



In Kooperation mit:
BAYERISCHE
LANDESÄRZTEKAMMER



Osteoporose: Aktuelle Diagnostik und neue Therapie- ansätze

Neue Aufgaben für Gynäkologen

V. Seifert-Klauss

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde,
Klinikum rechts der Isar, Technische Universität
München

■ Einleitung

Frakturen und ihre Folgen: Schmerzen, funktionelle Einschränkungen und damit erhöhte Morbidität und auch Mortalität sind die wesentlichen klinischen Merkmale von Osteoporose, einer systemischen Skeletterkrankung. Frauen sind mit einer Prävalenz von 7,8% über alle Altersgruppen stärker betroffen als Männer mit 2,0%. Dabei nimmt die Osteoporoseprävalenz mit steigendem Lebensalter zu und erreicht bei Frauen ab 65 Jahren 24% (5,6% bei gleichaltrigen Männern) [1]. Die Dual-Röntgen(X-ray)-Absorptiometrie (DXA) ist die weltweit meist verbreitete und erforschte Methode zur Messung der Knochendichte.

Der Einsatz von spezifischer Osteoporosetherapie kann dazu beitragen, das Risiko für osteoporotische Frakturen um 40–50% zu senken. Die in jüngster Zeit entwickelten knochenaktiven Substanzen verfolgen dabei neue Therapieansätze [2].

■ Aktuelles zur Osteoporosedagnostik

Leitlinienempfehlungen zur Basisdiagnostik

Die Leitlinie des Dachverbands der Osteologischen Gesellschaften (DVO) empfiehlt die folgende Basisdiagnostik:

- Anamnese
- klinischer Befund
- DXA-Knochendichtemessung
- Basislabor

Ziel der Basisdiagnostik ist es, das Frakturrisiko im Einzelfall zu erfassen – einschließlich beeinflussbarer Risikofaktoren sowie behandelbarer Grund- und Begleiterkrankungen.

Die Leitlinienempfehlungen sehen eine Basisdiagnostik unter den folgenden Voraussetzungen vor [2]:

- zur Abschätzung des Frakturrisikos **bei allen Fragilitätsfrakturen** (atraumatische oder minimaltraumatische Frakturen) ab einem

*Osteoporose – Diagnostik – Therapie –
Postmenopause – Frakturen*

gynäkologische praxis 47, 1–12 (2020)
Mediengruppe Oberfranken –
Fachverlage GmbH & Co. KG

Alter von 50 Jahren, z.B. Knochenbrüche nach Sturz aus Stehhöhe, oder beim Anheben eines Blumentopfes.

Die 2017 veröffentlichte jüngste Version der DVO-Leitlinie nennt eine Reihe neuer Empfehlungen, bei welchen Patienten eine Osteoporosebasisdiagnostik durchgeführt werden sollte. Dazu gehören

- Patienten, die für mehr als 3 Monate orale Glukokortikoide mit einer Dosis von $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalente pro Tag einnehmen.
- Patienten mit niedrigtraumatischen, multiplen peripheren Frakturen (drei oder mehr in den letzten 10 Jahren). Knöchel-, Hand-, Finger- und Gesichtsfrakturen zählen hierbei nicht.
- Typ-1-Diabetiker von über 70 Jahren.

Als weitere Risikofaktoren für Frakturen nennt die DVO-Leitlinie Grund- und Begleiterkrankungen wie Hyponatriämie, Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew), Herzinsuffizienz, Zöliakie und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD). Ein erhöhtes Frakturrisiko besteht zudem bei Patienten, die eine dopaminerge Medikation wegen Morbus Parkinson und/oder Schleifendiuretika erhalten. Die Leitlinie unterteilt diese Risikofaktoren in eine 1,5-, 3- und 6-fache Gewichtung. Eine Kann-Indikation für die Basisdiagnostik besteht bei Frauen in der Postmenopause und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr mit mehreren nichtmodifizierbaren Risikofaktoren. Dabei gilt es jedoch den Nutzen und etwaige psychosozial nachteilige Folgen der Diagnostik im Einzelfall abzuwägen [2].

Rahmenbedingungen der DXA-Knochendichtemessung

Seit dem 01. Januar 2014 ist die Osteodensitometrie auch bei GKV-Patienten ohne Frakturen erstattungsfähig: »zum Zweck der Optimierung der Therapieentscheidung, wenn aufgrund konkreter anamnestischer und klinischer Befunde eine Absicht für eine spezifische medikamentöse Therapie einer Osteoporose besteht« (Ziffer 34601, Osteodensitometrische Untersuchung II)

[3]. Verdachtsbegründende anamnestische oder klinische Befunde sind beispielsweise eine verringerte Körpergröße, ein verkleinerter Abstand zwischen Rippen- und Beckenknochen oder chronische Rückenschmerzen.

Eine erneute DXA-Messung ist frühestens mit einem zeitlichen Abstand von 5 Jahren möglich, es sei denn, es ergeben sich neue therapierelevante, anamnestische oder klinische Befunde [3]. Dazu gehören beispielsweise die Gabe hochdosierter Glukokortikoide oder der Beginn einer Therapie mit Aromataseinhibitoren. Zum 01. Januar 2019 erhöhte sich die Vergütung je DXA-Knochendichtemessung von 17 Euro auf 29 Euro [4].

Spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie

Frakturrisiko als Indikationsschwellenwert

Die DVO-Leitlinie definiert den frakturrisiko-orientierten Schwellenwert für eine Indikation zur medikamentösen Osteoporosetherapie ab einem 10-Jahres-Risiko von durchschnittlich 30% für proximale Femurfrakturen und/oder Wirbelfrakturen. Dabei beträgt innerhalb der 10-Jahres-Periode das durchschnittliche Risiko anfangs unter 3% jährlich, am Ende jedoch über 3% jährlich, da sich das Frakturrisiko innerhalb jeder Lebensdekade bei gleicher Knochendichte verdoppelt.

Bei einer Behandlungsdauer von 3–5 Jahren und einer therapeutischen Effizienz der eingesetzten Substanzen von 50% bei postmenopausalen Frauen ergibt sich so eine durchschnittliche »Number Needed to Treat (NNT)« von 10–22 Jahrestherapien, um eine Wirbelkörperfraktur und/oder eine periphere Fraktur zu verhindern [2]. Das therapiebegründende Risikoprofil für Patienten OHNE osteoporotische Majorfraktur ergibt sich für den Einzelfall anhand des T-Scores von $< -2,0$ sowie des Geschlechts und des Lebensalters (► Tab. 1) [5].

Lebensalter in Jahren		T-Score (nur anwendbar auf DXA-Werte)				
Frauen	Männer	-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5 bis -4,0	<-4,0
50–60	60–70	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
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

Tab. 1 | Indikation für eine medikamentöse Osteoporosetherapie nach Risikoprofil in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter, DXA-Knochendichte und weiteren Risikofaktoren; die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist für periphere Frakturen bei einem T-Score >-2,0 nicht sicher belegt; modifiziert nach [5]

Osteoporotische Majorfrakturen als alleinige Therapieindikation – ohne Knochendichtemessung

Osteoporotische Majorfrakturen (manifeste Osteoporose) stellen auch ohne vorliegende Knochendichtemessung eine Indikation für eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie dar.

Wichtig zu wissen: nur ein Drittel aller Wirbelfrakturen wird klinisch symptomatisch. Aber auch die asymptomatischen Sinterungsfrakturen, die sich nur durch abnehmende Körpergröße (>4 cm) bemerkbar machen oder als Zufallsbefunde auf Thoraxröntgenaufnahmen gesehen werden, bergen das gleiche hohe Risiko von 5% jährlich für weitere Wirbelfrakturen. Nur gut die Hälfte vorhandener Wirbelfrakturen wird im Röntgenbefund auch kommentiert, wie mehrere Studien gezeigt haben [6].

Proximale Femurfrakturen

Niedrigtraumatische proximale Femurfrakturen können und sollten zu einer Osteoporoseabklärung führen. Dabei kann die Basistherapie sofort begonnen werden, die spezifische Therapie ab sechs Wochen postoperativ (gilt vor allem für Bisphosphonate), durchaus schon vor der Durchführung einer Knochendichtemessung. Für die

längerfristige Therapie im Verlauf gilt bei einem DXA-T-Score von <-2,0 an der Lendenwirbelsäule (mittlerer Wert der Wirbel L1–L4) oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur die Indikation als gegeben – individuell auch bei einem T-Score von >-2,0.

Mit Ausnahme von Sonderfällen (z.B. Kortisoltherapie) ist die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie unterhalb eines DXA-T-Score von -2,0 in Studien nicht belegt [2, 5]. Allerdings ist bekannt, dass bei besonders raschem Knochendichteverlust (z.B. unter Kortison, unter Gonadotropin-releasing-Hormon-Analogen mit Aromataseinhibitor (AI) oder bei Wechsel von Hormontherapie auf AI wegen einer Mammakarzinomdiagnose) das Frakturrisiko verdoppelt ist. Dies betrifft auch einen Anteil von bis zu ca. 20% der perimenopausalen Frauen ohne derartige Medikation, die sogenannten »fast losers«. Dies und die Frakturanamnese sollten bei der Anwendung von ► Tabelle 1 berücksichtigt werden.

Bei den folgenden Voraussetzungen besteht eine Therapieindikation bereits bei einem um 1,0 höheren T-Score (also 2 Spalten nach links in ► Tabelle 1) [5]:

- orale Glukokortikoidtherapie mit $\geq 2,5$ mg und <7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag (außer bei rheumatoider Arthritis, dann +0,5

T-Score). Bereits ab einer Dosis von weniger als 2,5 mg Prednisolonäquivalente täglich und einer Therapiedauer ab 3 Monaten besteht bei Frauen und Männern ein erhöhtes Risiko insbesondere für Wirbelkörperfrakturen.

- Typ-1-Diabetes.
- 3 niedrigtraumatische Frakturen in den letzten 10 Jahren im Einzelfall (mit Ausnahme von Finger-, Zehen-, Schädel- und Knöchelfrakturen).

Wichtig ist zudem, das Phänomen der falsch hohen Knochendichtewerte zu berücksichtigen, das beispielsweise bei einer Kompressionsfraktur von Wirbeln auftreten kann. Hier gilt die Regel: »Fraktur schlägt Knochendichte«: Unabhängig von der Knochendichte haben Patienten, die kürzlich Wirbelfrakturen hatten, ein hohes Risiko (5%/Jahr) für weitere Knochenbrüche.

Hochdosistherapie mit oralen Glukokortikoide

Eine Sondersituation besteht bei einer oralen Glukokortikoidtherapie mit einer Tagesdosis ab 7,5 mg Prednisolonäquivalente. In diesem Fall empfiehlt die DVO-Leitlinie, Frauen in der Postmenopause und Männern eine medikamentöse Osteoporosetherapie anzubieten, wenn eine der folgenden 4 Voraussetzungen vorliegt:

- ab einer Therapiedauer von 3 Monaten.
- Bei Therapiebeginn ist eine Dauer der Glukokortikoidgabe von länger als 3 Monaten absehbar.
- bei einem T-Score von $\leq -1,5$ an der Lendenwirbelsäule oder dem Gesamtfemur oder dem Femurhals.
- bei ≥ 1 niedrigtraumatischen Wirbelkörperfrakturen oder ≥ 3 multiplen peripheren Frakturen.

■ Präparate zur Therapie postmenopausaler Osteoporose

Für die Therapie der postmenopausalen Osteoporose steht eine Reihe von Substanzen zur Verfügung, deren fraktursenkende Wirkung in Studien mit einer Dauer von 3–5 Jahren nachgewiesen wurde (► Tab. 2) [2]. Für Raloxifen und Bazedoxifen liegen überdies Daten aus rando-

misiert-kontrollierten Studien mit einer Dauer von 8 beziehungsweise 7 Jahren vor, die eine signifikante Frakturreduktion zeigten [2]. Diese Osteoporosepräparate lassen sich entsprechend ihrer physiologischen Wirkung in 3 Gruppen aufteilen [7]:

1. antiresorptive Substanzen, die den Knochenabbau reduzieren. Dazu zählen
 - Östrogene
 - selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM): Raloxifen und Bazedoxifen
 - Bisphosphonate: Alendronat, Risedronat, Ibandronat und Zoledronat
 - Antikörper gegen den Receptor-Activator-of-Nuclear-Factor- κ B-Liganden (RANKL): Denosumab
 - Calcitonin (Lachs-Calcitonin), dessen Zulassung für die Indikation Osteoporose aufgrund von erhöhten Karzinomrisiken bei Langzeitbehandlung (im Vergleich zu Placebo um 0,7–2,4%) noch bis 01.04.2022 ruht [8].
2. anabole Substanzen, die den Knochenaufbau fördern. Dazu zählen Parathormone wie Teriparatid und das in Europa nicht zugelassene Parathormonanalogon Abaloparatid.
3. gemischt wirkende Substanzen wie der Antikörper gegen Sklerostin, Romosozumab (und der Cathepsin-K-Inhibitor Odanacatib, dessen Entwicklung der Hersteller jedoch u. a. wegen der Nebenwirkung vermehrter Schlaganfälle abgebrochen hat) [9, 10].

Der Wirkstoff Strontiumranelat als Option bei schwerer Osteoporose wurde 2017 vom Hersteller vom Markt genommen, als die Nachfrage nach einem Rote-Hand-Brief wegen kardiovaskulärer Risiken eingebrochen war [7].

Zugelassene Substanzen für die Osteoporosetherapie von postmenopausalen Frauen, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, sind Alendronat, Risedronat, Teriparatid und Zoledronat [2].

Empfehlungen zur Osteoporosebasistherapie

Bei einer antiresorptiven Osteoporosetherapie kann es zu einer Hypokalzämie kommen. Daher empfiehlt die DVO-Leitlinie eine ausreichende

	Weniger Wirbelkörperfrakturen	Weniger periphere Frakturen	Weniger proximale Femurfrakturen
Alendronat	A	A	A
Bazedoxifen	A	B	-/-
Denosumab	A	A	A
Ibandronat	A	B	-/-
Raloxifen	A	-/-	-/-
Risedronat	A	A	A
Zoledronat*	A	A	A
Teriparatid** °	A	B	-/-
Östrogene**	A	A	A

Tab. 2 | Präparate für die postmenopausale Osteoporosetherapie; A: starke Empfehlung, B: Empfehlung; es gelten die Hinweise der jeweiligen Fachinformationen; modifiziert nach [2]

* nach proximaler Femurfraktur Verabreichung nach Zeitintervall von 2 Wochen; Reduktion der Mortalität nach Femurfraktur

** besondere Einschränkungen bei Zulassung und Erstattungsfähigkeit beachten

° effektivere Frakturreduktion gegenüber oralen Bisphosphonaten in Bezug auf Wirbelkörperfrakturen

Versorgung – bevorzugt durch die Ernährung – mit Kalzium und Vitamin D bei allen Osteoporosepatienten, die antiresorptive Wirkstoffe erhalten. Bei parenteralen Antiresorptiva spricht sich die Leitlinie für eine Gesamtzufuhr von täglich mindestens 1.000 mg Kalzium und eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung aus – unter Umständen empfiehlt sich der Einsatz einer Kalzium- und Vitamin-D-Vortherapie [2] vor Beginn der parenteralen spezifischen Therapie.

Östrogene und Osteoporosetherapie

Eine therapeutische Sonderrolle nehmen Östrogene ein, da sie die Knochendichte erhalten und Frakturen senken, wie sogar gerade die WHI-Studie auf Evidenzniveau A gezeigt hat, obwohl die Teilnehmerinnen nicht nach Osteoporoserisiken rekrutiert wurden. Die DVO-Leitlinie stellt klar, dass bei postmenopausalen Frauen, die Östrogene primär aufgrund von vasomotorischen Symptomen erhalten, in der Regel keine spezifische

Osteoporosetherapie erforderlich ist. Eine Ausnahme sind sehr niedrig dosierte Östrogenpräparate. Ähnliches gilt für Tibolon zur Behandlung von postmenopausalen Beschwerden, von dem auch eine Reduktion des Frakturrisikos belegt ist (LIFT-Studie) [2].

Nebenwirkungen der spezifischen Osteoporosetherapie

Für einige der genannten knochenwirksamen Substanzen sind Nebenwirkungen bekannt:

- Risikoerhöhung für Thrombosen bei Östrogenen und selektiven Östrogenrezeptormodulatoren wie Raloxifen
- Erhöhtes Risiko für Mammakarzinom bei Östrogenen, die zusätzliche Inzidenz beträgt 8–13 je 10.000 Therapiejahre bei einem Basisrisiko von 50/1.000 kumulativ bis zum 65. Lebensjahr.

- Orale Bisphosphonate können zu gastrointestinalen Nebenwirkungen führen (gastritische Beschwerden, Blähungen, Diarrhöen). Bei vorbestehender Gastritis, Ösophagitis, Hiatushernie oder Ulkusanamnese gibt es u.U. bessere Optionen.
- Bei hochdosierter intravenöser Gabe kommt es bei 10–20% der Patientinnen zu Akutphasereaktionen, vor allem bei der ersten Applikation. Außerdem gilt besondere Vorsicht bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] >60 bei Zoledronat, GFR >30 bei Ibandronat).
- Bisphosphonate und Denosumab können in der Osteoporosedosierung in seltenen Fällen (1–2:1.000) Kieferosteonekrosen hervorrufen. Diese Nebenwirkung steht meist im Zusammenhang mit Kieferoperationen oder mangelnder Zahnhygiene. Vor und nach geplanten Zahnbehandlungen empfiehlt sich daher eine Therapiepause von 6–8 Wochen. In wesentlich höheren (bis zu 12-fachen) Dosierungen beider Medikamente beim Einsatz wegen Knochenmetastasen ist die Rate an Kieferosteonekrosen mit ca. 2% deutlich höher, ein häufiges Missverständnis mit Zahnärzten und Kieferchirurgen.
- In 1 von 10.000 Fällen kommt es nach langer Bisphosphonattherapie (8–10 Jahre) zu einer sogenannten atypischen Femurfraktur (Mid-Shaft-Fraktur), die jedoch auch ohne vorangegangene Bisphosphonatgabe auftreten kann.
- alle Frauen mit Mammakarzinom im Alter von über 65 Jahren
- alle Frauen mit Mammakarzinom im Alter von 60–64 Jahren mit
 - familiärer Disposition
 - einem Körpergewicht von weniger als 70 kg
 - vorheriger atraumatischer Fraktur
 - anderen Risikofaktoren
- postmenopausale Frauen jeden Alters, die eine Therapie mit Aromataseinhibitoren erhalten
- prämenopausale Frauen mit therapiebedingter vorzeitiger Menopause [11, 12].

Therapie der prä- und perimenopausalen Osteoporose

Die Empfehlungen der DVO-Leitlinie beziehen sich auf die Osteoporosetherapie bei Frauen in der Postmenopause, für die ausreichend Daten aus Therapiestudien vorliegen [2]. Bei Frauen in der Prä- oder Perimenopause beschränken sich die vorhandenen Studiendaten auf die Behandlung von Osteoporose aufgrund einer Glukokortikoidtherapie und eines primären Hyperparathyreoidismus. Edward S. Leib schlug vor, von einer geringen Knochendichte bei prä- und perimenopausalen Frauen zu sprechen, wenn der Z-Score der Knochendichte -2 oder weniger beträgt und

- entweder eine andere prädisponierende Grunderkrankung besteht oder
- weitere persistente Risikofaktoren vorliegen.

Bei einer spezifischen medikamentösen Osteoporosetherapie dieser Patientinnengruppe nach einer Fraktur ist Vorsicht geboten, da über ihre Wirkung wenig bekannt ist. Unklar ist zudem die Therapiedauer [13].

Neue Therapieansätze bei Osteoporose

Neben den etablierten Präparaten für die spezifische Osteoporosetherapie sind neue Substanzen mit neuartigen Wirkmechanismen in der Entwicklung. Zudem gab es Änderungen bei bereits verfügbaren Osteoporosewirkstoffen.

■ Sonderfälle der Osteoporosetherapie

Bisphosphonate bei Mammakarzinom

Patientinnen mit Mammakarzinom haben durch die damit verbundenen Therapien ein erhöhtes Osteoporoserisiko [11]. Die Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) empfiehlt ein DXA-Screening hinsichtlich einer verminderten Knochendichte der Hüfte und Wirbelsäule, jedoch nur bei Frauen mit einem hohen Osteoporoserisiko. Zu diesen Hochrisikopatientinnen gehören unter anderem:

Denosumab: Zulassungserweiterung und neue Nebenwirkungshinweise

2010 hat die Europäische Kommission den monoklonalen Antikörper Denosumab (Prolia®) unter anderem zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose zugelassen [14]. Denosumab bindet und neutralisiert den Receptor-Activator-of-Nuclear-Factor- κ B-Liganden (RANKL). Das Zytokin RANKL wird in Osteoklasten produziert und aktiviert den RANK-Rezeptor sowohl auf den Osteoklasten als auch auf deren Vorläuferzellen. Denosumab greift in diesen Signalweg ein und inhibiert so die Osteoklastenbildung und -funktion sowie deren Überleben [15]. Im Juni 2018 erweiterte die Europäische Kommission die Zulassung für Denosumab auf die »Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit langfristiger Glukokortikoidtherapie bei erwachsenen Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko« [16, 17]. Der Zulassungserweiterung voraus ging eine 2-jährige Nicht-Unterlegenheits-Studie, die Denosumab mit Risedronat verglich. Eingeschlossen waren insgesamt fast 800 Patienten, die eine systemische Glukokortikoidtherapie mit täglich $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalente erhielten – entweder länger oder kürzer als 3 Monate. Denosumab erwies sich nach 12 Monaten Beobachtungsdauer als überlegen gegenüber Risedronat hinsichtlich der Knochendichtezunahme im Lendenwirbelsäulenbereich [18]. Gut ein Jahr später, im Juli 2019, hat der Hersteller die Fachinformation von Denosumab auf Anforderung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) angepasst [17, 19]:

- Unter 4.4 »Besondere Warnhinweise« wurde beim Abschnitt zu Hypokalzämie der Hinweis »einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang« eingefügt.
- Unter 4.8 »Nebenwirkungen« wurden neu »Alopezie« als häufige und »Lichenoider Arzneimittellexantheme« als gelegentliche Nebenwirkungen ergänzt.

Romosozumab: Osteoporosetherapie mit dualem Wirkmechanismus

Seit dem 15.3.2020 ist auch in Deutschland der monoklonale Antikörper Romosozumab (Eveni-

ty®) zur Osteoporosetherapie bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko zugelassen [20]. Studiendaten, die unter einer Therapie mit Romosozumab ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko insbesondere für Schlaganfall und Herzinfarkt zeigten [21, 22], hatten die Zulassung zunächst verzögert und nun gilt eine Beschränkung auf Frauen, die kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben [23]. Mehrere Phase-III-Studien verglichen Romosozumab mit Placebo oder anderen Osteoporosepräparaten wie Teriparatid und Alendronat. In der FRAME-Studie mit fast 7.200 postmenopausalen Frauen kam es unter einer Therapie mit Romosozumab während der 12-monatigen Beobachtungsdauer zu weniger Wirbelkörperfrakturen als im Placeboarm – bei zugleich weniger klinischen Frakturen insgesamt. Der Wirkmechanismus von Romosozumab betrifft den Wnt-Signaltransduktionsweg, der eine wichtige Rolle bei der Skelettentwicklung, der Skeletthomöostase und dem Knochenumbau spielt. Romosozumab bindet an das Protein Sklerostin, welches inhibierend auf den Wnt-Signalweg wirkt. Dabei entfaltet Romosozumab eine duale Wirkung: Zum einen aktiviert es den Wnt-Signaltransduktionsweg und führt so zur Knochenbildung und zunehmenden Knochendichte. Zum anderen vermindert es auch die Knochenresorption [24]. Die Fachinformation für Romosozumab (Stand: Januar 2020) empfiehlt die monatliche subkutane Injektion von 210 mg Romosozumab für eine Dauer von 12 Monaten. Dabei sollen die Patienten ausreichend Kalzium und Vitamin D einnehmen. Bei Patienten mit einem vorausgegangenen Myokardinfarkt oder Schlaganfall ist Romosozumab kontraindiziert [25], da in den Studien Myokardinfarkte vorgekommen waren.

■ Strukturelle Neuerungen in der Osteoporoseversorgung

Hinsichtlich der Versorgungsstrukturen für Osteoporose gab es einige Veränderungen insbesondere bei der ärztlichen Ausbildung:

- Die Osteoporosetherapie wurde – ergänzend zur bereits enthaltenen Osteoporoseprävention – in der neuen (Muster-)Weiterbildungs-

ordnung (WO) 2018 der Bundesärztekammer im Bereich der Gynäkologie erstmals verankert [26]. Die Landesärztekammern müssen die neue Muster-WO erst in jedem Bundesland verabschieden, bevor dies wirksam wird.

- Der DVO bietet seit 2018 mit dem Zertifikat B eine kurze Ausbildung zur/zum »Expertin/Experten für Allgemeine Osteoporoseversorgung« (Osteologe Stufe I). Dafür zugelassen sind approbierte Ärzte aller Fachrichtungen auch ohne Facharztabschluss [27].

Inzwischen wurde auch das Disease-Management-Programm (DMP) Osteoporose beschlossen. Die Programminhalte sowie die Teilnahmekriterien hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in seinem Beschluss vom 16.01.2020 festgelegt [28]. Der Beschluss dazu wird aktuell vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) geprüft. Bei Nichtbeanstandung des Beschlusses durch das BMG treten die Anforderungen an das neue DMP Osteoporose in Kraft. Im Anschluss können die Kassenärztlichen Vereinigungen mit den Krankenkassen vor Ort in Vertragsverhandlung treten. Dort werden weitere Details geregelt, unter anderem die Vergütung. Wenn das erfolgt ist, steht das neue DMP den Patienten zur Verfügung [28]. Die Kassenärztliche Bundesvereinigung hat dazu eine DMP-Seite eingerichtet [29].

■ Fallbeispiele aus der Osteoporosesprechstunde

Wie unterschiedlich das klinische Bild und das therapeutische Vorgehen bei Patientinnen mit Osteoporose aussehen kann, zeigen nachfolgend 2 beispielhafte Fälle aus der Osteoporosesprechstunde.

Fall 1: 68-jährige Patientin mit eingeschränkter Nierenfunktion

Fallvorstellung

Die DXA-Messung bei der 68-jährigen Patientin zeigte eine regional unterschiedlich starke Osteoporose: T-Score in Lendenwirbelkörper 1–2: -3,2; Femur rechts: -3,0; Femur links: -2,5;

wegen des hohen trabekulären Knochenanteils sind die Wirbelkörper nach dem Hormonentzug durch die Menopause meist am stärksten betroffen. Die erhebliche Knochendichteverminderung im Femur weist hingegen auf eine langjährige Kalziumresorptionsstörung hin – z. B. aufgrund eines Vitamin-D-Mangels. Diese Vermutung bestätigt der Befund des Labors mit einem Vitamin-D-Spiegel von 27 ng/ml, obwohl die Patientin seit über einem Jahr eine Substitution mit 1.000 IE täglich erhalten hatte. Außerdem zeigte der Laborbefund eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR von 52 ml/min.

Therapievorschlag

Vitamin-D-Substitution intensivieren auf beispielsweise 2.000 IE täglich, um die Kalziumaufnahme aus dem Darm zu verbessern. Nach 2–3 Monaten könnte eine orale Bisphosphonatgabe begonnen werden. Je nach Verträglichkeit bestehen als weitere Optionen:

- Zoledronat 5 mg i.v. 1x/Jahr nur, wenn sich die verminderte Nierenfunktion nicht als dauerhaft erweist: da Zoledronat bei einer GFR <60 ml/min relativ kontraindiziert ist.
- 3-monatliche Gaben von Ibandronat, die ab einer GFR von >30 ml/min möglich ist. Dabei sollten ggf. vor der Infusion die Nierenwerte jeweils kontrolliert werden.
- Denosumab 60 mg s.c. alle 6 Monate, für das keine Kontraindikation bei Niereninsuffizienz besteht. In diesem Fall besteht jedoch das Risiko einer Hypokalzämie, weshalb eine Kontrolle des Kalziumspiegels vor der 1. Gabe sinnvoll ist.
- Für alle parenteralen Therapien gilt das Aufklärungsgebot zu Kieferosteonekrosen sowie bei Denosumab zum Rebound-Phänomen.

Fall 2: 68-jährige Patientin mit multiplen Frakturen

Fallvorstellung

- Die 68-jährige Patientin hatte innerhalb von 7 Jahren 3 Frakturen erlitten: Ellbogen, Tibiakopf und Mittelfußknochen. Sie stellen Risikofaktoren für weitere Frakturen dar.
- Etwa 8 Jahre vor der ersten Fraktur hatte sich

die Patientin aufgrund eines Nierenzellkarzinoms einer Nephrektomie unterzogen. Dieser Eingriff kann zu einer verminderten renalen 1,25-Vitamin-D-Hydroxylierung führen.

- Im Zeitraum der 2. Fraktur erfolgte aufgrund einer chronischen Gastritis eine *Helicobacter-pylori*-Eradikation. Zudem bestand eine Refluxösophagitis. Die damit einhergehende Antazidatherapie kann möglicherweise die Kalziumresorption vermindern.
- Dazu kommen zwei Mammakarzinomerkrankungen, jeweils mit Ablatio im Zeitraum nach ihren 3 Frakturen. Beide Tumoren waren jedoch hormonrezeptornegativ und somit ohne Indikation für eine Therapie mit Aromataseinhibitoren (kein cancer treatment-induced bone loss [CTIBL]).
- Zuvor hatte die Patientin etwa 20 Jahre lang eine Hormonersatztherapie (0,6 mg konjugiertes Östrogen) eingenommen.

Therapievorschlag

Aufgrund der Refluxösophagitis ist eine orale Bisphosphonattherapie nicht die erste Wahl. Bei Unverträglichkeit anderer Substanzen käme aber Ibandronat 150 mg oral infrage als einmal monatliche Gabe unter Pantoprazol für jeweils 2–3 Tage.

Angesichts der beidseitigen Mammakarzinomerkrankung käme bei guter Nierenfunktion eine jährliche Infusion mit Zoledronat 5 mg (Aclasta®) infrage, was möglicherweise in Analogie zu anderen Bisphosphonatdaten auch das zukünftige Risiko für Knochenmetastasierung senken würde. Alternativ wäre auch Denosumab eine Option, das Frakturrisiko war damit bei Frauen mit Brustkrebs um 50 % geringer.

■ Fazit für die Praxis

Wesentliche Indikationen für eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie sind osteoporotische Frakturen bei einer verminderten Knochendichte – das heißt, ein DXA-T-Score von $\leq -2,0$. Daneben können weitere Risikofaktoren wie eine orale Glukokortikoidtherapie oder eine Brustkrebserkrankung eine medikamentöse

Osteoporosebehandlung indizieren. Für die Erstattungsfähigkeit einer DXA-Knochendichtemessung gelten für gesetzlich Versicherte seit 2014 zwei Voraussetzungen: bestehende atraumatische Frakturen mit Verdacht auf Osteoporose oder zur Optimierung der Therapieentscheidung, wenn keine Frakturen vorliegen. Neben etablierten Substanzen für die Osteoporosetherapie postmenopausaler Frauen wie Hormontherapie, SERMs und Bisphosphonaten stehen inzwischen auch Biologicals auf der Basis monoklonaler Antikörper zur Verfügung. Die Therapieentscheidung hängt ab vom Erkrankungsstadium, den bestehenden Komorbiditäten der jeweiligen Patientin und dem erwarteten Nebenwirkungsspektrum.

■ Zusammenfassung

Osteoporose führt durch oft jahrzehntelangen, schleichenden Knochenabbau zu schmerzhaften Frakturen, die erhöhte Morbidität und Mortalität nach sich ziehen. Die Erkrankung wird ein zunehmendes Gesundheitsproblem in der älter werdenden Bevölkerung und 80 % der Betroffenen sind postmenopausale Frauen. Ab einer Größenabnahme um 4 cm sollte nach der Erkrankung gesucht werden. Primärprophylaxe nach den Regeln der Leitlinie des Dachverbands der Osteologischen Gesellschaften (DVO) kann helfen, Frakturen vorzubeugen. Mehr als drei vorgegangene Frakturen in 10 Jahren oder andere starke Risikofaktoren rechtfertigen schon ohne messtechnische Osteoporose eine Therapie. Da Wirbelfrakturen und Humerusfrakturen mit einem hohen Risiko für Folgefrakturen einhergehen, ist spezifische Osteoporosetherapie spätestens nach diesen Ereignissen in den meisten Fällen indiziert. 2020 werden sowohl eine neue Substanz, Romosozumab, als auch neue Strukturen (Disease-Management-Programm [DMP] Osteoporose und neue Basisausbildung zu »Experten für allgemeine Osteoporose-Versorgung« auch für Nichtfachärzte) die Behandlungsmöglichkeiten verbessern. In der neuen (Muster-)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer (BÄK) wurde erstmals auch die Therapie (bisher nur Prävention) der Osteoporose in der Gynäkologie

verankert. Bevor dies wirksam wird, müssen erst die Landesärztekammern jedes Bundeslandes die Weiterbildungsordnungen verabschieden.

for prevention of osteoporosis. Before these changes will come into effect, however, every federal state doctors' chamber (LÄK) will need to ratify the new training act for every respective federal state.

Seifert-Klauss V:
Osteoporosis – a new challenge for
gynecologists

*Keywords: osteoporosis – diagnostics – therapy
– postmenopause – fracture*

Summary: Osteoporosis is a disease leading to painful fractures and increased morbidity and mortality, often preceded by decades of slowly progressing loss of bone density. An increasing health problem in the aging Western societies, osteoporosis will hit mostly postmenopausal women, who make up for 80% of the affected patients. A loss of height of more than 4 cm should warrant an osteoporosis workup. Primary prophylaxis following the guidelines of the Dachverband der Osteologischen Gesellschaften (DVO) can help prevent fractures with reasonable numbers needed to treat. The algorithm considers risk factors, some of which rectify treatment even in the absence of osteoporotic bone measurements.

Since vertebral fractures and fractures of the humerus are major osteoporotic fractures, carrying a high risk for following fractures, specific osteoporosis treatment should be initiated at the latest after such events, earlier would be better.

The year 2020 has already seen the German approval of a new substance, Romosozumab, for treating osteoporosis, as well as new structures for osteoporosis management, including the disease management program (DMP) and a new short-time training offered by the DVO which qualifies doctors (who need not be board certified specialists) to be »experts for providing general osteoporosis care«. All these new developments are expected to improve osteoporosis treatment in Germany. The federal doctors' chamber (BÄK) agreed on a new (model) training act in 2018, which foresees treatment of osteoporosis for gynecologists, who in the past were only trained

Literatur

1. Fuchs J, Scheidt-Nave C, Kuhnert R. 12-Monats-Prävalenz von Osteoporose in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017; 2: 61–65.
2. Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern. AWMF-Registernummer: 183/001. (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/183-001l_S3_Osteoporose-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie_2019-02.pdf). Zugegriffen: 10.07.2020.
3. Institut des Bewertungsausschusses. Beschluss des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 319. Sitzung am 18. Dezember 2013 zur Änderung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) mit Wirkung zum 1. Januar 2014.
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Knochendichtemessung wird besser honoriert. (https://www.kbv.de/html/1150_38512.php). Zugegriffen: 10.01.2020.
5. Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. Kitteltaschenversion. DVO-LEITLINIE 2017 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern. (https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/183_Osteologie/183-001kt_S3_Osteoporose-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie_2018-04.pdf). Zugegriffen: 10.07.2020.
6. Gruber M, Dinges J, Müller D, Baum T, Rummeny EJ, Bauer J. Impact of specific training in detecting osteoporotic vertebral fractures on routine chest radiographs. *Rofo* 2013; 185: 1074–1080.
7. Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 898–907.
8. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. 19.03.2020 – Bescheid im Stufenplanverfahren: Verlängerung

- der Ruhensanordnung. (https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/calcitonin.html). Zugegriffen: 10.07.2020.
9. Schultz TC, Valenzano JP, Verzella JL, Umland EM. Odanacatib: An Emerging Novel Treatment Alternative for Postmenopausal Osteoporosis. *Womens Health (Lond)* 2015; 11: 805–814.
 10. McClung MR, O'Donoghue ML, Papapoulos SE, Bone H, Langdahl B, Saag KG, et al.; LOFT Investigators. Odanacatib for the treatment of postmenopausal osteoporosis: results of the LOFT multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial and LOFT Extension study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 899–911.
 11. Shapiro CL, Lacchetti C, Neuner J. Management of Osteoporosis in Survivors of Adult Cancers With Nonmetastatic Disease: ASCO Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract* 2019; 15: 665–669.
 12. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, et al.; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4042–4057.
 13. Leib ES. Treatment of low bone mass in premenopausal women: when may it be appropriate? *Curr Osteoporos Rep* 2005; 3: 13–18.
 14. European Medicines Agency. Summary of the European Public Assessment Report (EPAR) for Prolia (Denosumab). (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prolia>). Zugegriffen: 10.01.2020.
 15. Yee AJ, Raju NS. Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for the management of bone loss in cancer patients. *Clin Interv Aging* 2012; 7: 331–338.
 16. Amgen. European Commission Approves Prolia® (denosumab) for Patients With Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. (<https://www.amgen.com/media/news-releases/2018/06/european-commission-approves-prolia-denosumab-for-patients-with-glucocorticoid-induced-osteoporosis>). Zugegriffen: 10.01.2020.
 17. Amgen. Fachinformation Prolia® 60 mg. (https://www.prolia-rm.de/_files/116/prolia-fachinformation.pdf). Zugegriffen: 10.07.2020.
 18. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Emkey R, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 445–454.
 19. Europäische Arzneimittel-Agentur. Prolia®. Anhang IV. Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prolia-epar-product-information_de.pdf). Zugegriffen: 10.01.2020.
 20. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves new treatment for osteoporosis in postmenopausal women at high risk of fracture. (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-osteoporosis-postmenopausal-women-high-risk-fracture>). Zugegriffen: 10.01.2020.
 21. European Medicines Agency. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 24–27 June 2019. (<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-24-27-june-2019>). Zugegriffen: 10.01.2020.
 22. European Medicines Agency. Approval of the marketing authorisation for Evenity (romosozumab). Re-examination leads to recommendation to approve. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-approval-marketing-authorisation-evenity-romosozumab_en.pdf). Zugegriffen: 10.01.2020.
 23. Amgen. European Commission Approves EVENITY® (romosozumab) For The Treatment Of Severe Osteoporosis In Postmenopausal Women At High Risk Of Fracture. (<https://www.amgen.com/media/news-releases/2019/12/european-commission-approves-evenity-romosozumab-for-the-treatment-of-severe-osteoporosis-in-postmenopausal-women-at-high-risk-of-fracture>). Zugegriffen: 10.01.2020.
 24. Lim SY, Bolster MB. Profile of romosozumab and its potential in the management of osteoporosis. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 1221–1231.
 25. Europäische Arzneimittel-Agentur. Evenity®. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191209146605/anx_146605_de.pdf). Zugegriffen: 10.01.2020.
 26. Bundesärztekammer. (Muster-)Weiterbildungsordnung 2018. (https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Weiterbildung/20190920_MWBO-2018.pdf). Zugegriffen: 10.01.2020.
 27. DVO Dachverband Osteologie e.V. Zertifikat B. Experte/In für Allgemeine Osteoporoseversorgung. (<http://www.dv-osteologie.org/zertifikat-b>). Zugegriffen: 10.01.2020.
 28. Gemeinsamer Bundesausschuss. DMP-Anforderungen-Richtlinie. (<https://www.g-ba.de/beschluesse/4149>). Zugegriffen: 27.05.2020.
 29. Kassenärztliche Bundesvereinigung. DMP für Osteoporose-Patienten auf den Weg gebracht. (https://www.kbv.de/html/1150_44140.php). Zugegriffen: 10.07.2020.

Interessenkonflikt: Die Autorin erklärt, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.



Prof. Dr. Vanadin Seifert-Klauss
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Ismaninger Straße 22
81675 München

vanadin.seifert-klauss@tum.de