

Konsentierete Behandlungsmodalitäten in der Therapie der Osteoporose

*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.

Der folgende Text basiert auf dem Übersichtsartikel zur "Zweckmäßigen medikamentösen Therapie der Osteoporose" der Kassenärztlichen Vereinigung Baden-Württemberg, welcher im Verordnungsforum 25 veröffentlicht wurde.

INHALT

| | | |
|----|--|----|
| 1. | Einführung..... | 3 |
| 2. | Indikationsstellung..... | 3 |
| 3. | Therapieoptionen: medikamentöse Stufentherapie | 4 |
| | 3.1.Basistherapie | 5 |
| | 3.2 Bisphosphonate..... | 5 |
| | 3.3 Denosumab..... | 7 |
| | 3.4 Parathormon | 7 |
| | 3.5 Strontiumranelat..... | 8 |
| | 3.6 Raloxifen | 8 |
| 4. | Substanzwechsel | 9 |
| 5. | Therapiedauer..... | 10 |
| 6. | Verordnungsfähigkeit | 11 |
| | Literatur | 13 |

1. Einführung

Die Frage nach der Auswahl des patientenindividuell „idealen“ Antiosteoporotikums wird immer wieder zu Recht gestellt. Hierzu muss zunächst festgehalten werden, dass es direkte (Head-to-Head-) Vergleichsstudien zu Osteoporosetherapien mit Frakturendpunkten nicht gibt. Der folgende Artikel soll daher die zweckmäßige Auswahl eines geeigneten Arzneimittels und damit eine wirtschaftliche Therapie unterstützen.

2. Indikationsstellung

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 Arzneimitteltherapie versucht, klinische Endpunkte (zum Beispiel Wirbelbruch, Femurfraktur) zu verhindern.

Die Indikation zur Behandlung einer primären Osteoporose mit einem spezifischen Antiosteoporotikum zusätzlich zur Basistherapie wird anhand des individuellen Risikoprofils unter Berücksichtigung von Knochendichte (T-Wert), Alter und Geschlecht gestellt.

| Lebensalter 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 | Ja |
| 60 – 65 | 70 – 75 | Nein | Nein | Nein | Ja | Ja | Ja |
| 65 – 70 | 75 – 80 | Nein | Nein | Ja | Ja | Ja | Ja |
| 70 – 75 | 80 – 85 | Nein | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| > 75 | > 85 | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |

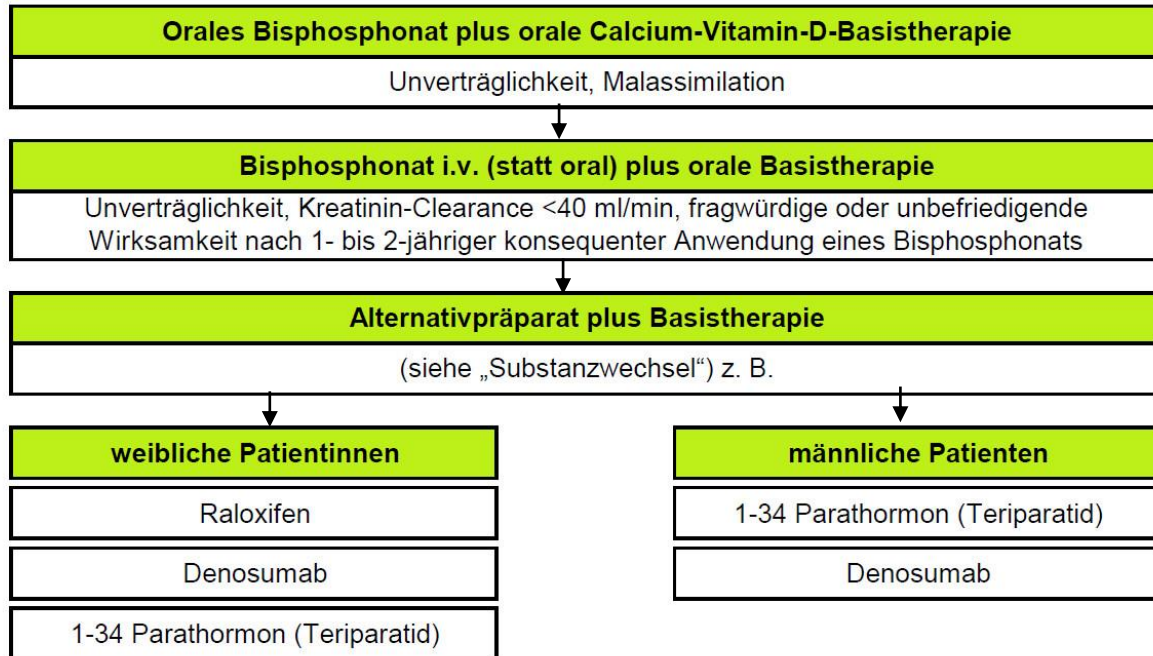
Schwellenwerttabelle der DVO-Leitlinien zur Indikationsstellung einer medikamentösen Therapie der Osteoporose¹⁸

Bei einem 10 -Jahres-Wirbelkörperfrakturrisiko $\geq 30\%$ liegt eine solche Indikation vor.¹⁸ Zusätzliche Risikofaktoren (Glukokortikoid-Therapie, Immobilität, Kurzdarmsyndrom) können eine Anhebung der Therapiegrenze bedingen und somit eine frühzeitigere Therapie begründen, als es allein aufgrund von Alter und T-Wert erforderlich wäre. Bei einer oralen Glukokortikoid-Dauerbehandlung von $\geq 7,5$ mg/d Prednisolonäquivalent über voraussichtlich mehr als drei Monate ist altersunabhängig bereits bei einem T-Wert $\leq -1,5$ ein spezifisches Antiosteoporotikum indiziert. Bei T-Werten $\leq -2,0$ und osteoporotischen Frakturen ist von vornherein eine spezifische medikamentöse Therapie indiziert.

3. Therapieoptionen: medikamentöse Stufentherapie

Es gibt keine direkte (Head-to-Head-) Vergleichsstudien zu Osteoporosetherapien mit Frakturedpunkten. Näherungsweise werden deshalb Wirkstärkenvergleiche anhand von Metaanalysen angestrebt, die jedoch nicht immer zu konsistenten Ergebnissen führen.^{23;41;43} Eventuelle Wirkstärkenunterschiede als Ergebnis von Metaanalysen sind daher ohne konkurrierende Vergleichsstudien nicht ausreichend belastbar und damit nicht relevant für eine Priorisierung der Substanzverordnung, so dass die Auswahl eines geeigneten Arzneimittels anhand der individuellen Patientenkonstellation (Risikoprofil, Kontraindikationen, Begleiterkrankungen, Unverträglichkeiten) und der Kosten getroffen werden muss.⁴³ Vom Wirkmechanismus wird unterschieden zwischen vorwiegend antiresorptiven (Bisphosphonate, Denosumab, Raloxifen, Östrogene), anbaustimulierenden oder (Parathormon-Präparate).

Medikamentöse Stufentherapie der Osteoporose in der Übersicht:



3.1 Basistherapie

Ernährungsmedizinisch wird im Erwachsenenalter eine Gesamtaufnahme von 600 bis 1500 mg/d Calcium (über Ernährung, Flüssigkeitskonsum und Supplementation) empfohlen. Neuesten Erkenntnissen zufolge ist eine calciumreiche Diät nicht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert.^{10;11;40;42} Wenn Calcium supplementiert werden soll, dann erfolgt dies immer in Kombination mit Vitamin D. Empfohlen wird eine Aufnahme von 800 bis 2.000 IE /d Vitamin D.^{2;5;18;31} Auch für die Kombinationsbehandlung mit Calcium und Vitamin D gibt es bei Osteoporosepatienten keinen Hinweis auf eine erhöhte Mortalität.^{38;44} Bei gravierenden Risikofaktoren und ohne Vorliegen osteoporotischer Brüche ist bei normaler (T-Wert > -1) oder osteopenischer Knochendichte (T-Wert -1 bis -2,5) eine Basistherapie mit Calcium und Vitamin D zweckmäßig.¹⁸

3.2 Bisphosphonate

Die Einleitung einer Antiosteoporosetherapie erfolgt stets mit einer Basistherapie plus einem **oralen Bisphosphonat**.² Hierbei muss überprüft werden:

- die Verträglichkeit der Substanz,

- 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)

Für den Beginn einer gezielten Therapie mit Alendronsäure oder Risedronsäure sprechen das breite zugelassene Indikationsspektrum, die orale Darreichungsform, bekannte Langzeitwirkungen und wirtschaftliche Gründe (Kosten, Verfügbarkeit generischer Präparate).

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.^{4;16} Zahnärztliche Eingriffe, die den Kieferknochen betreffen (Zahnextaktionen, 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, völlig unabhängig von jeder Osteoporosebehandlung.

Bei Bisphosphonat-Unverträglichkeit oder fragwürdiger Wirksamkeit (trotz guter Compliance keine Abnahme der Frakturhäufigkeit in den ersten ein bis zwei Jahren der Behandlung) können alternative Präparate entsprechend ihrer Zulassung eingesetzt werden.

3.3 Denosumab

Denosumab kann bei einer Kreatinin-Clearance ≤ 35 ml / min oder bei Bisphosphonat-Unverträglichkeit verabreicht werden.

Denosumab reduziert das Risiko für osteoporotische Frakturen im Vergleich zu Placebo. Direkte Vergleiche mit Bisphosphonaten liegen nicht vor, ein klinischer Vorteil ist somit nicht nachgewiesen, ebenso wenig wie zur Langzeitsicherheit und zum Langzeitnutzen. 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.³

Des Weiteren ist zu beachten, dass im Februar 2013 ein Rote-Hand-Brief zu Denosumab aufgrund seltener Fälle von atypischer Femurfrakturen bei Patienten mit Osteoporose veröffentlicht wurde.⁴⁷

Bei Patienten mit immunsuppressiver Therapie oder bei Autoimmunerkrankungen sollte dieser Antikörper bis zum Vorliegen entsprechender Studien nicht eingesetzt werden.^{17;34}

3.4 Parathormon

Gegenüber Bisphosphonaten wurde keine stärkere frakturrisikosenkende Wirkung des rund 35-mal teureren Teriparatids nachgewiesen.²⁹ Zu den leistungsrechtlichen Aspekten einer Teriparatid-Verordnung gibt die Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IV konkrete Therapiehinweise.²⁵ Demnach ist Teriparatid zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen nur Mittel der zweiten Wahl. Die Verordnung bleibt folgenden Ausnahmefällen vorbehalten:

- bei manifester Osteoporose mit mindestens zwei neuen Frakturen in den letzten 18 Monaten (die beispielsweise nach initialer ein- bis zweijähriger Bisphosphonat-Therapie auftreten)
- nach Absetzen des Bisphosphonats oder anderer Antiosteoporotika aufgrund von Unverträglichkeiten (ösophageale Ulcera, Erosionen, Strikturen oder entsprechende schwere gastrointestinale Symptome)
- bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Raloxifen

Der Wechsel auf ein Parathormon-Präparat kann sinnvoll sein, wenn trotz ein- bis zweijähriger konsequenter Pharmakotherapie einer primären Osteoporose mehrere neue Knochen- oder Wirbelbrüche aufgetreten sind.²⁹ Bei manifester Glukokortikoidinduzierter Osteoporose mit mehreren Knochenbrüchen kann auch der primäre Parathormon-Einsatz zweckmäßig sein, wobei die Therapie immer nach maximal zwei Jahren beendet und kein zweites Mal durchgeführt wird.

Anschließende Therapien mit Bisphosphonaten nach einer Parathormon-Therapie zeigen positive Wirkungen auf die Knochendichteverläufe, ohne dass jedoch eine weitere Reduktion des Frakturrisikos belegt ist.^{7;14}

Antiosteoporotische Kombinationstherapien (z. B. Bisphosphonat plus Parathormon) zusätzlich zur Basistherapie sind nicht zweckmäßig, da keine additiven Wirkungen auf die Senkung des Frakturrisikos belegt sind.^{6;20;21}

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

3.5 Strontiumranelat

Für den Wirkstoff Strontiumranelat ist auch unter Berücksichtigung des anderen Wirkmechanismus für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose kein zusätzlicher Nutzen hinsichtlich der fraktursenkenden Wirkungen im Vergleich zu den Bisphosphonaten belegt. Im März 2014 wurde die Zulassung von Strontiumranelat beschränkt und ab August 2017 der Vertrieb des Präparates eingestellt.⁵⁶

3.6 Raloxifen

Raloxifen ist bei bereits aufgetretenen Thromboembolien kontraindiziert. Wegen der Erhöhung des Thromboembolie-Risikos sollte dieses Arzneimittel auch nicht bei adipösen

oder Tumor-Patienten eingesetzt werden. Allerdings kann Raloxifen bei Patientinnen mit gleichzeitigem östrogenrezeptorpositiven Mammakarzinom günstig sein, kann aber andererseits Postmenopause-Beschwerden auslösen oder verstärken.

3.7 Östrogene

Östrogene haben ebenfalls eine nachgewiesene frakturpräventive Wirkung.^{33;54} Nach heutigem Kenntnisstand erhöhen sie allerdings das Risiko für eine Reihe von Erkrankungen (z.B. Thromboembolie, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Mamma-/Uteruskarzinom, Alzheimer-Demenz),^{32;45} weshalb sie derzeit nicht zur Osteoporosebehandlung eingesetzt werden, sofern nicht gravierende östrogendefizitbedingte Beschwerdebilder im Rahmen der Postmenopause vorliegen.

4. Substanzwechsel

Die Konstanz der Knochendichte ist ein realistisches Ziel einer medikamentösen Osteoporosetherapie (in den Zulassungsstudien werden in der Regel Knochendichtezunahmen zwischen drei und acht Prozent in den ersten drei Jahren der Behandlung beobachtet). Trotz konstanter oder sogar leicht abfallender Knochendichte unter einem Bisphosphonat sinkt das Frakturrisiko über den üblichen dreijährigen Therapiezeitraum.^{15;24;52}

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)^{39;46} oder treten mindestens zwei Frakturen ohne relevantes Trauma auf, ist zunächst

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

Treten nach (nicht während) 18-monatiger konsequenter Behandlung mit einem Bisphosphonat oder einem anderen Antiosteoporotikum einschließlich Basistherapie mindestens zwei Osteoporose-assoziierte Knochenbrüche auf, kann nach Überprüfung (und gegebenenfalls Beseitigung) eventueller Sturzrisiken (neurologisch bedingte Stürze, Einnahme von Tranquillantien, Sehfehler) ein Substanzwechsel zweckmäßig sein. Grundsätzlich erscheint der Wechsel auf ein Präparat mit anderem Wirkmechanismus sinnvoll.

Eine Parathormon-Therapie kann insbesondere bei der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose erwogen werden, wenn trotz ein- bis zweijähriger Behandlung mit einem antiresorptiven Präparat eine Progredienz der Osteoporose vorliegt.³⁷

Zu beachten ist, dass Strontiumionen teilweise in das Kristallgitter der anorganischen Knochensubstanz eingelagert werden und einen um fast 50 Prozent falsch hohen Knochendichtezuwachs (der also nicht neuer Knochensubstanz entspricht) verursachen, was bei der osteodensitometrischen Einschätzung des Therapieerfolges zu berücksichtigen ist.

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.⁴⁹

Die Wirkung der Parathormon-Präparate, von Denosumab und von Raloxifen auf die Knochendichte klingen 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, wobei die Bedeutung dieses Abfalls nach Therapieende für das Frakturrisiko unklar ist.^{7;12;34}

Die übliche **Behandlungsdauer mit einem spezifischen Antiosteoporotikum** beträgt in der Regel drei bis fünf Jahre (Parathormon-Präparate: maximal zwei Jahre); die Basistherapie soll danach weitergeführt werden. Ob antiosteoporotische Therapien über fünf Jahre hinaus noch den frakturpräventiven Nutzen weiter signifikant und klinisch relevant erhöhen, ist nicht erwiesen.^{13;51} Zudem sind auch mögliche Behandlungsrisiken verstärkt zu bedenken.

Die sehr seltenen Komplikationen wie Kiefernekrosen, atypische Femurschaftfrakturen oder Ösophaguskarzinome scheinen mit Dauer und Dosis der Therapie assoziiert zu sein.^{13;51}

sein.^{1;19;27;30;36;50;53;55} Allerdings können die Kiefernekrosen bei entsprechender Risikokonstellation (Parodontitis, Prothesendruckstellen, Immunsuppression) auch ohne Bisphosphonat-Therapie auftreten.⁸ Bei den atypischen Femurschaftfrakturen scheint es sich um ein sporadisches Ereignis ohne gesicherten pathophysiologischen Bezug zu einer langjährigen Bisphosphonat-Therapie zu handeln.⁹ Langzeiterfahrungen über mehr als 20 Jahre wie bei den Bisphosphonaten liegen naturgemäß für die neueren Antiosteoporotika noch nicht vor, wobei Kiefernekrosen unter hochdosiertem Denosumab bisher nur bei onkologischen Patienten beobachtet wurden.²⁸

Knochendichteverlaufskontrollen zur Therapieüberwachung erscheinen bei oraler Antiosteoporotikatherapie alle ein bis zwei Jahre, bei intravenöser Therapie alle zwei Jahre und während einer Therapiepause jährlich (erstmalig bereits 9 bis 12 Monate nach Therapieende) sinnvoll.

Die Wiederaufnahme einer Osteoporosebehandlung sollte reevaluiert werden

- bei einem neuerlichen signifikanten Knochendichteabfall von > 3 % des DXA-Absolutwerts in g/cm² pro Jahr (LWS oder Gesamfemurbereich),
- bei mehr als zwei neuen Frakturen ohne gravierende Traumata oder „
- bei anderen neu oder wieder aufgetretenen Risikofaktoren (Glukokortikoid-Dauertherapie, Organtransplantation mit Immunsuppression, Aromatasehemmer- oder Antiandrogen-Therapie)

6. Verordnungsfähigkeit

Die Verordnungsfähigkeit verschreibungsfreier **Calcium- und Vitamin-D-Präparate** ist verbindlich in der Arzneimittel-Richtlinie Anlage I (OTC-Ausnahmeliste) geregelt.²⁶ Calciumverbindungen (mind. 300 mg Calcium-Ion/Dosiereinheit) und Vitamin D (freie oder fixe Kombination) sind zulasten der GKV ordnungsfähig:

- 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 medikamentösen Behandlungen gemäß Angabe in der jeweiligen Fachinformation bei zwingender Notwendigkeit

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 haben in der Regel bei der Therapie der Osteoporose keine Verwendung, sondern sind vorrangig für schwere Vitamin-D-Mangelernährungszustände als Initialtherapie zugelassen.

LITERATUR

1. Abrahamsen B, Einhorn TA. Beyond a reasonable doubt? Bisphosphonates and atypical fractures. *Bone* 50:1196-200, 2012
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Osteoporose und andere Knochenerkrankungen. Arzneiverordnungen 22. Aufl., Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 1069-95, 2009
3. 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
4. Barrett-Connor E et al. Alendronate and atrial fibrillation: a metaanalysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Osteoporos Int* 23:233-45, 2012
5. Bischoff-Ferrari HA et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 367:40-9, 2012
6. 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
7. 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
8. Black DM et al. Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356:1809-22, 2007
9. Black DM et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 362:1761-71, 2010
10. Bolland MJ et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 341:c3691. doi: 10.1136/bmj.c3691, 2010
11. Bolland MJ et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 336:262-6, 2008
12. 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
13. Boonen S et al. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: effects of discontinuation or longterm continuation on bone turnover and fracture risk – a perspective. *J Bone Miner Res* 27: 963-74, 2012
14. Cosman F et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 26:503-11, 2011
15. 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
16. Cummings SR et al. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med* 356:1895-6, 2007
17. Cummings SR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 361:756-65, 2009
18. Dachverband der Deutschsprachigen wissenschaftlichen osteologischen Gesellschaften e. V. DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. *Osteologie* 4:304-24, 2009
19. Feldstein AC et al. Incidence and demography of femur fractures with and without atypical features. *J Bone Miner Res* 27:977-86, 2012
20. Finkelstein JS et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 349:1216-26, 2003
21. Finkelstein JS et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1838-45, 2010
22. Fogelman I, Blake GM. Strontium does accumulate in bone. *Osteoporos Int* 23:1187, 2012
23. Freemantle N et al. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2012 Jul 26 [Epub ahead of print]
24. Gallagher AM et al. Fracture outcome related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 23:1569-75, 2008

25. Gemeinsamer Bundesausschuss: Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie / AM-RL) Anlage IV: Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/10/>
26. 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/>
27. Haber SL, McNatty D. An evaluation of the use of oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *Ann Pharmacother* 46:419-23, 2012
28. Henry DH et al. Randomized double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29:1125-32, 2011
29. 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
30. 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
31. Holick MF et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1911-30, 2011
32. 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
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. KBV. Wirkstoff Aktuell (Ausgabe 03/2011): Denosumab. <http://www.kbv.de/media/sp/Denosumab.pdf>
35. KBV. Wirkstoff Aktuell (Ausgabe 01/2009): Strontiumranelat <http://www.kbv.de/media/sp/Strontiumranelat.pdf>
36. Khosla S et al. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2272-82, 2012
37. Kraenzlin ME , Meier C. Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol* 7:647-56, 2011
38. LaCroix AZ et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 64:559-67, 2009
39. 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
40. Li K et al. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC -Heidelberg). *Heart* 98:920-5, 2012
41. Lin T et al. Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis. *Int J Clin Pract* 66:399-408, 2012
42. Manson JE et al. Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery calcification in the Women's Health Initiative. *Menopause* 17:683-91, 2010
43. 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
44. Nurmi-Lüthje I et al. Post-hip fracture use of prescribed calcium plus vitamin D or vitamin D supplements and antiosteoporotic drugs is associated with lower mortality: a nationwide study in Finland. *J Bone Miner Res* 26:1845-53, 2011
45. Prentice RL , Anderson GL. The women's health initiative: lessons learned. *Annu Rev Public Health* 29:131-50, 2008

46. Ravaud P et al. Individual smallest detectable difference in bone mineral density measurements. J Bone Miner Res 14:1449-56, 1999
47. 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
48. Rote-Hand-Brief zu Protelos® (Strontiumranelat): Information für medizinisches/pharmazeutisches Fachpersonal: Neue eingeschränkte Indikation und Empfehlungen zu Kontrollen bei der Einnahme von Protelos® (Strontiumranelat); Servier Deutschland GmbH 10. 3.2014
49. 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
50. Schilcher J et al. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. N Engl J Med 364:1728-37, 2011
51. Schwartz AV et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLE X trial. J Bone Miner Res 25:976-82, 2010
52. Seeman E. Is a change in bone mineral density a sensitive and specific surrogate of anti-fracture efficacy? Bone 41:308-17, 2007
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. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. JAMA 285:2891-7, 2001
55. 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
56. Information des Hersteller vom 20.04.2017: <https://www.servier.de/news/protelosr-einstellung-der-produktion-ab-august-2017> (letztes Mal aufgerufen am 25.04.2017)