

Osteoporose - Konsentiierte Kriterien zur Beurteilung der Wirtschaftlichkeit der medikamentösen Therapie

Arzneimitteltherapien, die den Vorgaben dieses Therapieleitfadens entsprechen und deren kostengünstige Präparateauswahl, Indikationsstellung, Kontrolle und notwendige Dauer patientenbezogen durch ausreichende Dokumentation nachgewiesen werden, gelten in der Regel 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	7
3.1	Basistherapie	7
3.2	Spezifische medikamentöse Therapie	7
3.2.1	Bisphosphonate	8
3.2.2	Denosumab	9
3.2.3	Teriparatid	10
3.2.4	Romosozumab	11
3.2.5	Abaloparatid	13
3.2.6	Raloxifen	15
3.2.7	Östrogene	15
4.	Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnung	17
5.	Substanzwechsel	17
6.	Therapiedauer	18
7.	Verordnungsfähigkeit	19
	Literatur	21

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].

Bei einem 3-Jahres-Risiko für vertebrale und Schenkelhalsfrakturen $\geq 5\%$ liegt entsprechend der aktuellen Leitlinie des Dachverbands Osteologie (DVO) die Indikation zur Einleitung einer spezifischen Antiosteoporosetherapie vor.

Zwischen 3- und 5%igem Frakturrisiko/3 Jahre für vertebrale und Schenkelhalsfrakturen kann eine Therapie für Patientinnen und Patienten mit irreversiblen und/oder starken Risikofaktoren oder sehr hohem Frakturrisiko für eine bevorstehende Fraktur („imminentes Frakturrisiko“) in Betracht gezogen werden.

Bei einem $\geq 10\%$ igen Risiko besteht die Indikation zur osteoanabolen Therapie, welche von einem erfahrenen Arzt empfohlen werden sollte.

Tab. 1: Empfehlungen zu Therapieschwellenwerten [1]

3-Jahres Frakturrisiko	Empfehlung zur Therapie
ab 3 %	Eine spezifische medikamentöse Therapie sollte ab einem 3- Jahres Frakturrisiko zwischen 3 % und 5 % für Schenkelhalsfrakturen und Wirbelkörperfrakturen in Betracht gezogen werden, wenn starke oder irreversible Risikofaktoren oder ein sehr hohes Risiko einer unmittelbar bevorstehenden Fraktur („ <i>imminent fracture risk</i> “) vorliegen.
ab 5 %	soll eine Therapie empfohlen werden
ab 10 %	Soll eine osteoanabole Therapie empfohlen werden, ggf. auch als Ersttherapie (Kapitel Therapie Hinweis).

Sondervotum der DEGAM zu 10 % Therapieschwelle: Eine osteoanabole Therapie sollte empfohlen werden (s. Kapitel medikamentöse Therapie)

Weitere Indikationen sind T-Werte $\leq -2,0$ 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 gemäß DVO- Leitlinie bei einer systemischen Glukokortikoid-Dauerbehandlung zweckmäßig bei einer Dosis von $\geq 7,5$ mg Prednisolon-Äquivalente pro Tag und einer Behandlungsdauer von mehr als 3 Monaten (und T-Wert $\leq -1,5$ Standardabweichungen), oder wenn eine oder mehrere niedrigtraumatische Wirbelkörperfrakturen [nach den oben definierten Kriterien] vorliegen.

Die nachfolgenden Tabellen zeigen (nach Geschlecht getrennt) die Konstellationen für einen gegebenen T-Score, bei denen die 5 %-Therapieindikationsschwelle bei einem für 3 Jahre berechneten Frakturrisiko anzunehmen ist. Die Faktoren (Risikogradienten), die durch vorliegende Risikofaktoren erreicht werden müssen, sind in der Tabelle festgehalten. Farblich markiert ist der Bereich, in dem bereits bei Vorliegen eines gemessenen T-Scores alleine aufgrund des Alters und unter Berücksichtigung des Geschlechtes die Therapieschwelle erreicht ist. In der DVO-Leitlinie sind darüber hinaus die Tabellen für die 3 %- und die 10 %- Therapieindikationsschwelle aufgeführt.

Es gibt keine direkte Evidenz für definierte Diagnoseschwellen und deren differentielle Auswirkung auf weitere Frakturen und das Befinden der Patientinnen und Patienten, sodass die begründeten Therapieschwellen verwendet werden können.

Tab. 2: 5 % Schwellenwerttabelle der DVO-Leitlinie zur Indikationsstellung einer medikamentösen Therapie der Osteoporose bei Frauen (nach Alter/BMD T-Score Gesamthüfte)

<i>Faktor Indikations-schwelle</i>	Ohne BMD	T 0.0	T -0.5	T -1.0	T -1.5	T -2.0	T -2.5	T -3.0	T -3.5	T -4.0
Frauen	Faktor, um 5% Schwelle zu erreichen									
50	22	21	16	12	9	6	5	3,5	2,5	2
55	13	14	10	8	6	4	3	2,3	1,7	
60	8	10	7	5	4	3	2,2	1,6		
65	5	7	5	4	3	2,1	1,5			
70	2,8	5	4	2,7	2,0	1,5	1,1			
75	1,8	4	3	2,1	1,5	1,1				
80	1,1	3	2,2	1,6	1,2					
85		2,4	1,8	1,3						
90		2	1,4							
	5% Schwelle erreicht						10% Schwelle erreicht			

Tab. 3: 5 % Schwellenwerttabelle der DVO-Leitlinie zur Indikationsstellung einer medikamentösen Therapie der Osteoporose bei Männern (nach Alter/BMD T-Score Gesamthüfte)

<i>Faktor Indikations-schwelle</i>	Ohne BMD	T 0.0	T -0.5	T -1.0	T -1.5	T -2.0	T -2.5	T -3.0	T -3.5	T -4.0
Männer	Faktor, um 5% Schwelle zu erreichen									
50	19	17	12	8	6	4	2,6	1,8		
55	14	13	9	6	4	2,9	2			
60	11	10	7	5	3,2	2,2	1,5			
65	8	8	5	3,6	2,4	1,6				
70	6	6	4	2,8	1,9	1,3				
75	4	5	3,4	2,3	1,5					
80	2,7	4	2,7	1,8	1,2					
85	1,6	3,3	2,1	1,4						
90		2,4	1,5							
	5% Schwelle erreicht						10% Schwelle erreicht			

Für die Abschätzung des Frakturrisikos sollte das neue DVO-Risikomodell verwendet werden. Ob eine Therapieschwelle erreicht ist, wird über Risikokonstellation und Knochendichte bestimmt. Hierfür befindet sich ein webbasiertes Tool in der Entwicklung.

Bis dieses zur Verfügung steht, kann man das Risiko an den in der DVO-Leitlinie aufgeführten Tabellen ablesen.

Bevor der Risikorechner verfügbar ist, müssen die zwei nicht aus der gleichen Risikogruppe stammenden stärksten Risikofaktoren anhand der Tabellen bestimmt werden.

Eine vom Berufsverband der Orthopäden und Unfallchirurgen/ BVOU kostenfrei zur Verfügung stehende App („Osteoporose Risiko Wissen“) trainiert das Verständnis der DVO- Leitlinie und die darin vermittelten Informationen zum Frakturrisiko

Eine zertifizierte Webanwendung befindet sich noch in der Entwicklung. Eine parallel zum Zertifizierungsprozess vorgesehene Validierung soll überprüfen bzw. bestätigen, dass das neue DVO-Modell dem alten sowie anderen verfügbaren Risikorechnern vorzuziehen ist [DVO, 2023, S. 186].

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 medikamentösen 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. Bei Patientinnen und Patienten ohne eine spezifische medikamentöse Therapie soll die Ernährung mindestens 1.000 mg Calcium täglich enthalten. Calcium - Supplemente sollten eingenommen werden, wenn die Menge von 1.000 mg Calcium/Tag durch die Ernährung nicht sicher erreicht werden kann.

Bei Patientinnen und Patienten mit einer spezifischen medikamentösen Therapie, insbesondere bei der Anwendung von Antiresorptiva, soll die Versorgung mit 1.000 mg Calcium zur Vermeidung einer Hypokalzämie bei ausreichender Einnahme von Vitamin D sichergestellt werden. Darauf soll besonders bei der Anwendung parenteraler Antiresorptiva und dem Osteoanabolikum Romosozumab geachtet werden. Eine alleinige medikamentöse Calciumsupplementierung ohne eine gleichzeitige Vitamin-D-Therapie ist nicht sinnvoll. Unverzichtbar ist in der Regel eine Vitamin-D-Supplementation mit 25-Hydroxy-Vitamin D, aber nicht mit einem aktiven Vitamin-D-Metaboliten.

Die Vitamin D-Supplementierung soll, bei einer generell empfohlenen Tagesdosis von 800 IE Cholecalciferol, 2.000-4.000 IE Cholecalciferol nicht überschreiten. Bolusgaben sollen die Höhe der maximalen Einzeldosis 20000 I.E. nicht überschreiten.

Die Messung von 25-OH-Vitamin-D-Spiegeln als Massenuntersuchung ist nicht zweckmäßig [2]. 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 7.

3.2 Spezifische medikamentöse Therapie

Die Auswahl eines geeigneten Arzneimittels sollte anhand der individuellen Patientenkonstellation (Risikoprofil, Kontraindikationen, Begleiterkrankungen, Unverträglichkeiten) und der Kosten getroffen werden [3]. Vom Wirkmechanismus wird unterschieden zwischen vorwiegend antiresorptiven (Bisphosphonate, Denosumab, Raloxifen, Östrogene) und osteoanabolen (anbaustimulierenden) Wirkstoffen (z.B. Teriparatid, Abaloparatid, 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 [4].

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 [5,6]. 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 anti-resorptiven Therapie sollen nach sorgfältiger Prüfung der Indikation unter Einhaltung empfohlener Infektions- und Wundheilungskautele erfolgen [7].

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 [8].

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 (siehe Abb. 1). Es ist kein Mittel der ersten Wahl [9].

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 [10].

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 [11].

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 [12].

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% [13].

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 [14].

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 [15,16].

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 [17].

Das beauftragte 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.

Wichtig: Der Einsatz von Prolia® mit verkürzten Dosierungsintervallen und/oder zur Behandlung von Tumoren des Knochens entspricht einem off-label-use und ist zudem unwirtschaftlich.

3.2.3 Teriparatid

Teriparatid (Forsteo®, Biosimilars) stellt neben Romosozumab eine osteoanabole Therapieoption für das Hoch-Risiko-Patientenkollektiv dar.

Für postmenopausale Frauen ist die Evidenz zur Wirksamkeit der **ARCH-Studie** [18] mit Romosozumab überzeugender als die für Teriparatid in der **VERO-Studie** [19]. In der **STRUCTURE-Studie** [20], 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 [21]. 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-Analoga) zusätzlich zur Basistherapie sind nicht zweckmäßig, da keine additiven Wirkungen auf die Senkung des Frakturrisikos belegt sind [22,23,24].

Bei malignen Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen, schwerer Niereninsuffizienz oder Kindern/Jugendlichen sind Parathormon-Präparate kontraindiziert.

Gemäß der aktuellen DVO Leitlinie von 2023 wird bei einem absoluten Frakturrisiko oberhalb der osteoanabolen Schwelle (ab 10% / 3 Jahre, DVO-Risikorechner) eine osteoanabole wirksame Substanz (derzeit zugelassen: Romosozumab, Teriparatid und Abaloparatid) empfohlen. Dies gilt unter Beachtung des Zulassungsstatus und der Kontraindikationen.

Die Behandlung mit Osteoanabolika sollte von einem in der Therapie der Osteoporose erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden.

3.2.4 Romosozumab

Romosozumab (Evenity®) ist seit März 2020 nach Teriparatid der zweite verfügbare osteoanabole Wirkstoff zur Behandlung der postmenopausalen manifesten Osteoporose bei deutlich erhöhtem Frakturrisiko. Diese 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** $\leq 2,0$ 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** $\leq 2,5$ 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 [25].

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 26](#)]. 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 vorausgegangenem 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: 23.01.2025).

Tab. 4: Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte [27]

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑↑	Vorteile bei der Vermeidung von klinisch vertebralem Frakturen, major nicht vertebralem 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		

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 beauftragte und genehmigte Schulungsmaterial zu Romosozumab beinhaltet einen Leitfaden für Ärzte sowie eine Patienteninformationskarte. (https://www.pei.de/DE/anzneimittelsicherheit/schulungsmaterial/schulungsmaterial-node.html?cms_gtp=11236256_list%253D3, letzter Zugriff: 23.01.2025)

3.2.5 Abaloparatid

Abaloparatid (Eladynos®) wurde im Dezember 2022 von der EMA zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko zugelassen und steht seit dem 15.04.2024 im Handel zur Verfügung. Wie Teriparatid gehört auch Abaloparatid zur Gruppe der Parathormone. Das Arzneimittel stimuliert über den PTH1-Rezeptor-Signalweg

die Osteoblastenaktivität und erhöht so die Knochenneubildung an der trabekulären und kortikalen Knochenoberfläche.

Abaloparatid wird subkutan verabreicht (einmal täglich 80 µg). Die Behandlungsdauer sollte bei maximal 18 Monaten liegen. Danach sollte eine Weiterbehandlung erfolgen, zum Beispiel mit Bisphosphonaten.

Sehr häufige Nebenwirkungen sind Hyperkalziurie und Schwindel. Abaloparatid ist u.a. kontraindiziert bei schwangeren oder stillenden Frauen, bei Frauen im gebärfähigen Alter sowie bei Frauen mit Hyperkalzämie sowie bei schwerer Nierenfunktionsstörung, bei Patientinnen mit bekanntem Osteosarkomrisiko sowie bei Patientinnen mit malignen Erkrankungen des Skeletts oder Knochenmetastasen.

Einen besonderen Warnhinweis gibt es in der Fachinformation zum Thema »Orthostatische Hypotonie und erhöhte Herzfrequenz«. Abaloparatid kann eine gefäßerweiternde Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur und positive chronotrope/inotrope Wirkungen auf den Herzmuskel haben. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung ist daher wichtig.

Vor Beginn der Behandlung mit Abaloparatid sollten der Blutdruck, der kardiale Status und ein EKG ausgewertet werden. Patientinnen mit Herzerkrankung sind auf eine Verschlechterung ihrer Erkrankung zu überwachen. Wenn eine schwere orthostatische Hypotonie oder schwere kardiovaskuläre Symptome auftreten, ist die Behandlung abzubrechen.

Soweit beurteilbar, zeigen die vorliegenden Daten keinen Vorteil von Abaloparatid gegenüber Teriparatid hinsichtlich der Vermeidung von vertebrealen oder nicht vertebrealen Frakturen. Unter Abaloparatid scheinen Hyperkalzämien seltener aufzutreten als unter Teriparatid, unerwünschte kardiale Ereignisse hingegen häufiger. Die AkdÄ bewertet die Evidenz als unzureichend. Die Studie ACTIVE ist aufgrund der zu kurzen Studiendauer und ihrer methodischen Limitationen nicht als Datengrundlage für die Nutzenbewertung geeignet.

Im Verfahren zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V hat der G-BA mit Datum vom 02.10.2024 den Beschluss gefasst, dass ein Zusatznutzen von Abaloparatid gegenüber der Vergleichstherapie (Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Denosumab, Romosozumab [Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko] und Teriparatid) nicht belegt ist.

Begründet wurde dieser Beschluss damit, dass für postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Abaloparatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen, da in der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Phase-III-Studie ACTIVE nur ein Vergleich von Abaloparatid gegenüber Teriparatid erfolgte.

Bitte beachten Sie, dass die Preisverhandlungen zur Vereinbarung eines Erstattungsbetrages voraussichtlich erst zum 02.04.2025 abgeschlossen sein werden.

3.2.6 Raloxifen

Der selektive Östrogenrezeptormodulator (SERM) Raloxifen ist zugelassen zur Behandlung und Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. Gegenüber Placebo verminderte Raloxifen die Inzidenz von vertebrealen 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 [28]. 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].

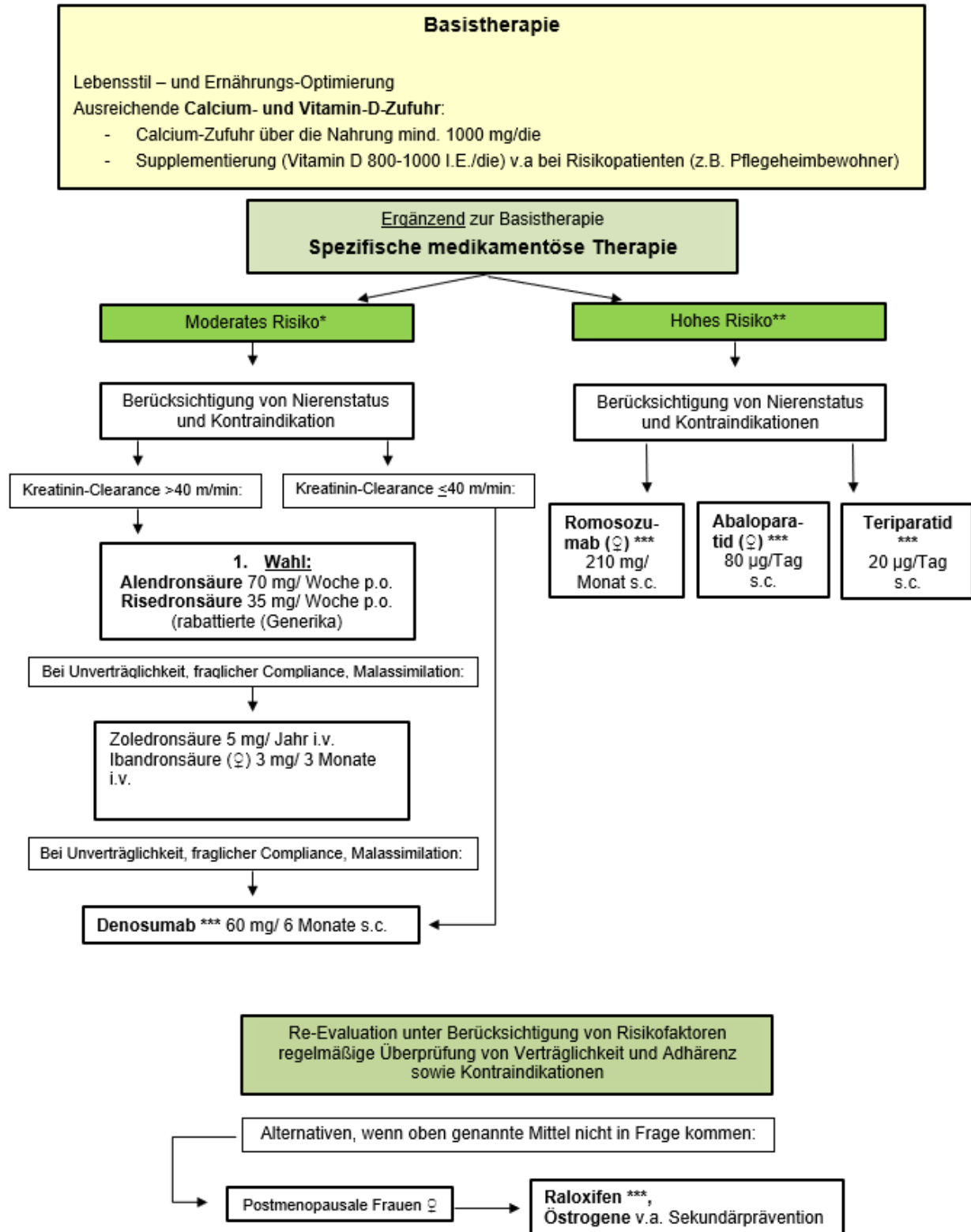
Zu beachten:

Da die Wirkung der osteoanabolen Wirkstoffe Teriparatid, Abaloparatid und Romosozumab sowie die von Denosumab und Raloxifen nach wenigen Monaten abklingt, können nach Absetzen dieser Wirkstoffe sog. Reboundeffekte teils mit Anschlussfrakturen auftreten [29,30,31,32]. 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.

3.2.7 Östrogene

Östrogene haben ebenfalls eine nachgewiesene frakturpräventive Wirkung [33,34]. Nach heutigem Kenntnisstand erhöhen sie allerdings das Risiko für eine Reihe von Erkrankungen (z.B. Thromboembolie, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Mamma-/Uteruskarzinom, Alzheimer-Demenz) [35,36], weshalb sie derzeit nicht zur Osteoporosebehandlung eingesetzt werden, sofern nicht gravierende östrogenfazitbedingte 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,)



- * **Moderates Risiko** – 3-Jahres Frakturrisiko > 5% (vgl. DVO-LL) **sowie**
3-Jahres-Frakturrisiko von 3% - 5% bei Patientinnen und Patienten mit irreversiblen und/oder starken Risikofaktoren oder sehr hohem Frakturrisiko für eine bevorstehende Fraktur („imminentes Frakturrisiko“)
- ** **Hohes Risiko** – 3-Jahres Frakturrisiko > 10 % (vgl. DVO-LL)
- *** **Nachbehandlung erforderlich z.B. mit langwirksamen Bisphosphonat**

4. Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnung

Ist bei Patientinnen und Patienten mit moderatem Risiko eine antiresorptive Therapie indiziert, so ist - unter Berücksichtigung der individuellen Patientenkonstellation – hinsichtlich der Kosten die Verordnung von Bisphosphonaten zu bevorzugen.

Die kostenintensiven, osteoanabolen Medikamente sollten nur dann verordnet werden, wenn dies aufgrund der individuellen Patientenkonstellation (hohes Risiko gemäß DVO-Leitlinie) erforderlich ist.

Berücksichtigen Sie bitte den vorrangigen Einsatz von verfügbaren Generika bzw. Biosimilars sowie bestehende Rabattverträge.

5. 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 [37,38,39].

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 fünf Prozent des DXA-Absolutwerts in g/cm² pro Jahr ab (sogenannte progrediente Osteoporose) [40,41] 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 [42].

6. 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 [43].

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 [44,45,46]. Bei Beendigung einer Romosozumab-, Teriparatid-, Abaloparatid- oder Denosumabtherapie soll am Ende des jeweiligen Therapieintervalls (Romosozumab 1 Monat, Teriparatid und Abaloparatid 1 Tag, Denosumab 6 Monate) der vorangegangenen Therapie eine antiresorptive Anschlusstherapie erfolgen.

Die übliche Behandlungsdauer mit einem spezifischen Antiosteoporotikum beträgt in der Regel drei bis fünf Jahre (Teriparatid maximal zwei Jahre, Romosozumab ein Jahr, Abaloparatid 18 Monate); 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 [47,48,49,50,51,52,53,54]. Allerdings können die Kiefernekrosen bei entsprechender Risikokonstellation (Parodontitis, Prothesendruckstellen, Immunsuppression) auch ohne Bisphosphonat-Therapie auftreten [55]. Bei den atypischen Femurschaftfrakturen scheint es sich um ein sporadisches Ereignis ohne gesicherten pathophysiologischen Bezug zu einer langjährigen Bisphosphonat-Therapie zu handeln [56]. 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). Eine Therapiepause sollte dann bei Abfall des Risikos unter die DVO-Therapieschwelle - insbesondere nach Bisphosphonat-Therapie - empfohlen werden. Dabei sollte weiterhin auf die Fortsetzung

der ernährungsmedizinisch empfohlenen täglichen Calcium-, Eiweiß- und Vitamin-D-Aufnahme sowie eine eiweißreiche Kost (1,5-2 Gramm/ kg KG/ Tag, wenn KREA-Clearance >30ml/min) geachtet werden.

Bei anhaltend hohem Frakturrisiko oberhalb der DVO Therapieschwelle sollte eine Fortführung der bisherigen Therapie oder ein Wechsel des Therapieprinzips empfohlen werden.

7. Verordnungsfähigkeit

Die Verordnungsfähigkeit verschreibungsfreier, jedoch apothekenpflichtiger **Calcium- und Vitamin-D-Präparate** ist verbindlich in der Arzneimittel-Richtlinie Anlage I (OTC-Ausnahmeliste) geregelt [57]. 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. 5: Übersicht Antiosteoporotika und zugelassene Indikationen (Stand: 21.05.2024)

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	•	•	•
Abaloparatid	•		
Romosozumab	•		

* Dosisabhängige Zulassung

** 5 mg-Tagesdosis nur bei postmenopausalen Frauen zugelassen

Bitte beachten: 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://register.awmf.org/assets/guidelines/183-001l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Osteoporose_2023-11.pdf (letzter Zugriff am 23.01.2025)
- ² Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 19:73-8, 2009
- ³ Murad M et al. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 97:1871-80, 2012
- ⁴ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Osteoporose und andere Knochenerkrankungen. *Arzneiverordnungen* 22. Aufl., Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 1069-95, 2009
- ⁵ Barrett-Connor E et al. Alendronate and atrial fibrillation: a metaanalysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Osteoporos Int* 23:233-45, 2012
- ⁶ Cummings SR et al. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med* 356:1895-6, 2007
- ⁷ <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/007-091> (letzter Zugriff am 23.01.2025)
- ⁸ Kraenzlin ME, Meier C. Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol* 7:647-56, 2011
- ⁹ <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv-Fertigarzneimittel/Denosumab.pdf> (letzter Zugriff am 23.01.2025)
- ¹⁰ <https://www.iqwig.de/projekte/a19-10.html> (letzter Zugriff am 23.01.2025)
- ¹¹ 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.
- ¹² Langdahl BL, Teglbaerg 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.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ 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
- ¹⁶ 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 am 23.01.2025)
- ¹⁷ 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
- ¹⁸ Saag KG et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 377:1417-1427, 2017
- ¹⁹ Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF et al.: Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in postmenopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 230-240.

- ²⁰ 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
- ²¹ 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
- ²² 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
- ²³ Finkelstein JS et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 349:1216-26, 2003
- ²⁴ Finkelstein JS et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1838-45, 2010
- ²⁵ Chavassieux P et al. Bone forming and antiresorptive effects of romosozumab in postmenopausal women with osteoporosis. *JBMR* 2019
- ²⁶ https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3775/2020-09-03_Addendum-IQWiG_Romosozumab_D-516.pdf (letzter Zugriff am 23.01.2025)
- ²⁷ https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4441/2020-09-03_AM-RL-XII_Romosozumab_D-516_BAnz.pdf (letzter Zugriff am 23.01.2025)
- ²⁸ URL: <https://www.fachinfo.de/> (letzter Zugriff am 23.01.2025)
- ²⁹ Boonen S et al. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives. *J Bone Min Res* 27:963-974,2012
- ³⁰ 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
- ³¹ Popp AW et al. Rebound associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab. *Osteop International* 27:1917-1921, 2016
- ³² Lamy O et al. Severe rebound associated vertebral fractures after denosumab discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab* 102:354-358,2017
- ³³ 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
- ³⁴ Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. *JAMA* 285:2891-7, 2001
- ³⁵ 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
- ³⁶ Prentice RL , Anderson GL. The women's health initiative: lessons learned. *Annu Rev Public Health* 29:131-50, 2008
- ³⁷ 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
- ³⁸ Gallagher AM et al. Fracture outcome related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 23:1569-75, 2008
- ³⁹ Seeman E. Is a change in bone mineral density a sensitive and specific surrogate of anti-fracture efficacy? *Bone* 41:308-17, 2007
- ⁴⁰ 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
- ⁴¹ Ravaud P et al. Individual smallest detectable difference in bone mineral density measurements. *J Bone Miner Res* 14:1449-56, 1999

- ⁴² Kraenzlin ME , Meier C. Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol* 7:647-56, 2011
- ⁴³ 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
- ⁴⁴ 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
- ⁴⁵ 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
- ⁴⁶ KBV. Wirkstoff Aktuell (Ausgabe 03/2011): Denosumab https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv/Denosumab.pdf (letzter Zugriff am 23.01.2025)
- ⁴⁷ Abrahamsen B, Einhorn TA. Beyond a reasonable doubt? Bisphosphonates and atypical fractures. *Bone* 50:1196-200, 2012
- ⁴⁸ Feldstein AC et al. Incidence and demography of femur fractures with and without atypical features. *J Bone Miner Res* 27:977-86, 2012
- ⁴⁹ Haber SL, McNatty D. An evaluation of the use of oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *Ann Pharmacother* 46:419-23, 2012
- ⁵⁰ 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
- ⁵¹ Khosla S et al. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2272-82, 2012
- ⁵² Schilcher J et al. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 364:1728-37, 2011
- ⁵³ Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 122:S33-45, 2009
- ⁵⁴ 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
- ⁵⁵ Black DM et al. Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356:1809-22, 2007
- ⁵⁶ Black DM et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 362:1761-71, 2010
- ⁵⁷ 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/> (letzter Zugriff am 23.01.2025)