

Zweckmäßige Diagnostik und medikamentöse Therapie der Osteoporose

APRIL 2017

Alles Gute.



Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg

Inhalt

3	ZWECKMÄSSIGE DIAGNOSTIK UND MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DER OSTEOPOROSE
3	_ Präambel
3	_ Diagnostik
5	_ Zweckmäßige pharmakologische Differentialtherapie
5	_ Basistherapie
6	_ Spezifische Antiosteoporotika
7	_ Beginn einer medikamentösen Osteoporosetherapie
10	_ Substanzwechsel
10	_ Spezifische Behandlungssituationen und -aspekte bei der medikamentösen Differentialtherapie der Osteoporose
12	_ Wirkdauer der Antiosteoporotika
12	_ Behandlungsdauer, Behandlungspause und Knochendichteverlaufskontrollen
13	_ Kyphoplastie und Orthesen
15	_ Fazit

Zweckmäßige Diagnostik und medikamentöse Therapie der Osteoporose

Autor

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Dr. h. c. Christian Kasperk, Leiter der Sektion Osteologie der Klinik für Endokrinologie, Stoffwechsel und Klinische Chemie der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg

Präambel

Die Primärprävention aller metabolischen Volkskrankheiten ist eine ärztliche Beratungsleistung, die unter Beachtung der individuellen Lebens- und Gesundheitssituation des Patienten auch ernährungs- und sportmedizinische Aspekte berücksichtigt. Die Umsetzung dieser primärpräventiven Inhalte liegt aber in der Regel in der Verantwortung jedes einzelnen Patienten. Er muss einen gesunden Lebensstil entwickeln mit ausgewogener Ernährung, täglicher Bewegung, Sport und der Vermeidung der üblichen Genussgifte in allen Lebensaltern.

Für die Sekundärprävention der metabolischen Volkskrankheiten ist das frühe Erkennen der Erkrankung wichtig. Denn hier werden in der Regel keine klinischen Beschwerden behandelt. Es wird vielmehr versucht, durch die zumeist pharmakologische Verbesserung eines Risikoprofils das Eintreten eines klinisch gravierenden Beschwerdekompleses (beispielsweise Wirbelbruch/Femurfraktur bei Osteoporose, mikro- und makrovaskuläre Komplikationen/Spätschäden bei Diabetes mellitus, Myokardinfarkt/Schlaganfall bei Arteriosklerose) zu verhindern.

Die Tertiärprävention bezieht sich auf die Verhinderung des wiederholten Auftretens der soeben genannten unerwünschten Ereignisse.

Diagnostik

Die Einleitung einer zweckmäßigen Osteoporose-Diagnostik erfolgt je nach Risikokonstellation [3]. Gravierende Indikatoren für das Vorliegen oder für die Entstehung einer osteoporotischen Knochenstoffwechselstörung und eines konsekutiv erhöhten Frakturrisikos sind:

Anamnestische Hinweise (sofern bekannt)

- Frakturen ohne adäquates Trauma
- familiäre Häufung der Osteoporose
- Lebensalter > 70 Jahre
- mehr als zwei Stürze im letzten Jahr
- gravierender Alkoholkonsum, Rauchen
- Langzeit-Therapien mit Glukokortikoiden, Antiepileptika, Heparin, Aromatasehemmern, Antiandrogenen, LHRH-Agonisten
- Medikation nach Organ- und Stammzellentransplantationen
- Malassimilationssyndrome (Beispiele: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Sprue, Anorexie, Kurzdarmsyndrom, Mangelernährung oder Pankreaserkrankung)
- Endokrinologische Erkrankungen (Beispiele: Hypogonadismus, vorzeitige Menopause, Osteomalazie, Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose, Cushing-Syndrom, Diabetes mellitus)
- Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)
- Knochenmarkserkrankungen (Beispiele: monoklonale Gammopathie, multiples Myelom, Lymphom, Mastozytose)

Leitlinien

Leitlinien stellen aus klinischen Studien abgeleitete und damit wissenschaftlich vertretbare Möglichkeiten in einem medizinischen Handlungskorridor dar, ohne dass hier eine Leistungsrelevanz (= Verordnungsfähigkeit im Sinne der Erstattungsfähigkeit durch die gesetzlichen Krankenkassen) abzuleiten wäre. Insofern müssen Leitlinienempfehlungen nicht immer zweckmäßig sein – entsprechend der Definition: Eine zweckmäßige medizinische Diagnostik und Behandlung ist evidenzbasiert, nachhaltig und wirtschaftlich.

- Eine Protonenpumpenhemmer-(PPI-)Therapie scheint, wenn bereits andere Risikofaktoren vorliegen, ein weiterer Risikofaktor für das Auftreten osteoporotischer Frakturen zu sein [46, 48, 81], wobei der Mechanismus dieser Risikoveränderung unklar ist. Möglicherweise werden das Sturz- und somit ein konsekutives Frakturrisiko unter einer PPI-Therapie durch verminderte Vitamin-B12-Spiegel und eine dadurch eingeschränkte neuromuskuläre Leistungsfähigkeit beeinflusst [91]. Eine alleinige PPI-Dauertherapie hingegen beeinflusst den Kalzium-Stoffwechsel und die Knochendichte nicht, wie neuere Studien zeigen [88]. Die Kalziumabsorption scheint durch PPI oder Anazidität im Magen nicht beeinträchtigt zu werden [35, 80].

Klinische Hinweise

- zunehmende Kyphosierung
- gravierende Körpergrößenabnahme (> 6 cm legt Wirbelkörperfraktur nahe) [74]
- aufgehobener Rippen-Becken-Abstand
- Rückenschmerzen, insbesondere plötzlich auftretende, lokalisier- und provozierbare Rückenschmerzen.

Technischer Hinweis

- Knochendichteminderung unter -2,5 Standardabweichungen (T-Wert).

Eine zweckmäßige Osteoporosediagnostik stützt sich daher auf folgende Informationen:

- Individual- und Familienanamnese
- klinische Beschwerden und Befund
- bei akuten oder chronischen Rückenschmerzen mit klinisch-anamnestischem Osteoporose-Verdacht einmaliges Röntgen der BWS/LWS in zwei Ebenen
- Knochendichtemessung (Osteodensitometrie) mit einem DXA-Gerät (siehe Infobox rechts)
- Labor zur Differentialdiagnostik beinhaltet in der Regel: Kalzium, Phosphat, Kreatinin, Harnstoff, gesamt-alkalische Phosphatase, γ GT, Transaminasen, Elektrophorese, CRP, TSH, Blutbild (die Leistungen können bei klinisch-anamnestischem Osteoporose-Verdacht vertragsärztlich nach EBM erbracht und abgerechnet werden); die Zweckmäßigkeit einer Bestimmung von Knochenstoffwechsellmarkern ist unklar [7] (EBM-Leistung nur nach individueller Indikationsstellung und Abwägung der Wirtschaftlichkeit). Ein Vitamin-D-Screening ist nicht zweckmäßig, da die vorliegenden Messverfahren in jedem Labor unzuverlässig sind [92]. In erster Näherung ist die Beurteilung eines möglicherweise physiologisch relevanten Kalzium- und/oder Vitamin-D-Defizits zuverlässiger durch eine einmalige Intakt-Parathormonbestimmung im Serum möglich [92, 93].

- Liegen anamnestische oder klinische Hinweise auf Malassimilationssyndrome oder endokrine Erkrankungen vor, ist gegebenenfalls die Bestimmung weiterer Laborparameter sinnvoll.

Abrechnungsfähigkeit von Knochendichtemessungen

Die Osteodensitometrie konnte bisher nur bei denjenigen Patienten als EBM-Leistung erbracht werden, die eine Fraktur ohne adäquates Trauma erlitten haben und bei denen gleichzeitig aufgrund anderer anamnestischer und klinischer Befunde ein begründeter Verdacht auf Osteoporose besteht.

Seit Mai 2013 gilt aufgrund eines G-BA-Beschlusses folgende Erweiterung der Indikation zur Osteodensitometrie. Der Anspruch umfasst eine Osteodensitometrie auch ohne zuvor stattgehabte Fraktur, wenn aufgrund konkreter anamnestischer und klinischer Befunde die Absicht für eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie besteht.

Ebenfalls vom Anspruch umfasst ist die Osteodensitometrie dann, wenn sie zum Zweck der Optimierung der Therapieentscheidung frühestens nach fünf Jahren wiederholt werden soll. Ausnahmsweise kann aufgrund besonderer therapierelevanter anamnestischer und klinischer Befunde die Osteodensitometrie jedoch in begründeten Fällen bereits zu einem früheren Zeitpunkt wiederholt werden. Dieser neuen GKV-Indikation hat der Bewertungsausschuss inzwischen Rechnung getragen und zum 1. Januar 2014 für solche Fälle die GOP 34601 EBM (16,95 Euro als Einzelleistung) eingeführt.

Zweckmäßige pharmakologische Differentialtherapie

Die Indikation zur Behandlung einer primären Osteoporose (= Basistherapie plus spezifisches Antiosteoporotikum, siehe unten) erfolgt anhand der Erstellung eines Risikoprofils. Wenn diese Risikoprofilerstellung ein 10-Jahres-Wirbelkörperfrakturrisiko ≥ 30 Prozent ergibt, wird entsprechend der Konvention in den DVO-Leitlinien eine zweckmäßige Indikation zur Einleitung einer pharmakologischen Antiosteoporosetherapie gesehen. Ein 10-Jahres-Wirbelkörperfrakturrisiko von ≥ 30 Prozent liegt vor, wenn – stratifiziert nach Alter, Geschlecht und zusätzlichen Risikofaktoren – eine entsprechende Knochendichteminderung vorliegt, wie es aus der DVO-Therapieindikationstabelle (siehe Tabelle 1) hervorgeht [25].

Tabelle 1: Schwellenwerttabelle der DVO-Leitlinien zur Indikationsstellung für eine spezifische medikamentöse Therapie der Osteoporose

Lebensalter in Jahren		T-Wert (Nur anwendbar auf DXA-Werte. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist bei T-Werten > -2,0 nicht belegt)				
		-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5 bis -4,0	<-4,0
Frau	Mann					
50–60	60–70	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60–65	70–75	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65–70	75–80	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70–75	80–85	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
>75	>85	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Liegen T-Werte $\leq -2,0$ Standardabweichungen vor und sind osteoporotische Knochenbrüche (beispielsweise Wirbelkörperfrakturen mit > 20 Prozent Verlust der Ausgangshöhe, Rippen-, Schenkelhals- oder Radiusfrakturen) im Zusammenhang mit Niedrig-Energie-Traumata oder ohne jegliches Trauma aufgetreten, liegt bereits eine Indikation für eine pharmakologische Therapie zur Verbesserung der Knochenfestigkeit vor, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten weiterer Knochenbrüche zu reduzieren.

Treten gravierende Risikofaktoren ein, ohne dass bereits osteoporotische Brüche vorliegen (Immobilität, Organtransplantation, Kurzdarmsyndrom) bei noch normaler (= DXA-Knochendichtemessung T-Wert > -1) oder osteopenischer Knochendichte (T-Wert -1 bis $-2,5$) vor, ist eine Kalzium-Vitamin-D-Basistherapie (siehe unten) und eine jährliche Knochendichteverlaufsmessung zweckmäßig (cave: die Messung ist keine Kassenleistung). Die Behandlungsschwelle für eine gezielte osteotrope Medikation zusätzlich zu einer Kalzium-Vitamin-D-Basistherapie bei einer Knochenstoffwechselstörung durch eine erforderliche (nicht nur inhalative) Glukokortikoid-Dauerbehandlung mit $> 7,5$ mg Prednisolonäquivalent für voraussichtlich mehr als 3 Monate liegt allerdings bereits bei einem T-Wert $\leq -1,5$ Standardabweichungen vor.

Nicht jeder Patient und jede Situation wird von der vom DVO vorgeschlagenen Behandlungsindikationstabelle erfasst (z. B. Patienten unter 50 Jahren, Patienten mit juveniler Osteoporose, Schwangere, stillende Mütter). In diesen Fällen ist ein begründetes, risikoadaptiertes Vorgehen zweckmäßig und mit dem Leistungsträger abzustimmen.

Basistherapie

Eine Basistherapie mit Vitamin D plus Kalzium ist die Grundlage jeder der im Folgenden erwähnten spezifischen

Antiosteoporosetherapien. Für keine der im Folgenden aufgeführten spezifischen Osteoporosemedikationen gibt es einen Wirksamkeitsnachweis ohne eine gleichzeitige adäquate Kalzium- und Vitamin-D-Basistherapie. Zudem begünstigt ein normalisierter Vitamin-D-Spiegel die Wirksamkeit zumindest von Bisphosphonaten auf den Knochendichtezuwachs [2]. Dennoch ist die Erstattungsfähigkeit der Kalzium- und Vitamin-D-Basistherapie entsprechend der Arzneimittel-Richtlinie zu beachten. Eine primärprophylaktische Basistherapie kann auch in solchen Fällen medizinisch sinnvoll sein, in denen keine Leistungspflicht der GKV besteht.

Ernährungsmedizinisch wird eine tägliche Kalziumaufnahme im Erwachsenenalter von 600 bis 1.500 mg Kalzium empfohlen, womit die Gesamtkalziumaufnahme mit der Ernährung, dem Flüssigkeitskonsum und gegebenenfalls auch durch Supplementation gemeint ist [65, 89]. Diese Empfehlung gilt generell auch für gesunde Menschen, jedoch sollten Osteoporose-Patienten besonders auf deren Einhaltung achten. Bei adäquater Ernährungsweise kann die empfohlene tägliche Kalziumaufnahme durchaus mit der normalen Ernährung erreicht werden. Eine alleinige medikamentöse Kalziumsupplementierung ohne eine gleichzeitige Vitamin-D-Therapie ist nicht sinnvoll und hat bei der Osteoporosebehandlung keine Indikation. Die übliche Kalzium- und Vitamin-D-Supplementation im Rahmen einer Osteoporose-Basistherapie ist nicht mit einem erhöhten kardiovaskulären oder Mortalitätsrisiko assoziiert [53, 59, 90].

Soll die empfohlene Kalziumaufnahme nur mit der täglichen Ernährung erfolgen, muss bei der Ernährungsanamnese auch auf eine entsprechende kalziumreiche Diät geachtet werden. Diese ist nicht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert [15, 16, 55, 57, 94, 95]. Da die Kalzium-Supplementierung aber eine geringe Rolle bei der Frakturprävention spielt, sollte bei den entsprechenden Risikogruppen

Verordnung von Kalzium und Vitamin D

Die Verordnungsfähigkeit verschreibungsfreier Kalzium- und Vitamin-D-Präparate ist verbindlich in der Arzneimittel-Richtlinie Anlage I (OTC-Ausnahmeliste) geregelt.

Kalziumverbindungen (mind. 300 mg Kalzium-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 Bisphosphonat-Behandlung gemäß Angabe in der jeweiligen Fachinformation bei zwingender Notwendigkeit.

Seit 5. April 2013 können Vitamin-D-Präparate entsprechend der oben genannten Kriterien auch als Monopräparate zu Lasten der GKV verordnet werden, sofern eine ausreichende Kalziumzufuhr über die Nahrung gewährleistet ist.

Hochdosierte, verschreibungspflichtige Vitamin-D-haltige Präparate haben in der Regel bei der Therapie der Osteoporose keine Verwendung, sondern sind vorrangig für schwere Vitamin-D-Mangelernährungszustände als Initialtherapie zugelassen. Die Dauertherapie mit sehr hohen Vitamin-D-Dosierungen könnte das Sturz- und Frakturrisiko sogar steigern [87].

(= Patienten mit Osteoporose) keinesfalls mit Kalzium-Dosierungen über der üblichen Gesamtaufnahme von 800 bis 1.200 mg Kalzium pro Tag behandelt werden [96-98].

Unverzichtbar ist in der Regel eine Vitamin-D-Supplementation mit einem genuinen Vitamin-D-Präparat, aber nicht mit einem aktiven Vitamin-D-Metaboliten = 1,25-Dihydroxycholecalciferol oder 1alpha-hydroxylierte Vitamin-D-Metabolite. Die aktiven Vitamin-D-Metabolite sind in der Regel bei der Behandlung der primären Osteoporose nicht erforderlich. Die Vitamin-D-Supplementierung mit genuinem Vitamin D ist in der Regel unverzichtbar, da es in der westlichen Welt keine einfach umsetzbare Ernährungsweise gibt, die die empfohlene tägliche Dosis einer Vitamin-D-Aufnahme sicherstellt.

Im Rahmen der Osteoporose-Kalzium-Vitamin-D-Basistherapie wird eine tägliche Aufnahme von 800 bis 2.000 Einheiten Vitamin D pro Tag empfohlen [3, 9, 39, 96]. Die Messung von 25-OH-Vitamin-D-Spiegeln als Massenuntersuchung ist nicht zweckmäßig [92]. Sie kann aber in Ausnahmefällen bei schwerwiegendem klinischen Verdacht auf eine Vitamin-D-Stoffwechselstörung sinnvoll sein, wenn messverfahrensbedingte Fehler durch Kontrollmessungen des klinischen Labors in erster Näherung reduziert werden können.

Ob ein täglich einzunehmendes Vitamin-D-Präparat mit 1.000 IE oder ein Vitamin-D-Depotpräparat favorisiert wird, ist unkritisch und sollte im Sinne einer optimalen Compliance des Patienten entschieden werden. Da es einen U-förmigen Zusammenhang zwischen ungünstigen Vitamin-D-Effekten bei zu niedrigen, aber auch zu hohen Vitamin-Spiegeln gibt,

sollte bis zum Vorliegen neuerer Interventionsstudien nur mit Dosierungen von 1.000 bis maximal 3.000 IE genuinem Vitamin D pro Tag im Rahmen der Osteoporose-Basistherapie behandelt werden [87, 99, 100].

Bei 2.303 gesunden postmenopausalen Frauen, die vier Jahre lang 2.000 IE Vitamin D und 1.500 mg Kalzium pro Tag oder Placebo erhielten, zeigte sich im Gruppenvergleich kein Unterschied in der allgemeinen Krebsinzidenz [104]. Auch für die Vorbeugung eines Kolon-Karzinoms spielt die Vitamin-D- und Kalzium-Supplementierung keine Rolle [101, 102].

Spezifische Antiosteoporotika

Da es keine direkten Vergleichsstudien zu Osteoporosetherapien mit Frakturrendpunkten gibt und in keiner Studie nach einer Knochenstoffwechsellage stratifiziert wurde, ist eine Differentialtherapie nach frakturpräventiver Wirkstärke oder auch in Abhängigkeit von einer Knochenstoffwechsellage (= High- oder Low-Turnover-Knochenstoffwechselsituation) evidenzbasiert nicht möglich.

In erster Näherung werden Wirkstärkenvergleiche zwischen verschiedenen Antiosteoporotika aufgrund fehlender Head-to-Head-Vergleichsstudien mit auf Metaanalysen basierenden Vergleichen der publizierten Studien angestrebt [31]. Dabei zeigte sich hinsichtlich der Wirbelfraktur-reduzierenden Wirkung der im Folgenden erwähnten Antiosteoporotika Denosumab gegenüber Alendronat, Risedronat und Raloxifen, nicht jedoch gegenüber Zoledronat, Ibandronat oder dem Parathormonprä-

parat Teriparatid wirkstärker. Denosumab, Risedronat und Zoledronat reduzierten darüber hinaus auch das nicht-vertebrale und Hüftfrakturrisiko, während Alendronat und Teriparatid das nicht-vertebrale Frakturrisiko reduzierten. Eine weitere Metaanalyse zeigte hingegen keinen Unterschied zwischen Alendronat und Denosumab hinsichtlich der Reduktion des Frakturrisikos [56]. Eine dritte Metaanalyse zeigte ebenfalls keine wesentlichen Wirkstärkenunterschiede hinsichtlich der fraktursenkenden Wirkung von Denosumab, Zoledronat, Risedronat, Ibandronat und Alendronat, wobei Teriparatid eine größere Frakturrisikoreduktion bewirkte als die anderen Substanzen [58].

Aufgrund dieser unterschiedlichen Schlussfolgerungen derartiger auf Metaanalysen basierenden Wirkstärkenvergleiche erübrigen sich die einzig beweisenden direkten Vergleichsstudien nicht, die aber leider nicht vorliegen. Daher sind derartige Metaanalysen-basiert errechnete Wirkstärken verschiedener Substanzen ohne konkurrierende Vergleichsstudien nicht ausreichend belastbar und damit nicht relevant für eine Priorisierung der Substanzerordnung. Vielmehr muss – ausgehend von einer durch zahlreiche RCTs gezeigten sicher fraktursenkenden Wirkung aller verordnungsfähigen Antiosteoporotika – der Einsatz entsprechend der eingangs definierten Zweckmäßigkeit, dem individuell günstigsten Nebenwirkungsprofil der jeweiligen Substanzen und anhand von Kostengesichtspunkten erfolgen (siehe Kapitel „Spezifische Behandlungssituationen“).

Für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose stehen folgende zugelassene Substanzen mit vorwiegend anti-resorptiver (beispielsweise Bisphosphonate, Denosumab, Raloxifen, Östrogene) oder anbaustimulierender Wirkung (Beispiel Teriparatid) zur Verfügung, die alle eine A-Klassifizierung in den gängigen Osteoporoseleitlinien haben (= in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesene frakturpräventive Wirkung zumindest auf Wirbelkörperfrakturen) [3, 25]. Calcitoninpräparate sind für die Therapie der Osteoporose unzweckmäßig [8].

Bisphosphonate – oral

- Alendronsäure
(Fosamax[®], Tevanate[®], Alendronsäure-Generika)
70 mg einmal wöchentlich,
(Fosamax[®], Tevanate[®], Alendronsäure-Generika)
10 mg einmal täglich,
- Risedronsäure
(Actonel[®], Risedronsäure-Generika) 35 mg einmal wöchentlich,
(Actonel[®], Risedronsäure-Generika) 2 x 75 mg monatlich,
(Actonel[®]) 5 mg einmal täglich,
- Ibandronsäure
(Bonviva[®], Ibandronsäure-Generika) 150 mg einmal monatlich

Biphosphonate – intravenös

- Ibandronsäure (Bonviva[®], Ibandronsäure-Generika)
3 mg i. v. als Kurzinfusion oder Bolus alle 3 Monate
- Zoledronsäure (Aclasta[®]) 5 mg i. v. Kurzinfusion einmal jährlich

Weitere Substanzen bzw. Antikörper

- Raloxifen (Evista[®], Optruma[®], Raloxifen HCl Hexal)
60 mg einmal täglich
- 1-34-Parathormonpeptid (Teriparatid, Forsteo[®])
20 µg s. c. täglich
- Denosumab (Prolia[®]) 60 mg s. c. alle 6 Monate

Östrogene, im Rahmen der postmenopausalen Substitutionstherapie verabreicht, haben ebenfalls eine nachgewiesene frakturpräventive Wirkung [42, 60, 77]. Dies ist auf eine antiresorptive Wirkung, aber auch auf eine reduzierte Sturzneigung ohne Nachweis einer größeren Muskelmasse zurückführbar [6]. Auf der Grundlage des derzeitigen Kenntnisstandes erhöhen Östrogene allerdings eine Reihe von Erkrankungsrisiken (erhöhtes thromboembolisches Risiko, Myokardinfarkt-, Apoplex-, Mammakarzinom-, Uteruskarzinom- und Alzheimer-Risiko) [40, 41, 62], weshalb sie aus internistisch-endokrinologischer Indikation derzeit nicht zur Osteoporosetherapie oder -prävention eingesetzt werden – sofern nicht gravierende östrogendefizitbedingte Beschwerdebilder vorliegen.

Die **Fluoridbehandlung** der primären Osteoporose ist weiterhin in Deutschland für postmenopausale Frauen und Männer zugelassen und möglich [51, 61]. Der Wirksamkeitsnachweis einer Fluoridbehandlung hinsichtlich der Frakturprävention ist nicht auf einem vergleichbaren Evidenzniveau erfolgt wie bei den anderen hier erwähnten Antiosteoporotika, weshalb die Fluoridtherapie hier nicht besprochen wird.

Für die Behandlung der **männlichen Osteoporose** sind zugelassen: Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, das 1-34-Parathormonpeptid (Teriparatid) und Denosumab. Auch wenn rein pharmakologisch die Anwendung von Ibandronat bei Männern mit primärer Osteoporose vertretbar wäre, liegt hier ein Off-Label-Use vor.

Für die Behandlung der **Glukokortikoid-induzierten Osteoporose** sind zugelassen: Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure und das 1-34-Parathormonpeptid (Teriparatid).

Für Strontiumranelat (Protelos[®]) ist die weltweite Einstellung des Vertriebs ab August 2017 angekündigt. Nachdem die europäische Arzneimittelbehörde EMA zuletzt im Jahr 2014 Indikationseinschränkungen [83, 84] angeordnet hatte, hat sich der europäische Pharmakovigilanzausschuss (PRAC) aufgrund schwerwiegender unerwünschter Wirkungen (u. a. Herzinfarkte, thromboembolische Ereignisse,

DRESS- und Stevens-Johnson-Syndrom, Krampfanfälle) und des andererseits nur mäßigen Nutzens mehrheitlich für ein Ruhen der Zulassung ausgesprochen [30].

Beginn einer medikamentösen Osteoporosetherapie

Die Einleitung einer Antiosteoporosetherapie erfolgt stets mit einer Kalzium-Vitamin-D-Basistherapie (siehe oben) plus einem oralen Bisphosphonat (in der Regel Alendronsäure oder Risedronsäure als Leitsubstanz in der Gruppe der Bisphosphonate zur Behandlung der Osteoporose) [3]. Dabei ist die Verträglichkeit der Substanzen und bei oralen Bisphosphonaten 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) entscheidend. Außerdem ist zu beachten, dass orale Bisphosphonate nicht gleichzeitig mit Kalzium eingenommen werden sollen, da ansonsten die Aufnahme der Substanzen gestört wird.

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

Kommt es nach Beginn einer **oralen Bisphosphonattherapie** zeitlich **eindeutig assozierbar** zu neuen gastrointestinalen Beschwerden im Sinne von Unverträglichkeitsreaktionen oder liegt bei dem Patienten bereits ein bekanntes Malassimilationssyndrom (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Sprue, Laktose-Fruktose-Intoleranz, Kurzdarmsyndrom oder Pankreasinsuffizienz) vor, erscheint es sinnvoll, auf ein intravenöses Bisphosphonat zu wechseln; oder bei primärem Kenntnis eines vorliegenden Malassimilationssyndroms oder auch bei Bettlägerigkeit gleich mit einem intravenösen Bisphosphonatpräparat zu beginnen. Das Frakturrisiko lässt sich durch eine solche Verbesserung der Compliance des Patienten durch eine i.-v.-Applikation möglicherweise weiter reduzieren [32].

Bei Auftreten von Exanthenen oder Iritis kann auf andere orale Bisphosphonate übergegangen werden.

Bei 10 bis 30 Prozent der Patienten mit einer **i.-v.-Bisphosphonatbehandlung** kommt es zum Auftreten einer harmlosen, aber in Einzelfällen klinisch gravierenden Akute-Phase-Reaktion mit Temperaturanstieg, Knochen-, Gelenk-, Glieder-, Muskel- und Kopfschmerzen, die wenige Stunden oder Tage anhalten kann und in der Regel nur bei der ersten Applikation auftritt [66]. Die Wahrscheinlichkeit des

Auftretens einer solchen Reaktion kann reduziert werden, indem die i.-v.-Bisphosphonate sehr langsam infundiert werden (beispielsweise bei Ibandronat und Zoledronat über 30 bis 60 Minuten) und auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr von zwei bis drei Litern am Tag der Infusion geachtet wird. Die routinemäßige Verabreichung von NSAR oder Paracetamol zur Vorbeugung einer in aller Regel milde verlaufenden Akute-Phase-Reaktion wird nicht empfohlen.

Das Vorliegen einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern ist **keine** Kontraindikation für jedwede Bisphosphonattherapie, ebenso wenig wie eine kürzliche Fraktur, eine endoprothetische oder eine erfolgte zahnärztliche Versorgung [4, 24]. Zahnärztliche Eingriffe, die den Kieferknochen mit betreffen (Zahnextaktionen, Wurzelspitzenresektionen, parodontalchirurgische Maßnahmen, Wurzelkanalbehandlungen), sollten zuerst durchgeführt werden und abheilen, bevor wenige Wochen später mit der Bisphosphonatbehandlung begonnen wird (eine Basistherapie kann sofort initiiert werden). Dieses Vorgehen sollte keine wochenlange Verschleppung einer indizierten Bisphosphonatbehandlung bedeuten.

Geringfügige zahnärztliche Beschwerden, die nur eine Behandlung der Zähne erfordern (Kariesbehandlung, Zahnreinigung), können jederzeit durchgeführt werden, völlig unabhängig von jeder Osteoporosebehandlung.

Eine prophylaktische zahnärztliche Untersuchung vor jedweder Bisphosphonatbehandlung einer primären Osteoporose bei einem zahnbeschwerdefreien Patienten ist nicht zweckmäßig. Unabhängig von einer Osteoporoseerkrankung gilt die allgemeine zahnärztliche Empfehlung für die Bevölkerung, dass sich jeder Versicherte einer einmal jährlichen zahnärztlichen Kontrolle unterziehen sollte. Das Risiko für subtrocantäre und atypische Femurschaftfrakturen scheint bei einer antiresorptiven Therapie über fünf Jahre hinaus erhöht (RR = 1,62), weshalb nach dem üblichen Therapiezeitraum bei der manifesten Osteoporose von fünf Jahren eine Pause der antiresorptiven Therapie geprüft werden soll, in Abhängigkeit von den zu diesem Zeitpunkt noch vorliegenden gravierenden Frakturrisiken (z. B. Immobilität, Knochendichte, Glukokortikoid- oder Aromatasehemmertherapie).

Wird eine Bisphosphonatbehandlung nicht vertragen oder ist die Wirksamkeit fragwürdig (trotz guter Compliance keine Abnahme der Frakturhäufigkeit in den ersten ein bis zwei Jahren der konsequenten Behandlung mit der gleichen Substanz; siehe auch „Substanzwechsel“), können alternativ bei Frauen Denosumab, Raloxifen und Teriparatid eingesetzt werden. Bei Männern kann Denosumab oder Teriparatid eingesetzt werden.

Off-Label-Use

Zum Off-Label-Use finden Sie im Verordnungsforum Ausgabe 24 einen ausführlichen Artikel.

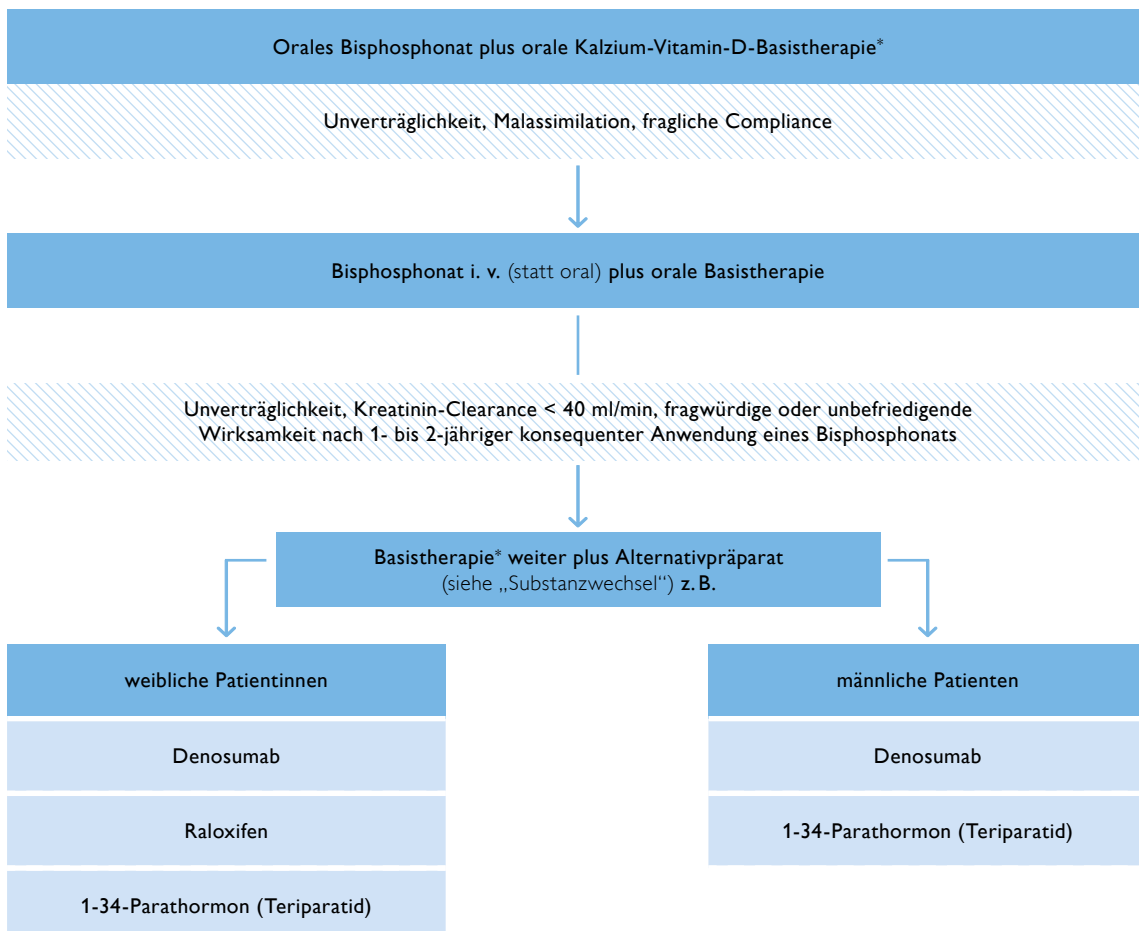
Für eine mögliche Kostenübernahme durch die Krankenkasse müssen folgende drei Voraussetzungen erfüllt sein:

- Vorliegen einer schwerwiegenden Erkrankung,
- keine Therapiealternativen,
- begründete Aussicht auf Therapieerfolg.

Die Haftungsproblematik des Off-Label-Use bleibt von einer Kostenübernahme durch die GKV unberührt.

Simultane Kombinationstherapien mit mehr als einem Antiosteoporotikum (zum Beispiel Bisphosphonat plus Teriparatid) zusätzlich zu der Kalzium-Vitamin-D-Basistherapie sind nicht zweckmäßig, da keine additiven Wirkungen auf die Senkung des Frakturrisikos belegt sind [13, 28].

Zweckmäßiger Algorithmus zur Einleitung einer medikamentösen Therapie der primären Osteoporose



* Bitte Hinweise zur Verordnungsfähigkeit von Kalzium- und Vitamin-D-Präparaten zulasten der GKV in Infobox Seite 6 beachten.

Die Auswahl des individuell für den jeweiligen Patienten zweckmäßigsten Alternativpräparates erfolgt auf der Grundlage einer Abwägung der im Folgenden beschriebenen individuellen (= patientenabhängigen) Behandlungssituationen (siehe Einleitungssatz „Spezifische Antiosteoporotika“ und Kapitel „Spezifische Behandlungssituationen und -aspekte bei der medikamentösen Differentialtherapie der Osteoporose“) und nach wirtschaftlichen Gesichtspunkten.

Der hier dargelegte Behandlungsalgorithmus der Osteoporose berücksichtigt und kommentiert nicht die in Einzelfällen zu prüfenden und möglicherweise zusätzlich sinnvollen schmerztherapeutischen, orthopädisch-orthetischen und physiotherapeutischen Behandlungskonzepte bei entsprechenden Osteoporose-assoziierten Beschwerdebildern.

Substanzwechsel

Die Konstanz der Knochendichte im Verlauf ist ein realistisches Ziel einer medikamentösen Osteoporosetherapie, da vermiedene Frakturen individuell nicht belegbar sind (siehe auch „Behandlungsdauer, Behandlungspause und Knochendichteverlaufskontrollen“). Trotz konstanter oder sogar leicht abfallender Knochendichte unter Bisphosphonatbehandlung sinkt das Frakturrisiko über den üblichen dreijährigen Therapiezeitraum [22, 71].

Bei einem Sturz oder Trauma können unter allen Antiosteoporotika neue Frakturen auftreten. Das Auftreten einer Wirbelkörper- oder Radiusfraktur nach Einleitung einer Antiosteoporosetherapie ist daher kein zwingender Grund für einen Substanzwechsel bei einer neu initiierten oder erst ein bis zwei Jahre laufenden und gut verträglichen medikamentösen Osteoporosebehandlung bei zumindest konstanter Knochendichte ohne relevante Knochendichteabnahme.

Definition einer relevant progredienten Osteoporose:

Nimmt die Knochendichte unter einer laufenden und gut verträglichen Behandlung nach ein bis zwei Jahren an der LWS (zum Beispiel Mittelwert LWK 1-4) oder im Gesamtfembereich gravierend und signifikant um mehr als 3 Prozent des DXA-Absolutwerts in g/cm^2 pro Jahr ab [54, 63] oder treten **mindestens** zwei Knochenbrüche ohne relevantes Trauma auf, ist zunächst

1. die Zuverlässigkeit der Knochendichteverlaufsmessung (identisches = dasselbe – also nicht nur das gleiche – DXA-Gerät benutzt zur Verlaufsmessung? Lagerungsfehler bei der Messung möglich?),
2. die Diagnose primäre Osteoporose und
3. die Compliance des Patienten zu prüfen und der Therapie-

erfolg gegebenenfalls durch den Übergang auf ein intravenöses Bisphosphonat sicherzustellen [68]. Ist die Compliance des Patienten von vornherein fragwürdig, kann auch eine initiale i.v.-Bisphosphonattherapie zweckmäßig sein.

Treten nach (also nicht während) 18-monatiger konsequenter Behandlung mit einem Bisphosphonat oder einem anderen Antiosteoporotikum einschließlich Basistherapie mindestens zwei Osteoporose-assoziierte Knochenbrüche (= Wirbel-, Schenkelhals-, Radius- oder Rippenbrüche) auf, kann nach Überprüfung (und möglichst Beseitigung) eventuell vorliegender Sturzrisiken (neurologisch bedingte Stürze, Einnahme von Tranquillantien, Sehfehler oder Barrieren) ein Substanzwechsel zweckmäßig sein. Dabei sind die individuell abzuwägenden Aspekte der Alternativpräparate zu berücksichtigen (siehe Kapitel „Spezifische Behandlungssituationen und -aspekte bei der medikamentösen Differentialtherapie der Osteoporose“). Grundsätzlich kann unter Beachtung der Zweckmäßigkeit ein Substanzwechsel auf ein Präparat mit einem anderen Wirkmechanismus sinnvoll sein, also beispielsweise von einem Bisphosphonat auf Teriparatid (antiresorptiv wirksam: Bisphosphonate, Denosumab, Östrogene, Raloxifen, osteoanabol wirksam: Teriparatid) (siehe Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie).

Der Einsatz einer Therapie mit Teriparatid ist insbesondere bei der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose zu prüfen, wenn nach einer konsequenten ein- bis zweijährigen Behandlung mit einem antiresorptiven Präparat eine Progredienz der Osteoporose mit weiterem signifikantem Knochendichteabfall und neuen osteoporotischen Frakturen vorliegt [52].

Spezifische Behandlungssituationen und -aspekte bei der medikamentösen Differentialtherapie der Osteoporose

Raloxifen kann als partieller Östrogenrezeptorantagonist Postmenopause-Beschwerden (z. B. Hitzewallungen) auslösen oder verstärken, andererseits aber gerade bei Patientinnen mit östrogenrezeptorpositivem Mammakarzinom günstigerweise eingesetzt werden [86], wobei eine Doppeltherapie mit dem aus onkologischer Indikation verschriebenen Tamoxifen plus dem als Antiosteoporotikum verschriebenen Raloxifen nicht zweckmäßig ist.

Raloxifen verursacht außerdem ein erhöhtes thromboembolisches Risiko, so dass diese Substanz bei Patienten mit stattgehabten Thrombosen, Lungenembolien, Adipositas, Faktor-V-Leiden-Mutation, bei Tumorerkrankungen oder immobilisierten Patienten kontraindiziert ist.

Denosumab

Liegt eine Einschränkung der Nierenfunktion unter eine Kreatinin-Clearance von ≤ 35 ml/min oder eine Dialysepflichtigkeit oder eine Bisphosphonat-Unverträglichkeit vor, kann Denosumab verabreicht werden. Wegen einer noch nicht abschließend zu beurteilenden möglichen immunmodulatorischen Wirkung von Denosumab sollte dieser Antikörper nicht bei transplantierten, chronisch glukokortikoidbehandelten oder Patienten mit chronisch entzündlichen oder Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden, solange dazu keine entsprechenden Studienergebnisse vorliegen. Allerdings wurden in der Zulassungsstudie etwas mehr entzündliche Veränderungen unter Denosumab im Vergleich zu der Kontrollgruppe beobachtet, wobei Krebserkrankungen unter Denosumab allenfalls tendenziell vermehrt auftraten [23, 47].

Gemäß Rote-Hand-Brief vom 3. September 2014 darf Denosumab nicht bei vorbestehender Hypokalziämie angewendet werden. Vor Beginn einer Behandlung mit Denosumab muss daher ein erniedrigter Serumkalzium-Wert korrigiert werden. Da sich das Hypokalziämie-Risiko bei zunehmender Nierenfunktionsstörung erhöht, wird bei diesen Patienten die klinische Überwachung der Kalziumspiegel (Kontrollmessung zwei Wochen nach der initialen Dosis sowie bei Auftreten von Hypokalziämie-Anzeichen) empfohlen [85].

Darüber hinaus sollten alle Patienten vor Beginn einer Denosumab-Behandlung auf mögliche Risikofaktoren für Kieferosteonekrosen (z. B. schlechte mundhygienische Verhältnisse, immunsuppressive Therapie, Zahnwurzelentzündungen) hingewiesen werden. Bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren wird eine zahnärztliche Untersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung empfohlen. Alle Patienten sollten dazu angehalten werden, während der Behandlung mit Denosumab eine gute Mundhygiene einzuhalten, zahnärztliche Routineuntersuchungen durchführen zu lassen und unverzüglich alle Symptome im Mundraum wie bewegliche Zähne, Schmerzen oder Schwellungen zu berichten [85].

1-34-Parathormonpeptid- (= Teriparatid-)Therapie

Bestätigt sich im Rahmen der Abklärung mehrerer neuer Knochen- oder Wirbelbrüche unter einer konsequenten ein- bis zweijährigen pharmakologischen Behandlung die Diagnose einer primären Osteoporose oder liegt eine Glukokortikoid-induzierte Osteoporose vor (siehe „Substanzwechsel“), kann der Wechsel auf Teriparatid sinnvoll sein [37].

Liegt bereits eine manifeste Glukokortikoid-induzierte Osteoporose mit mehreren Knochenbrüchen ohne eine adäquate Osteoporosetherapie (zum Beispiel nur Basistherapie ohne Bisphosphonat) nach mehrjähriger (> 2 Jahre) Glukokortikoidbehandlung vor, kann in sol-

chen Fällen auch der primäre Einsatz von Teriparatid erwogen werden.

Auch die Teriparatidtherapie erfolgt immer zusammen mit der Kalzium- und Vitamin-D-Basistherapie (Hinweis zur Verordnungsfähigkeit von Kalzium und Vitamin-D-Präparaten, siehe Seite 6). Die tägliche s.-c.-Selbstapplikation von Teriparatid ist manchen Patienten zum Beispiel mit einer rheumatoiden Arthritis und entsprechend gravierenden Veränderungen der Hand- und Fingergelenke technisch nicht möglich.

Eine Therapie mit Teriparatid wird immer nach maximal zwei Jahren beendet und im Laufe des Lebens beim gleichen Patienten nicht wiederholt. Sie sollte nicht bei bekannten malignen Grunderkrankungen, gravierender Niereninsuffizienz oder Kindern/Adoleszenten initiiert werden [37, 67, 76]. Nach Beendigung einer stets maximal zweijährigen Teriparatidtherapie, auch wenn eine normale Knochendichte erreicht wurde, wird das übliche frakturrisikoadaptierte Vorgehen empfohlen (siehe Kapitel „Wirkdauer der Antiosteoporotika“). Konsekutive Therapien mit Bisphosphonaten nach einer Parathormontherapie zeigen positive Wirkungen auf die Knochendichteverläufe, ohne dass dadurch jedoch eine nachhaltigere weitere Reduktion des Frakturrisikos belegt ist [10, 21].

Parathormonmessungen im Serum unter einer Parathormontherapie sind unzweckmäßig.

In jedem Fall ist Teriparatid zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen nur ein Mittel der zweiten Wahl (Anlage IV AM-RL), zumal es keine Evidenz für eine stärkere frakturrisikosenkende Wirkung gegenüber Bisphosphonaten gibt [37]. Die Verordnung bleibt definierten Ausnahmefällen vorbehalten. Teriparatid ist wegen der im Vergleich zu Bisphosphonaten bis zu 35-fach höheren Tagestherapiekosten in der Regel unwirtschaftlich.

Unter folgenden kumulativen Bedingungen ist eine Verordnung von Teriparatid möglich:

- nur bei manifester Osteoporose mit mindestens zwei neuen osteoporotischen (also ohne gravierendes Trauma erfolgten) Frakturen in den letzten 18 Monaten, zum Beispiel unter laufender Bisphosphonattherapie und
- bei keinem ausreichenden Ansprechen auf eine direkte und adäquate Vorbehandlung über mindestens ein bis zwei Jahre (zum Beispiel mit einem Bisphosphonat) oder
- nach Absetzen der Bisphosphonatbehandlung oder anderer Antiosteoporotika aufgrund von Unverträglich-

keiten (ösophageale Ulzera, Erosionen oder Strikturen oder entsprechende schwere gastrointestinale Symptome, Exantheme, Iritis) oder

- bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Raloxifen oder anderen Antiosteoporotika.

Wirkdauer der Antiosteoporotika

Bisphosphonate akkumulieren als potente Chelatbildner mit hoher Affinität zur anorganischen Knochensubstanz im Knochengewebe und haben daher eine gewünschte nachhaltige antiresorptive Wirkung auf den Knochenstoffwechsel häufig auch noch jahrelang nach dem Absetzen dieser Substanzen [66]. Auch Fluoride [51] bleiben nach Therapieende längere Zeit (viele Monate) in der anorganischen Knochensubstanz enthalten.

Die Wirkungen des subkutan applizierten Teriparatids, von Denosumab und von Raloxifen auf die Knochendichte klingen hingegen innerhalb von wenigen Monaten ab, so dass die in der Regel nach zwei- und dreijähriger Therapie mit diesen Substanzen angestiegene Knochendichte innerhalb eines Jahres wieder auf das Ausgangsniveau abfällt, wobei die Bedeutung dieses Knochendichteabfalls nach Absetzen der Medikamente für das Frakturrisiko unklar ist [47]. Auch die Wirkspiegel von Raloxifen sind wenige Tage nach dem Absetzen nicht mehr vorhanden [5, 10, 17].

Nach Einleitung einer Therapiepause nach der üblichen zwei- bzw. dreijährigen Behandlung mit Teriparatid oder mit Denosumab oder Raloxifen erscheint es daher vertretbar, nach zwölf Monaten bereits eine Knochendichteverlaufskontrolle durchzuführen, um einen neuen schnellen Knochendichteverlust und eventuelle weitere neu oder wieder auftretende Parameter, die das Frakturrisiko erhöhen, nicht zu übersehen und die Situation bezüglich einer erneuten Behandlungsindikation beurteilen zu können.

Jedoch ist bislang unklar, inwieweit die beobachteten Knochendichteverläufe nach Absetzen von Teriparatid bzw. unter einer Bisphosphonat-Nachbehandlung mit dem Frakturrisiko korrelieren [10, 21]. Zu Denosumab häufen sich allerdings Berichte, wonach es wenige Monate nach dem Absetzen nicht nur zum erneuten Knochendichteverlust und einem gesteigerten Knochenstoffwechsel, sondern auch zum vermehrten Auftreten von Wirbelbrüchen kommt [18, 105-107].

Daher erscheint nach Pausieren einer Therapie mit Denosumab oder Teriparatid nach Erreichen einer konstan-

ten oder sogar altersnormalen Knochendichte eine Nachbehandlung z. B. mit einem langwirksamen Bisphosphonat über ein bis zwei Jahre zweckmäßig.

Behandlungsdauer, Behandlungspause und Knochendichteverlaufskontrollen

Die übliche Behandlungsdauer einer osteoporotischen Knochenfestigkeitsminderung mit einem bestimmten, gut verträglichem Antiosteoporotikum beträgt in der Regel drei bis fünf Jahre. Wenn die medikamentöse Behandlung (osteotropes Medikament zusammen mit der Kalzium- und Vitamin-D-Basistherapie) konsequent über diesen Zeitraum erfolgt und die Compliance des Patienten gewährleistet ist [32], sollte zumindest eine Konstanz der Knochendichteentwicklung oder in vielen Fällen sogar eine leichte Zunahme der Knochendichte (in den Zulassungsstudien werden in der Regel Knochendichtezunahmen zwischen drei und acht Prozent in den ersten drei Jahren der Behandlung beobachtet) und die Vermeidung von Knochenbrüchen, insbesondere neuer Wirbelkörperfrakturen, erzielbar sein.

Ob konsequent durchgeführte Behandlungszeiten einer Osteoporose über fünf Jahre hinaus noch den frakturpräventiven Nutzen weiter klinisch relevant und signifikant erhöhen, ist nicht erwiesen [18, 79]. Zudem sind gegenüber einem erhofften Behandlungsnutzen unter deutlich mehr als fünfjähriger Therapie auch die bei jahrelanger Einnahme einer Substanz möglichen Behandlungsrisiken verstärkt zu bedenken. Die bisherigen Berichte zu Komplikationen bei einer Langzeit-Bisphosphonattherapie („Kiefernekrosen“, atypische Femurschaftfrakturen, Ösophaguskarzinom) geben Hinweise, dass das Risiko des Auftretens solcher insgesamt sehr seltenen Ereignisse mit der Dauer und der Dosis der Bisphosphonattherapie assoziiert ist [1, 27, 34, 38, 49, 69, 70, 74, 82]. Allerdings können die Kiefernekrosen bei entsprechender Risikokonstellation (= apikale oder marginale Parodontitiden, Prothesendruckstellen, immunkompromittierte Patienten, schlechte Mundhygiene) auch ohne eine Bisphosphonattherapie auftreten [12].

Bei den atypischen Femurschaftfrakturen, die nach langjähriger Bisphosphonattherapie beschrieben wurden, scheint es sich um ein insgesamt allenfalls sporadisches Ereignis zu handeln, ohne dass der pathophysiologische Bezug zu einer Bisphosphonattherapie gesichert wäre [13]. Ob eine Abnahme der kortikalen Porosität unter einer langjährigen antiresorptiven Therapie mit der seltenen Beobachtung einer atypischen Femurschaftfraktur in einem Zusammenhang steht, ist ebenfalls völlig unklar [19, 26, 64, 72]. Eine kürzliche Metaanalyse der vorhandenen Evidenz zur Häufig-

keit von atypischen Femurfrakturen unter Bisphosphonaten berichtet über ein absolutes Risiko von 3,2 bis 50 Fällen pro 100.000 Personenjahre [73].

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 [36], in diesem Patientengut jedoch eher etwas häufiger unter Denosumab als unter dem Bisphosphonat Zoledronsäure [33].

Nach dem üblichen drei- bis fünfjährigen Therapiezeitraum (je nach dem dann aktuell noch oder auch nicht mehr vorliegenden Risikoprofil) erfolgt eine Behandlungspause mit dem Antiosteoporotikum, wobei weiterhin auf die Fortsetzung der ernährungsmedizinisch empfohlenen täglichen Kalzium- und Vitamin-D-Aufnahme zu achten ist (siehe Kapitel „Basistherapie“ bezüglich der Verordnungsfähigkeit von Kalzium-Vitamin-D-Präparaten).

Knochendichteverlaufskontrollen zur Therapieüberwachung erscheinen bei oraler Antiosteoporotikatherapie alle ein bis zwei Jahre, bei intravenöser Therapie alle zwei Jahre und nach dem Beginn einer Therapiepause jährlich sinnvoll (zur Erbringung der Verlaufskontrollen als vertragsärztliche Leistung siehe Infobox „Abrechnungsfähigkeit von Knochendichtemessungen“, Seite 4).

Die Wiederaufnahme einer Osteoporosebehandlung sollte reevaluiert werden bei einem neuerlichen signifikanten Knochendichteabfall von mehr als drei Prozent des DXA-Absolutwerts in g/cm^2 pro Jahr an der LWS oder im Gesamtfemurbereich, bei mehreren (mehr als zwei) neuen Frakturen ohne gravierende Traumata oder anderen neu oder wieder aufgetretenen Osteoporoserisikosituationen (Glukokortikoid-Dauertherapie, Organtransplantation mit Immunsuppression, Aromatasehemmer- oder Antiandrogentherapie, siehe Risikoparameter unter „Diagnostik“; siehe Kapitel „Substanzwechsel“).

Kyphoplastie und Orthesen

Das minimal-invasive Verfahren der Ballonkyphoplastie ist nach strenger Selektion bei etwa 20 Prozent der Patienten mit akuten oder auch älteren, aber anamnestisch schmerzrelevanten Wirbelkörperfrakturen ein aussichtsreiches und sinnvolles Verfahren, um

- schmerztherapierefraktäre Beschwerden infolge von Wirbelbrüchen schnell zu lindern,

- einen weiteren Progress einer sinternden Wirbelkörperfraktur zu verhindern,
- und eine gewisse anatomische Korrektur eines eingebrochenen Wirbelkörpers und damit der Wirbelsäulenmorphologie zu erreichen.

Bei den meisten Patienten mit akuten oder älteren Wirbelkörperfrakturen sind die Beschwerden jedoch innerhalb von ein bis zwei Wochen deutlich abgeklungen, schmerztherapeutisch unproblematisch behandelbar, oder ein osteoplastisches Verfahren ist technisch nicht möglich oder nicht aussichtsreich (beispielsweise bei gleichzeitiger gravierender Spinalkanalstenose, hochgradigen Spondylarthrosen, Osteochondrosen, Vertebra plana oder instabiler Hinterkante des Wirbelkörpers) [45, Wardlaw D et al. 2009; 44]. Die Zweckmäßigkeit einer Vertebroplastie bei schmerzhaften osteoporotischen Wirbelkörperbrüchen ist unklar [14, 20, 43, 50].

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten von Osteoporose-Arzneimitteln

Wirkstoff	Präparat	Dosierung	Darreichungsform	PMO	Mann	GIO	Jahrestherapiekosten
Alendronsäure	Alendronsäure-Generika	10 mg/Tag	Tablette	■	■	■	157,02€–208,94€
	Alendronsäure-Generika	70 mg/Woche	Tablette	■			153,32€–219,98€
	Tevanate®	10 mg/Tag	Tablette	■			208,94€
	Tevanate®	70 mg/Woche	Tablette	■			200,98€
	Fosamax®	10 mg/Tag	Tablette	■	■	■	287,34€
	Fosamax®	70 mg/Woche	Tablette	■			219,28€–300,59€
Risedronsäure	Risedronsäure-Generika	35 mg/Woche	Filmtablette	■	■		195,76€–259,20€
	Risedronsäure-Generika	2 x 75 mg/Monat	Filmtablette	■			238,44€
	Actonel®	5 mg/Tag	Filmtablette	■		■ ¹	237,45€– 238,79€
	Actonel®	35 mg/Woche	Filmtablette	■	■		220,15€– 259,20€
	Actonel®	2 x 75 mg/Monat	Filmtablette	■			238,40€
Ibandronsäure	Ibandronsäure-Generika (Filmtabletten)	150 mg/Monat	Filmtablette	■			142,48 €–238,44€
	Bonviva® 150mg Filmtabletten	150 mg/Monat	Filmtablette	■			158,12€–238,44€
	Ibandronsäure-Generika (Fertigspritzen)	3 mg/Quartal	i.-v.-Injektion	■			474,52€–481,08€
	Bonviva® 3 mg Injektionslösung	3 mg/Quartal	i.-v.-Injektion	■			386,56€– 565,68€
Zoledronsäure	Aclasta® 5 mg Infusionslösung	5 mg/Jahr	i.-v.-Infusion	■	■	■	431,30 €–548,14€
Raloxifen	Raloxifen-Generika	60 mg/Tag	Filmtablette	■			435,30€
	Evista®, Optruma®	60 mg/Tag	Filmtablette	■			352,90€–620,88€
Denosumab	Prolia®	60 mg/Halbjahr	s.-c.-Injektion	■	■		592,00€–623,80€
Teriparatid (PTH 1-34)	Forsteo®	20 µg/Tag	s.-c.-Injektion	■	■	■	7.145,77€–8.073,46€

Datengrundlage: Lauer-Taxe (Stand: 15.04.2017), größte verfügbare Packung mit Normgröße

PMO: Zulassung für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Mann: Zulassung für die Behandlung der männlichen Osteoporose

GIO: Zulassung für die Behandlung der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose bei Frauen und Männern (sofern nicht anders angegeben)

¹ Zulassung nur bei Frauen

Fazit

- Eine zweckmäßige Osteoporose-Diagnostik stützt sich auf anamnestic, clinical and technical hints.
- Die Indikation for an antiosteoporotic therapy follows the risk profile, including the criteria T-value, age, sex and a series of possible risk factors (see DVO guideline).
- Substances within the bisphosphonates (Therapeutic choice of the first choice) are Alendronate and Risedronate.
- As there is no evidence difference between the osteoporosis treatments with evidence class A regarding fracture risk reduction, the choice is based on individual contraindications, side effects or intolerances as well as economic aspects.
- A substance change or a re-treatment after completed therapy with a first-line antiosteoporotic drug can be useful in case of new bone density loss or newly appearing risk factors.
- Regarding the prescription of specific antiosteoporosis drugs to the GKV, differences in the approved indications as well as the general economic order must be considered.
- A basic therapy with Vitamin D and, if necessary, additional calcium supplementation should succeed in every case. Regarding the prescription of drugs to the GKV, the regulations of the drug guideline (OTC-exemption list) must be considered.
- In addition to the antiosteoporosis therapy, in individual cases pain therapy, orthopedic-orthotic and physiotherapeutic treatment concepts are meaningful in osteoporosis-associated complaint pictures.

Literatur

- [1] Abrahamsen B, Einhorn TA. Beyond a reasonable doubt? Bisphosphonates and atypical fractures. *Bone* 50:1196-200, 2012
- [2] Adami S, Giannini S, Bianchi G et al. Vitamin D status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 20:239-44, 2009
- [3] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Osteoporose und andere Knochenerkrankungen. Arzneiverordnungen 22. Aufl., Deutscher Ärzte-Verlag, 1069-95, 2009
- [4] Barrett-Connor E, Swern AS, Hustad CM et al. Alendronate and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized placebo controlled clinical trials. *Osteoporos Int* 23:233-45, 2012
- [5] Bauer DC. Discontinuation of odanacatib and other osteoporosis treatments: here today and gone tomorrow? *J Bone Miner Res* 26: 239-41, 2011
- [6] Bea JW, Zhao Q, Cauley JA et al. Effect of hormone therapy on lean body mass, falls, and fractures: 6-year results from the Women's Health Initiative hormone trials. *Menopause* 18:44-52, 2011
- [7] Bell KJ, Hayen A, Irwig L et al. The potential value of monitoring bone turnover markers among women on alendronate. *J Bone Miner Res* 27:195-201, 2012
- [8] BfArM. Information vom 02.08.2012: Calcitonin: Einschränkung der Indikation. www.bfarm.de
- [9] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Oray EJ et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 367:40-9, 2012
- [10] Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 353:555-65, 2005
- [11] Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 349:1207-15, 2003
- [12] Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356:1809-22, 2007
- [13] Black DM, Kelly MP, Genant HK et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 362:1761-71, 2010
- [14] Blasco J, Martinez-Ferrer A, Macho J et al. Effect of vertebroplasty on pain relief, quality of life, and the incidence of new vertebral fractures: a 12-month randomized follow up, controlled trial. *J Bone Miner Res* 27:1159-66, 2012
- [15] Bolland MJ, Avenell A, Baron JA 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
- [16] Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 336:262-6, 2008
- [17] Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK 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
- [18] Boonen S, Ferrari S, Miller PD 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
- [19] Borah B, Dufresne T, Nurre J et al. Risedronate reduces intracortical porosity in women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 25:41-7, 2010
- [20] Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med* 361:557-68, 2009
- [21] Cosman F, Eriksen EF, Recknor C et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 26:503-11, 2011
- [22] Cummings SR, Karpf DB, Harris F 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
- [23] Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 361:756-65, 2009
- [24] Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med* 356:1895-6, 2007
- [25] 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
- [26] Eastell R, Hannon RA, Gerner P et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate: review of statistical analysis. *J Bone Miner Res* 22:1656-60, 2007
- [27] Feldstein AC, Black D, Perrin N et al. Incidence and demography of femur fractures with and without atypical features. *J Bone Miner Res* 27:977-86, 2012

- [28] Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 349:1216-26, 2003
- [29] Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1838-1845, 2010
- [30] Endlich – Servier stellt Vertrieb von Strontiumranelat (Protelos) ein. *arznei-telegramm* 48:40, 2017
- [31] Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A et al. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 24:209-17, 2013
- [32] Gallagher AM, Rietbrock S, Olson M, van Staa TP. Fracture outcome related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 23:1569-75, 2008
- [33] Saad F, Brown JE, Van Poznak C et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 23:1341-7, 2012
- [34] Haber SL, McNatty D. An evaluation of the use of oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *Ann Pharmacother* 46:419-23, 2012
- [35] Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? *J Bone Miner Res* 25:2786-95, 2010
- [36] Henry DH, Costa L, Goldwasser F 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
- [37] Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW 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
- [38] Hoff AO, Toth BB, Altundag K 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
- [39] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari H et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1911-30, 2011
- [40] Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E et al. Noncardiovascular disease outcome during during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 288:58-66, 2002
- [41] Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 280:605-13, 1998
- [42] Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ 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
- [43] Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med* 361:569-79, 2009
- [44] Kasperk C, Grafe IA, Schmitt S et al. Three-year outcomes after kyphoplasty in patients with osteoporosis with painful vertebral fractures. *J Vasc Interv Radiol* 21:701-9, 2010
- [45] Kasperk C, Nöldge G, Grafe I et al. Indikationen und Ergebnisse der Kypho- und Vertebroplastie. *Internist* 49:1206-18, 2008
- [46] Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy* 28:951-9, 2008
- [47] KBV. Wirkstoff Aktuell (Ausgabe 3/2011 vom 28.01.2011): Denosumab. <http://www.kbv.de/media/sp/Denosumab.pdf> (Zugriff 12.04.2017)
- [48] Khalili H, Huang ES, Jacobson BC et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ* 2012 Jan 30;344:e372. doi: 10.1136/bmj.e372
- [49] Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW et al. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2272-82, 2012
- [50] Klazen CA, Lohle PN, de Vries J et al. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II): an open-label randomised trial. *Lancet* 376:1085-92, 2010
- [51] Kleerekoper M, Mendlovic DB. Sodium fluoride therapy of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 14:312-23, 1993
- [52] Kraenzlin ME, Meier C. Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol* 7:647-56, 2011
- [53] LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G 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
- [54] Lenchik L, Kiebzak GM, Blunt BA. What is the role of serial bone mineral density measurements in patient management? *J Clin Densitom* 5 Suppl:S29-38, 2002
- [55] Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. 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
- [56] Lin T, Wang C, Cai X 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
- [57] Manson J, Allison MA, Carr JJ et al. Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery calcification in the Women's Health Initiative. *Menopause* 17:683-91, 2010
- [58] Murad M, Drake M, Mullan R 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
- [59] Nurmi-Lüthje I, Sund R, Juntunen M, Lüthje P. 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
- [60] Pacifici R. Estrogen, cytokines and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 11:1043-51, 1996
- [61] Pak CY, Adams-Huet B, Sakhaee K et al. Comparison of nonrandomized trials with slow-release sodium fluoride with a randomized placebo-controlled trial in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 11:160-8, 1996
- [62] Prentice RL, Anderson GL. The women's health initiative: lessons learned. *Annu Rev Public Health* 29:131-50, 2008
- [63] Ravaud P, Reny JL, Giraudeau B et al. Individual smallest detectable difference in bone mineral density measurements. *J Bone Miner Res* 14:1449-56, 1999
- [64] Roschger P, Rinnenthaler S, Yates J et al. Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone* 29:185-91, 2001
- [65] Ross AC, Manson JE, Aloia JF et al. The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: what dietetics practitioners need to know. *J Am Diet Assoc* 111:524-7, 2011
- [66] Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 19:733-59, 2008
- [67] Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 60:3346-55, 2009
- [68] Sampalis JS, Adachi JD, Rampakakis E et al. Long-term impact of adherence to oral bisphosphonates on osteoporotic fracture incidence. *J Bone Miner Res* doi: 10.1002/jbmr.533, 2011 [Epub ahead of print]
- [69] Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 364:1728-37, 2011
- [70] Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res* 25:976-82, 2010
- [71] Seeman E. Is a change in bone mineral density a sensitive and specific surrogate of anti-fracture efficacy? *Bone* 41:308-17, 2007
- [72] Seeman E, Delmas PD, Hanley DA et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res* 25:1886-94, 2010

- [73] Shane E, Burr D, Abrahamsen B et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American society of bone and mineral research. *J Bone Miner Res* 29:1-23, 2014
- [74] Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 122:533-45, 2009
- [75] Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, Lee K. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 17:290-6, 2006
- [76] Tastekin N. Probable osteosarcoma risk after prolonged teriparatide treatment: comment on the article by Saag KG et al. *Arthritis Rheum* 62:1837-8, 2010
- [77] Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. *JAMA* 285:2891-7, 2001
- [78] Wardlaw D et al. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomised controlled trial. *Lancet* 373:1016-24, 2009
- [79] Whitaker M. Long term use of bisphosphonates used in the treatment of osteoporosis: efficacy (Internet). Washington DC US Food and Drug Administration 29. Juli 2012. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/Committees-MeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM271906.pdf>. 2011.
- [80] Wright MJ, Sullivan RR, Gaffney-Stomberg E et al. Inhibiting gastric acid production does not affect intestinal calcium absorption in young healthy individuals: a randomized crossover controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 25:2205-11, 2010
- [81] Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 296:2947-53, 2006
- [82] Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y 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
- [83] Servier Deutschland GmbH. Rote-Hand-Brief(13.05.2013): Protelos® (Strontiumranelat) – Wichtige neue Einschränkungen für die Anwendung von Protelos® (Strontiumranelat) nachdem neue Daten ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt gezeigt haben. <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130513.pdf> (Zugriff 12.04.2017)
- [84] Servier Deutschland GmbH. Rote-Hand-Brief (10.03.2014):Protelos® (Strontiumranelat) – Neue eingeschränkte Indikation und Empfehlungen zu Kontrollen bei der Einnahme von Protelos® (Strontiumranelat). <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2014/20140310.pdf> (Zugriff 12.04.2017)
- [85] 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> (Zugriff 12.04.2017)
- [86] KBV. Wirkstoff Aktuell (Ausgabe 4/2014 vom 15.07.2014): Raloxifen. <http://www.kbv.de/media/sp/Raloxifen.pdf> (Zugriff 12.04.2017)
- [87] Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 303:1815-22, 2010. Erratum in: *JAMA* 303:2357, 2010
- [88] Solomon DH, Diem SJ, Ruppert K et al. Bone mineral density changes among women initiating proton pump inhibitors of H2 receptor antagonists: a SWAN cohort study. *J Bone Miner Res* 30:232-9, 2015
- [89] The Nutrition Societies of Germany, Austria and Switzerland. New reference values for calcium. *Ann Nutr Metab* 63:186-92, 2013
- [90] Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L et al. The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: a collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Res* 30:165-75, 2015
- [91] Lewis JR, Barre D, Zhu K et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and falls and fractures in elderly women: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 29:2489-97, 2014
- [92] Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 19:73-8, 2009
- [93] Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Sempos CT et al. Three-phase model harmonizes estimates of the maximal suppression of parathyroid hormone by 25-hydroxyvitamin D in persons 65 years of age and older. *J Nutr* 140:595-9, 2010
- [94] Wang TK, Bolland MJ, van Pelt NC et al. Relationships between vascular calcification, calcium metabolism, bone density, and fractures. *J Bone Miner Res* 25:2777-85, 2010. Erratum in: *J Bone Miner Res* 26:439, 2011
- [95] Lewis JR, Zhu K, Thompson RL, Prince RL. The effects of 3 years of calcium supplementation on common carotid artery intimal medial thickness and carotid atherosclerosis in older women: an ancillary study of the CAIFOS randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 29:534-41, 2014
- [96] Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:307-20, 2014
- [97] Bolland MJ, Leung W, Tai V et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ* 351:h4580, 2015
- [98] Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 351:h4183, 2015
- [99] Sanders KM, Nicholson GC, Ebeling PR. Is high dose vitamin D harmful? *Calcif Tissue Int* 92:191-206, 2013
- [100] Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 92:841-8, 2010
- [101] Baron JA, Barry EL, Mott LA et al. A trial of calcium and vitamin D for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 373:1519-30, 2015
- [102] Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab* 93:666-73, 2008
- [103] Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res* 28:1729-37, 2013
- [104] Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D et al. Effect of vitamin D and calcium supplementation on cancer incidence in older women: a randomized clinical trial. *JAMA* 317:1234-43, 2017
- [105] Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM et al.; Amg Bone Loss Study Group. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 43:222-9, 2008
- [106] Popp AW, Zysset PK, Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab – from clinic and biomechanics. *Osteoporos Int* 27:1917-21, 2016
- [107] Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D et al. Severe rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: 9 clinical cases report. *J Clin Endocrinol Metab* 102:354-8, 2017

KVBW

Kassenärztliche Vereinigung
Baden-Württemberg
Albstadtweg 11
70567 Stuttgart
Telefon 0711 7875-0
Telefax 0711 7875-3274