

Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission (AMK) der Vertragspartner zur medikamentösen Behandlung

Behandlungspfad

„Medikamentöse Versorgung Osteoporose“

Die Basis dieses Behandlungspfads stellen die jeweils aktuell gültigen Leitlinien des DVO (Dachverband Osteologie e.V.) dar ^[1].

Diagnostik

Empfehlung zur Basisdiagnostik

- Bei einem 10-Jahres Risiko >20% für eine Schenkelhals- oder Wirbelkörperfraktur
- Generelle Risikoabschätzung bei auftretenden Frakturen ab 50 Jahren
- Risikoabschätzung für Osteoporose bei Personen ab 50 Jahren mit Risikofaktoren

Basistherapie

Indikation

- Im Rahmen der Prophylaxe alle Risikopatienten der Basisdiagnostik unabhängig von der spezifischen Medikation
- V. a. Patienten mit spezifischer antiresorptiver Medikation zur Vermeidung von Hypokalzämien

Maßnahmen

- Bio-psycho-soziale Anamnese gemäß Anlage 12
- Nicht-medikamentöse Maßnahmen
 - vgl. Anlage 12, 17 und Anhang 1 zu Anlage 17 sowie ^{[2], [3]}
 - Beratung u.a. zu Bewegung (Muskelkraft verbessern, Mobilisation fördern, Koordination verbessern durch spezielle Übungen, aktiven Lebensstil fördern um chronische Schmerzen bei osteoporotischer Fraktur zu reduzieren), Ernährung (u. a. Calcium- und Proteinreiche Kost, weniger phosphatreiche Nahrungsmittel), Reduktion von Alkohol- und Nikotinkonsum, Untergewicht vermeiden (BMI > 20 kg/m²)
 - Beratung zu Sturzrisiko (Sturzanamnese, Sturzrisiko, relevante Vorerkrankungen – z. B. Herzrhythmusstörungen, Unfallrisiken in häuslicher Umgebung, Visus überprüfen, etc.)

- **Medikamenten-Überprüfung**

Regelmäßige Überprüfung des Verhältnisses von Nutzen und Risiken Fraktur-begünstigender Medikamente:

- Sturzprävention
 - Revision sturzfördernder Medikamente (Antidepressiva, Neuroleptika, Benzodiazepine, Sedativa, Antihypertonika)
- Monitoring der Medikamente ^[2]
 - Orale Glucocorticoide kritisch und wenn nötig, so niedrig wie möglich
 - Thyroxin nicht überdosieren (TSH-Kontrolle 1x jährlich - bei L-Thyroxin-Einnahme: TSH > 0,3 mU/L)
 - Langzeittherapie mit PPI vermeiden
 - Antiepileptika (Bevorzugung von Wirkstoffen mit geringem Wechselwirkungs- bzw. Nebenwirkungs-Potenzial)
 - Hormonablative Therapien (z. B. GnRH-Agonisten wie Leuprorelin, z. B. Aromatasehemmer wie Letrozol)

- **Calcium-Zufuhr von mindestens 1.000 mg/Tag mit der Nahrung**

- bspw. durch calciumreiche Mineralwässer oder Milchprodukte, siehe auch <https://www.gesundheitsinformation.de/kalziumrechner/>
- nur bei unzureichender alimentärer Zufuhr ist Calcium zu substituieren

- **Vitamin-D3-Zufuhr von 800-1000 I.E/Tag**

- Risikogruppen für einen Vitamin-D-Mangel ^[4]:
 - Gebrechliche, in Mobilität eingeschränkte, an das Haus gebundene Menschen, insbesondere in Pflegeheimen
 - Menschen, die Sonnenlicht vollständig meiden

- **Eine selbstständige und gesunde Lebensweise mit alimentärer Calcium-Zufuhr ist von grundlegender Bedeutung für den Orthopädie-Vertrag** (vgl. Anlage 17), bspw. durch

- Calcium- und bicarbonatreiche Mineralwässer (150 – 500 mg Calcium/L)
- Vermehrte Zufuhr pflanzlicher Proteine (weniger tierische Proteine)
- Fischreiche und mediterrane, vitaminreiche Ernährung

- **Vitamin K2:** Die hochdosierte Einnahme von Vitamin K2 wird zur Behandlung der Osteoporose und zur Frakturprävention **nicht** empfohlen. Eine adäquate Vitamin K Zufuhr (1µg/kg/Tag) hingegen wird generell empfohlen und kann im Regelfall **durch die Ernährung** (z. B. Gemüse) sichergestellt werden. ^[1]

Spezifische medikamentöse Therapie

Indikation

- Bei osteoporotischen **Frakturen** mit **T-Werten $\leq -2,0$** ist von vornherein eine spezifische medikamentöse Therapie indiziert!
- Bei allen Konstellationen einer Osteoporose, bei denen ein deutlich **erhöhtes Frakturrisiko** gegeben ist, z. B.
 - Wirbelkörper- oder Femurfrakturen (nach DVO-LL)
 - Hochdosierte orale Glucocorticoide
 - Bei $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent täglich für mehr als 3 Monate
 - Bei T-Score $\leq -1,5$ oder vorliegenden Frakturen
 - 10-jahres Frakturrisiko größer als 30% für Wirbelkörper- oder Femurfrakturen
 - z. B. nach T-Wert (vgl. Tab. 1)
 - unter Berücksichtigung verschiedener Risikofaktoren (siehe DVO-LL)
 - z. B. obligate Medikation nach Revision des Medikationsplans
 - z. B. vers. Grunderkrankungen

Lebensalter in Jahren		T-Wert (Nur anwendbar auf DXA-Werte. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist bei T-Werten > -2 nicht belegt.)				
Frau	Mann	-2 bis -2,5	-2,5 bis -3	-3 bis -3,5	-3,5 bis -4	< -4
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

Tabelle 1: DVO-Empfehlung für eine spezifische medikamentöse Therapie

Medikamentöse Therapie

Tabelle 2 zeigt eine Auswahl von Osteoporose-Arzneimitteln, deren Dosierungen, Darreichungsformen, Indikationen:

Wirkstoff	Präparate-Bsp.	Dosierung	Darreichungsform	PMO*	Mann*	GIO*
Alendronsäure	Fosamax®, Tevanate®, vers. Generika	10 mg/Tag,	Tablette, Filmtablette, Braustablette	■	■*1	■*1
		70 mg/Woche	Tablette, Filmtablette	■		
Risedronsäure	Actone®; vers. Generika	35 mg/Woche	Filmtablette	■	■	
		2 x 75 mg/Monat		■		
		5 mg/Tag		■		■*2
Ibandronsäure ♀	Bonviva®, vers. Generika	150 mg/Monat	Filmtablette	■		
		3 mg/Quartal	i. v.-Injektion	■		
Zoledronsäure	Aclasta®, ZOLE 1A Pharma	5 mg/Jahr	i. v.-Infusion	■	■	■
Raloxifen ♀	Evista®, Optruma®, vers. Generika	60 mg/Tag	Filmtablette	■		
Denosumab	Prolia®	60 mg/Halbjahr	s. c.-Injektion	■	■	■
Teriparatid (PTH 1-34)	Forsteo®; Biosimilars Movymia®, Terrosa®	20 µg/Tag	s. c.-Injektion	■	■	■
Romosozumab ♀	Evenity®	210 mg/ Monat	s. c.-Injektion	■		

Tabelle 2: Auswahl von Osteoporose-Medikamenten

- * PMO: Zulassung für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose
Mann: Zulassung für die Behandlung der männlichen Osteoporose
GIO: Zulassung für die Behandlung der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose bei Frauen und Männern
(sofern nicht anders angegeben)
- *1 verschiedene Zulassungen einzelner Präparate beachten
*2 Zulassung nur bei Frauen

Rationale Pharmakotherapie:

Die Auswahl eines Medikaments wird durch *patientenindividuelle* sowie *wirtschaftliche* Faktoren bedingt. Nach Auswahl eines geeigneten Therapieansatzes (partizipative Therapieentscheidung auch im Sinne einer höchstmöglichen *Adhärenz*; Beachtung von *Evidenz*) für den individuellen Patienten ist zu prüfen, ob rabattierte Präparate mit dem entsprechenden Wirkstoff vorliegen. Rabattierte Präparate sind bevorzugt zu verordnen, um eine wirtschaftliche Verordnungsweise zu gewährleisten. Insbesondere ist auf die Anwendung von Biosimilars bei Teriparatid zu achten.

Hinweise zur Wirtschaftlichkeit können der Vertragssoftware entnommen werden (Anlage 12a. Anhang 3 – Qualitätszuschläge Rationale Pharmakotherapie).

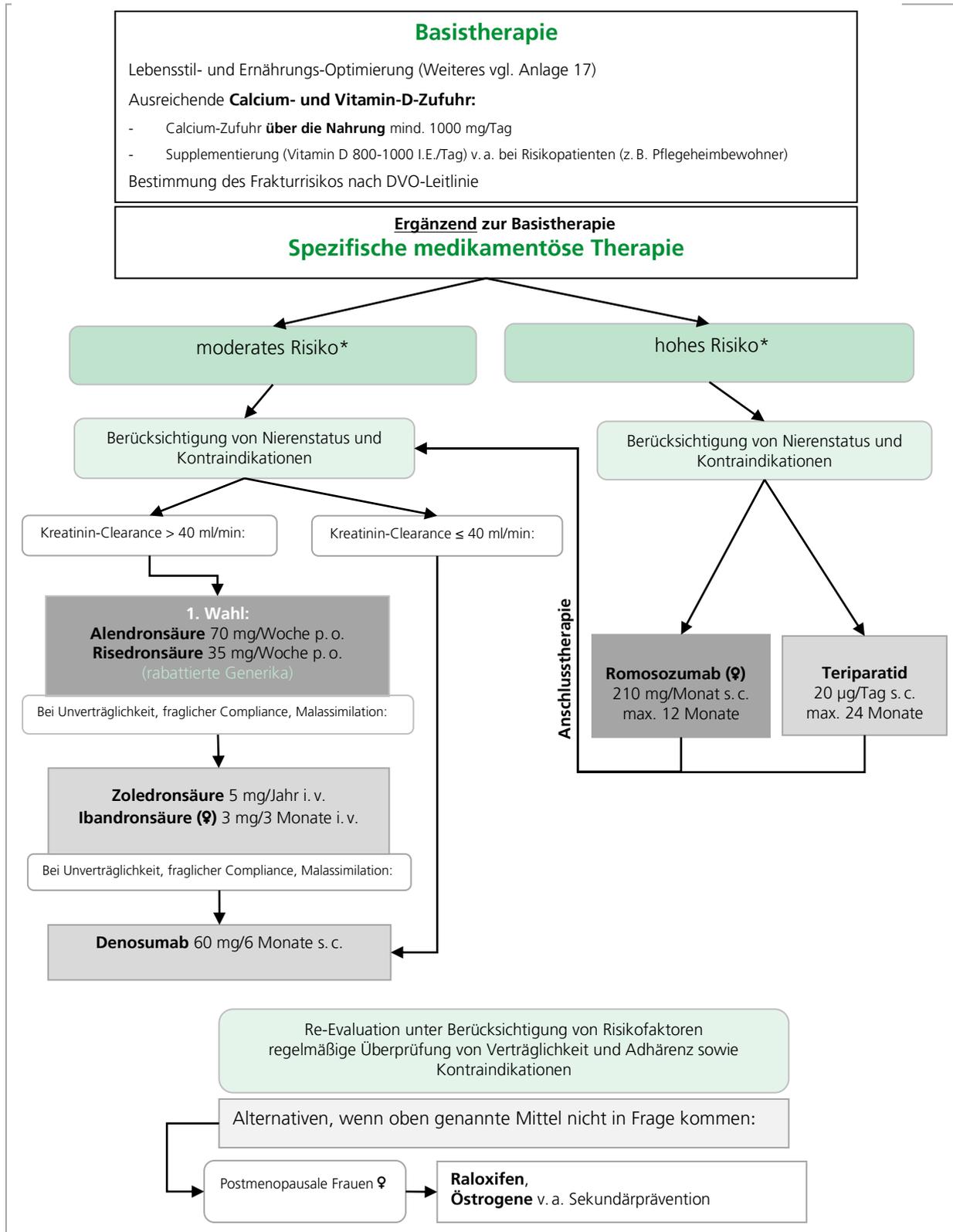
Rabattierte Präparate sind in der Vertragssoftware „grün“ bzw. „blau“ dargestellt.

Empfohlene Behandlungsstrategie:

Die empfohlene Behandlungsstrategie ist in Abb. 1 dargestellt. Zu Beachten sind die entsprechenden Hinweise zu den einzelnen Arzneimitteln.

Nach Empfehlung der DVO-Leitlinie 2017 soll die spezifische Osteoporose-Therapie nach 3 – 5 Jahren Therapiedauer hinsichtlich Nutzen und Risiko reevaluiert werden.

Abbildung 1: Empfohlene Behandlungsstrategie



- * **Moderates Risiko** – 10-Jahres Frakturrisiko > 30 % (vgl. DVO-LL)
- * **Hohes Risiko** – angelehnt an ARCH-Studie mit Romosozumab ^[8]
 - **T-Score ≤ -2,50** an Gesamthüfte oder Oberschenkelhals **und**
 - entweder mindestens 1 moderate oder schwere vertebrale Fraktur oder
 - mindestens 2 milde vertebrale Frakturen
 - **T-Score ≤ -2,00** an Gesamthüfte oder Oberschenkelhals **und**
 - entweder mindestens 2 moderate oder schwere vertebrale Frakturen oder
 - eine Fraktur des proximalen Oberschenkelknochens in den letzten 2 Jahren

Wirbelkörperfrakturen (vertebrale Frakturen):

Mild: Wirbelkörperfrakturen 1. Grades nach Genant (20 - 25% Höhenminderung)

Moderat: Wirbelkörperfrakturen 2. Grades nach Genant (25 - 40% Höhenminderung)

Schwer: Wirbelkörperfrakturen 3. Grades nach Genant (> 40% Höhenminderung)

Weitere Hinweise zur empfohlenen Behandlungsstrategie u.a. [1], [2]:

Die spezifische Zulassung des Medikaments für die jeweilige Indikation und Kontraindikationen sind zu beachten. Grundlage hierfür sind die jeweils aktuellen Fachinformationen.

Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure	Senkung der Inzidenz vertebraler und extravertebraler Frakturen nachgewiesen für Alendronsäure, Risedronsäure sowie Zoledronsäure. Auch zur Therapie der Osteoporose bei Männern zugelassen.
Ibandronsäure	Evidenz gegeben bei postmenopausaler Osteoporose zur Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen
Denosumab (Prolia®)	Zu beachten sind die Hinweise aus den Rote Hand Briefen ^[5] : Auftreten atypischer Femurfrakturen, Kieferosteonekrosen sowie Hypocalcämien. Nach Absetzen der Behandlung mit Denosumab können multiple vertebrale Frakturen (MVF) sowie ein Schwund der Knochenmineraldichte (BMD) auch unterhalb des Niveaus vor Beginn der Behandlung auftreten. Bevor die Behandlung mit Denosumab begonnen wird und bevor sie abgesetzt wird, sollte eine individuelle Nutzen/Risiko-Abwägung vor dem Hintergrund dieser Risiken erfolgen. ^[6]
Teriparatid (Forsteo®, Movymia®, Terrosa®)	Max. Therapiedauer 24 Monate ^[7] . Die Inzidenz von Hüftfrakturen wird nicht signifikant reduziert.
Romosozumab (Evenity®)	Zulassung postmenopausale Osteoporose (♀) Therapiedauer 12 Monate <u>Nach Ende der Therapie ist eine antiresorptive Behandlung angezeigt</u> , z. B. mit Alendronat (Zeitraum 3-5 Jahre) Besondere Vorsicht bei Patientinnen mit kardiovaskulärem Risiko (kontraindiziert bei Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte) Neuer Wirkstoff – Achtung bei seltenen UAWs

Raloxifen	Bei postmenopausaler Osteoporose: Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen, keine Evidenz für periphere Frakturen; strenge Indikationsstellung (thrombogene und kardiovaskuläre Risiken)
Östrogene	Östrogene/Gestagene sollen nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber den anderen oben genannten Osteoporosetherapeutika unter sorgfältiger individueller Abwägung von Nutzen und Risiken gemeinsam mit der Patientin im Rahmen der Sekundärprävention eingesetzt werden.

Therapieerfolg:

Nach DVO-Leitlinie ^[1]:

Eine spezifische Osteoporosetherapie soll nach jeweils 3-5 Jahren Therapiedauer hinsichtlich Nutzen und Risiko reevaluiert werden (vgl. DVO-LL Kap. 10.7).

Für ein medikamentöses Therapieversagen gibt es keine evaluierten Kriterien. Es ist zu erwägen bei

- einem deutlichen Abfall der Knochendichte ($\geq 5\%$) unter Therapie mit Bisphosphonaten, Denosumab oder Raloxifen
- ≥ 2 osteoporotischen Frakturen innerhalb von 3 Jahren trotz spezifischer medikamentöser Therapie

In diesen Fällen sind v. a. mögliche Gründe zu prüfen:

- z. B. schlechte Adhärenz oder Resorption
- Änderung der Risikokonstellation

Gegebenenfalls ist ein Therapiewechsel zu erwägen.

Literatur

- [1] DVO Leitlinie 2017 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern
- [2] Herold, Innere Medizin, 2018, pp. 776 ff
- [3] Schiltenswolf, Henningsen; Muskuloskelettale Schmerzen – Erkennen und Behandeln nach biopsychosozialem Konzept; 2. Auflage, 2018
- [4] Arznei-telegramm, a-t 2012, Korrespondenz; 43; 84-6, Screening auf Vitamin D?
- [5] Rote Hand Briefe Prolia®, 20.02.2013 sowie 03.09.2014
- [6] Arznei-telegramm, a-t 2017, Netzwerk aktuell; 48; 47-8, Nochmals – multiple Wirbelkörperfrakturen nach Absetzen von Denosumab (PROLIA)
- [7] Fachinformation Forsteo®, Bearbeitungsstand 10/2020
- [8] Saag KG, et al.; Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis; N Engl J Med 2017;377:1417-1427.