

# DIE RICHTIGE REIHENFOLGE FINDEN: SEQUENZTHERAPIE DER OSTEOPOROSE

---

**Dr. med. Friederike Thomasius**

Frankfurter Hormon- & Osteoporosezentrum, Frankfurt am Main

**Prof. Dr. med. Christopher Niedhart**

Orthopädisches Zentrum Heinsberg

**VNR: 2760909015017350015 | Gültigkeit: 20.01.2026 – 20.01.2027**

## 1 EINLEITUNG

Osteoporose ist die häufigste Knochenkrankheit in Deutschland. Sie nimmt mit steigendem Alter in der Prävalenz zu und betrifft in der Bevölkerung  $\geq 50$  Jahre fast 6 Mio. Menschen. Dies entspricht einer Prävalenz von 15,9 %, wobei etwa vier von fünf Betroffenen Frauen sind [Hadji et al. 2024]. Die Erkrankung ist durch eine Reduktion der Knochendichte und eine Veränderung der Knochenmikroarchitektur charakterisiert, woraus sich ein erhöhtes Risiko für Frakturen ergibt. Dies stellt das eigentliche Gesundheitsrisiko der Osteoporose dar und ist für Schmerzen, Funktionseinschränkungen, Einschränkungen der Lebensqualität sowie eine erhöhte Mortalität ver-

antwortlich. Daneben sind osteoporosebedingte Frakturen mit einer nicht unerheblichen ökonomischen Belastung verbunden [Kanis et al. 2021]. In Deutschland wurde in der Zeit von 2009 bis 2019 ein Anstieg der Inzidenz osteoporosetypischer Wirbel- und Hüftfrakturen um  $> 20\%$  und für Beckenfrakturen sogar um 39 % beobachtet [Rupp et al. 2021]. Die letzte Erhebung erfolgte für das Jahr 2022 und erfasste insgesamt 683.185 Frakturen, die stationär behandelt wurden. Davon traten 63 % bei Frauen auf und 71 % betrafen Personen über 65 Jahre. Weitere 2,4 Mio. Frakturen wurden in diesem Jahr ambulant behandelt [Walter et al. 2025].

Trotz zahlreicher verfügbarer Therapieoptionen, die die Knochendichte erhöhen und das Frakturrisiko senken, besteht in Deutschland und ganz Europa eine Versorgungslücke bei Patient\*innen mit Osteoporose. Denn ca. 70 % der Personen mit diagnostizierter Osteoporose und/oder stattgehabter osteoporosebedingter Fraktur erhalten keine entsprechende Osteoporosetherapie [Hadjj et al. 2024, Kanis et al. 2021]. Für eine optimale Versorgung ist indessen zunächst ein Bewusstsein für die Erkrankung Voraussetzung. Jedoch ergab eine Umfrage unter Patient\*innen verschiedener haus- und fachärztlicher Praxen in der Schweiz, dass nur 38,5 % der Befragten wussten, dass Osteoporose eine chronische Erkrankung ist. Darüber hinaus sorgten sich 84 % nicht um die Fragilität ihrer Knochen [Jehle-Kunz et al. 2022]. Daneben ist die Behandlung mit verschiedenen Herausforde-

rungen für die Ärzt\*innen verbunden: Welche Therapie ist für welche\*n Patient\*in geeignet? Wie lange sollte die Behandlung dauern? Welche Therapiesequenz kommt infrage? Letzteres ist deshalb relevant, weil verschiedene Umstände, wie Zulassungsbeschränkungen, ein fehlender Nutzen bei Überschreitung einer bestimmten Anwendungsdauer sowie das Auftreten von bzw. die Sorge um Nebenwirkungen, dazu beitragen, dass bei der lebenslangen Versorgung von Menschen mit Osteoporose mehrere Medikamente sequenziell eingesetzt werden [Chandran 2022]. Das Ziel dieser zertifizierten Fortbildung ist es daher, die Möglichkeiten der Sequenztherapie aufzuzeigen. Dabei werden spezielle Fragestellungen wie die Nutzen-Risiko-Abwägung, die Einordnung der Langzeitfolgen, Therapiepausen und das Monitoring beleuchtet.

## 2 ÜBERBLICK ÜBER DIE MEDIKAMENTÖSEN THERAPIEOPTIONEN

Zusätzlich zur Basistherapie, bestehend aus Maßnahmen im Bereich Ernährung, Nahrungsergänzung, körperlichem Training und allgemeiner Frakturprophylaxe, wird bei diagnostizierter Osteoporose und einem individuellen Frakturrisiko, das den Therapieschwellenwert übersteigt, eine medikamentöse Therapie empfohlen [DVO 2023]. Hierfür stehen zwei Wirkstoffklassen zur Verfügung: antiresorptive und osteoanabole Therapien, die den Knochenabbau verhindern bzw. den Knochenaufbau fördern. Die einzelnen Wirkstoffe unterscheiden sich sowohl in ihren Wirkmechanismen als auch in Art und Häufigkeit der Anwendung (Tabelle 1). Laut Leitlinie des Dachverbands der deutschsprachigen wissen-

schaftlichen osteologischen Gesellschaften (DVO) sollte bei einem 3-Jahres-Frakturrisiko von 3 – 5 % und Vorliegen von starken oder irreversiblen Risikofaktoren oder einem sehr hohen Risiko einer unmittelbar bevorstehenden Fraktur eine spezifische medikamentöse Therapie in Betracht gezogen werden. Beträgt das 3-Jahres-Frakturrisiko 5 – 10 %, soll eine solche Therapie empfohlen werden, wobei ein osteoanaboler Wirkstoff bereits erwogen werden kann. Ab einem 3-Jahres-Frakturrisiko von 10 % soll bzw. sollte (Sondervotum der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin) eine solche osteoanabole Therapie empfohlen werden [DVO 2023].

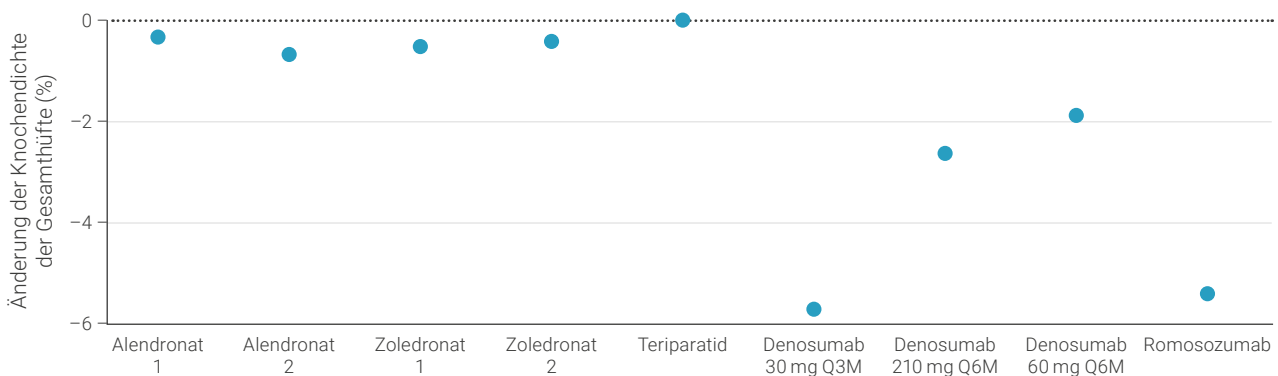
**Tabelle 1:** Übersicht der medikamentösen Therapien zur Behandlung der Osteoporose [Fachinfo-Service 2025].<sup>a</sup>

<b>Bisphosphonate</b>
<b>Wirkstoffe:</b> Alendronat, Ibandronat, Risedronat, Zoledronat
<b>Wirkmechanismus:</b> Antiresorptiv; Bindung mit unterschiedlicher Affinität an das Hydroxylapatit, Aufnahme durch Osteoklasten, Apoptose von Osteoklasten, Reduktion der Knochenresorption [Hanley et al. 2012]
<b>Indikationen:</b> Osteoporose bei postmenopausalen Frauen (alle Bisphosphonate), Osteoporose bei Männern (Alendronat, Risedronat, Zoledronat), Glukokortikoid-induzierte Osteoporose (Alendronat, Risedronat, Zoledronat)
<b>Anwendung:</b> Alendronat: 70 mg p.o. 1x/Woche oder 10 mg p.o. täglich (in dieser Dosierung für Männer zugelassen) Ibandronat: 150 mg p.o. 1x/Monat oder 3 mg i.v. alle 3 Monate Risedronat: 5 mg p.o. täglich oder 35 mg p.o. 1x/Woche oder 75 mg p.o. an jeweils zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeden Monat Zoledronat: 5 mg i.v. 1x/Jahr
<b>Östrogenrezeptorbindend</b>
<b>Wirkstoffe:</b> Östrogene, Raloxifen (SERM)
<b>Wirkmechanismus:</b> Antiresorptiv; Hemmung der Produktion von RANKL und proresorptiven Zytokinen, Förderung der Apoptose von Osteoklasten, Erhöhung der Produktion von Osteoprotegerin durch Osteoblasten [Chandran 2022]
<b>Indikationen:</b> Östrogene: Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, wenn eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zugelassenen Therapieoptionen besteht Raloxifen: Osteoporose bei postmenopausalen Frauen
<b>Anwendung:</b> Östrogene: Dosierung abhängig von Art des Östrogens und Applikationsweg (p.o. oder transdermal) Raloxifen: 60 mg p.o. täglich
<b>RANKL-Antikörper</b>
<b>Wirkstoffe:</b> Denosumab
<b>Wirkmechanismus:</b> Antiresorptiv; Bindung an das Zytokin RANKL, Inhibition von Reifung, Funktion und Überleben von Osteoklasten, Reduktion der Knochenresorption [Hanley et al. 2012]
<b>Indikationen:</b> Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, Osteoporose bei Männern, Glukokortikoid-induzierte Osteoporose
<b>Anwendung:</b> 60 mg s.c. alle 6 Monate
<b>Parathormon-Analoga</b>
<b>Wirkstoffe:</b> Abaloparatid, Teriparatid
<b>Wirkmechanismus:</b> Osteoanabol; Bindung an Parathormon-Rezeptor-Typ 1, transkriptionelle Expression von Osteoblasten-Wachstumsfaktoren und -Differenzierungsfaktoren, Herunterregulation von Sklerostin, gesteigerte Anzahl und erhöhtes Überleben von Osteoblasten [Vall et al. 2024]
<b>Indikationen:</b> Osteoporose bei postmenopausalen Frauen (beide); Osteoporose bei Männern, Glukokortikoid-induzierte Osteoporose (jeweils nur Teriparatid)
<b>Anwendung:</b> Abaloparatid: 80 µg s.c. täglich, maximal über 18 Monate Teriparatid: 20 µg s.c. täglich, maximal über 24 Monate
<b>Sklerostin-Antikörper</b>
<b>Wirkstoffe:</b> Romosozumab
<b>Wirkmechanismus:</b> Osteoanabol und antiresorptiv; Bindung an Sklerostin ermöglicht Aktivierung des Wnt-Signalwegs, Expression von Genen zur Osteoblasten-Differenzierung, erhöhte Expression von Osteoprotegerin, Reduktion der Aktivität von Osteoklasten [Tabacco, Bilezikian 2019]
<b>Indikationen:</b> Osteoporose bei postmenopausalen Frauen
<b>Anwendung:</b> 210 mg s.c. 1x/Monat über 12 Monate
<b>a</b> Es besteht kein Anspruch auf Vollständigkeit; zusätzlich sind die jeweiligen Fachinformationen zu beachten.
<b>i.v.</b> Intravenös. <b>p.o.</b> Per os. <b>RANKL</b> Receptor Activator of NFκB Ligand. <b>s.c.</b> Subkutan. <b>SERM</b> Selektiver Östrogenrezeptor-Modulator.

### 3 EFFEKTE NACH DEM ABSETZEN DER THERAPIEN

Alle für die Osteoporosetherapie zugelassenen Wirkstoffe haben in klinischen Studien sowohl zu einer Erhöhung der Knochendichte als auch zu einer Reduktion des Frakturrisikos während der Behandlung geführt [Reid 2015]. Nach dem Absetzen der Therapien wird jedoch im Allgemeinen ein erneuter Knochenverlust und zum Teil ein Wiederanstieg des Frakturrisikos beobachtet. Wann und wie stark dies eintritt, ist abhängig vom zuvor eingesetzten Wirkstoff [Chandran 2022]. Die Wirkstoffklasse, die nach dem Absetzen die längsten positiven Effekte auf Surrogatmarker wie Knochenumbau und Knochendichte aufweist, sind Bisphospho-

nate: Über eine Dauer von mindestens zwei Jahren wurden niedrigere Knochenumbaumarker als vor Therapiebeginn nachgewiesen [Naylor et al. 2018]. Ein Vergleich der prozentualen Veränderung der Knochendichte ein Jahr nach Absetzen der verschiedenen Therapien zeigte bei mit Alendronat und Zoledronat behandelten Personen einen Rückgang von maximal –0,4 % im Hüft- und Schenkelhalsknochen. Bei den anderen Wirkstoffen betrug der Knochenverlust mindestens 1 %. Die stärkste Knochendichteabnahme wurde nach dem Absetzen von Denosumab und Romosozumab beobachtet (Abbildung 1) [Elbers et al. 2021].



**Abbildung 1:** Prozentuale Änderung der Knochendichte der Gesamthüfte ein Jahr nach dem Absetzen verschiedener Therapien zur Behandlung der Osteoporose; modifiziert nach [Elbers et al. 2021].  
**Q3M** Alle drei Monate. **Q6M** Alle sechs Monate.

Wichtige Ergebnisse zum Absetzen von Denosumab und Teriparatid lieferte auch das Follow-up der DATA-Switch-Studie, bei der postmenopausale Frauen zunächst über zwei Jahre mit Denosumab oder Teriparatid sowie für weitere zwei Jahre mit dem jeweils anderen Wirkstoff behandelt wurden. Eine innerhalb von ein bis zwei Jahren (Durchschnitt 15,4 Monate) nach dem Therapieende durchgeführte Knochendichtemessung zeigte bei Frauen, die keine Anschluss-therapie erhalten hatten, einen Rückgang der Knochendichte je nach Messpunkt um 4,2 – 10,0 % [Leder et al. 2017]. Speziell beim Absetzen von Denosumab wird dieser starke Knochenverlust von einem transienten Anstieg der Knochenumbaumarker auf ein höheres Niveau als vor Therapiebeginn begleitet. Diese überschießende Reaktion wird als *Rebound*-Phänomen

bezeichnet [Bone et al. 2011]. Für Teriparatid konnte bemerkenswerterweise trotz des erneuten Rückgangs der Knochendichte nach Therapieende eine langanhaltende Frakturrisikosenkung über zehn Jahre gezeigt werden, wobei die meisten Betroffenen im Anschluss eine antiresorptive Therapie erhalten hatten, was die Bedeutung der osteoanabolen Sequenz als erste Therapiesequenz hervorhebt [Kontogeorgos et al. 2022, Oswald et al. 2019]. Insgesamt machen diese Beobachtungen deutlich, dass nach dem Absetzen einer Therapie weitere Anschluss-therapien erforderlich sind, um die erneute Abnahme der Knochendichte zu verhindern und die Senkung des Frakturrisikos langfristig aufrecht zu erhalten. Welche Evidenz für die unterschiedlichen Therapiesequenzen vorliegt, wird im nachfolgenden Kapitel dargestellt.

## 4 EVIDENZ UND EMPFEHLUNGEN FÜR UNTERSCHIEDLICHE THERAPIESEQUENZEN

Die zeitliche Abfolge verschiedener Therapieansätze zur langfristigen Behandlung einer Erkrankung wird als Therapiesequenz bezeichnet. Grundsätzlich gibt es hierfür zwei unterschiedliche Herangehensweisen: Bei der Eskalationsstrategie wird mit einem Wirkstoff schwächerer Potenz und mit niedrigem Nebenwirkungsrisiko begonnen und bei Bedarf auf Wirkstoffe höherer Potenz (und mit möglicherweise größerem Nebenwirkungsrisiko) umgestellt. Diese Strategie wurde bei der Osteoporosetherapie lange Zeit verfolgt, indem zunächst mit Vitamin D und Kalzium, später mit Bisphosphonaten und erst danach mit potenteren Wirkstoffen behandelt wurde (Beispiele in Tabelle 2). In den

letzten Jahren hat jedoch die sogenannte Induktions-Erhaltungs-Strategie an Bedeutung gewonnen, bei der initial mit einem Wirkstoff hoher Potenz behandelt wird, um das bestmögliche Ergebnis zu erhalten, welches anschließend mit einer Erhaltungstherapie bewahrt werden soll (Beispiele in Tabelle 2) [Bühring 2023]. Heute wird die Wahl der Erstlinientherapie, die über die Art der Therapiesequenz mitentscheidet, auf Grundlage des 3-Jahres-Frakturrisikos getroffen, wie in Kapitel 2 beschrieben. Generell sollte bereits bei der Diagnosestellung ein Therapiekonzept entwickelt werden, das über die erste Therapiewahl hinausgeht und potenzielle Anschlusstherapien berücksichtigt [Thomasius 2023].

**Tabelle 2:** Beispiele für Eskalationsstrategien und Induktions-Erhaltungs-Strategien bei der Behandlung der Osteoporose; modifiziert nach [Bühring 2023].

Eskalationsstrategie	Induktions-Erhaltungs-Strategie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orale Bisphosphonate → Zoledronat i.v.</li> <li>• Orale Bisphosphonate → Denosumab</li> <li>• Orale Bisphosphonate → Teriparatid</li> <li>• Orale Bisphosphonate → Romosozumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Denosumab → orale Bisphosphonate</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raloxifen → Zoledronat i.v.</li> <li>• Raloxifen → Denosumab</li> <li>• Raloxifen → Teriparatid</li> <li>• Raloxifen → Romosozumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teriparatid → Raloxifen</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• i.v. Zoledronat → Teriparatid</li> <li>• i.v. Zoledronat → Romosozumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Denosumab → Zoledronat i.v.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Denosumab → Romosozumab</li> <li>• Denosumab → Denosumab + Teriparatid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teriparatid → orale Bisphosphonate</li> <li>• Teriparatid → Zoledronat i.v.</li> <li>• Teriparatid → Denosumab</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teriparatid + Denosumab → Denosumab</li> <li>• Teriparatid + Denosumab → Zoledronat i.v.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Romosozumab → orale Bisphosphonate</li> <li>• Romosozumab → Zoledronat i.v.</li> <li>• Romosozumab → Denosumab</li> </ul>

i.v. intravenös.

### 4.1 OSTEOANABOL → ANTIRESORPTIV

Basierend auf der Evidenz aus *Head-to-Head*-Studien wird eine Erstlinientherapie mit osteoanabolen Wirkstoffen für Patient\*innen mit sehr hohem Frakturrisiko (3-Jahres-Frakturrisiko > 10 %) empfohlen [DVO 2023]. In diesen Studien zeigte sich eine Überlegenheit gegenüber oralen Bisphosphonaten, die sich in einer schnellen und starken Senkung des Frakturrisikos äußerte [Kendler et al. 2018, Leder et al. 2020, Saag et al. 2017]. Das Fortbildungsmodul „Keine Angst vor osteoanaboler Therapie: eine wichtige Behandlungsoption bei Osteoporose“ beschreibt die Wirksamkeits- und Sicher-

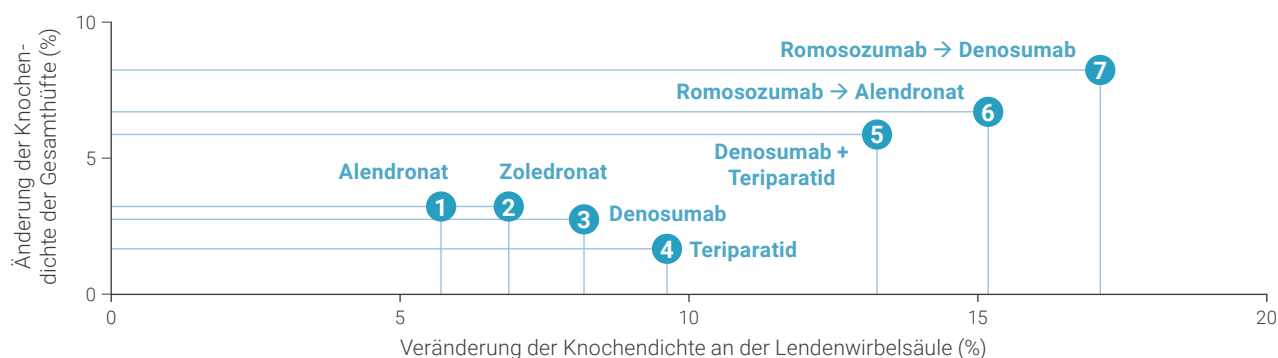
heitsdaten der osteoanabolen Therapien im Detail und geht näher auf die Rolle dieser Therapieform in der Behandlung der Osteoporose ein.

Aufgrund des ebenfalls schnellen Rückgangs der hinzugewonnenen Knochendichte nach Absetzen einer osteoanabolen Therapie soll gemäß Leitlinienempfehlung am Ende des Therapieintervalls, d. h. einen Tag nach der letzten Gabe von Parathormon-Analoga bzw. einen Monat nach der letzten Gabe von Romosozumab, eine antiresorptive Anschlussstherapie erfolgen [DVO 2023]. Dies wird durch die Ergebnisse zahlreicher klinischer Studien gestützt. So zeigte sich ein Vorteil bei

der Umstellung von Parathormon-Analoga auf Bisphosphonate im Vergleich zu einer Umstellung auf Placebo. Während die Knochendichte bei einer Bisphosphonat-Anschlusstherapie weiter anstieg, ging diese bei fehlender Anschlusstherapie bzw. einem Wechsel auf Placebo zurück oder blieb bestenfalls stabil [Black et al. 2005, Lindsay et al. 2004]. Auch die Umstellung von Teriparatid auf Denosumab führt zu einer Fortsetzung der Knochendichtezunahme an Lendenwirbelsäule, Hüfte und Oberschenkelhals, wie die oben bereits erwähnte Studie DATA-Switch zeigte. Nach einjähriger Anschlusstherapie mit Denosumab betrug die Knochendichtezunahme an Hüfte und Oberschenkelhals etwa 6 % [Leder et al. 2015]. Demgegenüber führt die Umstellung von Teriparatid auf ein Bisphosphonat nach einem Jahr zu einem Anstieg der Knochendichte an diesen Lokalisationen um ca. 2 % [Prince et al. 2005]. Ein Wechsel von Teriparatid auf Raloxifen wurde wiederum in der randomisierten kontrollierten Studie EUROFORS untersucht. Nach zwölfmonatiger Teriparatid-Therapie erfolgte die Randomisierung der postmenopausalen Frauen mit Osteoporose auf Teriparatid, Raloxifen oder keine Anschlusstherapie über weitere zwölf Monate. Während in der Teriparatid-

Gruppe eine zusätzliche Steigerung der Knochendichte und unter Raloxifen eine Stabilisierung bzw. Erhöhung der Knochendichte an der Wirbelsäule und Hüfte beobachtet wurde, kam es in der Gruppe ohne Anschlusstherapie zu einem Knochendichteverlust an der Wirbelsäule um 2,5 % im zweiten Jahr [Eastell et al. 2009]. Der antiresorptive Wirkstoff Raloxifen ist somit eine zusätzliche Option für die Anschlusstherapie nach Teriparatid, insbesondere für Patient\*innen, die keine Bisphosphonate anwenden können oder wollen.

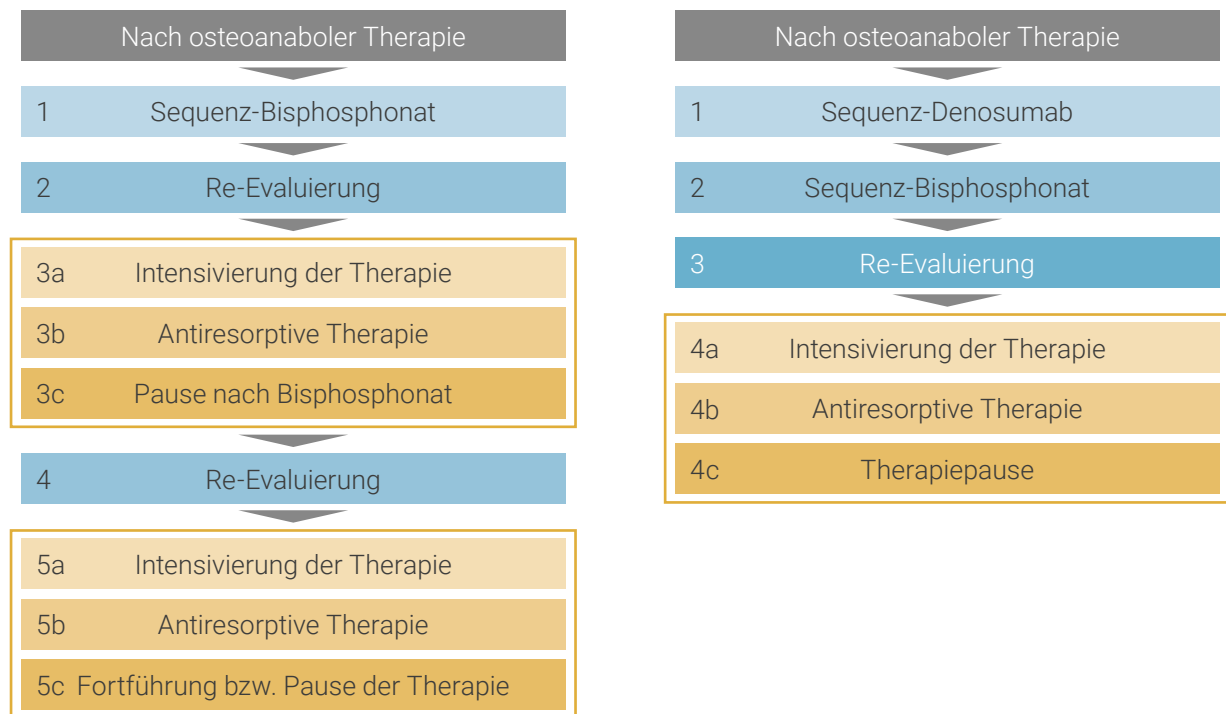
Auch nach einer osteoanabolen Therapie mit Romosozumab führt eine antiresorptive Anschlusstherapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab zu einer anhaltenden Zunahme oder Stabilisierung der Knochendichte und Reduktion des Frakturrisikos [Cosman et al. 2016, McClung et al. 2020, Saag et al. 2017]. Wie Abbildung 2 zeigt, kann innerhalb von zwei Jahren mit einer solchen Sequenztherapie eine größere Knochendichtezunahme an Hüfte und Lendenwirbelsäule erreicht werden als mit einer antiresorptiven oder Teriparatid-Monotherapie [McClung 2018]. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass es sich nicht um *Head-to-Head*-Vergleichsstudien handelt.



**Abbildung 2:** Veränderung der Knochendichte an Hüfte und Lendenwirbelsäule in Monat 24 gegenüber Baseline für unterschiedliche Therapieschemata; modifiziert nach [McClung 2018]. Postmenopausale Frauen mit Osteoporose erhielten eine Alendronat-Monotherapie (1), Zoledronat-Monotherapie (2), Denosumab-Monotherapie (3), Teriparatid-Monotherapie (4), Denosumab-Teriparatid-Kombinationstherapie (5), Sequenztherapie mit Romosozumab (12 Monate) gefolgt von Alendronat (12 Monate) (6) oder eine Sequenztherapie mit Romosozumab (12 Monate) gefolgt von Denosumab (12 Monate) (7).

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass bei einer osteoanabolen Therapie mit Parathormon-Analoga oder Romosozumab eine antiresorptive Anschlusstherapie obligat ist. Grundsätzlich eignen sich hierfür alle antiresorptiven Wirkstoffe, die für die Osteoporosetherapie zugelassen sind. Die Auswahl der Anschlusstherapie

wird daher wesentlich von den Charakteristika (Alter, Komorbiditäten, Kontraindikationen usw.) und Wünschen der Betroffenen bestimmt. Abbildung 3 zeigt mögliche Therapiesequenzen mit initial osteoanabolen und anschließend antiresorptivem Wirkstoff in der Zusammenfassung.



**Abbildung 3:** Mögliche Therapiesequenzen nach osteoanaboler Erstlinientherapie; modifiziert nach [Thomasius 2023].

## 4.2 ANTIRESORPTIV → ANTIRESORPTIV

Ausgehend von einer antiresorptiven Osteoporosetherapie ergeben sich zwei Möglichkeiten für die Therapiesequenz: eine ebenfalls antiresorptive Anschluss­therapie oder die Eskalation auf einen osteoanabolen Wirkstoff. Entscheidungsgrundlage hierfür ist das jeweils aktuell vorliegende 3-Jahres-Frakturrisiko.

Generell zeigten mehrere Studien bei einem Wechsel von Bisphosphonaten auf Denosumab eine anhaltende Knochendichtezunahme, die z. T. Vorteile gegenüber einer Fortsetzung der Bisphosphonat-Therapie aufwies [Maus 2023]. Eine internationale randomisierte Studie, die postmenopausale Frauen mit Osteoporose einschloss, untersuchte beispielsweise die Effekte einer Therapieumstellung von oralen Bisphosphonaten auf Zoledronat bzw. Denosumab. Im Durchschnitt hatten die Teilnehmerinnen über ca. sechs Jahre ein orales Bisphosphonat eingenommen, bis die Behandlung gewechselt wurde. Nach zwölf Monaten zeigte sich in der Denosumab-Gruppe eine signifikant größere Knochendichtezunahme an verschiedenen skelettalen Messstellen sowie eine stärkere Hemmung des Knochenumbaus als in der Zoledronat-Gruppe [Miller et al. 2016]. Raloxifen dagegen

war einer kleinen Studie zufolge im Anschluss an eine Alendronat-Therapie zum Teil mit einer geringeren Knochendichtezunahme verbunden als eine Fortsetzung der Alendronat-Behandlung [Michalská et al. 2006]. Anzu­merken ist jedoch, dass bei diesen Studien die Auswirkungen auf das Frakturrisiko nicht untersucht wurden.

Während Bisphosphonate eine vergleichsweise langanhaltende Wirksamkeit aufweisen, die mitunter eine Therapiepause rechtfertigen kann (siehe Kapitel 4.4), erfordert die Beendigung einer Denosumab-Behandlung eine frühzeitige Anschluss­therapie, um einen schnellen Verlust der hinzugewonnenen Knochendichte im Rahmen des *Rebound*-Phänomens zu verhindern. So wird in der S3-Leitlinie eine antiresorptive Anschluss­therapie mit Beendigung des letzten Therapieintervalls (sechs Monate nach der letzten Gabe) empfohlen [DVO 2023]. Hierfür eignen sich orale und parenterale Bisphosphonate, wenn die Denosumab-Therapie weniger als 2,5 Jahre andauerte. Bei einer längeren Denosumab-Behandlung wird die Anschluss­therapie mit oralen Bisphosphonaten primär nicht empfohlen, sondern eine Behandlung mit Zoledronat alle sechs Monate [Ramchand, Leder 2024, Tsourdi et al. 2020]. Zugelassen ist die Therapie mit Zoledronat jedoch mit einer Verabreichung alle zwölf Monate.



### 4.3 ANTIRESORPTIV → OSTEOANABOL

Die Umstellung von einer antiresorptiven auf eine osteoanabole Therapie ist in Bezug auf die Knochendichte insgesamt weniger wirksam als die umgekehrte Sequenz. Dies hängt von der Art und Dauer der antiresorptiven Vortherapie ab. So scheint sich eine vorhergehende Behandlung mit Raloxifen oder Bisphosphonaten geringer Bindungsaffinität (z. B. Risedronat) weniger stark auf die Knochendichteeffekte von Teriparatid auszuwirken als Bisphosphonate hoher Affinität oder Denosumab [Ramchand, Leder 2024]. In der Zusammenfassung mehrerer Studien zeigt sich, dass ein Wechsel von Alendronat oder Risedronat auf Teriparatid im ersten Jahr nach der Umstellung zu einem Rückgang der Knochendichte an der Hüfte um bis zu 2 % führt. Nach 18 Monaten erreicht die Knochendichte in etwa das Niveau wie zum Zeitpunkt der Therapieumstellung, und nach 24-monatiger Teriparatid-Behandlung wird ein Zuwachs um 2 – 3 % beobachtet [Cosman et al. 2017]. Inwiefern sich diese Effekte auch auf das Frakturrisiko auswirken, ist derzeit noch unklar. Es ist aufgrund der Ergebnisse einer Subgruppenanalyse der VERO-Studie, welche die Wirksamkeit von Teriparatid im Vergleich zu Risedronat bei postmenopausalen Frauen mit sehr hohem Frakturrisiko untersuchte, davon auszugehen, dass eine Vortherapie mit Bisphosphonaten keinen negativen Einfluss auf die Frakturrisikosenkung nach der Therapieumstellung nimmt [Geusens et al. 2018].

Im Gegensatz zu den beschriebenen Bisphosphonaten führt eine Umstellung von Denosumab auf Teriparatid auch nach 24 Monaten zu einer Knochendichteabnahme und sollte daher vermieden werden. Dies war ein weiteres Ergebnis der DATA-Switch-Studie, die den Einfluss der Therapiesequenz in einem direkten Vergleich untersuchte. Über den gesamten 48-monatigen Studienzeitraum wurde eine Zunahme der Knochendichte an Hüfte und Oberschenkelhals von 6,6 bzw. 8,3 % erreicht, wenn zuerst Teriparatid und anschließend Denosumab eingesetzt wurde. Bei der umgekehrten Reihenfolge war der Gesamtzuwachs etwa um die Hälfte geringer und betrug 2,8 bzw. 4,9 % [Leder et al. 2015]. Ursache für die unterschiedlichen Effekte auf die Knochendichte in Abhängigkeit von der Therapie-

sequenz könnte ein exzessiver Knochenumbau sein, der einsetzt, wenn die Inhibition der Osteoklasten durch das Absetzen der antiresorptiven Therapie aufgehoben wird und gleichzeitig der Knochenumbau durch Parathormon-Analoga stimuliert wird [Cosman et al. 2017]. Welchen Einfluss dies auf das Frakturrisiko hat, ist bisher in prospektiven Studien nicht untersucht worden.

Eine antiresorptive Therapie vor dem Einsatz von Romosozumab vermindert ebenfalls die Knochendichtezunahme unter der osteoanabolen Therapie in Abhängigkeit von der Art der antiresorptiven Wirkstoffe [Ebina et al. 2021]. So scheint dieser Effekt bei einer Denosumab-Vorbehandlung größer zu sein als bei Alendronat [Langdahl et al. 2017, McClung et al. 2021]. Hinweise auf einen potenziellen Vorteil von Romosozumab gegenüber Teriparatid in dieser Sequenz lieferte die STRUCTURE-Studie, in der postmenopausale Frauen mit Osteoporose und einer Bisphosphonat-Vortherapie über 3 – 4 Jahre auf Romosozumab oder Teriparatid randomisiert wurden. Während die Knochendichte an der Hüfte in der Romosozumab-Gruppe nach zwölf Monaten um 2,6 % zunahm, ging sie in der Teriparatid-Gruppe um 0,6 % zurück [Langdahl et al. 2017]. Mechanistisch unterscheiden sich Teriparatid und Romosozumab hinsichtlich ihrer osteoanabolen Wirkung: Während Teriparatid primär den Knochenumbau (*Remodeling*) stimuliert, der durch eine vorangegangene antiresorptive Therapie beeinträchtigt sein kann, fördert Romosozumab zusätzlich den direkten Knochenaufbau (*Modeling*) [Ramchand, Leder 2024]. Daten zum Frakturrisiko liegen aber auch hier nicht vor.

### 4.4 EIN- UND UMSTELLUNG DER THERAPIE IN DER PRAXIS

Während für die osteoanabolen Wirkstoffe durch die regulatorischen Behörden eine maximale Anwendungsdauer festgelegt ist, gibt es keine allgemeinen Empfehlungen für die Dauer einer antiresorptiven Therapie. Eine regelmäßige Neubewertung des Frakturrisikos während der Behandlung ist daher wichtig für eine optimale Therapiesequenz. Im Rahmen der Neubewertung sollten sowohl die Knochendichte und



Knochenumbauparameter als auch die Verträglichkeit und Therapieadhärenz sowie das Frakturrisikoprofil kontrolliert werden. Die optimale Länge der einzelnen Therapien ergibt sich aus dem Balanceakt, einerseits das Potenzial der Therapie vollständig auszuschöpfen und andererseits das Risiko für Komplikationen und Nebenwirkungen nicht zu erhöhen

[Thomasius 2023]. Stellt sich ein anhaltend hohes Frakturrisiko oberhalb der Therapieschwelle gemäß S3-Leitlinie dar, sollte die bestehende Therapie fortgeführt oder ein Therapiewechsel empfohlen werden [DVO 2023]. Worauf bei einer Therapieumstellung in der Praxis geachtet werden sollte, ist in Kasten 1 zusammengefasst.

**Kasten 1:** Checkliste zur Therapieumstellung.

**WORAUF IST IM ZUSAMMENHANG MIT EINER THERAPIEUMSTELLUNG ZU ACHTEN?**



- ✓ Höhe des Frakturrisikos bei Therapiebeginn
  - Bei sehr hohem Frakturrisiko sollte bereits bei Therapiebeginn eine intensivste antiresorptive Sequenz als Anschlusstherapie geplant werden
  - Bei moderatem Frakturrisiko sollte die antiresorptive Therapie mit Angabe der geplanten Dauer und dem Ziel der Behandlung besprochen werden
- ✓ Nierenfunktion
  - Eine eingeschränkte Nierenfunktion stellt eine relative bis absolute Kontraindikation für die Therapie mit Bisphosphonaten oder osteoanabolen Wirkstoffen dar
  - Kann die Therapie am Ende wie gewünscht umgestellt werden?
- ✓ Vorerkrankungen
- ✓ Kontraindikationen

Wird indessen ein Rückgang des Frakturrisikos unter die Therapieschwelle festgestellt, sollte laut der S3-Leitlinie eine Therapiepause empfohlen werden [DVO 2023]. Dies gilt insbesondere für Patient\*innen mit niedrigem oder moderatem Frakturrisiko, die über drei bis fünf Jahre eine Bisphosphonat-Therapie erhalten haben, da diese Substanzen durch die Bindung an Hydroxylapatit länger im Knochen verbleiben. So wird davon ausgegangen, dass Risedronat und Ibandronat eine Restwirkung über ein bis zwei Jahre, Alendronat über zwei bis drei Jahre und Zoledronat über mindestens drei Jahre aufweisen [Adler et al. 2016]. Auch während der Therapiepausen ist eine regelmäßige Neubewertung des Frakturrisikos erforderlich, denn grundsätzlich bleibt die Osteoporose-Diagnose mit den zugrundeliegenden Krankheitsmechanismen und der Beeinträchtigung der Knochenmikroarchitektur auch dann bestehen, wenn sich die Knochendichte normalisiert [LeBoff et al. 2022]. Osteoporose ist eine chronische Erkrankung.

## 4.5 KOMBINATIONSTHERAPIE

Neben der Wahl der richtigen Therapiesequenz stellt sich die Frage, ob die Kombination zweier Wirkstoffe einen zusätzlichen Nutzen für die Behandlung der Osteoporose mit sich bringt. Aktuell liegen hierzu jedoch keine Daten zu den Frakturraten vor, sodass sich mögliche Aussagen lediglich auf Surrogatparameter beziehen. Auf dieser Basis gibt es derzeit keine Hinweise auf einen Vorteil durch die Kombination zweier antiresorptiver Wirkstoffe [Rizzoli 2023]. Eine Verbesserung der Knochendichte konnte jedoch bei einzelnen Studien zur Kombination einer osteoanabolen mit einer antiresorptiven Therapie beobachtet werden. So führte eine zweijährige Behandlung mit Teriparatid plus Denosumab in der DATA-Studie zu einer größeren Knochendichtezunahme an Lendenwirbelsäule, Oberschenkelhals und Hüfte als die jeweiligen Monotherapien [Leder et al. 2014]. In einer einjährigen randomisierten Studie wurde mit der Kombination aus

Teriparatid und Zoledronat sowohl an der Wirbelsäule als auch an der Hüfte der größte Anstieg der Knochendichte beobachtet, während die Monotherapien jeweils nur an einem dieser Messorte eine vergleichbare Knochendichtezunahme erreichten [Cosman et al. 2011]. In Kombination mit Alendronat führte Teriparatid wiederum nach 18-monatiger Behandlung zu einem signifikanten Anstieg der aus der quantitativen Computertomografie berechneten Hüftstärke, während ein Wechsel von Alendronat auf Teriparatid keinen Effekt zeigte [Cosman et al. 2013]. Eine weitere Studie untersuchte die Kombination von Teriparatid mit einer Hormonersatztherapie (HRT) und ergab bei einer medianen Therapiedauer von 13,8 Monaten eine signifikante

Zunahme der Knochendichte an Wirbelsäule, Hüfte und Oberschenkelhals in der Kombinationsgruppe im Vergleich zu HRT plus Placebo [Ste-Marie et al. 2006].

Aufgrund seines sowohl antiresorptiven als auch osteoanabolen Wirkmechanismus vereint Romosozumab beide Therapieansätze in einer Substanz und erreicht eine stärkere Knochendichtezunahme als die Kombinationstherapien. Daher lautet die Leitlinienempfehlung, dass eine kurzzeitige Kombinationstherapie aus Teriparatid und einem parenteralen antiresorptiven Wirkstoff erwogen werden kann, wenn ein sehr hohes imminentes Frakturrisiko besteht und Romosozumab nicht eingesetzt werden kann [DVO 2023].

## 5 AUFLÄRUNG ZU SELTENEN, SCHWERWIEGENDEN NEBENWIRKUNGEN

Bei der Wahl der Therapie bzw. Therapiesequenz ist neben der Wirksamkeit der unterschiedlichen Substanzen auch das jeweilige Sicherheitsprofil zu beachten. Atypische Femurfrakturen (AFF) und Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ) – seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Bisphosphonaten, Denosumab und Romosozumab auftreten können – sind dabei gezielt anzusprechen.

Bei AFF handelt es sich um atypische Frakturen mit Lage in der subtrochantären Region und entlang der Femurdiaphyse – den widerstandsfähigsten Bereichen des Oberschenkelknochens, in denen eine Fraktur für gewöhnlich sehr unwahrscheinlich ist [Gehrke et al. 2023]. Weitere Hauptkriterien für AFF sind eine transversale oder kurz schräge Ausrichtung sowie ein minimales oder kein erfolgtes Trauma [Shane et al. 2010]. Die Inzidenz von AFF wird mit 6 – 30 Frakturen pro 10.000 Patient\*innenjahre angegeben [DVO 2023]. In einer amerikanischen Studie, die Daten von Frauen  $\geq 50$  Jahre mit mindestens einmaliger Bisphosphonat-Anwendung über einen Zeitraum von zehn Jahren analysierte, traten 277 AFF bei 196.129 untersuchten Frauen auf. Nach Beendigung der Therapie kam es zu einem schnellen Rückgang des AFF-Risikos [Black et al. 2020].

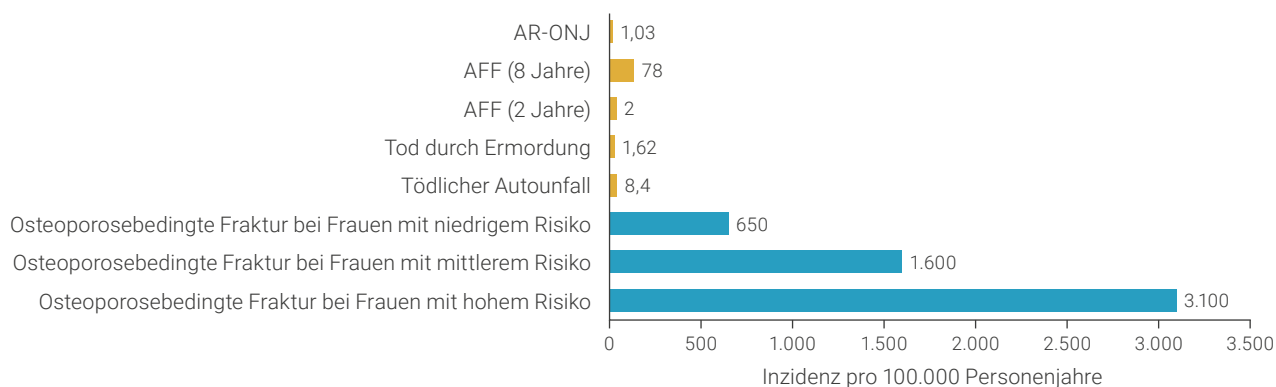
AR-ONJ sind definiert als freiliegender oder sonderbarer Kieferknochen, der nicht innerhalb von acht Wochen verheilt, wenn anamnestisch die Einnahme von Antiresorptiva einerseits und keine Kopfhals-Radiatio andererseits vorliegen [DGMKG 2018]. Die Inzidenz bei Osteoporose-Patient\*innen beträgt 0,001 – 0,01 % [Khan et al. 2017]. Dementsprechend werden in der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), die derzeit überarbeitet wird, Betroffene mit Osteoporose und Bisphosphonat- oder Denosumab-Therapie der Gruppe mit dem niedrigsten AR-ONJ-Risikoprofil zugeordnet. Um das Risiko weiter zu senken, wird ein spezifisches Management bei der Anwendung von antiresorptiven Wirkstoffen oder Romosozumab empfohlen, das die Aufklärung der Patient\*innen, die Vorbeugung durch zahnärztliche Untersuchung und Sanierung des Zahnstatus bzw. der Mundhöhle möglichst vor Therapiebeginn, eine frühzeitige Behandlung und regelmäßige risikoadaptierte Kontrollen mit Intervallen von 3 – 12 Monaten beinhaltet. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit ist dabei besonders wichtig und wird durch den Laufzettel der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO-Laufzettel; hier verfügbar: <https://www.onkosupport.de/asors/content/e4126/e1743/e1861/e1862>) erleichtert [DGMKG 2018]. Es ist jedoch zu beachten, dass der

Beginn einer Osteoporosetherapie wegen der niedrigen AR-ONJ-Ereignisrate durch die zahnärztliche ONJ-Prophylaxe nicht hinausgezögert werden soll [DVO 2023].

Obwohl diese schwerwiegenden Nebenwirkungen also grundsätzlich bei einer antiresorptiven Therapie möglich sind, ist immer zu beachten, dass der Nutzen durch die Reduktion des Risikos für osteoporosebedingte Frakturen erheblich größer ist als das Risiko für AFF und AR-ONJ. So wurden in der Studie von Black *et al.* nach drei Jahren 149 Hüftfrakturen verhindert, während zwei AFF auftraten [Black *et al.* 2020]. Die Aufklärung

der Patient\*innen über das absolute Risiko sowohl von AFF und AR-ONJ als auch von osteoporosebedingten Frakturen ist daher von besonderer Bedeutung. Hierbei kann auch die Relation zu Risiken aus dem alltäglichen Leben hilfreich sein (Abbildung 4).

Neben AFF und AR-ONJ ist das Risiko für Osteosarkome und schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse bei der Anwendung von Parathormon-Analoga bzw. Romosozumab von besonderem Interesse. Diesbezüglich sei auf die Ausführungen im Fortbildungsmodul „Keine Angst vor osteoanaboler Therapie: eine wichtige Behandlungsoption bei Osteoporose“ verwiesen.



**Abbildung 4:** Vergleich des absoluten Risikos für seltene schwerwiegende Nebenwirkungen einer antiresorptiven Therapie mit dem Risiko für osteoporosebedingte Frakturen und Alltagsrisiken; modifiziert nach [Brown *et al.* 2014].  
**AFF** Atypische Femurfraktur. **AR-ONJ** Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose.

## 6 KOSTENEFFIZIENZ UND THERAPIEADHÄRENZ

Bisphosphonate sind zur Therapie der Osteoporose weit verbreitet. Sie gelten als wirksam und kostengünstig. Doch auch die teurere osteoanabole Erstlinientherapie gefolgt von einer antiresorptiven Anschluss-therapie ist bei Betroffenen mit schwerer Osteoporose kosteneffizient, wenn Parameter wie Therapiekosten, Kosten durch osteoporosebedingte Frakturen und Kosten für qualitätskorrigierte Lebensjahre (*Quality-Adjusted Life Years*, QALY) einbezogen werden [Yu *et al.* 2023]. Insbesondere die Verfügbarkeit von Biosimilars und Generika kann die Ausgaben für die Osteoporosetherapie insgesamt senken, ohne die Wirksamkeit zu schmälern.

Grundsätzlich ist die Behandlung jedoch nur dann kosteneffizient, wenn die Wirksamkeit voll ausgeschöpft wird. Dies wiederum setzt eine stringente Therapieadhärenz voraus. Hierin besteht aktuell noch eine Herausforderung. So beginnen Schätzungen zufolge 25 – 30 % der Patient\*innen ihre verordnete Osteoporosetherapie nicht [LeBoff *et al.* 2022]. Ein Jahr nach der ersten Verordnung wurden laut einer amerikanischen Datenbankanalyse weniger als die Hälfte der untersuchten Frauen als adhärenz eingestuft und in einer britischen Datenbankanalyse nahm nach zwei Jahren nur noch eine von drei Frauen die verschriebene Medikation [Modi *et al.* 2015, Morley

et al. 2020]. Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen: Bei einer Denosumab-Therapie waren nach zwei Jahren 64 % der Frauen persistent, bei oralen und intravenösen Bisphosphonaten hingegen nur 28 bzw. 23 % [Morley et al. 2020]. Eine schwedische Studie mit Meta-Analyse kam zu ähnlichen Ergebnissen [Karlsson et al. 2015].

Die Folgen der fehlenden Adhärenz sind beachtlich: In der Studie von Modi et al. war die Nichtadhärenz mit einem um 20 % höheren Risiko für Frakturen, einer höheren Hospitalisierungsrate und höheren Kosten im Vergleich zu adhärenenten Patientinnen assoziiert [Modi et al. 2015]. Eine weitere amerikanische Studie, die die Daten von mehr als 35.000 Frauen  $\geq 45$  Jahre mit einer Alendronat- oder Risedronat-Verordnung analysierte, zeigte, dass nicht adhärenente Patientinnen bis 24 Monate nach der ersten Verordnung signifikant mehr vertebrale, nichtvertebrale und Hüftfrakturen erlitten als adhärenente. Je nach Art der Fraktur und Definition der Adhärenz war das relative Risiko bei Nichtadhärenz um 20 – 45 % erhöht [Siris et al. 2006].

Das Auftreten von oder die Sorge um Nebenwirkungen gehören zu den häufigsten Gründen für Nichtadhärenz, aber auch eine fehlende Wahrnehmung des Therapie-nutzens sowie der Irrglaube, die Medikamente wären für die eigene Gesundheit nicht wichtig, werden als Gründe genannt [Goldshtein et al. 2016]. Weitere Faktoren, die die Adhärenz beeinflussen, sind Polypharmazie, höheres Alter, falsche Annahmen über die Erkrankung, höhere Dosierungsfrequenz und fehlende Patient\*innenschulungen [Yeam et al. 2018]. Diese Aspekte stellen somit auch die möglichen Angriffspunkte für eine Verbesserung der Adhärenz dar. Dabei sind Maßnahmen, die auf mehrere Komponenten abzielen und auf einer aktiven Beteiligung von Patient\*innen basieren, besonders empfehlenswert. Gleichzeitig müssen mithilfe einer engen Zusammenarbeit von Betroffenen und Behandelnden individuelle Lösungen gefunden werden [Cornelissen et al. 2020]. Auch ein regelmäßiges Monitoring, z. B. im Rahmen besonderer Versorgungsmodelle oder des *Disease Management Program* (DMP) können zu einer Verbesserung der Therapieadhärenz beitragen [Niedhart et al. 2015] und so die Ergebnisse der Osteoporosetherapie und die Kosteneffizienz optimieren.

## 7 FAZIT

Osteoporose ist eine chronische Erkrankung – dies macht eine dauerhafte Behandlung und ein konsequentes Monitoring erforderlich. Inzwischen stehen für die Therapie verschiedene antiresorptive und osteoanabole Wirkstoffe zur Verfügung, die die Knochendichte erhöhen und das Frakturrisiko senken. Aufgrund von Zulassungsbeschränkungen, Nebenwirkungen, eines fehlenden Nutzens bei Überschreitung einer bestimmten Anwendungsdauer und eines erneuten Knochendichteverlusts nach dem Absetzen ist es erforderlich, bei der lebenslangen Versorgung der Betroffenen mehrere dieser Therapien in einer

Sequenz einzusetzen. Daher sollten bereits bei der Wahl der Erstlinientherapie mögliche Anschluss-therapien bedacht und mit den Patient\*innen besprochen werden. Dabei ist die Aufklärung zu seltenen schwerwiegenden Nebenwirkungen ein wichtiger Bestandteil, denn der Nutzen der Therapie durch die Verhinderung osteoporosebedingter Frakturen übersteigt das potenzielle Risiko deutlich. Durch die Aufklärung und aktive Beteiligung der Betroffenen kann auch die Therapieadhärenz verbessert werden, um das Potenzial der Wirkstoffe bestmöglich ausschöpfen zu können.

## 8 LITERATUR

- Adler RA**, et al. J Bone Miner Res. 2016;31(1):16-35.
- Black DM**, et al. N Engl J Med. 2005;353(6):555-565.
- Black DM**, et al. N Engl J Med. 2020;383(8):743-753.
- Bone HG**, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(4):972-980.
- Brown JP**, et al. Can Fam Physician. 2014;60(4):324-333.
- Bühring B**. Osteoanabole Therapie als initiale Behandlung bei sehr hohem Frakturrisiko. In: Thomasius F (Hrsg.), Sequenztherapie der Osteoporose - Theorie und moderne Praxiskonzepte. UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2023;69-75.
- Chandran M**. Arch Endocrinol Metab. 2022;66(5):724-738.
- Cornelissen D**, et al. Osteoporos Int. 2020;31(9):1645-1669.
- Cosman F**, et al. J Bone Miner Res. 2011;26(3):503-511.
- Cosman F**, et al. J Bone Miner Res. 2013;28(6):1328-1336.
- Cosman F**, et al. N Engl J Med. 2016;375(16):1532-1543.
- Cosman F**, Nieves JW, Dempster DW. J Bone Miner Res. 2017;32(2):198-202.
- DGMKG**. S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen. Version 2018.
- DVO**. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr. Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. Version 2.1 2023.
- Eastell R**, et al. J Bone Miner Res. 2009;24(4):726-736.
- Ebina K**, et al. Joint Bone Spine. 2021;88(5):105219.
- Elbers LPB**, Raterman HG, Lems WF. Drugs. 2021;81(14):1645-1655.
- Fachinfo-Service**. 2025. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) (zuletzt aufgerufen am 15.08.2025).
- Gehrke B**, et al. Arch Endocrinol Metab. 2023;68:e220334.
- Geusens P**, et al. J Bone Miner Res. 2018;33(5):783-794.
- Goldshtein I**, et al. Adv Ther. 2016;33(8):1374-1384.
- Hadji P**, et al. Arch Osteoporos. 2024;19(1):26.
- Hanley DA**, et al. Int J Clin Pract. 2012;66(12):1139-1146.
- Jehle-Kunz S**, et al. Healthcare (Basel). 2022;10(2):295.
- Kanis JA**, et al. Arch Osteoporos. 2021;16(1):82.
- Karlsson L**, et al. Osteoporos Int. 2015;26(10):2401-2411.
- Kendler DL**, et al. Lancet. 2018;391(10117):230-240.
- Khan AA**, et al. J Clin Densitom. 2017;20(1):8-24.
- Kontogeorgos G**, et al. BMC Musculoskelet Disord. 2022;23(1):1011.
- Langdahl BL**, et al. Lancet. 2017;390(10102):1585-1594.
- LeBoff MS**, et al. Osteoporos Int. 2022;33(10):2049-2102.
- Leder BZ**, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(5):1694-1700.
- Leder BZ**, et al. Lancet. 2015;386(9999):1147-1155.
- Leder BZ**, et al. Bone. 2017;98:54-58.
- Leder BZ**, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(3):938-943.
- Lindsay R**, et al. Arch Intern Med. 2004;164(18):2024-2030.
- Maus U**. Sequenzen vor, mit und nach Denosumab: Folgefrakturrisiko und optimale Sequenz. In: Thomasius F (Hrsg.), Sequenztherapie der Osteoporose - Theorie und moderne Praxiskonzepte. UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2023;78-83.
- McClung MR**. Osteoporos Sarcopenia. 2018;4(1):11-15.
- McClung MR**, et al. Osteoporos Int. 2020;31(11):2231-2241.
- McClung MR**, et al. JBMR Plus. 2021;5(7):e10512.
- Michalská D**, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(3):870-877.
- Miller PD**, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(8):3163-3170.
- Modi A**, et al. Curr Med Res Opin. 2015;31(4):757-765.
- Morley J**, et al. Osteoporos Int. 2020;31(3):533-545.
- Naylor KE**, et al. Osteoporos Int. 2018;29(6):1407-1417.

- Niedhart C**, et al. OUP. 2015; 10.3238/oup.2015.0000–0000.
- Oswald AJ**, et al. Calcif Tissue Int. 2019;105(2):148-155.
- Prince R**, et al. J Bone Miner Res. 2005;20(9):1507-1513.
- Ramchand SK**, Leder BZ. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(2):303-311.
- Reid IR**. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(7):418-428.
- Rizzoli R**. Int J Bone Frag. 2023;3(1):7-15.
- Rupp M**, et al. Dtsch Arztebl Int. 2021;118(40):665-669.
- Saag KG**, et al. N Engl J Med. 2017;377(15):1417-1427.
- Shane E**, et al. J Bone Miner Res. 2010;25(11):2267-2294.
- Siris ES**, et al. Mayo Clin Proc. 2006;81(8):1013-1022.
- Ste-Marie LG**, et al. J Bone Miner Res. 2006;21(2):283-291.
- Tabacco G**, Bilezikian JP. Br J Clin Pharmacol. 2019;85(6):1084-1094.
- Thomasius F**. Planung der Sequenztherapie - Welche Sequenz zu welchem Zeitpunkt. In: Thomasius F (Hrsg.), Sequenztherapie der Osteoporose - Theorie und moderne Praxiskonzepte. UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2023;42-45.
- Tsourd E**, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 10.1210/clinem/dgaa756.
- Vall H**, Patel P, Parmar M. 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559248/> (zuletzt aufgerufen am 03.06.2025).
- Walter N**, et al. Dtsch Arztebl Int. 2025;112(13):355-359.
- Yeam CT**, et al. Osteoporos Int. 2018;29(12):2623-2637.
- Yu G**, et al. Osteoporos Int. 2023;34(4):641-658.



<https://cmemedipoint.de/gynaekologie/sequenztherapie-osteoporose/>

## LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

### 1. Welche Aussage zur Osteoporose ist richtig?

- A) Osteoporose ist die dritthäufigste Knochenkrankheit in Deutschland.
- B) Etwa zwei von fünf Erkrankten sind Frauen.
- C) In Deutschland nahm die Inzidenz von Wirbel- und Hüftfrakturen sowie Beckenfrakturen von 2009 bis 2019 ab.
- D) Etwa 70 % der Personen mit diagnostizierter Osteoporose und/oder stattgehabter osteoporosebedingter Fraktur erhalten keine entsprechende Osteoporosetherapie.
- E) Laut einer Umfrage wissen die meisten Menschen, dass Osteoporose eine chronische Erkrankung ist.

### 2. Welche Aussage zu den medikamentösen Therapieoptionen ist falsch?

- A) Bei einem 3-Jahres-Frakturrisiko von 3 – 5 % und Vorliegen von starken oder irreversiblen Risikofaktoren sollte eine spezifische medikamentöse Therapie in Betracht gezogen werden.
- B) Ab einem 3-Jahres-Frakturrisiko von 10 % soll bzw. sollte eine osteoanabole Therapie empfohlen werden.
- C) Alle Bisphosphonate binden mit gleicher Affinität an Hydroxylapatit.
- D) Teriparatid ist der einzige osteoanabole Wirkstoff, der zur Therapie der Osteoporose bei Männern zugelassen ist.
- E) Die Anwendungsdauer von Romosozumab, Abaloparatid und Teriparatid ist gemäß der Zulassung auf 12, 18 und 24 Monate beschränkt.

### 3. Welcher Wirkstoff steht sowohl für eine perorale als auch für eine intravenöse Verabreichung zur Verfügung?

- A) Ibandronat
- B) Zoledronat
- C) Denosumab
- D) Teriparatid
- E) Romosozumab

### 4. Welche Wirkstoffklasse weist nach dem Absetzen die längsten positiven Effekte auf Surrogatmarker wie Knochenumbau und Knochendichte auf?

- A) Sklerostin-Antikörper
- B) Parathormon-Analoga
- C) RANKL-Antikörper
- D) Östrogenrezeptorbindende Wirkstoffe
- E) Bisphosphonate

### 5. Welche Aussage zu Therapiesequenzen bei der Osteoporosebehandlung ist falsch?

- A) Lange Zeit wurde eine Eskalationsstrategie verfolgt.
- B) Bei der Induktions-Erhaltungs-Strategie wird initial mit einem Wirkstoff schwächerer Potenz behandelt.
- C) Es sollte bereits bei der Diagnosestellung ein Therapiekonzept entwickelt werden, das über die erste Therapiewahl hinaus auch potenzielle Anschlusstherapien berücksichtigt.
- D) Die Behandlung mit Raloxifen gefolgt von Romosozumab ist ein Beispiel für eine Eskalationsstrategie.
- E) Die Behandlung mit Denosumab gefolgt von Zoledronat ist ein Beispiel für eine Induktions-Erhaltungs-Strategie.



**6. Zu welchem Zeitpunkt soll gemäß Leitlinienempfehlung eine antiresorptive Therapie im Anschluss an eine osteoanabole Therapie begonnen werden?**

- A)** Gleichzeitig mit der letzten Gabe der osteoanabolen Therapie
- B)** Am Ende des letzten Therapieintervalls der osteoanabolen Therapie
- C)** Nach einer *Wash-out*-Phase von zwei Wochen nach dem Ende des letzten Therapieintervalls
- D)** Nach einem verdoppelten Therapieintervall der osteoanabolen Therapie
- E)** Ein Jahr nach der letzten Gabe der osteoanabolen Therapie

**7. Welche Aussage zur Therapiesequenz mit initial antiresorptivem und anschließend osteoanabolem Wirkstoff ist falsch?**

- A)** Die Umstellung von einer antiresorptiven auf eine osteoanabole Therapie ist weniger wirksam in Bezug auf den Surrogatparameter Knochendichte als die umgekehrte Sequenz.
- B)** Eine Vortherapie mit Bisphosphonaten wirkt sich je nach deren Bindungsaffinität unterschiedlich stark auf die Knochendichteeffekte von Teriparatid aus.
- C)** Es ist davon auszugehen, dass eine Vortherapie mit Bisphosphonaten keinen negativen Einfluss auf die Senkung des Frakturrisikos unter Teriparatid hat.
- D)** Eine Umstellung von Denosumab auf Teriparatid führt zu einem Knochendichteverlust.
- E)** Eine antiresorptive Therapie vor dem Einsatz von Romosozumab verstärkt die Knochendichtezunahme unter der osteoanabolen Therapie.

**8. Wird ein Rückgang des Frakturrisikos unter die Therapieschwelle festgestellt, sollte eine Therapiepause diskutiert werden. Für welche Personengruppe gilt dies besonders?**

- A)** Patient\*innen mit initial hohem Frakturrisiko, die eine einjährige Romosozumab-Therapie erhalten haben
- B)** Patient\*innen mit niedrigem Frakturrisiko, die eine Denosumab-Therapie erhalten haben
- C)** Patient\*innen mit niedrigem Frakturrisiko, die eine drei- bis fünfjährige Bisphosphonat-Therapie erhalten haben
- D)** Patient\*innen mit initial hohem Frakturrisiko, die eine zweijährige Teriparatid-Therapie erhalten haben
- E)** Patient\*innen mit moderatem Frakturrisiko, die eine sechsmonatige Raloxifen-Therapie erhalten haben

**9. Welche Aussage ist richtig? Das absolute Risiko für atypische Femurfrakturen und Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen bei einer antiresorptiven Therapie ist ...**

- A)** ... erheblich geringer als das Risiko für osteoporotische Frakturen unabhängig vom Frakturrisikoprofil.
- B)** ... etwa so hoch wie das Risiko für osteoporotische Frakturen bei Frauen mit geringem Frakturrisiko.
- C)** ... etwa so hoch wie das Risiko für osteoporotische Frakturen bei Frauen mit moderatem Frakturrisiko.
- D)** ... etwa so hoch wie das Risiko für osteoporotische Frakturen bei Frauen mit hohem Frakturrisiko.
- E)** ... höher als das Risiko für osteoporotische Frakturen bei Frauen mit hohem Frakturrisiko.

**10. Was gehört nicht zu den Faktoren, die die Therapieadhärenz beeinflussen?**

- A)** Sorge um Nebenwirkungen
- B)** Fehlende Wahrnehmung eines Therapienutzens
- C)** Polypharmazie
- D)** Jüngeres Alter
- E)** Fehlende Patient\*innenschulungen

## IMPRESSUM

### AUTOR\*INNEN

**Dr. med. Friederike Thomasius**

Frankfurter Hormon- & Osteoporosezentrum  
Frankfurt am Main

### INTERESSENKONFLIKTE

Honorare für Beratung zum Thema Osteoporose von Amgen, Fresenius, Gedeon Richter, Porous, Stada, Theramex erhalten und für Vorträge von Abbvie, Alexion, Amgen, Cogitando, Doctorflox, Fortbildungskolleg, MedLearning AG, Osteologie Akademie OSTAK, Streamed-Up, Theramex und UCB

**Prof. Dr. med. Christopher Niedhart**

Orthopädisches Zentrum Heinsberg  
Heinsberg

### INTERESSENKONFLIKTE

Honorare für Vorträge, Reisekostenerstattung oder Beratertätigkeit (Advisory Board) von Alexion, AMGEN, Bundesamt für soziale Sicherung, Fortbildungskolleg, Gedeon Richter, Medi, Medicbrain, Schlegel und Schmidt med. Kommunikation GmbH, Streamed Up, Theramex, TÜV Rheinland und UCB Pharma

### REDAKTION & LAYOUT

Dr. Maren Klug & Christian Adler  
KW MEDIPOINT GmbH, Köln

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Grünwald organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Gedeon Richter Pharma GmbH mit insgesamt 19.588 € finanziert.  
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

### BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter\*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede\*r Gutachter\*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf [www.cmemedipoint.de](http://www.cmemedipoint.de) online verfügbar.