

## **Spezifische medikamentöse Behandlung bei Osteoporose nach LL 2014**

Eine spezifische medikamentöse Behandlung der Osteoporose dient der Verhinderung Osteoporose-assoziiertes osteoporotischer Knochenbrüche. Sie ist indiziert bei:

1. Niedrigtraumatische Wirbelkörperfraktur 2. oder 3. Grades singular oder 1. bis 3. Grades multipel, wenn andere Ursachen einer Fraktur nicht wahrscheinlicher sind
2. Niedrigtraumatische petrochantäre Fraktur
3. Niedrigtraumatische Schenkelhalsfraktur, wenn T-Score < -2,0 an mindestens einem Messort\*
4. Bestehende oder geplante Therapie mit oralen Glukokortikoiden  $\geq 7,5$  mg Prednisolonäquivalent täglich für > 3 Monate, wenn:
  - a) T-Score < -1,5 an mindestens einem Messort\*. Individuell auch wenn T-Score > -1,5,
  - b) niedrig-traumatische Wirbelkörperfrakturen oder multiple periphere Frakturen unabhängig vom T-Score.
5. Hohes 10-Jahresfrakturrisiko (im Durchschnitt ca. > 30 % für radiographische Wirbelkörperfrakturen und Hüftfrakturen) auf der Grundlage der Tabelle 5, wenn T-Score < -2,0 an mindestens einem Messort\*
6. \*Messorte: Mittlerer T-Score der messbaren Wirbel L1 - L4 oder T-Score am Femurhals oder am proximalen Gesamtfemur (bei Femurmessungen beidseits: Mittelwert aus rechts und links)

Voraussetzung für den Beginn einer spezifischen Osteoporose-Behandlung sind die Einhaltung genereller Maßnahmen zur Osteoporose Prophylaxe bestehend aus knochengesunder Ernährung, Förderung von Koordination und Muskelkraft, sowie Sturzvermeidung.

Eine spezifische medikamentöse Behandlung der Osteoporose sollte zukünftig bei einem 30-prozentigem Risiko, innerhalb der nächsten 10 Jahre eine Osteoporose-typische Fraktur zu erleiden, eingeleitet werden.

Zur spezifischen medikamentösen Behandlung der Osteoporose stehen gegenwärtig folgende Wirkprinzipien zur Verfügung:

1. Die Hemmung des Knochenabbaus
2. Die Förderung des Knochenaufbaus
3. Kombination von Abbauehemmung und Förderung des Knochenaufbaus

### **1. Die Hemmung des Knochenabbaus**

Eine Knochenabbauehemmung wird durch folgende Substanzen erreicht:

Alendronsäure, Ibandronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Östrogene/Tibolon, Raloxifen und Strontiumranelat.

Wegen ihres Nebenwirkungsprofils werden Östrogene/Tibolon nicht vordergründig zur Behandlung der Osteoporose eingesetzt. Werden vom gynäkologischen Fachgebiet aus Östrogene oder Tibolon eingesetzt, ersetzen diese allerdings in der Regel eine andere spezifische Osteoporosebehandlung.

Die Bisphosphonate Alendronsäure, Risedronsäure und Zoledronsäure sind nach wissenschaftlichem Status in der Lage, sowohl Wirbelkörperbrüche als auch andere Osteoporose typische Knochenbrüche zu vermeiden. Für Ibandronsäure liegen nur Daten zur Verhinderung von Wirbelkörperbrüchen vor.

Als Medikamente in Tablettenform liegen Alendronsäure, Risedronsäure und Ibandronsäure vor. Diese gibt es jeweils in unterschiedlichen Wirkstärken, wodurch die Einnahmehäufigkeit bestimmt wird:

- Risedronsäure 5 mg täglich, 35 mg 1 x/Woche, 75 mg an 2 aufeinanderfolgenden Tagen des Monats
- Alendronsäure 10 mg täglich oder 70 mg 1 x/Woche
- Ibandronsäure 150 mg 1 x/Monat

Bei den Bisphosphonat-Tabletten sind strenge Einnahmевorschriften zu beachten: Die Einnahme erfolgt morgens, unmittelbar nach dem Aufstehen mit reichlich Leitungswasser (kein Mineralwasser, keine anderen Getränke). Nahrungsmittel, andere Getränke als Leitungswasser und andere Medikamente dürfen frühestens 30 Minuten nach Einnahme des Bisphosphonates zugeführt werden. Der Körper des Patienten muss nach der Einnahme für mindestens 30 Minuten aufrecht bleiben (Stehen oder Sitzen, nicht wieder hinlegen).

Von Ibandronsäure gibt es intravenös anwendbare Lösungen in der Stärke von 3 mg, welche zur Behandlung der Osteoporose alle 3 Monate verabreicht werden. Die Injektion sollte intravenös in 15 - 30 Sekunden (langsam) erfolgen.

Zoledronsäure liegt ausschließlich als Infusionslösung für den Anwendungsbereich Osteoporose in einer Stärke von 5 mg vor. Die Dauer der Infusion sollte mindestens 15 Minuten betragen. Die Infusionen werden 1 x/Jahr verabreicht.

Die Bisphosphonate unterscheiden sich nach Studienlage in ihrer Wirksamkeit und im Nebenwirkungsprofil. Insbesondere sollte bei den intravenös verabreichten Bisphosphonaten die sehr selten vorkommende Nebenwirkung einer aseptischen Kiefernekrose beachtet werden, deshalb, ist die Überprüfung des Kiefer- und Zahnstatus ratsam. Auch sollten die Patienten über die Möglichkeit des Auftretens grippeähnlicher Symptome für einige Tage nach der Infusion/Injektion aufgeklärt werden.

Beachtet werden sollte, dass bei den strengen Einnahmевorschriften der Bisphosphonate in Tablettenform insbesondere bei älteren und multimorbiden Patienten Compliance-Probleme auftreten können, welche praktisch zur Situation der unzureichenden oder fehlenden

Medikamenteneinnahme und Aufnahme führen können. Hier sollte die sicherere, wenn auch wesentlich teurere intravenöse Verabreichung geprüft werden.

Es existieren außerdem unterschiedliche Kombinationen der Bisphosphonate für die orale Anwendung und Kombipackungen mit Vitamin D, Calcium und Vitamin D/Calcium. Die AM-RL ändert nichts an der Existenz der Präparate und nur darauf ist hier abgestellt. Der Kommentar bezieht sich auf Verordnungsfähigkeit und ist deshalb hier falsch platziert.

Raloxifen gilt als Östrogenrezeptorantagonist und hat ebenfalls ein den Knochenabbau hemmendes Behandlungsprinzip. Es ist nur für Frauen nach der Menopause zugelassen. Da die Anzahl und Funktion der Östrogenrezeptoren mit zunehmendem Alter abnimmt, ist die Gabe von Raloxifen im hohen Lebensalter nicht sinnvoll, da zunehmend der pharmakologische Angriffspunkt fehlt. U. a. stellen vorbestehende thromboembolische Ereignisse und Leberschädigungen Kontraindikationen für die Anwendung von Raloxifen dar. Seitens der Einnahme-Compliance ist Raloxifen unproblematisch, da es nicht an bestimmte Einnahmerituale wie die Bisphosphonate gebunden ist. Die Wirksamkeit von Raloxifen ist lediglich bezüglich der Reduktion von Wirbelkörperfrakturen, nicht für andere osteoporotische Knochenbrüche nachgewiesen.

**In der Leitlinie von 2009 noch nicht genannt (der Vertrag richtet sich nach der LL 2014, hier ist Denosumab als A-klassifiziertes Medikament enthalten muss also ergänzt werden)**

Denosumab als monoklonaler humaner Antikörper gegen Rank-Ligand gehorcht dem Knochenabbau hemmenden Prinzip. Es wird halbjährlich in einer Dosis von 60 mg verabreicht. Es ist gegenwärtig nur für postmenopausale Frauen zugelassen. Für Männer besteht nur eine Zulassung bei hormonablativer Therapie im Zusammenhang mit der Behandlung eines Prostata-Karzinoms.

Denosumab hat als einziges spezifisches Osteoporosemedikament keine Kontraindikation bei höhergradiger Niereninsuffizienz.

## **2. Die Förderung des Knochenaufbaus**

Als den Knochenaufbau stimulierende Medikamente stehen Teriparatid (Parathormon 1-34) und Parathormon 1-84 zur Verfügung. Für Teriparatid ist die das Frakturrisiko vermindernde Wirkung an Wirbelkörpern und peripher belegt, für Parathormon 1-84 nur für periphere Knochenbrüche. Laut GBA-Beschluss vom 21.11.2006 sollen beide Substanzen nur eingesetzt werden, wenn unter der Behandlung mit Knochenabbauhemmenden Medikamenten mindestens 2 weitere typisch osteoporotische Knochenbrüche innerhalb von 18 Monaten auftreten oder kein ausreichendes Ansprechen einer Vorbehandlung über mehr als 1 Jahr besteht. Die Behandlungsdauer für beide Substanzen beträgt 24 Monate bei täglicher subkutaner Injektion von 20µg Teriparatid bzw. 100µg Parathormon 1-84. Die Medikamente werden über spezielle Injektoren subkutan in den Unterbauch oder die Oberschenkel gespritzt. Es empfiehlt sich die strikte Einhaltung des GBA-Beschlusses oder aber im Bedarfsfall eine ausführliche Begründung der Anwendungsnotwendigkeit.

### 3. Kombination von Abbauhemmung und Förderung des Knochenanbaus

Für Strontiumranelat werden sowohl Knochenabbau hemmende wie auch eine Knochenaufbau stimulierende Wirkungen angenommen.

Fraktursenkende Wirkungen sind für Strontiumranelat sowohl bezüglich Wirbelkörper- als auch Osteoporose-assoziierten peripheren Knochenbrüchen belegt.

Strontiumranelat wird täglich als Granulat mit 2 g Wirkstoff in 1 Glas Wasser aufgelöst und getrunken. Die Einnahme sollte mindestens 2 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme, am besten abends vor dem zu Bett gehen, erfolgen. Auch bei Strontiumranelat gilt eine Kontraindikation bei bekannten thromboembolischen Ereignissen oder Z. n. Beinvenenthrombose. Außerdem ist Strontiumranelat bei ischämischer Herzkrankheit, arterieller Verschlusskrankheit, kardiovaskulären Erkrankungen und unkontrollierter Hypertonie kontraindiziert. Die Anwendung sollte bei Beachtung dieser Gegenanzeigen nur bei schwerer Osteoporose und sehr hohem Frakturrisiko erfolgen.

Eine ausführliche Dokumentation der Anwendungsnotwendigkeit sollte erfolgen.

Unter der Beachtung der dargestellten Fakten ergeben sich zusätzlich folgende Zulassungsbedingungen:

<b>Substanz</b>	<b>postmenopausal</b>	<b>kortikoid-induziert</b>	<b>Mann</b>
Alendronat	ja	ja	ja
Risedronat	ja	ja	ja
Ibandronat	ja	nein	nein
Zoledronat	ja	ja	ja
Raloxifen	ja	nein	nein
Strontiumranelat	ja	nein	ja
Teriparatid	ja	ja	ja
Parathormon 1-84	ja	nein	nein
Denosumab	ja	nein	nein

Zusammenfassend ist zu bemerken, dass die Osteoporosetherapie sich immer an den individuellen Bedingungen wie Zulassungsstatus, Warnhinweisen, Kontraindikationen, Verträglichkeiten und Patient compliance zu orientieren hat.

Dauer der Behandlung:

Eine spezifische Osteoporosetherapie ist bei Parathormon 1-34 und 1-84 auf maximal 24 Monate begrenzt.

Eine Therapiekontrolle mit Neuevaluation des Frakturrisikos sollte nach 2 Jahren erfolgen. Die Fortsetzung der spezifischen medikamentösen Therapie erfolgt in Abhängigkeit des Frakturrisikos.

#### Kombinationstherapie:

Die DVO-Leitlinien von 2014 geben keine Empfehlung für eine Kombinationstherapie mangels Frakturdaten. Anmerkung: Es existiert eine Studie welche zeigt, dass die Kombination von Teriparatid und Denosumab über 12 Monate höhere Knochendichtezuwächse zeitigt als die Gabe der jeweiligen Einzelsubstanz

#### Sequenztherapie:

Die DVO-Leitlinien von 2014 geben keine Empfehlung für eine Sequenztherapie. Die Entscheidung zum Wechsel innerhalb der spezifischen Osteoporosetherapie sollte sich auf Fakten wie Therapieerfolg, Compliance des Patienten und Verträglichkeit der Therapie bzw. neu ergebende Befunde/Tatsachen (z. B. Hinzukommen weiterer Erkrankungen oder Immobilisation) stützen.