



REKO HESSEN

VORSITZENDER:

Prof. Dr. Hilmar Stracke,
Gießen

MITGLIEDER:

Dr. Joachim Cassens,
Marburg

Dr. Parvis Farahmand,
Marburg

Dr. Lutz-D. Gercke,
Bad Wildungen

Dr. Peter Kaps,
Braunfels

Dr. B. Krohn-Grimberghe,
Bad Wildungen

Prof. Dr. Uwe Lange,
Bad Nauheim

Dr. W. Müller-Brodmann,
Marburg

Dr. Anja Pohlner,
Kassel

Volker Radtke,
Gießen

OSTEOPOROSE

Dauertherapie versus Therapiepause

Wofür gibt es Evidenz?

(Parvis Farahmand & Joachim Cassens)

Das Auftreten multipler Frakturen nach Absetzen von Denosumab bei der Behandlung der Osteoporose hat die Diskussion um Therapiedauer und Therapiepausen neu entfacht.

Prinzipiell unterscheidet sich bei dieser Betrachtung das Absetzen von Medikamenten mit ossärer Retention wie den Bisphosphonaten von Substanzen ohne Knochen-Retention wie Östrogenen, Selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM), Denosumab oder Teriparatid. Während Bisphosphonate auch nach Beendigung der Applikation wegen ihrer zum Teil sehr langen Halbwertszeit im Knochen über viele Jahre noch einen Effekt haben können, gilt dies für die anderen Substanzen nicht. Hier ist ein schneller Effektverlust in unterschiedlichem Ausmaß in Abhängigkeit von der Substanz zu erwarten.

Insbesondere sind das nach Absetzen von Denosumab beobachtete Absinken der Knochendichte unter das Ausgangsniveau und deutliche Anstiege der Knochenmarker über das Baseline-Niveau mit dem in Fallserien beschriebenem und in retrospektiven Analysen beobachtetem Auftreten multipler Wirbelfrakturen in Zusammenhang gebracht worden.

Nachfolgend beleuchten wir die einzelnen Osteoporose-Therapeutika vor diesem Hintergrund und stellen die aktuellen Empfehlungen der Task Forces vor.

Einleitung

Seit etwa 50 Jahren sind Bisphosphonate für die Behandlung der Volkskrankheit Osteoporose verfügbar. In der Zwischenzeit ist eine ganze Reihe weiterer Medikamente für die Behandlung dieser Erkrankung, die alleine in Deutschland über 6 Millionen Menschen betrifft, auf den Markt gekommen. Auch für die etwa 1 Million betroffener Männer steht ein Portfolio an unterschiedlichen Substanzen mit antiresorptiver und anaboler Wirkung auf den Knochen zur Verfügung. Trotz dieses umfangreichen Arsenal an gut wirksamen Substanzen wird die optimale Behandlungsdauer der Osteoporose seit Einführung der Antiosteoporotika kontrovers diskutiert.

Wie lange und mit welchem Medikament sollen Patienten mit und ohne Frakturen behandelt werden?

Immerhin haben 20% aller Frauen und 10% der Männer über 50 Jahre bereits eine stattgehabte Fraktur und jährlich treten schätzungsweise nach Daten der BEST-Studie 2,1% Neuerkrankungen in dieser Altersgruppe auf (0,9% Männer, 3,6% Frauen). Kalkuliert werden daraus etwa 330.000 neue Osteoporosebedingte Frakturen pro Jahr, wobei jährlich ca. 160.000 Frakturen die Wirbelsäule und Hüfte betreffen. Aufgrund der rasant steigenden Prävalenz der Erkrankung entwickelt sich diese Frage zunehmend zum zentralen Thema der Osteoporose-Therapie.

Die DVO-Leitlinie von 2017 (Seiten 155ff) zur „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen“ **gibt Empfehlungen zur spezifischen medikamentösen Behandlung der Osteoporose:**

... ohne Frakturen:

- 10-Jahresfrakturrisiko von durchschnittlich ca. 30% und mehr für proximale Femurfrakturen und vertebrale (radiographische) Frakturen

... bei Wirbelkörperfrakturen:

- niedrigtraumatische singuläre Wirbelkörperfraktur 2. oder 3. Grades nach Genant (25–40% bzw. >40% Höhenminderung)
- niedrigtraumatische multiple Wirbelkörperfrakturen 1. bis 3. Grades nach Genant
jeweils, wenn
- andere Ursachen einer Fraktur nicht wahrscheinlicher sind
- bei einem DXA T-Score < -2,0 an der LWS, dem Schenkelhals oder proximalen Gesamtfemur
- individuell auch bei einem T-Score > -2,0

... bei proximalen Femurfrakturen:

- nach niedrigtraumatischen proximalen Femurfrakturen bei einem DXA T-Score < -2,0 an der LWS oder dem Schenkelhals oder dem proximalen Gesamtfemur
- individuell auch bei einem T-Score > -2,0.

Die medikamentöse Therapie der Osteoporose ist effektiv. Durch antiresorptive bzw. osteoanabole Osteoporose-Therapeutika kann die Inzidenz von Wirbelfrakturen zwischen 60 und 70% reduziert werden. Es lässt sich nicht nur das Auftreten neuer Frakturen reduzieren, auch die Mortalität konnte zum Beispiel durch die Behandlung mit Zoledronsäure über 36 Monate um 28% gesenkt werden.

Diese Daten spiegeln eindrucksvoll die Behandlungsmöglichkeiten, aber auch die Behandlungsnotwendigkeit der Osteoporose wieder.

Und für den Behandler stellen sich nun folgende Fragen:

- Wie lange muss ich behandeln?
- Wie verhält es sich mit Therapiepausen?

Pro und Kontra einer Dauertherapie der Osteoporose – wofür gibt es Evidenz?

Das ist die Frage, die wir uns für diesen REKO-Letter stellten. Nachfolgend der Versuch einer Beantwortung anhand der verfügbaren Datenlage zu den einzelnen Substanzen.

Analog zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Hypercholesterinämie etc. handelt es sich auch bei der Osteoporose um eine chronische Erkrankung. Das Frakturrisiko ist dauerhaft erhöht.

Ausnahmen sind sekundäre Osteoporose-Formen, bei denen der entscheidende Risikofaktor, z.B. eine Kortison-Therapie, beendet werden kann. Die gilt auch für eine erfolgreich behandelte entzündliche Grunderkrankung oder einen primären Hyperparathyreoidismus.

Bei der primären Osteoporose ist zu konstatieren, dass allein mit dem Alter das Frakturrisiko steigt. Das ist durch keine Therapie beeinflussbar. Allgemein wird mit zunehmendem Alter auch eine Verschlechterung der Nierenfunktion und parallel dazu eine Steigerung des Sturz- und Frakturrisikos beobachtet. Individuell kommen in den meisten Fällen im Verlauf der Erkrankung weitere Risikofaktoren hinzu, wie z. B. Immobilität oder eine neue Fraktur.

In der **DVO-Leitlinie** heißt es dazu: „**Prinzipiell sollte eine Basistherapie so lange erfolgen, wie ein hohes Frakturrisiko besteht (D).**“ Diese Angabe hat den Evidenzgrad D und der Behandler steht nun vor dem Dilemma, einerseits das individuelle Frakturrisiko zu jedem Zeitpunkt abschätzen zu müssen und andererseits die potenziellen Folgen einer Dauertherapie – medizinisch wie ökonomisch – abzuwägen.

Es gibt keinen Messwert, der das individuelle Frakturrisiko unter einer bereits laufenden Therapie angeben kann. Gerne wird die DXA-Knochendichte als Verlaufsparemeter unter einer Osteoporose-Therapie herangezogen. In Zulassungsstudien wird der Verlauf der Knochendichte unter der Therapie veröffentlicht. Dies suggeriert, dass dieser Verlauf auch für den einzelnen Patienten gelten muss. ACHTUNG: in den Studien handelt es sich um Mittelwerte von Patientenkollektiven, zum Teil mit mehreren Tausend Patienten. Das bedeutet, man kann auf den Knochendichteverlauf einzelner Patienten nicht zurückschließen! Ob ein Anstieg oder Absinken der in DXA-Technik gemessenen Knochendichte für den einzelnen Patienten eine Verbesserung oder Verschlechterung des Frakturrisikos bedeutet, ist aus den Studiendaten nicht zu entnehmen, noch ist dies bisher bekannt.

In welchen Situationen ist also eine Dauertherapie der chronischen Erkrankung Osteoporose nicht sinnvoll?

1. Das Osteoporose-Risiko ist nicht dauerhaft erhöht

2. Bedenken über Nebenwirkungen der Osteoporose-Medikamente

3. Fortsetzung der Behandlung bringt gegenüber dem Absetzen/Pausieren keinen Vorteil

Unberührt davon ist natürlich das Umstellen einer Behandlung aus medizinischen Gründen. Und: Wird eine Therapie pausiert oder beendet, so resultiert daraus die Frage

4. Was passiert nach Absetzen einer Osteoporose-Therapie

Nachfolgend der Versuch einer Antwort auf diese Fragen.

1. Das Osteoporose-Risiko ist nicht dauerhaft erhöht

Liegt eine sekundäre Osteoporose-Form vor, bei der die entscheidende Risikokonstellation nur passager besteht, wie z.B.

- Beendigung des Rauchens
- Erreichen von Sturzfreiheit
- Besserung der Mobilität
- Beendigung einer Therapie mit Anti-Epileptika
- operative Sanierung eines primären Hyperparathyreoidismus
- operative Sanierung eines subklinischen Hyperkortisolismus
- Beendigung einer hormonablativen Therapie
- Beendigung einer Glukokortikoid-Therapie
- Beendigung einer Aromatasehemmer-Therapie
- eine entzündliche Grunderkrankung wurde erfolgreich behandelt

muss eine Re-Evaluation des Frakturrisikos erfolgen und geprüft werden, ob die Therapie-Indikation erneut oder nicht mehr gestellt werden kann (Leitlinie: „Durch den Wegfall eines oder mehrerer Risikofaktoren kann es deshalb je nach Ausmaß des dadurch bedingten Risikos vermutlich zu einer mäßigen bis starken Reduktion des Frakturrisikos kommen“).

2. Bedenken über Nebenwirkungen bei Dauertherapie mit Osteoporose-Medikamenten

Die osteoanabole Therapie mit Teriparatid ist auf 24 Monate begrenzt. Es liegen weder Daten noch eine Zulassung für eine darüber hinaus gehende Behandlungsdauer vor.

So konzentriert sich die Beantwortung dieser Frage auf die anti-resorptiven Substanzen (Bisphosphonate, ...).

Kiefernekrose

Eine direkte Kausalität des Auftretens einer Kiefernekrose durch Antiresorptiva ist bisher nicht sicher ableitbar, da Kiefernekrosen auch ohne diese medikamentöse Vorbehandlung beobachtet wurden. Dennoch sieht man je nach Expositionsgrad hinsichtlich Antiresorptiva eine entsprechende Zunahme von Kiefernekrosen, sie stellt damit bei der Behandlung der Osteoporose eine seltene, aber gefürchtete Komplikation dar. Die Angaben zur Häufigkeit variieren.

Eine Analyse US-amerikanischer und skandinavischer Krankenversicherungsdaten von mehr als 1,7 Millionen Bisphosphonat bzw. Denosumab behandelte Versicherter ergab eine Inzidenz der Kiefernekrose mit einer Spannbreite von 0,022–0,047% bei einer länger als 5 Jahre dauernden medikamentösen Therapie.

Die Denosumab-Extensionsstudie lieferte hierzu Daten mit insgesamt 13 Fällen über den 10-Jahres-Gesamtverlauf (6 Fälle in der Cross-Over-Gruppe Placebo auf Denosumab ab dem 4. Behandlungsjahr, 7 Fälle in der Langzeit-Denosumab-Gruppe).

Analog der AWMF-Leitlinie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) „Bisphosphonatassoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamentenassoziierte Kiefernekrosen“ von 2012 wurden verschiedene Risikokategorien gebildet:

Hohes Risiko – Indikation: Multiples Myelom, Knochenmetastasen

Bei diesen Indikationen wird Zoledronsäure als intravenöses Bisphosphonat eingesetzt in einer Dosierung von 4 mg alle 3–4 Wochen. Darunter liegt die Prävalenz deutlich höher bei 1–19%.

Mittleres Risiko – Indikation: Therapie-induzierte Osteoporose

In diese Gruppe fallen Patienten, die Zoledronsäure 4 mg halbjährlich erhalten haben. Für dieses Kollektiv wird die Prävalenz der Kiefernekrose mit 1% angegeben (keine Zulassung für diese Dosierung).

Niedriges Risiko – Indikation: Primäre Osteoporose

Die Prävalenz der Kiefernekrose wird für dieses Kollektiv mit 0,1% angegeben. Differenziert man nach Dauer der stattgehabten Bisphosphonat-Therapie zum Zeitpunkt des Auftretens der Kiefernekrose, so wird die Prävalenz bei einer Therapiedauer < 4 Jahre mit 0,04% und bei einer Therapiedauer > 4 Jahre mit 0,21% angegeben.

Atypische Femurfrakturen

Das Risiko atypischer Femurfrakturen ist insgesamt sehr gering. Es nimmt bei einer Behandlungsdauer > 5 Jahre zwar signifikant zu, wie eine Meta-Analyse zur Bisphosphonat-Therapie bestätigte, die Verhinderung von Frakturen überwiegt jedoch deutlich das Risiko dieser seltenen Nebenwirkung. Schätzungen zufolge liegt das Risiko einer therapieinduzierten atypischen Femurfraktur bei 2–78 verglichen mit 650–3100 verhinderten Frakturen auf jeweils 100.000 Patientenjahre. In der Denosumab-Extensionsstudie über 10 Jahre wurden kumulativ zwei atypische Femurfrakturen beobachtet (eine Fraktur in der Cross-Over-Gruppe Placebo auf Denosumab ab dem 4. Jahr, eine Fraktur in der Gruppe, die von Beginn an Denosumab erhalten hatte).

Adynamer Knochenstoffwechsel bei eingeschränkter Nierenfunktion

Als problematisch wird die Entwicklung eines adynamen Knochenstoffwechsels bei Patienten mit fortgeschritten eingeschränkter Nierenfunktion eingeschätzt, da bei diesen Patienten höhere Frakturinzidenzen beobachtet wurden. Er wird durch den Einsatz aktiver Vitamin D-Metabolite bei sekundärem renalem Hyperparathyreoidismus begünstigt. Ob eine längerfristige Therapie mit Antiresorptiva im Vorfeld der fortgeschrittenen Niereninsuffizienz das Frakturrisiko steigert, ist Gegenstand der Diskussion, aber aufgrund der nur sehr geringen Datenlage bisher nicht belegt.

3. Fortsetzung der Behandlung bringt gegenüber dem Absetzen / Pausieren keinen Vorteil

Die Zulassungsstudien der einzelnen Osteoporose-Therapeutika hatten begrenzte Laufzeiten, d. h. es liegen Daten zum fraktursenkenden Effekt nur über den begrenzten Beobachtungszeitraum der jeweiligen Studie vor. Sie liefern somit natürlich keine Evidenz für eine Fortführung der Therapie über die in den jeweiligen randomisierten Studien erreichte Behandlungsdauer hinaus.

Deshalb hier kurz die Daten verschiedener Extensionsstudien für die Bisphosphonate

- Alendronsäure (bis zu 10 Jahre)
- Zoledronsäure (bis zu 9 Jahre) und
- Risedronat (bis zu 6 Jahre)

Über ein „Data-Pooling“ wurde die Senkung des Frakturrisikos bei > 6 Jahren Bisphosphonat-Therapie auf 9,3–10,6% berechnet, nach Umstellung auf Placebo betrug die Senkung des Frakturrisikos 8,0–8,8%. Dies wurde von der FDA mit dem Fazit „Kein Vorteil einer Langzeit-Therapie“ kommentiert. Diese Schlussfolgerung kann jedoch wissenschaftlich betrachtet nicht so stehenbleiben. Die eigentlichen Zulassungsstudien waren zahlenmäßig so gepowert, dass eine signifikante Fraktursenkung erzielt werden konnte. Für die FIT-Studie (Alendronsäure) wurden 6459 Patientinnen rekrutiert, in die Extensionsstudie wurden 1099 Patientinnen eingeschlossen. In die VERT-Studien (Risedronat) wurden 3864 Patientinnen aufgenommen, die Extensionsstudie umfasste 164 Patientinnen und von den 7765 randomisierten Patienten der HORIZON-Studie (Zoledronsäure) gelangten 1233 in die Extensionsstudie.

Alendronsäure: In den ersten 4 Behandlungsjahren beträgt der Anteil von Patienten mit stattgehabten Frakturen 10,6% gegenüber 21,0% der Placebo-Patienten. In die Extensionsstudie FLEX wurden nur Patienten mit im Mittel 5 Jahren Alendronsäure-Behandlung in der Basisstudie aufgenommen. Der Anteil der Frakturpatienten betrug in der auf Placebo randomisierten Gruppe 16,9%, in der auf Alendronsäure randomisierten Gruppe 17,7%. Somit wurde nach 5 Jahren Therapie kein Unterschied zwischen Fortführung der Therapie mit Alendronsäure verglichen mit Placebo gefolgert.

Zoledronsäure: Die Extension 4–6 Jahre ergab eine Senkung des Frakturrisikos von 49%, welche statistisch signifikant war. Die Extension 7–9 Jahre hingegen war mit einer Senkung des Frakturrisikos von 40% verbunden, erreichte aber bei nur noch 95 Patienten je Behandlungsarm keine Signifikanz mehr. Diese Patientenzahlen der Extensionsstudien sind nicht für den Nachweis einer Fraktursenkung gepowert, so dass auch der Umkehrschluss einer unzureichenden Wirkung im Langzeitverlauf nicht zulässig ist.

Risedronat: Bis zum 5. Behandlungsjahr lag der Anteil der Patienten mit stattgehabten Frakturen bei 19,3% verglichen mit 32,1% in der Placebogruppe. Darüber hinaus wurde kein Placebo-Arm geführt.

Für Denosumab liegen aus der Extensionsstudie 10-Jahresdaten vor. Auch im Langzeitverlauf bleibt die Frakturinzidenz deutlich unter Placeboniveau.

Die Behandlung mit Teriparatid ist auf 24 Monate begrenzt, insofern können keine Langzeitdaten über diesen Zeitraum hinaus ermittelt werden.

4. Was passiert nach Absetzen einer Osteoporose-Therapie

Bisphosphonate haben im Knochen eine sehr lange Halbwertszeit. Die Knochenumbau-marker der Formation und Resorption sind unter Therapie dauerhaft zu 60–70% supprimiert. Nach Absetzen kommt es zu einem langsamen Anstieg der Marker ohne Rebound. Selbst nach Beendigung der Bisphosphonat-Zufuhr werden kleine, aber durchaus wirksame Mengen noch über Jahre hinweg aus dem Knochen freigesetzt, so dass ein anti-resorptiver Effekt auf den Knochenstoffwechsel noch Monate bis Jahre zu beobachten ist. Es ist bekannt, dass Alendronat und Zoledronat einen stärker ausgeprägten Effekt auf Knochendichte und Knochenumbau-marker haben als Risedronat infolge ihrer höheren Bindungsaffinität zu Hydroxylapatit. In der Osteodensitometrie ist analog dazu nach Absetzen eines Bisphosphonats keine Phase des schnellen Rückgangs der Knochendichte zu beobachten.

Die ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) Task Force schlug vor, zur Vermeidung einer Übersuppression des Knochenstoffwechsels und aufgrund der genannten seltenen Nebenwirkungen einer längerfristigen Bisphosphonat-Therapie drei Jahre nach Beginn einer Behandlung mit Zoledronsäure bzw. nach 5 Jahren Behandlung mit oralen Bisphosphonaten eine osteologische Re-Evaluation vorzunehmen. Eine Therapiepause sei demnach denkbar, sofern keine Hinweise auf ein hohes Frakturrisiko wie höheres Alter (> 70–75 Jahre), niedriger T-Score in der DXA-Messung der Hüfte, eine Behandlung mit Aromatase-Hemmern oder Glukokortikoiden oder Hinweise auf eine neu aufgetretene sekundäre Osteoporose vorliegen und keine Frakturen („major osteoporotic fractures“) unter Therapie aufgetreten seien. In diesem Falle sei jedoch eine Re-Evaluation nach 2–3 Jahren indiziert. Sollte jedoch ein Hinweis auf ein hohes Frakturrisiko vorliegen bzw. unter Therapie eine neue Fraktur aufgetreten sein, sollte die Therapie fortgesetzt werden: Bei oralen Bisphosphonaten zunächst bis 10 Jahre, bei Zoledronsäure bis 6 Jahre Therapiedauer.

Anders bei Denosumab: Unter Therapie ist eine anhaltende Suppression der Knochenumbau-marker sowohl der Formation als auch der Resorption von 80–90% zu verzeichnen. Die Wirkung ist etwa ein halbes Jahr nach der letzten Injektion beendet, es kommt nach Absetzen von Denosumab zu einem raschen (in der Regel nach 3–6 Monaten) und sehr ausgeprägten Anstieg der Umbau-marker mit Werten, die sogar über das Ausgangsniveau hinausgehen. Etwa 2 Jahre nach Absetzen kehren die Knochenumbau-marker wieder auf das Baseline-Niveau zurück. Selbst nach 10 Jahren Therapie fällt die Knochendichte innerhalb eines Jahres nach Absetzen wieder nahezu auf den Ausgangswert ab. Es gibt Hinweise, dass der Knochendichteverlust von 6–7% im ersten Jahr nach Absetzen von Denosumab, unabhängig von der vorherigen Therapiedauer zu sein scheint. Histomorphometrisch war der Knochen von Patientinnen 25 Monate nach Absetzen von Denosumab nicht mehr von dem unbehandelten postmenopausalen Frauen zu unterscheiden.

In den ersten drei Jahren der FREEDOM-Studie lagen die Frakturinzidenzen unter Denosumab bei 0,70–1,08% im Vergleich dazu im Placeboarm bei 2,22–3,15%. Die Extensionsstudie in den Jahren 4–10 erreichte Frakturinzidenzen in einer Spannweite von 1,16–1,47% (kein Placeboarm Jahre 4–10). 797 Patienten wurden nachbeobachtet, die die Freedom-Studie abbrachen (im Mittel nach 3,4 Injektionen). Die Frakturinzidenzen waren nach Absetzen vergleichbar (9% der Patienten, die in der Studie Placebo erhalten hatten versus 7% der Patienten, die in der Studie Denosumab erhalten hatten). Einschränkend ist jedoch zu vermerken, dass die Patienten im Mittel nur 8 Monate ohne Folgetherapie waren und anschließend zu 28–42% auf andere Osteoporose-Therapeutika außerhalb der Studie eingestellt worden waren.

Demgegenüber stehen inzwischen einige Fallberichte und Beobachtungsstudien, die das Auftreten zum Teil multipler Wirbelfrakturen zwischen 6 und 18 Monaten nach Beendigung der Denosumab-Therapie berichten. Die retrospektive Analyse von Abbrechern der FREEDOM- und der FREEDOM-EXTENSION-Studie ergab eine Inzidenz von vertebrealen Frakturen von 5,6% versus 6,2% in der Placebo-Gruppe. Patienten mit Wirbelfrakturen nach Studienabbruch hatten in der Denosumab-Gruppe jedoch zu einem größeren Anteil multiple Wirbelfrakturen (60,7%) verglichen mit Abbrechern der initialen Placebo-Gruppe (34,5%) bei jedoch kleinen Fallzahlen. Zusammenfassend ist festzustellen, dass in einem kurzen Zeitraum nach Absetzen von Denosumab etwas häufiger multiple Wirbelfrakturen auftreten, vermehrt bei Patienten mit vorbestehenden Wirbelfrakturen.

Raloxifen: Nach Absetzen kehren innerhalb eines Jahres die geringen Effekte auf Knochenumbau-marker und Knochendichte auf das Ausgangsniveau zurück, für die Phase nach Therapiebeendigung liegen jedoch keine Frakturdaten vor.

Teriparatid: 18 Monate nach Beendigung der Therapie beträgt die relative Risikoreduktion für Frakturen noch 41 %, im Vergleich zu 65 % unter noch laufender Therapie, somit hält die fraktursenkende Wirkung, allerdings in abgeschwächter Form, noch für zumindest 18 Monate über den Behandlungszeitraum hinaus an.

Zusammenfassung

Das Absetzen von Bisphosphonaten ist hinsichtlich des Knochenstoffwechsels nicht zu vergleichen mit dem Absetzen von Osteoporose-Medikamenten ohne Knochen-Retention wie Östrogenen, Selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM), Denosumab oder Teriparatid. Die Knochendichte-Zuwächse unter der Therapie mit letztgenannten Medikamenten sind in der Regel nach 12–24 Monaten wieder reversibel. So erscheint die für die Bisphosphonate ausgesprochene Empfehlung einer erneuten osteologischen Kontrolle und Frakturrisiko-Evaluation 2–3 Jahre nach Therapiebeendigung für diese Präparate zu lang. Der deutliche Anstieg der Knochenmarker über das Baseline-Niveau, der rapide Rückgang der Knochendichte und das in Fallserien und in retrospektiven Analysen beobachtete Auftreten multipler Wirbelfrakturen nach Absetzen von Denosumab wird in einen Zusammenhang gebracht. Obgleich dies noch nicht bewiesen ist, gibt es folgende Empfehlungen im Positionspapier der ECTS:

Das Absetzen von Denosumab soll nicht erfolgen, ohne eine Alternativbehandlung im Anschluss zu erwägen. Es wird eine Risiko-Stratifizierung nach 5 Jahren Denosumab-Therapie empfohlen.

Patienten mit hohem Frakturrisiko werden hier folgendermaßen definiert:

- Weiterhin niedrige Knochendichte (T-score < -2.0 bzw. < -2.5)
- Multiple vertebrale Frakturen
- Hoher FRAX-Frakturrisiko-Score

Bei diesen Patienten sollte erwogen werden, Denosumab für 10 Jahre zu verabreichen und dann erneut osteologisch zu reevaluierten. Anschließend ist eine einmalige intravenöse Gabe von Zoledronsäure denkbar, obgleich diese den Knochendichteverlust nicht komplett verhindern könne. Alternative Regime könnten z. B. sein

5 Jahre orale Bisphosphonate,

3 Jahre intravenöse Bisphosphonate oder

Teriparatid

Bezüglich der Folgetherapie nach Denosumab-Behandlung fehlt derzeit noch die Evidenz, in den nächsten Jahren sind hierzu weitere Daten zu erwarten. Sollte jedoch die Beendigung der Denosumab-Therapie erwünscht sein, so wird die anschließende Gabe von oralen Bisphosphonaten für fünf bzw. von intravenösen für drei Jahre empfohlen.

Sollte das Frakturrisiko fünf Jahre nach Denosumab-Therapie als niedrig eingestuft werden und die Knochendichte angestiegen sein auf T-Scores > -2.0 bzw. $> -2,5$, so wird das Absetzen des Denosumab als möglich eingestuft. Eine Folgetherapie mit Bisphosphonaten sei jedoch dennoch wegen der Reaktion der Knochenumbau-marker und des Knochendichteverlaufs zu erwägen. Alternativ könne die Behandlung auch über insgesamt 10 Jahre fortgeführt und die Ergebnisse der Therapiestudien zum optimalen medikamentösen Management post-Denosumab abgewartet werden.

Sollte Denosumab ohne Folgetherapie abgesetzt werden, so ist ein jährliches Monitoring der Patienten erforderlich. Patienten sollten darüber hinaus darauf hingewiesen werden, neu aufgetretene oder zunehmende Rückenschmerzen ebenso wie diagnostizierte Frakturen unmittelbar dem die Osteoporose behandelnden Arzt mitzuteilen.

Weiterführende Literatur:

1. Adler RA, El-Haij Fuleihan G, Bauer DC, et al., Managing osteoporosis in patients on longterm bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2016;31 (1):16–35.
2. Anastasilakis AD, Makras P. Multiple clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation. *Osteoporos Int* 2016;27:1929–1930.
3. Aubry-Rozier B, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Lamy O. Severe spontaneous vertebral fractures after Denosumab discontinuation: three case reports. *Osteoporos Int* 2016;27:1923–1925.
4. Brown JP, Roux C, Törring O, et al. Discontinuation of Denosumab and Associated Fracture Incidence: Analysis From the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) Trial. *J Bone Miner Res* 2013;28 (4):746–752.
5. McClung MR. Cancel the denosumab holiday. *Osteoporos Int* 2016;27:1677–1682.
6. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of Denosumab Therapy for Osteoporosis: A Systematic Review and Position Statement by ECTS. *Bone* 2017;105:11–17.
7. Mignot MA, Taisne N, Legroux I, et al. Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk. *Osteoporos Int* 2017;28:3431–3438.

KORRESPONDENZADRESSEN:

1. Vorsitzender

Dr. U. Deuß
dr.ulrich.deuss@endogp.de

Schriftführer

Dr. K. Abendroth
klaus.abendroth@t-online.de