Gemeinsame
Prüfungseinrichtungen
Baden-Württemberg

Osteoporose - Konsentierte Kriterien zur Beurteilung der Wirtschaftlichkeit der medikamentösen Therapie

Arzneimitteltherapien, die den Vorgaben dieses Therapieleitfadens entsprechen und deren Indikationsstellung durch ausreichende Dokumentation nachgewiesen werden kann, gelten im Einzelfall als wirtschaftlich.

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit. Falls ein geschlechtsspezifischer Bezug hergestellt werden muss, wird in geeigneter Form an der entsprechenden Stelle darauf hingewiesen.

INHALT

1. Einführung ... 3

2. Indikationsstellung ... 3

3. Therapieoptionen ... 4

3.1 Basistherapie ... 4

3.2 Spezifische medikamentöse Therapie ... 5

3.2.1 Bisphosphonate ... 5

3.2.2 Denosumab ... 6

3.2.3 Teriparatid ... 8

3.2.4 Romosozumab ... 8

3.2.5 Raloxifen ... 11

3.2.6 Östrogene ... 11

4. Substanzwechsel ... 13

5. Therapiedauer ... 14

6. Verordnungsfähigkeit ... 15

Literatur ... 17

1. Einführung

Die Frage nach der Auswahl des patientenindividuell „idealen“ Antiosteoporotikums wird immer wieder zu Recht gestellt. Die folgenden Hinweise sollen daher die zweckmäßige Auswahl eines geeigneten Arzneimittels und damit eine wirtschaftliche Therapie unterstützen.

2. Indikationsstellung

Die Indikationsstellung zur gezielteren Untersuchung einschließlich einer Knochendichtemessung hängt von den individuellen Risikofaktoren ab und sollte gemäß dem aktuellen wissenschaftlichen Wissensstand erfolgen. Grundsätzlich ist eine frühzeitige Diagnosestellung bei der Osteoporose wichtig, denn hier werden in der Regel keine klinischen Beschwerden behandelt. Es wird vielmehr durch eine zweckmäßige Behandlung versucht, klinische Endpunkte (zum Beispiel Wirbelbruch, Femurfraktur) zu verhindern.
Die Indikation zur pharmakologischen Behandlung einer primären Osteoporose mit einem spezifischen Antiosteoporotikum zusätzlich zur Basistherapie wird anhand von Knochendichte (T-Wert), Alter und Geschlecht sowie unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren wie z.B. Grunderkrankungen oder der Einnahme von osteoporosebegünstigenden Arzneimitteln gestellt [1].

Lebens-alter in Jahren	T-Wert (Nur anwendbar auf DXA-Werte. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist bei T-Werten > -2,0 nicht belegt)					
Frau	**Mann**	**-2,0 bis -2,5**	**-2,5 bis -3,0**	**-3,0 bis -3,5**	**-3,5 bis -4,0**	**< -4,0**
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

Tab. 1: Schwellenwerttabelle der DVO-Leitlinie zur Indikationsstellung einer medikamentösen Therapie der Osteoporose

Bei einem 10-Jahres-Wirbelkörperfrakturrisiko ≥ 30% liegt entsprechend der aktuellen Leitlinie des Dachverbands Osteologie (DVO) die Indikation zur Einleitung einer pharmakologischen Antiosteoporosetherapie vor. Weitere Indikationen sind T-Werte ≤ -2,0 Standardabweichungen und osteoporotische Knochenbrüche oder die Einnahme von Aromatasehemmern oder Antiandrogenen. Beim Vorliegen gravierender Risikofaktoren (z.B. Immobilität,

Organtransplantation, Kurzdarmsyndrom) ohne osteoporotische Brüche ist eine Calcium-Vitamin-D-Basistherapie und eine jährliche Knochendichte-Verlaufsmessung zweckmäßig.
Eine gezielte osteotrope Medikation zusätzlich zur Basistherapie ist bei einer systemischen Glukokortikoid-Dauerbehandlung in einer Dosis von ≥ 7,5 mg Prednisolon-Äquivalente pro Tag und einer Behandlungsdauer von mehr als 3 Monaten (und T-Wert ≤ -1,5 Standardabweichungen) zweckmäßig.
Alle randomisierten, kontrollierten klinischen Studien zeigen, dass das Risiko für das Auftreten neuer Knochenbrüche im Laufe der üblichen 3 - bis 5 - jährigen Osteoporosetherapie mit allen zugelassenen Antiosteoporotika sinkt, jedoch das Auftreten neuer Frakturen nicht gänzlich verhindert wird.
Da die Wirkung von Antiosteoporotika hinsichtlich der absoluten Risikoreduktion einer Fraktur eher gering ist, sollte im Einzelfall zusammen mit den Patientinnen/ Patienten abgewogen werden, ob der zu erwartende Nutzen der Frakturprävention einen möglichen Schaden überwiegt.
Die Osteoporosebehandlung sollte mindestens 3 bis 5 Jahre erfolgen, bevor eine Pause der Antiosteoporotika-Therapie geprüft wird. Daher ist die Adhärenz der Patienten ein wichtiger Punkt in der pharmakologischen Osteoporosebehandlung.

3. Therapieoptionen

Die eingehende Aufklärung von Patientinnen und Patienten über eine notwendige Therapie, eine gemeinsame Entscheidungsfindung und die Bereitschaft der Betroffenen selbständig und aktiv zu einer gesunden Lebensweise (Bewegung, Ernährung, Nikotinverzicht) beizutragen sind für eine rationale und auch wirtschaftliche Osteoporosetherapie essentiell.

3.1 Basistherapie

Ernährungsmedizinisch wird eine tägliche Calciumaufnahme im Erwachsenenalter von 800 – 1.500 mg Calcium empfohlen. Eine alleinige medikamentöse Calciumsupplementierung ohne eine gleichzeitige Vitamin-D-Therapie ist nicht sinnvoll. Unverzichtbar ist in der Regel eine Vitamin-D-Supplementation mit 25- Hydoxy- Vitamin D, aber nicht mit einem aktiven Vitamin-D-Metaboliten.
Die Empfehlungen hinsichtlich einer Osteoporose-Basistherapie mit Calcium und Vitamin-D sind nicht einheitlich. Empfohlen wird eine tägliche Aufnahme von 800 bis 2000, in Ausnahmefällen maximal 3000 Einheiten Vitamin D [2,3,4,5,6,7]]. Die Messung von 25-OH-Vitamin-D-Spiegeln als Massenuntersuchung ist nicht zweckmäßig [8]. Sie kann aber in Ausnahmefällen bei schwerwiegendem klinischem Verdacht auf eine Vitamin-D-Stoffwechselstörung sinnvoll sein. Hinweise zur Verordnungsfähigkeit der Präparate erhalten Sie unter Kapitel 6.

3.2 Spezifische medikamentöse Therapie

Die Auswahl eines geeigneten Arzneimittels sollte anhand der individuellen Patientenkonstellation (Risikoprofil, Kontraindikationen, Begleiterkrankungen, Unverträglichkeiten) und der Kosten getroffen werden [9]. Vom Wirkmechanismus wird unterschieden zwischen vorwiegend antiresorptiven (Bisphosphonate, Denosumab, Raloxifen, Östrogene) und osteoanabolen (anbaustimulierenden) Wirkstoffen (z.B. Teriparatid, Romosozumab).

3.2.1 Bisphosphonate

Bisphosphonate gelten auf Grund von Wirksamkeit und Sicherheit sowie der Evidenz aus klinischen Studien und Kostengründen bei moderatem Risiko als Mittel der ersten Wahl [10].

Wichtig sind:

- die Einhaltung einer strikt regelmäßigen Einnahme unter Beachtung des Einnahmemodus (nüchtern, 30 bis 60 Minuten vor dem Frühstück mit einem großen Glas Wasser in aufrechter Position),
- die Vermeidung einer gleichzeitigen Einnahme von Calciumpräparaten (cave: Komplexbildung zwischen Calcium und Bisphosphonat)

Ein **intravenöses Bisphosphonat** ist gerechtfertigt bei:

- zeitlich eindeutig assoziierbaren gastrointestinalen Unverträglichkeitsreaktionen unter oraler Bisphosphonat-Therapie
- Bettlägerigkeit
- Malassimilation (zum Beispiel M. Crohn, Colitis ulcerosa, Pankreasinsuffizienz)

Vorhofflimmern ist keine Kontraindikation für Bisphosphonate, ebenso wenig wie eine kürzliche Fraktur, eine endoprothetische oder erfolgte zahnärztliche Versorgung [11,12]. Zahnärztliche Eingriffe, die den Kieferknochen betreffen (Zahnextraktionen, Wurzelspitzenresektionen, parodontalchirurgische Maßnahmen, Wurzelkanalbehandlung), sollten zuerst durchgeführt werden und abheilen, bevor wenige Wochen später mit der Bisphosphonat-Therapie begonnen wird. Eine Basistherapie kann sofort initiiert werden.

Geringfügige zahnärztliche Beschwerden, die nur eine Behandlung der Zähne erfordern (Kariesbehandlung, Zahnreinigung), können jederzeit durchgeführt werden, unabhängig von jeder Osteoporosebehandlung. Operative Kiefereingriffe unter oder nach einer antiresorptiven Therapie sollen nach sorgfältiger Prüfung der Indikation unter Einhaltung empfohlener Infektions- und Wundheilungskautelen erfolgen [13].

Treten unter konsequenter Behandlung mit einem Bisphosphonat oder einem anderen Antiosteoporotikum einschließlich Basistherapie osteoporoseassoziierte Knochenbrüche auf, kann nach Überprüfung eventuell vorliegender (medikamentös-bedingter) Sturzrisiken ein Substanzwechsel zweckmäßig sein.
Der Einsatz einer Therapie mit Teriparatid ist dann insbesondere bei der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose und bei Männern mit erheblicher Osteoporose zu prüfen [14].
Nur bei Frauen mit Osteoporose und einem besonders hohen Frakturrisiko z.B. bei Auftreten von zwei osteoporotischen Frakturen ohne adäquates Trauma innerhalb eines Jahres und ohne das Vorliegen kardio- und zerebrovaskulärer Vorschäden (koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt, Apoplex) kann auch der Einsatz des seit März 2020 zugelassenen Romosozumab für die Dauer eines Jahres erwogen werden.

3.2.2 Denosumab

Denosumab (Prolia® 60mg Fertigspritze alle 6 Monate) kann bei Männern und Frauen mit Osteoporose bei einer Kreatinin-Clearance
≤ 40 ml / min oder bei Bisphosphonat-Unverträglichkeit als Alternative verordnet werden. Es ist kein Mittel der ersten Wahl [15].
Die Datenlage hinsichtlich direkter Vergleiche von Denosumab vs. Bisphosphonaten ist limitiert. Laut einem IQWiG- Vorbericht vom 25.05.2022 können belastbare Aussagen nur zum Vergleich von Denosumab gegenüber Zolendronat getroffen werden.

- Kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ergab sich aus den vorliegenden Daten für die Endpunkte Gesamtmortalität, Frakturen im Bereich der Hüfte, distale Radiusfrakturen, symptomatische Wirbelkörperfrakturen, nicht vertebrale symptomatische Frakturen, SUEs, Abbruch wegen UEs sowie UEs und SUEs des Gastrointestinaltrakts.
- Für die Endpunkte Schmerzen, Funktionseinschränkung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Osteonekrosen des Kiefers und symptomatische atypische Femurfrakturen lagen keine für den Vergleich von Denosumab gegenüber Bisphosphonaten verwertbaren Daten vor, sodass sich auch hier jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ergab.
- In der Gesamtabwägung von Nutzen und Schaden ergab sich endpunktübergreifend kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden einer Behandlung mit Denosumab im Vergleich zu Zoledronat [16].

Zugelassene Anwendungsgebiete sind

- die Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko

- die Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko sowie
- die Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit systemischer Glukokortikoid- Langzeittherapie bei erwachsenen Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko

Denosumab reduzierte bei postmenopausalen Frauen das Risiko für osteoporotische Frakturen im Vergleich zu Placebo signifikant [17].
Bei Männern mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko erhöhte Denosumab im Vergleich zu Placebo nach einem Jahr die Knochenmineraldichte an allen gemessenen Skelettlokalisationen signifikant. Die Wirksamkeit bezüglich Frakturen bei mit Denosumab behandelten Männern wurde nicht evaluiert [18].
Bei Männern mit nicht- metastasiertem Prostatakarzinom unter hormonablativer Therapie reduzierte Denosumab nach drei Jahren im Vergleich zu Placebo das Risiko für neue vertebrale Frakturen signifikant. Die ARR (absolute Risikoreduktion) betrug 2,4% [19].
Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Denosumab bei Frauen und Männern mit einer glukokortikoidinduzierten Osteoporose (GIO) wurde gegenüber der oralen Verabreichung von Risedronat untersucht. Primärer Endpunkt war die Auswirkung auf die Knochendichte (bone mineral density, BMD) der Lendenwirbel. Dabei zeigte sich sowohl nach einem wie auch nach zwei Jahren unter Denosumab eine signifikante Erhöhung der BMD gegenüber Risedronat. Die Studie war nicht darauf ausgelegt einen Unterschied in der Frakturhäufigkeit zu untersuchen [20].
Im April 2014 sprach die EMA die Empfehlung aus, die Fachinformation um Warnhinweise zum Auftreten von Kieferosteonekrosen sowie eine Auflistung von klinischen Merkmalen einer schweren Hypokalzämie zu ergänzen. Grund hierfür waren schwere symptomatische Hypokalzämien unter Denosumab, darunter auch Fälle mit tödlichem Ausgang. Die AkdÄ empfiehlt daher, vor einer Behandlung mit Denosumab die Calciumkonzentration im Blutserum zu überprüfen und gegebenenfalls zu korrigieren. Unter der Behandlung ist auf eine ausreichende Gesamtzufuhr an Calcium und Vitamin D zu achten (1.000 mg Calcium und 1000 IE Vitamin D3 täglich). Ausnahme hiervon bildeten Patienten mit Hyperkalzämie. In jedem Falle sollten die mit Denosumab behandelten Patienten über mögliche Symptome einer Hypokalzämie, wie z.B. periorales Taubheitsgefühl, Parästhesien an den Extremitäten, Muskelkrämpfe, Erschöpfung, Übererregbarkeit, Angstzustände oder Depression, aufgeklärt werden [21,22].
Des Weiteren ist zu beachten, dass im Februar 2013 ein Rote-Hand-Brief zu Denosumab aufgrund seltener Fälle von atypischen Femurfrakturen bei Patienten mit Osteoporose veröffentlicht wurde [23].
Das beauflagte Schulungsmaterial für Patienten und Ärzte kann über www.Prolia-RM.de bezogen werden.
Das zweckmäßige Vorgehen nach Absetzen von Denosumab zur Vermeidung von sogenannten Anschlussfrakturen ist im Abschnitt über Raloxifen erläutert.

3.2.3 Teriparatid

Teriparatid stellt neben Romosozumab eine osteoanabole Therapieoption für das Hoch-Risiko-Patientenkollektiv dar.
Für postmenopausale Frauen ist die Evidenz zur Wirksamkeit der **ARCH- Studie** [24] mit Romosozumab überzeugender als die für Teriparatid in der **VERO- Studie** [25]. In der **STRUCTURE- Studie** [26], einem direkten Vergleich von Teriparatid und Romosozumab konnte (allerdings für den Surrogatparameter Knochendichte) eine Überlegenheit von Romosozumab gezeigt werden. In der Gesamtschau der Verordnungen von Osteoporosemedikamenten spielt Teriparatid eine eher untergeordnete Rolle.

Der Wechsel auf Teriparatid (seit 2019 auch als Biosimilars verfügbar) kann sinnvoll sein, wenn trotz ein- bis zweijähriger konsequenter Pharmakotherapie einer primären Osteoporose mehrere neue Knochen- oder Wirbelbrüche aufgetreten sind.[27] Bei manifester Glukokortikoid-induzierter Osteoporose mit mehreren Knochenbrüchen sowie bei Männern mit hohem Frakturrisiko kann der Einsatz von Teriparatid zweckmäßig sein, wobei die Therapie immer nach maximal zwei Jahren beendet und kein zweites Mal durchgeführt werden soll.
Antiosteoporotische Kombinationstherapien (z. B. Bisphosphonat plus Parathormon-Analogon) zusätzlich zur Basistherapie sind nicht zweckmäßig, da keine additiven Wirkungen auf die Senkung des Frakturrisikos belegt sind [28,29,30].
Bei malignen Grunderkrankungen, schwerer Niereninsuffizienz oder Kindern/Jugendlichen sind Parathormon-Präparate kontraindiziert.

3.2.4 Romosozumab

Romosozumab ist seit März 2020 nach Teriparatid der zweite verfügbare osteoanabole Wirkstoff zur Behandlung der postmenopausalen manifesten Osteoporose bei deutlich erhöhtem Frakturrisiko. Diese kostenintensive Therapieoption sollte Hoch- Risiko- Patientinnen vorbehalten sein. Eine alleinige Unverträglichkeit von Bisphosphonaten oder Denosumab ist keine Indikation für den Einsatz von Romosozumab. Eine sorgfältige Nutzen- Risiko- Analyse und eine Aufklärung der Patientinnen ist gerade bei Arzneimitteln mit neuen Wirkmechanismen unabdingbar.
In die für die Zulassung maßgebliche **ARCH- Studie** wurden 4093 postmenopausale Frauen im Alter von 55 - 90 Jahren eingeschlossen und entweder mit Romosozumab (12 Monate), gefolgt von Alendronsäure (mindestens 12 Monate) oder mit Alendronsäure allein (mindestens 24 Monate) behandelt.

Einschlusskriterien:

- **T- Score** ≤ 2,0 an der Gesamthüfte oder Oberschenkelhals und entweder mindestens zwei moderate oder schwere vertebrale Frakturen oder eine Fraktur des proximalen Oberschenkels innerhalb der letzten zwei Jahre
- **T- Score** ≤ 2,5 an Gesamthüfte oder Oberschenkelhals und entweder mindestens eine moderate oder schwere vertebrale Fraktur oder mindestens zwei milde vertebrale Frakturen

Romosozumab, gefolgt von Alendronsäure zeigte im Vergleich zu Alendronsäure einen deutlichen Vorteil in der Vermeidung von Frakturen, einem essenziellen Therapieziel der Osteoporosetherapie.
Romosozumab vs. Alendronsäure (Absolutes Risiko):

- Neue vertebrale Frakturen 4,1% vs. 8,0%
- Klinische Frakturen 9,7% vs. 13,0 %
- Nicht vertebrale Frakturen 8,7% vs. 10,6%
- Hüftfrakturen 2,0% vs. 3,2%

Hieraus ergibt sich eine NNT von 26 für die Vermeidung von klinischen Wirbelkörperfrakturen und von 83 für die Vermeidung von Schenkelhalsfrakturen.
Bezüglich Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Kieferosteonekrose, gastrointestinalen Erkrankungen sowie Gesamtmortalität zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied.
Die osteoanabole Wirkung von Romosozumab hält nur einige Monate an, wobei überraschenderweise durch Hemmung der Osteoklastenreifung auch eine antiresorptive Wirkung eintritt, was insgesamt in einem verminderten Knochenumbau (low turnover) resultiert [31].
Für die Einzelkomponente zerebrovaskuläres Ereignis zeigte sich in der Arch- Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Romosozumab, gefolgt von Alendronsäure gegenüber Alendronat allein nach der Gesamtbetrachtungsdauer von 24 Monaten. Die Effektrichtung zum Nachteil von Romosozumab zeigt sich bereits nach 12 Monaten (2,5% vs. 1,9%), allerdings ohne statistische Signifikanz. Die Mehrheit der zerebrovaskulären Ereignisse trat erst in der zweiten Studienhälfte auf [IQWiG- Addendum 32]. Zu berücksichtigen sind deshalb Risikofaktoren wie bekannte kardiovaskuläre Erkrankung, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Tabakkonsum, schwere Nierenfunktionsstörung oder Alter. [Schulungsmaterial, FI]. Romosozumab ist bei Patientinnen mit einem vorausgegangenen Schlaganfall oder Myokardinfarkt kontraindiziert. Bei Auftreten eines solchen Ereignisses während der Therapie muss die Behandlung abgebrochen werden.
Nach einer Therapie mit Romosozumab ist eine zweijährige antiresorptive Nachbehandlung mit Alendronsäure ebenfalls zweckmäßig.

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (sog. AMNOG- Verfahren) hat der Gemeinsame Bundesausschuss am 3. September 2020 zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Romosozumab (Evenity®) gefolgt von Alendronsäure gegenüber Alendronat alleine bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko folgenden Beschluss gefasst: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6825/2020-09-03_AM-RL-XII_Romosozumab_D-516_TrG.pdf , letzter Zugriff: 29.05.2022).

Tab. 2: Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte [33**]**

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

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: 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
∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n.b.: nicht bewertbar

Nach Einschätzung der Leitlinienkommission des Dachverbandes Osteologie/ DVO erweitert Romosozumab die Therapiemöglichkeiten bei der manifesten postmenopausalen Osteoporose in besonderen Fällen von Hochrisikopatientinnen unter Berücksichtigung der Hinweise der Fachinformation. Eine Aktualisierung der DVO- Leitlinie mit einer umfassenden Beurteilung des Stellenwertes von Romosozumab ist geplant. (https://dv-osteologie.org/osteoporose-leitlinien. Letzter Zugriff 29.05.2022).
Für Romosozumab wurde bei der Zulassung angeordnet, dass es nur unter Verwendung von Schulungsmaterialien in Verkehr gebracht werden darf, dies zur Wissensvermittlung und Hilfe bei der sicheren Anwendung des Arzneimittels. Das behördlich beauflagte und genehmigte Schulungsmaterial zu Romosozumab beinhaltet einen Leitfaden für Ärzte sowie eine Patienteninformationskarte. (https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/schulungsmaterial/schulungsmaterial-node.html?cms_gtp=11236256_list%253D3. Letzter Zugriff 29.05.2022)

3.2.5 Raloxifen

Der selektive Östrogenrezeptormodulator (SERM) Raloxifen ist zugelassen zur Behandlung und Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. Gegenüber Placebo verminderte Raloxifen die Inzidenz von vertebralen Frakturen, nicht jedoch die extravertebraler Frakturen.

Raloxifen verursacht ein erhöhtes thromboembolisches Risiko, so dass diese Substanz bei Patienten mit stattgehabten Thrombosen, Lungenembolien, Adipositas, Faktor-V-Leiden-Mutation kontraindiziert bzw. bei Immobilität, bei Tumorerkrankungen oder immobilisierten Patienten unzweckmäßig ist.
Raloxifen kann bei Patientinnen mit gleichzeitigem Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinom günstig sein, kann aber Postmenopause-Beschwerden auslösen oder verstärken [34].
Wenn eine Entscheidung zwischen Raloxifen und anderen Therapiemöglichkeiten, einschließlich einer Östrogenbehandlung, getroffen werden soll, sind im individuellen Fall klimakterische Symptome, Auswirkungen auf das Uterus- und Brustgewebe sowie Kardiovaskuläre Risiken und Nutzen zu berücksichtigen [FI Raloxifen].

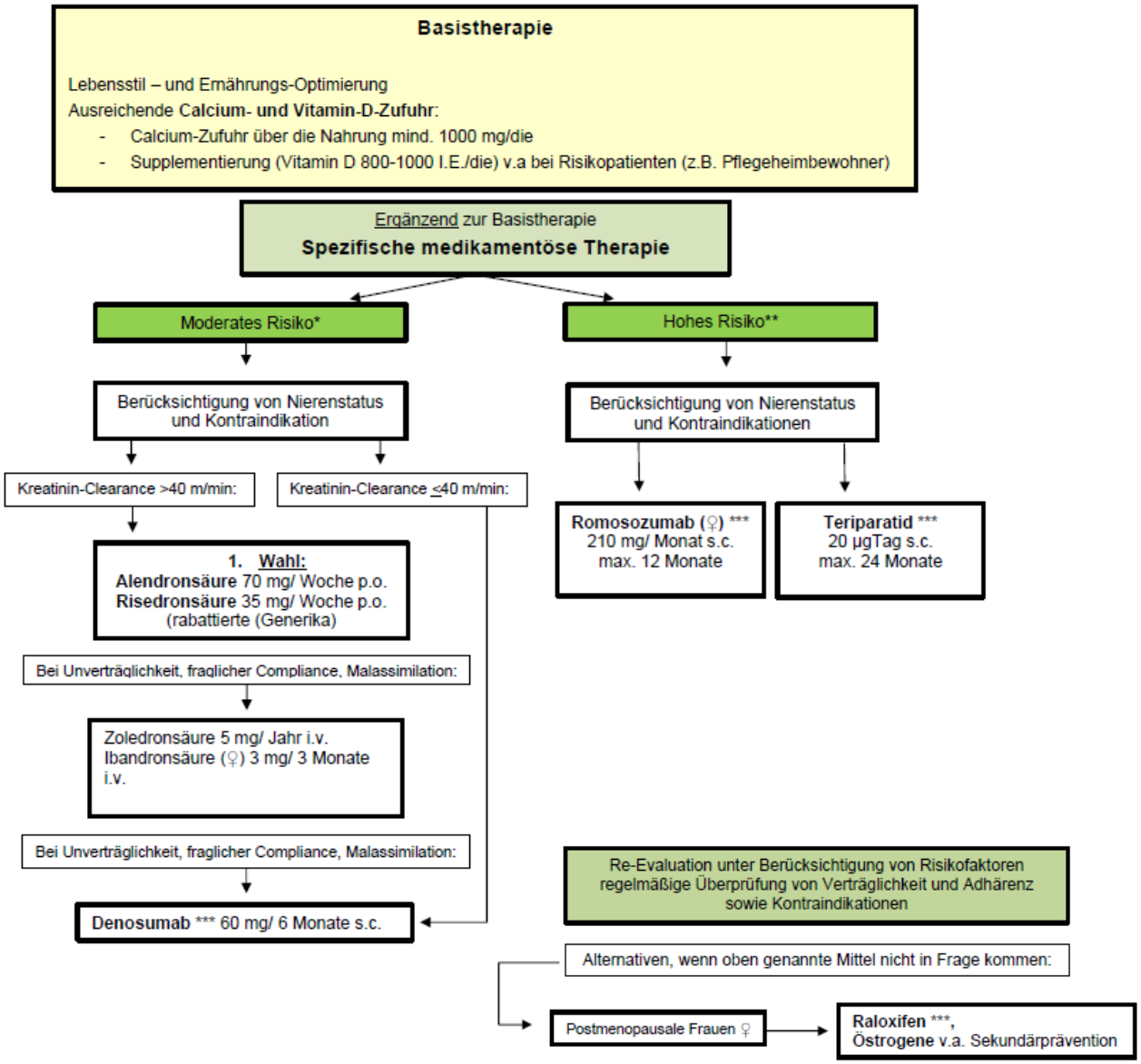
Zu beachten:

Da die Wirkung der osteoanabolen Wirkstoffe Teriparatid, Romosozumab sowie die von Denosumab und Raloxifen nach wenigen Monaten abklingt, können nach Absetzen dieser Wirkstoffe sog. Reboundeffekte teils mit Anschlussfrakturen auftreten [,35,36,37,38]. Daher ist nach Beendigung der Therapie mit diesen Arzneimitteln eine zumindest ein- bis zweijährige Nachbehandlung (sog. „Versiegelungstherapie“) mit einem langwirksamen Bisphosphonat (z. B. Alendronat oder Zoledronat) angebracht.

3.2.6 Östrogene

Östrogene haben ebenfalls eine nachgewiesene frakturpräventive Wirkung [39,40]. Nach heutigem Kenntnisstand erhöhen sie allerdings das Risiko für eine Reihe von Erkrankungen (z.B. Thromboembolie, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Mamma-/Uteruskarzinom, Alzheimer-Demenz) [41,42], weshalb sie derzeit nicht zur Osteoporosebehandlung eingesetzt werden, sofern nicht gravierende östrogendefizitbedingte Beschwerdebilder im Rahmen der Postmenopause vorliegen, die einen Einsatz von Östrogenen über begrenzte Zeit und in der niedrigst wirksamen Dosis rechtfertigen.

Abb. 1: Therapiealgorithmus Osteoporose (basierend auf: Lit 1, 26, 43**)**



* **Moderates Risiko** – 10-Jahres Frakturrisiko > 30% (vgl. DVO_LL)

** **Hohes Risiko** – angelehnt an ARCH-Studie mit Romosozumab

- **T-Score ≤ - 2,50** an Gesamthüfte oder Oberschenkelhals und
  - 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

Wirbelkörperfrakturen (vertebrale Frakturen):	
Mild:	Wirbelkörperfrakturen 1. Grades nach Genant (20-25 % Höhenmilderung)
Moderat:	Wirbelkörperfrakturen 1. Grades nach Genant (25-40 % Höhenmilderung)
Schwer:	Wirbelkörperfrakturen 1. Grades nach Genant (> 40 % Höhenmilderung)

*** **Nachbehandlung mit langwirksamen Bisphosphonat**

4. Substanzwechsel

Die Konstanz der Knochendichte ist ein realistisches Ziel einer medikamentösen Osteoporosetherapie Trotz konstanter oder sogar leicht abfallender Knochendichte unter einem Bisphosphonat sinkt das Frakturrisiko über den üblichen dreijährigen Therapiezeitraum [44,45,46].
Dennoch ist eine Fraktur trotz Therapie kein zwingender Grund für einen Substanzwechsel bei einer neu initiierten oder erst ein bis zwei Jahre laufenden und gut verträglichen medikamentösen Osteoporosebehandlung ohne relevante Abnahme der Knochendichte.
Nimmt die Knochendichte unter einer gut verträglichen Behandlung nach ein bis zwei Jahren an der LWS oder im Gesamtfemurbereich signifikant um mehr als drei Prozent des DXA-Absolutwerts in g/cm² pro Jahr ab (sogenannte progrediente Osteoporose) [47,48] oder treten mindestens zwei Frakturen ohne relevantes Trauma auf, ist zunächst

- die Zuverlässigkeit der Knochendichteverlaufsmessung (Gerätewechsel, Lagerungsfehler)
- die Diagnose primäre Osteoporose und
- auch die Adhärenz des Patienten zu prüfen.

Liegt trotz einer ein- bis zweijährigen Behandlung mit einem antiresorptiven Präparat eine progrediente Osteoporose vor, kann insbesondere bei der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose eine Teriparatid-Therapie erwogen werden [49].

5. Therapiedauer

Bisphosphonate akkumulieren als potente Chelatbildner mit hoher Affinität zur anorganischen Knochensubstanz und wirken daher häufig auch noch Jahre nach Absetzen antiresorptiv auf den Knochenstoffwechsel [50].
Die Wirkung von Denosumab, Teriparatid, Romosozumab und Raloxifen auf die Knochendichte klingt hingegen innerhalb von wenigen Monaten ab, so dass die in der Regel nach zwei- oder dreijähriger Therapie angestiegene Knochendichte innerhalb eines Jahres wieder auf das Ausgangsniveau abfällt [51,52,53].
Die übliche Behandlungsdauer mit einem spezifischen Antiosteoporotikum beträgt in der Regel drei bis fünf Jahre (Teriparatid maximal zwei Jahre, Romosozumab ein Jahr); die Basistherapie soll danach weitergeführt werden.
Die sehr seltenen Komplikationen wie Kiefernekrosen, atypische Femurschaftfrakturen oder Ösophaguskarzinome scheinen mit Dauer und Dosis der Therapie assoziiert zu sein [54,55,56,57,58,59,60,61]. Allerdings können die Kiefernekrosen bei entsprechender Risikokonstellation (Parodontitis, Prothesendruckstellen, Immunsuppression) auch ohne Bisphosphonat-Therapie auftreten [62]. Bei den atypischen Femurschaftfrakturen scheint es sich um ein sporadisches Ereignis ohne gesicherten pathophysiologischen Bezug zu einer langjährigen Bisphosphonat-Therapie zu handeln [63]. Langzeiterfahrungen über mehr als 20 Jahre wie bei den Bisphosphonaten liegen naturgemäß für die neueren Antiosteoporotika noch nicht vor.
Nach dem üblichen drei- bis fünfjährigen Therapiezeitraum sollte unter Berücksichtigung der Patientenpräferenzen eine Behandlungspause folgen, sofern keine gravierenden Risiken fortbestehen (z.B. Glukokortikoid- oder Aromatasehemmer-Therapie, neue Brüche). Dabei sollte weiterhin auf die Fortsetzung der ernährungsmedizinisch empfohlenen täglichen Calcium- und Vitamin-D-Aufnahme geachtet werden.

6. Verordnungsfähigkeit

Die Verordnungsfähigkeit verschreibungsfreier, jedoch apothekenpflichtiger **Calcium- und Vitamin-D-Präparate** ist verbindlich in der Arzneimittel-Richtlinie Anlage I (OTC-Ausnahmeliste) geregelt [64]. Calciumverbindungen (mind. 300 mg Calcium-Ion/Dosiereinheit) und Vitamin D (freie oder fixe Kombination) sowie Vitamin D als Monopräparat bei ausreichender Calcium-Zufuhr über die Nahrung sind nur unter einer der folgenden Voraussetzungen zu Lasten der GKV verordnungsfähig:

- zur Behandlung der manifesten Osteoporose (Osteoporose mit Fraktur ohne adäquates Trauma),
- zeitgleich zur Glukokortikoid-Therapie bei Erkrankungen, die voraussichtlich einer mindestens sechsmonatigen Therapie mit mindestens 7,5 mg/d Prednisolonäquivalent bedürfen,
- bei Behandlung mit Bisphosphonaten, Parathormon-Rezeptor (PTHR1) - Agonisten, Denosumab und Romosozumab, wenn gemäß Fachinformation des Hauptarzneimittels die Gabe einer entsprechenden Begleitmedikation vorausgesetzt wird oder der Patient darauf hinzuweisen ist, dass die Anwendung einer entsprechenden Begleitmedikation erforderlich ist

Eine primärprophylaktische Basistherapie kann auch dann medizinisch sinnvoll sein, wenn keine Leistungspflicht der GKV besteht, zumal alle zulassungsrelevanten Osteoporosetherapiestudien auf der Basis einer Calcium-Vitamin-D-Basistherapie durchgeführt wurden. Hier sind die Kosten durch den Versicherten selbst zu tragen. Hochdosierte, verschreibungspflichtige Vitamin-D-Präparate sind in der Regel nicht zur Therapie der Osteoporose, sondern vorrangig für schwere Vitamin-D-Mangelernährungszustände als Initialtherapie zugelassen.
Präparate, die als Nahrungsergänzungsmittel im Handel sind, können nicht zu Lasten der GKV verordnet werden.

Tab. 3: Übersicht Antiosteoporotika und zugelassene Indikationen (Stand: 07.01.2022)

Wirkstoff	Zugelassen zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose (PMO)	Zugelassen zur Behandlung der Osteoporose beim Mann	Zugelassen zur Behandlung der glukokortikoidinduzierten Osteoporose (GIO) bei Frauen und Männern (sofern nicht anders angegeben)
Alendronsäure	●	● *	● *
Risedronsäure	●	● *	● **
Ibandronsäure	●		
Zoledronsäure	●	●	●
Raloxifen	●		
Denosumab	●	●	●
Teriparatid	●	●	●
Romosozumab	●		

* Dosisabhängige Zulassung
** nur bei postmenopausalen Frauen in der 5 mg-Tagesdosis zugelassen

<u>Bitte beachten:</u> Maßgeblich für die Verordnung ist die jeweils aktuelle Fachinformation

LITERATUR

[1] Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/183-001l_S3_Osteoporose-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie_2019-02.pdf
[2] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Osteoporose und andere Knochenerkrankungen. Arzneiverordnungen 22. Aufl., Deutscher Ärzte-Verlag, 1069-95, 2009
[3] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Oray EJ et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. N Engl J Med 367:40-9, 2012
[4] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari H et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 96:1911-30, 2011
[5] Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2:307-20, 2014
[6] Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA 303:1815-22, 2010. Erratum in: JAMA 303:2357, 2010
[7] Sanders KM, Nicholson GC, Ebeling PR. Is high dose vitamin D harmful? Calcif Tissue Int 92:191-206, 2013
[8] Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. Ann Epidemiol 19:73-8, 2009
[9] Murad M et al. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Endorinol Metab 97:1871-80, 2012
[10] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Osteoporose und andere Knochenerkrankungen. Arzneiverordnungen 22. Aufl., Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 1069-95, 2009
[11] Barrett-Connor E et al. Alendronate and atrial fibrillation: a metaanalysis of randomized placebo-controlled clinical trials. Osteoporos Int 23:233-45, 2012
[12] Cummings SR et al. Alendronate and atrial fibrillation. N Engl J Med 356:1895-6, 2007
[13] https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-091l_S3_Antiresorptiva-assoziierte-Kiefernekrosen-AR-ONJ_2018-12.pdf
[14] Kraenzlin ME, Meier C. Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. Nat Rev Endocrinol 7:647-56, 2011
[15] https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv-Fertigarzneimittel/Denosumab.pdf
[16] https://www.iqwig.de/projekte/a19-10.html
[17] Cummings SR, San MJ, McClung MR et al.: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361: 756-765.
[18] Langdahl BL, Teglbjaerg CS, Ho PR et al.: A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 1335-1342.
[19] Smith MR, Egerdie B, Hernandez TN et al.: Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 2009; 361: 745-755.
[20] Saag KG, Wagman RB, Geusens P et al.: Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 445-454.
[21] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Sicherheitsaspekte bei der Anwendung von Denosumab (Prolia®, Xgeva®): Fälle von Vaskulitis und Risiko für schwere Hypokalzämien; Deutsches Ärzteblatt; Jg. 111, Heft 11, 14. März 2014
[22] AMGEN GmbH. Rote-Hand-Brief (03.09.2014): Prolia® 60 mg (Denosumab) – Wichtige aktualisierte Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe, um die Risiken für das Auftreten von Kieferosteonekrosen und

Hypokalzämien zu minimieren. http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2014/20140903.pdf [Letzter Zugriff: 1. November 2019]

[23] Rote-Hand-Brief zu Prolia® (Denosumab): Wichtige sicherheitsrelevante Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe bezüglich des Risikos atypischer Femurfrakturen bei Patienten, die mit Prolia® (Denosumab) behandelt wurden; Amgen 20.02.2013

[24] Saag KG et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporsis. N Engl J Med 377:1417-1427,2017

[25] Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF et al.: Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet 2018; 391: 230-240.0

[26] Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, Dokoupilova E, Engelke K, Finkelstein JS, Genant HK, Goemaere S, Hyldstrup L, Jodar-Gimeno E, Keaveny TM, Kendler D, Lakatos P, Maddox J, Malouf J, Massari FE, Molina JF, Ulla MR, Grauer A. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017 Sep 30;390(10102):1585-1594. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31613-6. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28755782

[27] Hodsman AB et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. Endocr Rev 26:688-703, 2005

[28] Black DM et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal Osteoporosis, N Engl J Med 349:1207-15, 2003

[29] Finkelstein JS et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. N Engl J Med 349:1216-26, 2003

[30] Finkelstein JS et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 95:1838-45, 2010

[31] Chavassieux P et al. Bone forming and antiresorptive effects of romosozumab in postmenopausal women with osteoporosis. JBMR 2019

[32] https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3775/2020-09-03_Addendum-IQWiG_Romosozumab_D-516.pdf

[33] https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4441/2020-09-03_AM-RL-XII_Romosozumab_D-516_BAnz.pdf

[34] URL: https://www.fachinfo.de/

[35] Boonen S et al. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives. J Bone Min Res 27:963-974,2012

[36] Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long term continued, discontinued and restarting of therapy. Bone 43:222-229, 2008

[37] Popp AW et al. Rebound associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab. Osteop International 27:1917-1921, 2016

[38] Lamy O et al. Severe rebound associated vertebral fractures after denosumab discontinuation. J Clin Endocrinol Metab 102:354-358,2017

[39] Jackson RD 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 21:817-28, 2006

[40] Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. JAMA 285:2891-7, 2001

[41] Hulley S et al. Noncardiovascular disease outcome during during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HER S II). JAMA 288:58-66, 2002

[42] Prentice RL , Anderson GL. The women's health initiative: lessons learned. Annu Rev Public Health 29:131-50, 2008

[43] https://www.medi-verbund.de/wp-content/uploads/2021/01/2021-03-03-Anlage-18.pdf

[44] Cummings SR et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. Am J Med 112:281-9, 2002
[45] Gallagher AM et al. Fracture outcome related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. J Bone Miner Res 23:1569-75, 2008
[46] Seeman E. Is a change in bone mineral density a sensitive and specific surrogate of anti-fracture efficacy? Bone 41:308-17, 2007
[47] Lenchik L et al. What is the role of serial bone mineral density measurements in patient management? J Clin Densitom 5 Suppl:S29-38, 2002
[48] Ravaud P et al. Individual smallest detectable difference in bone mineral density measurements. J Bone Miner Res 14:1449-56, 1999
[49] Kraenzlin ME , Meier C. Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. Nat Rev Endocrinol 7:647-56, 2011
[50] Russell RG et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporos Int 19:733-59, 2008
[51] Black DM et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. N Engl J Med 353:555-65, 2005
[52] Bone HG et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. J Clin Endocrinol Metab 96:972-80, 2011
[53] KBV. Wirkstoff Aktuell (Ausgabe 03/2011): Denosumab. http://www.kbv.de/media/sp/Denosumab.pdf
[54] Abrahamsen B, Einhorn TA. Beyond a reasonable doubt? Bisphosphonates and atypical fractures. Bone 50:1196-200, 2012
[55] Feldstein AC et al. Incidence and demography of femur fractures with and without atypical features. J Bone Miner Res 27:977-86, 2012
[56] Haber SL, McNatty D. An evaluation of the use of oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. Ann Pharmacother 46:419-23, 2012
[57] Hoff AO et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. J Bone Miner Res 23:826-36, 2008
[58] Khosla S et al. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 97:2272-82, 2012
[59] Schilcher J et al. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. N Engl J Med 364:1728-37, 2011
[60] Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. Am J Med 122:S33-45, 2009
[61] Yarom N et al. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. Osteoporos Int 18:1363-70, 2007
[62] Black DM et al. Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 356:1809-22, 2007
[63] Black DM et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. N Engl J Med 362:1761-71, 2010
[64] Gemeinsamer Bundesausschuss: Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie / AM-RL) Anlage I: OTC-Übersicht: Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/17/