Abbildung 2: Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte der frühen Nutzenbewertung nach Arzneimittelrichtline/ Anlage 12 (Beschluss vom 03.09.2020)

Teriparatid
(Forsteo®, Movymia®,
Terrosa®)

Max. Therapiedauer 24 Monate <sup>[6]</sup>. Die Inzidenz von Hüftfrakturen wird nicht signifikant reduziert.

Denosumab (Prolia®)	Zu beachten sind die Hinweise aus den Rote Hand Briefen <sup>[7]</sup> : Auftreten atypischer Femurfrakturen, Kieferosteonekrosen sowie Hyopcalcämien. Nach Absetzen der Behandlung mit Denosumab können multiple vertebrale Frakturen (MVF) sowie ein Schwund der Knochenmineraldichte (BMD) auch unterhalb des Niveaus vor Beginn der Behandlung auftreten. Bevor die Behandlung mit Denosumab begonnen wird und bevor sie abgesetzt wird, sollte eine individuelle Nutzen/Risiko-Abwägung vor dem Hintergrund dieser Risiken erfolgen. <sup>[8]</sup>
Raloxifen	Bei postmenopausaler Osteoporose: Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen, keine Evidenz für periphere Frakturen; strenge Indikationsstellung (thrombogene und kardiovaskuläre Risiken)
Östrogene	Östrogene/Gestagene sollen nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber den anderen oben genannten Osteoporosetherapeutika unter sorgfältiger individueller Abwägung von Nutzen und Risiken gemeinsam mit der Patientin im Rahmen der Sekundärprävention eingesetzt werden.

## Therapieerfolg:

Nach DVO-Leitlinie [1]:

Eine spezifische Osteoporosetherapie soll nach jeweils 3-5 Jahren Therapiedauer hinsichtlich Nutzen und Risiko reevaluiert werden (vgl. DVO-LL Kap. 10.7).

Für ein medikamentöses Therapieversagen gibt es keine evaluierten Kriterien. Es ist zu erwägen bei

- einem deutlichen Abfall der Knochendichte (≥ 5%) unter Therapie mit Bisphosphonaten, Denosumab oder Raloxifen
- 2 osteoporotischen Frakturen innerhalb von 3 Jahren trotz spezifischer medikamentöser Therapie

In diesen Fällen sind v.a. mögliche Gründe zu prüfen:

- z. B. schlechte Adhärenz oder Resorption
- Änderung der Risikokonstellation

Gegebenenfalls ist ein Therapiewechsel zu erwägen.

# Literatur

- [1] DVO Leitlinie 2017 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern
- [2] Herold, Innere Medizin, 2018, pp. 776 ff
- [3] Schiltenwolf, Henningsen; Muskuloskelettale Schmerzen Erkennen und Behandeln nach biopsychosozialem Konzept; 2. Auflage, 2018
- [4] Arznei-telegramm, a-t 2012, Korrespondenz; 43; 84-6, Screening auf Vitamin D?
- [5] Saag KG, et al.; Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis; N Engl J Med 2017;377:1417-1427.
- [6] Fachinformation Forsteo®, Bearbeitungsstand 10/2020
- [7] Rote Hand Briefe Prolia®, 20.02.2013 sowie 03.09.2014
- [8] Arznei-telegramm, a-t 2017, Netzwerk aktuell; 48; 47-8, Nochmals multiple Wirbelkörperfrakturen nach Absetzen von Denosumab (PROLIA)