



Sequenztherapie der Osteoporose mit Fokus auf Teriparatid und Denosumab

PD Dr. med. Lothar Seefried, Würzburg

Zertifizierung
Landesärztekammer Hessen

Mit freundlicher
Unterstützung von



Kurzbeschreibung

Osteoporose ist eine chronische Erkrankung, die mit einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche, im Alter einhergeht. Moderne Therapiekonzepte gehen über die reine Erhöhung der Knochendichte hinaus und fokussieren auf die nachhaltige Frakturprävention durch individuell angepasste Therapiesequenzen. In diesem Kurs werden die Wirkmechanismen und der klinische Einsatz von Teriparatid (osteoanabol) und Denosumab (antiresorptiv) erläutert, die Rolle einer sinnvollen Abfolge der Behandlungsschritte diskutiert und praxisrelevante Empfehlungen für die individuell abgestimmte Anwendung gegeben.

Einleitung

Die Osteoporose ist eine chronische, systemische Skeletterkrankung, die durch eine reduzierte Knochenfestigkeit und ein daraus resultierendes erhöhtes Frakturrisiko gekennzeichnet ist. Osteoporotische Frakturen – insbesondere Wirbelkörper-, Hüft- und proximale Humerusfrakturen – stellen eine der häufigsten Ursachen für Morbidität, funktionellen Verlust und Mortalität im höheren Lebensalter dar und sind mit erheblichen sozioökonomischen Belastungen verbunden [1].

Trotz der Verfügbarkeit wirksamer medikamentöser Therapien zur Verminderung des Frakturrisikos wird dadurch die Osteoporose nicht geheilt und das Frakturrisiko ist bei den Patient*innen dauerhaft erhöht. Während die Osteoporose früher regelmäßig als statische Erkrankung gesehen wurde mit einer Frakturrisiko aufgrund einer niedrigen Knochendichte, wird zunehmend bewusst, dass es sich vielmehr um einen dynamischen Prozess mit altersabhängiger Progression, wechselnden Risikokonstellationen und damit zeitlich variierender erforderlicher Therapieantwort handelt [2, 3]. Vor diesem Hintergrund haben in den letzten Jahren Überlegungen zur Sequenztherapie als zentralem Bestandteil eines modernen Osteoporosemanagements vermehrt Aufmerksamkeit erfahren (Abb. 1).

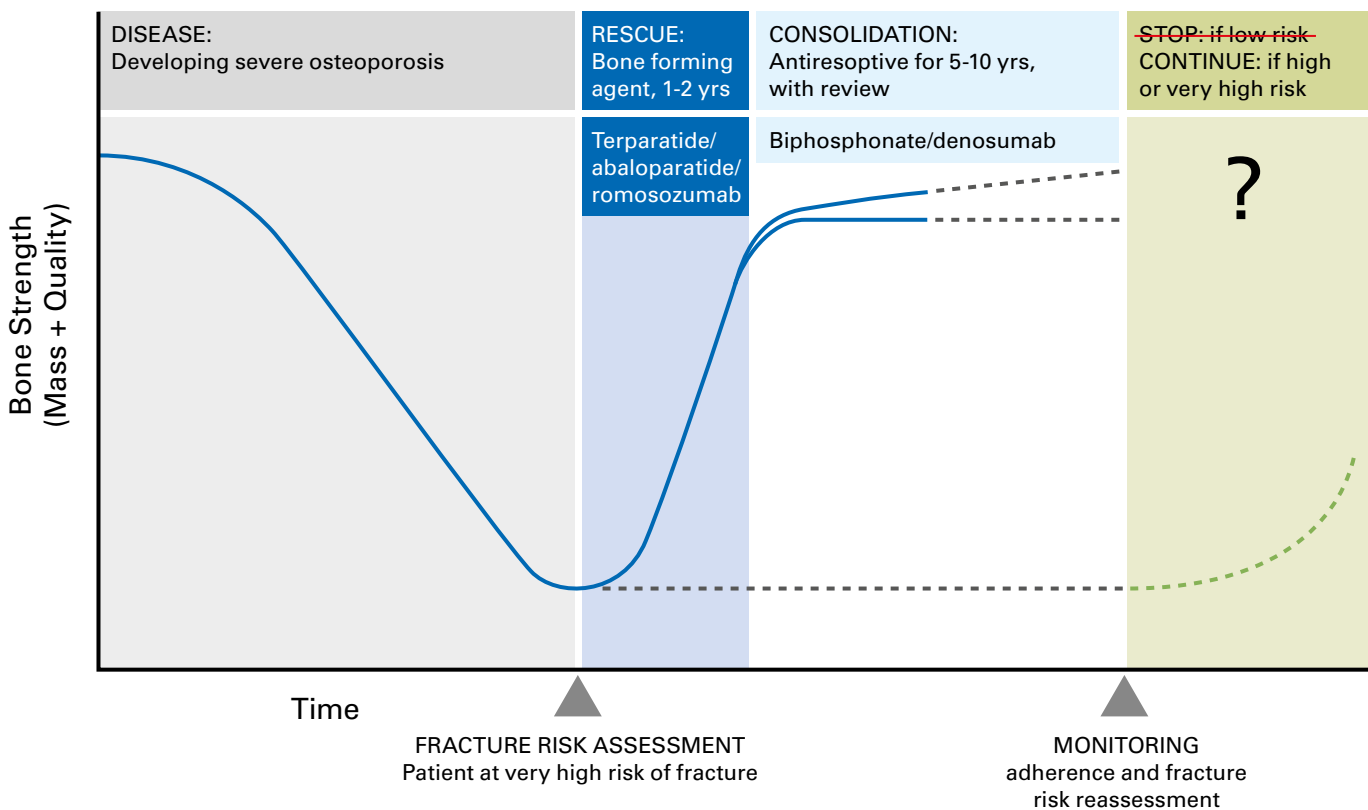


Abb. 1: Sequenztherapie als Kern des Osteoporosemanagements, modifiziert nach [3].

Die Sequenztherapie berücksichtigt, dass antiresorptive und osteoanabole Substanzen grundlegend unterschiedliche Wirkmechanismen auf den Knochenstoffwechsel, die Mikroarchitektur und die Materialeigenschaften des Knochens ausüben. Diese Unterschiede haben nicht nur unmittelbare Konsequenzen für die kurzfristige Frakturrisikoreduktion, sondern beeinflussen auch maßgeblich die Wirksamkeit nachfolgender Therapien [4, 5]. Insbesondere die Wahl der Ersttherapie spielt eine entscheidende Rolle für den langfristigen Behandlungserfolg.

Teriparatid als Vertreter der osteoanabolen Therapie mit remodeling-basierter Knochenneubildung und Denosumab als hochpotentes antiresorptives Medikament mit rascher und ausgeprägter Hemmung des Knochenabbaus nehmen hierbei eine besondere Stellung ein. Beide Substanzen zeigen eine frühe und signifikante Reduktion des Frakturrisikos, unterscheiden sich jedoch deutlich hinsichtlich ihrer biologischen Effekte, ihrem Stellenwert in der Langzeitstrategie und den Anforderungen an eine sichere Beendigung bzw. Umstellung der Therapie [6, 7].

Aktuelle nationale und internationale Leitlinien, darunter die DVO-Leitlinie 2023 [8], tragen dieser Entwicklung Rechnung, indem sie eine risikoadaptierte, individualisierte Therapieplanung fordern und bei Patient*innen mit hohem oder imminentem Frakturrisiko explizit den frühzeitigen Einsatz osteoanabol wirksamer Substanzen ermöglichen oder empfehlen (Tab. 1). Für die klinische Praxis ergibt sich daraus die Notwendigkeit, Therapieentscheidungen nicht isoliert, sondern im Kontext einer vorausschauenden, langfristigen Sequenz zu treffen.

Dieser CME-Beitrag soll Hausärzt*innen sowie relevanten Fachärzt*innen eine evidenzbasierte, praxisnahe Orientierung zur Sequenztherapie der Osteoporose geben, mit besonderem Fokus auf Teriparatid und Denosumab.

Risiko/3 Jahre	3 bis < 5 %	5 bis < 10 %	Ab 10 %
Eine spezifische medikamentöse Therapie	sollte in Betracht gezogen werden (B), wenn starke oder irreversible Risikofaktoren oder ein sehr hohes Risiko einer unmittelbar bevorstehenden Fraktur (<i>“imminent fracture risk”</i>) vorliegen.	soll empfohlen werden (A) differenzialtherapeutisch kann der Einsatz einer osteoanabol wirksamen Substanz (Teriparatid oder Romosozumab) unter Beachtung des Zulassungsstatus und der Kontraindikationen erwogen werden (O)	soll mit osteoanabol wirksamen Substanzen (Romosozumab oder Teriparatid) empfohlen werden (A) SV: Sondervotum DEGAM: sollte empfohlen werden (B)

Tab. 1: Risikoadaptierter Einsatz spezifischer medikamentöser Therapien [8].

Therapeutisches Ziel: Frakturprävention

Das primäre Ziel jeder Osteoporosetherapie ist die nachhaltige Reduktion des Frakturrisikos. Frakturen stellen das klinisch relevante Endereignis der Erkrankung dar und sind mit erhöhter Mortalität, funktionellen Einschränkungen, Pflegebedürftigkeit und einer signifikanten Reduktion der Lebensqualität assoziiert [1]. Die therapeutische Zielgröße geht dabei über eine reine Zunahme der Knochendichte (Bone Mineral Density, BMD) hinaus.

Die Knochenfestigkeit wird durch mehrere Komponenten bestimmt, darunter die Knochenmasse, die Mikroarchitektur (trabekuläre Konnektivität, kortikale Dicke und Porosität), die Materialeigenschaften der Knochenmatrix sowie die geometrische Struktur des Knochens [2]. Veränderungen dieser Parameter können in gewissen Ausmaß unabhängig voneinander auftreten und sind nur teilweise durch die DXA-basierte Knochendichtemessung abbildbar.

Antiresorptive Therapien führen primär zu einer Reduktion des Knochenumbaus und zu einer verstärkten sekundären Mineralisation, wodurch sich die gemessene Knochendichte erhöht. Osteoanabole Therapien hingegen verbessern die Knochenqualität durch strukturelle Neubildung und Reorganisation des Knochens [4]. Diese unterschiedlichen biologischen Effekte haben direkte Konsequenzen für die Frakturreduktion und für die langfristige Stabilität des Skeletts.

Ein modernes Osteoporosemanagement muss daher die Verbesserung der Knochenresilienz als integratives Therapieziel verfolgen und die Wahl sowie Abfolge medikamentöser Interventionen an diesem Ziel ausrichten.

Primäres Ziel der Osteoporosetherapie ist die nachhaltige Senkung des Frakturrisikos, nicht nur die Erhöhung der Knochendichte.

Pharmakologische Grundlagen der Osteoporosetherapie

Antiresorptive Therapieprinzipien

Antiresorptive Substanzen hemmen den Knochenabbau durch Inhibition der Osteoklastenaktivität. Zu dieser Substanzklasse gehören insbesondere Bisphosphonate und Denosumab.

Denosumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den RANK-Liganden und blockiert die Differenzierung, Aktivierung und das Überleben von Osteoklasten. Die Folge ist eine rasche und ausgeprägte Reduktion des Knochenumbaus in allen

Denosumab blockiert den RANK-Liganden und hemmt dadurch gezielt die Aktivität und das Überleben der Osteoklasten.

Denosumab reduziert die kortikale Porosität und erhöht dadurch die Knochendichte.

Teriparatid ist ein Parathormonfragment, das remodeling-basierte Knochenneubildung bewirkt.

Der große Vorteil der initialen osteoanabolen Therapie bei hohem imminentem Frakturrisiko ist die rasche und nachhaltige Reduktion des Frakturrisikos.

Ab einem 3-Jahres-Frakturrisiko von $\geq 5\%$ für Hüft- oder Wirbelfrakturen besteht laut DVO-Leitlinie eine klare Therapieempfehlung.

Nach Absetzen von Denosumab ist eine anschließende zeitgerechte Therapie zur Verhinderung des Rebound-Knochenumsatzes erforderlich.

Skelettkompartimenten [5]. Durch die verminderte Resorption kommt es zu einer verstärkten sekundären Mineralisation, zur Reduktion der kortikalen Porosität und zu einer Zunahme der BMD.

Die antiresorptive Wirkung ist vollständig reversibel und an die kontinuierliche Gabe gebunden. Nach Absetzen kommt es zu einem überschießenden Wiederanstieg des Knochenumbaus mit potenziell relevantem Frakturrisiko, was für die Therapieplanung von zentraler Bedeutung ist [6].

Osteoanabole Therapieprinzipien

Teriparatid ist ein rekombinantes Parathormonfragment (PTH 1–34), das bei intermittierender Gabe eine osteoanabole Wirkung entfaltet. Der Wirkmechanismus beruht primär auf einer remodeling-basierten Knochenneubildung, bei der zunächst alter, mikrostrukturell geschädigter Knochen resorbiert und anschließend durch neu gebildeten, qualitativ hochwertigen Knochen ersetzt wird [7].

Dieser Prozess geht initial mit einer Aktivierung des Knochenumbaus einher und kann insbesondere an kortikalen Strukturen zu einer vorübergehenden Abnahme der gemessenen Knochendichte führen. Diese densitometrische Veränderung spiegelt jedoch keine Verschlechterung der Knochenstabilität wider, sondern ist Ausdruck der verzögerten sekundären Mineralisation des neu gebildeten Knochens.

Langfristig führt Teriparatid zu einer Verbesserung der trabekulären Konnektivität, zu periostalem Knochenaufbau und zu einer strukturellen Stärkung des Skeletts.

Warum die Therapiesequenz entscheidend ist

Die Wirkung einer Osteoporosetherapie ist nicht isoliert zu betrachten, sondern beeinflusst maßgeblich die Wirksamkeit nachfolgender Behandlungen. Dieses Konzept der Therapiesequenz ist insbesondere im Kontext der osteoanabolen Therapie von zentraler Bedeutung.

Eine vorausgegangene intensive antiresorptive Therapie kann den Knochenstoffwechsel so stark dämpfen, dass die anabole Antwort auf Teriparatid abgeschwächt ist. Umgekehrt lässt sich eine durch osteoanabole Therapie aufgebaute Knochenstruktur durch anschließende antiresorptive Behandlung effektiv konsolidieren [3].

Bei Patient*innen mit sehr hohem oder imminentem Frakturrisiko kann ein primär osteoanaboler Therapieansatz zu einer rascheren und nachhaltigeren Risikoreduktion führen als eine sequenzielle Eskalation nach Frakturereignissen.

Risikostratifikation und Leitlinienempfehlungen

Die DVO-Leitlinie 2023 empfiehlt eine individuelle Risikostratifikation anhand des 3-Jahres-Frakturrisikos für Wirbelkörper- und Hüftfrakturen [8]. Bereits ab einem Risiko von $\geq 3\%$ kann eine spezifische medikamentöse Therapie erwogen werden, während ab $\geq 5\%$ eine klare Therapieempfehlung besteht.

Bei einem 3-Jahres-Risiko von $\geq 10\%$ oder bei Vorliegen eines hohen imminenten Frakturrisikos wird der bevorzugte Einsatz osteoanabol wirksamer Substanzen empfohlen, sofern keine Kontraindikationen bestehen.

Ein imminentes Frakturrisiko liegt insbesondere bei frischen Wirbelkörper- oder Hüftfrakturen, multiplen Frakturen innerhalb kurzer Zeit, häufigen Stürzen oder neu begonnener systemischer Glukokortikoidtherapie vor [9]. In dieser Situation ist eine rasch wirksame Therapie mit früher Frakturrisikoreduktion erforderlich. Sowohl Teriparatid als auch Denosumab zeigen eine signifikante Wirksamkeit innerhalb der ersten 12 Monate und sind daher für diese Hochrisikokonstellationen besonders relevant [10].

Exit-Strategien

Internationale Positionspapiere und systematische Reviews empfehlen nach Absetzen von Denosumab eine zeitgerechte antiresorptive Anschlussbehandlung, um den Rebound-Knochenumsatz zu dämpfen und BMD-Verluste / Frakturen zu verhindern. [11, 12].

Randomisierte Daten zeigen, dass Zoledronat nach Denosumab BMD-Verluste reduziert. Der Effekt kann jedoch interindividuell variieren und ist u. a. vom

Denosumab-Vorbehandlungszeitraum und vom Zeitpunkt der Zoledronatgabe abhängig [8]. Orale Bisphosphonate (z. B. Alendronat) können eine Alternative darstellen, v. a. wenn i. v. Therapie nicht möglich ist und die vorherige Denosumabbehandlung nur über einen begrenzten Zeitraum von wenigen Jahren erfolgte. Die Wirksamkeit zur vollständigen Rebound-Prävention ist heterogen und hängt wesentlich von der Dauer der vorherigen Denosumab-Therapie sowie natürlich der Adhärenz zur Anschlusstherapie sowie von der Resorption des jeweiligen Präparates ab [11, 12].

Nach osteoanaboler Therapie (z. B. Teriparatid) ist Denosumab eine valide Konsolidierungsoption, um anabole Gewinne zu stabilisieren und weiter auszubauen. Bei einem Wechsel von Denosumab zu Teriparatid sollte man sich bewusst sein, dass es zu einem transientem BMD-Verlust (insbesondere an Hüfte/Radius) kommen kann. Erfreulicher Weise haben die entsprechenden Studien kein erhöhtes Frakturrisiko in diesem Zusammenhang gezeigt. Dennoch sollte dieser Pfad nur bei klarer Indikation mit einem explizitem Managementplan und im Bewusstsein um diese Tatsache erfolgen [13].

Nach einer osteoanabolen Therapie kann Denosumab zur Stabilisierung und Erweiterung der Knochendichtegewinne eingesetzt werden.

Evidenzbasierte Betrachtung von Teriparatid

Teriparatid (rhPTH 1-34) ist ein osteoanaboles Therapeutikum. Bei intermittierender Gabe stimuliert es osteoblastäre Aktivität und Knochenformation, verbessert Mikroarchitekturparameter und führt zu raschem BMD-Anstieg v. a. an der Wirbelsäule. Teriparatid ist insbesondere für Patient*innen mit sehr hohem Frakturrisiko und / oder multiplen Frakturen bzw. hohem kurzfristigem Risiko relevant, wenn ein schneller, strukturbessernder Therapieeffekt klinisch prioritär ist [5, 9, 10].

In der pivotalen NEJM-Studie reduzierte Teriparatid (20 µg täglich s. c.) signifikant das Risiko vertebraler und nicht-vertebraler Frakturen bei postmenopausaler Osteoporose [14].

Ein wesentlicher Punkt für die Versorgung ist, dass osteoanabole Therapien in Metaanalysen/Netzwerkvergleichen als besonders geeignet für Patient*innen mit hohem kurzfristigem Risiko diskutiert werden, weil sie rasch wirksame Effekte auf vertebrale Endpunkte zeigen [10].

In der VERO-Studie reduzierte Teriparatid bei Patient*innen mit schwerer Osteoporose das Risiko für neue Wirbelkörperfrakturen im Vergleich zu Risedronat um etwa 50 % [15]. Der Effekt nahm mit zunehmender Therapiedauer zu und spiegelte die progressive strukturelle Verbesserung des Knochens wider (Abb. 2).

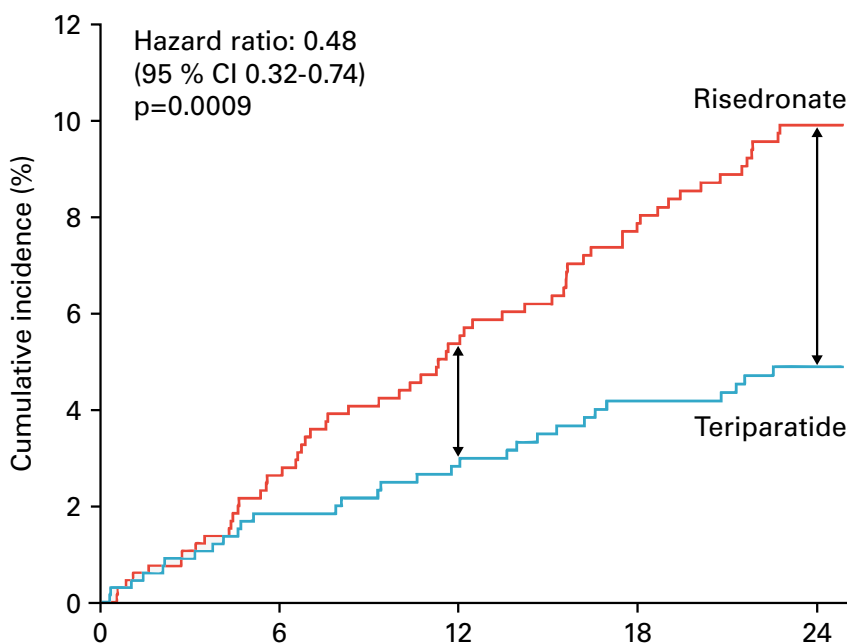


Abb. 2: Teriparatid reduziert das Risiko für neue Frakturen um 50 % vs. Risedronat [15].

Teriparatid wird zeitlich begrenzt eingesetzt (gemäß EMA-Zulassung bis zu 24 Monate einmal im Leben). Übelkeit, Schwindel, Beinkrämpfe sowie initiale Hyperkalzämien sind möglich, weshalb Kalziumzufuhr und Laborkontrollen in der Startphase individuell zu planen sind.

Teriparatid darf gemäß EMA nur maximal 24 Monate lebenslang angewendet werden; Laborkontrollen sind zu empfehlen.

Die osteoanabole Wirksamkeit von Teriparatid ist bei therapienaiven Patient*innen am stärksten ausgeprägt. Nach Vorbehandlung mit hochaffinen Bisphosphonaten ist der densitometrische Anstieg verzögert und abgeschwächt, während die Frakturrate dennoch früh einsetzt [10, 16]. Teriparatid zeigt eine besondere Überlegenheit bei der glukokortikoidinduzierten Osteoporose sowie bei Männern mit Osteoporose [17, 18].

Nach Absetzen von Teriparatid kann es ohne Anschlussbehandlung zu einem Rückgang der BMD kommen. Daher ist nach Abschluss der anabolen Phase eine antiresorptive Konsolidierung Standard, um die strukturellen und densitometrischen Gewinne zu erhalten. Denosumab ist hierfür eine potente Option – auch Bisphosphonate sind etablierte Konsolidierungsstrategien [10, 13].

Evidenzbasierte Betrachtung von Denosumab

Der Wechsel von Bisphosphonaten zu Denosumab ist mit einem zusätzlichen Zugewinn an Knochendichte assoziiert und stellt eine effektive Sequenzoption dar, insbesondere bei unzureichender Wirksamkeit oder eingeschränkter Adhärenz unter oralen Bisphosphonaten [17].

In der randomisierten, placebokontrollierten FREEDOM-Studie reduzierte Denosumab über 36 Monate signifikant das Risiko neuer vertebraler Frakturen, nicht-vertebraler Frakturen und Hüftfrakturen bei postmenopausaler Osteoporose [18] (Abb. 3). Die offene Verlängerungsphase bis zu 10 Jahre (FREEDOM Extension) zeigte anhaltend niedrige Frakturraten bei fortgesetzter Therapie sowie progressive BMD-Zunahmen ohne erkennbares Plateau [19]. Diese Langzeitdaten stützen die Rolle von Denosumab als wirksame Option bei Patient*innen mit dauerhaft hohem Frakturrisiko.

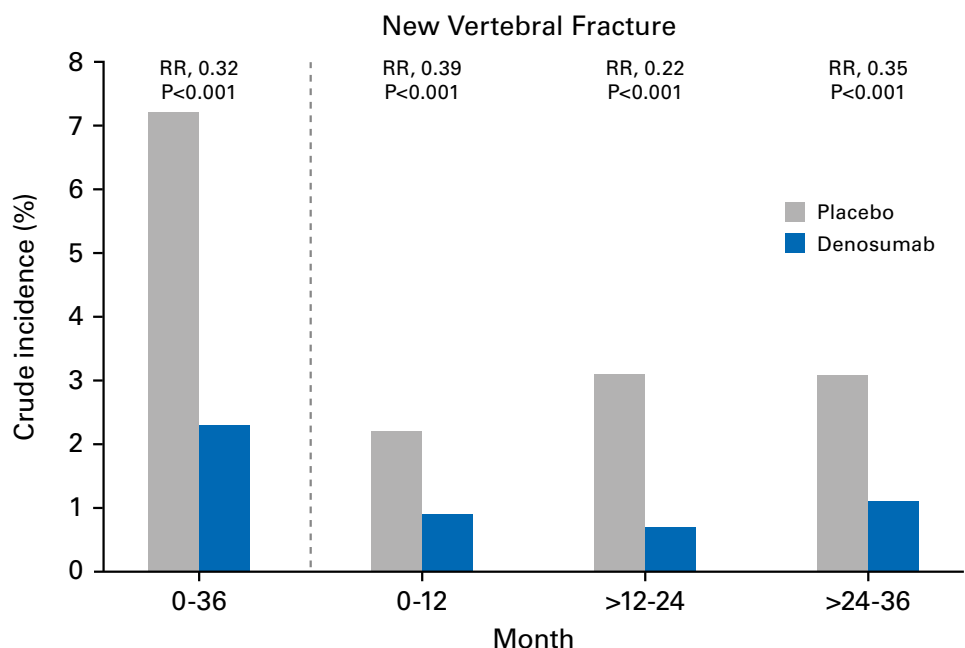


Abb. 3: Denosumab reduziert das Risiko neuer vertebraler Frakturen signifikant [18].

Unter Denosumab sind die in der Osteoporosetherapie relevanten seltenen unerwünschten Ereignisse (insbesondere Kieferosteonekrose, ONJ und atypische Femurfrakturen, AFF) insgesamt selten, müssen aber in die Nutzen-Risiko-Abwägung und in das Monitoring einbezogen werden [19]. Vor Beginn sollten relevante dentale Risikofaktoren erhoben und – wenn möglich – invasive Eingriffe vor Therapiebeginn abgeschlossen werden. Unter Therapie sind stringente Mundhygiene und regelhafte zahnärztliche Kontrollen sinnvoll. Ausreichende Versorgung mit Kalzium/Vitamin D ist obligat.

Im Gegensatz zu Bisphosphonaten besitzt Denosumab keine knochenbindende Depotwirkung. Nach Absetzen kommt es – zeitlich korreliert mit dem Auslaufen der pharmakologischen Wirkung – zu einem raschen Anstieg der Knochenumbau-marker, zu beschleunigtem BMD-Verlust und bei einem Teil der Patient*innen zu multiplen klinisch manifesten Wirbelkörperfrakturen (rebound-associated vertebral fractures) [20]. Denosumab sollte nicht ohne geplante Anschlussstrategie beendet werden.

Ein abruptes Absetzen von Denosumab kann einen Rückfall-Effekt mit massiver Erhöhung des Frakturrisikos verursachen.

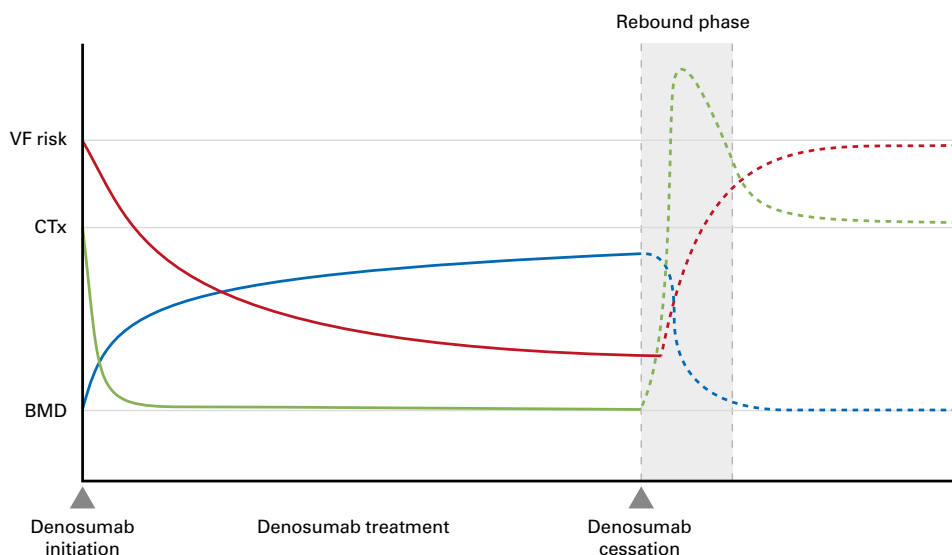


Abb. 4: Das Absetzen von Denosumab ist mit einem raschen Anstieg des Knochenbaus verbunden [21].

Das Absetzen von Denosumab ohne anschließende antiresorptive Therapie ist mit einem raschen Anstieg des Knochenbaus und einem erhöhten Risiko für multiple Wirbelkörperfrakturen verbunden [21] (Abb. 4). Eine strukturierte Anschlusstherapie, meist mit einem Bisphosphonat, ist obligat und sollte anhand von Knochenbaumarkern überwacht werden (Abb. 5).

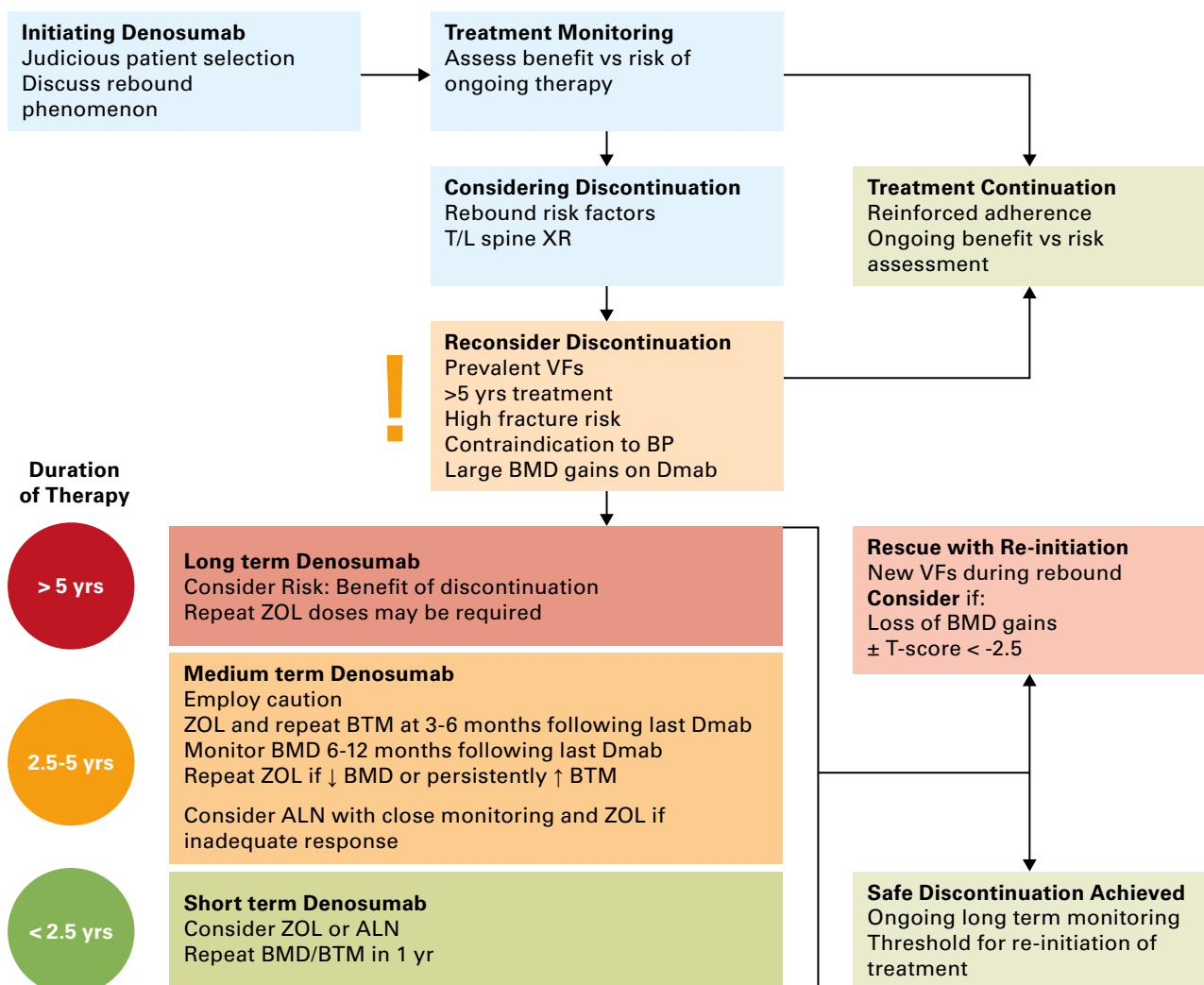


Abb. 5: Möglicher Therapiealgorithmus für Anschlusstherapien nach Denosumab [21].

Sequenzstrategien mit Fokus Teriparatid und Denosumab

Beim Wechsel von Denosumab zu Teriparatid kann es zu vorübergehendem Knochendichteverlust kommen, was eine gründliche Planung erfordert.

Während Denosumab primär durch Reduktion des Knochenabbaus wirkt, induziert Teriparatid eine strukturelle Neubildung des Knochens. Beide Strategien führen über unterschiedliche biologische Wege zu einer effektiven Frakturreduktion [7, 8]. Diese komplementären Effekte bilden die Grundlage für rationale Sequenztherapien, bei denen ein osteoanaboler Aufbau durch eine antiresorptive Konsolidierung stabilisiert wird.

Die DATA-Switch-Studie untersuchte den Übergang zwischen Teriparatid und Denosumab. Zentrale klinische Implikation:

- **Teriparatid → Denosumab:** weiterer BMD-Anstieg an allen Messorten
- **Denosumab → Teriparatid:** transienter BMD-Abfall an Hüfte / Wirbelsäule und progressiver Verlust am distalen Radius

Diese Ergebnisse sind unmittelbar sequenzrelevant und sprechen dafür, bei Denosumab-Vorbehandlung eine sehr sorgfältige Indikationsstellung und ein explizites Managementkonzept für einen Wechsel zu Teriparatid zu verlangen [13].

Wichtig ist auch zu wissen, dass es nicht allein um die Knochendichte geht, sondern auch um die Biologie des Knochens. Anhand von erfundenen Patient*innen lassen sich mögliche Sequenzen einer Behandlung simulieren. Dazu gehören folgende Überlegungen:

- Mit welchem Präparat soll gestartet werden?
- Wie viele Jahre soll behandelt werden?
- Was wird die nächste und übernächste Therapie sein?

Dadurch, dass diese Präparate jetzt auch als Biosimilars zur Verfügung stehen, kann die Therapie sowohl mit Teriparatid als auch mit Denosumab wirtschaftlich umgesetzt werden.

Versorgungsumsetzung

Primärziel ist die Reduktion klinisch relevanter Fragilitätsfrakturen. BMD-Veränderungen sind ein Surrogat, dessen Interpretation immer im Kontext von Ausgangsrisiko, Frakturereignissen, Adhärenz und Therapiedauer erfolgen muss. Leitlinien empfehlen eine strukturierte Verlaufskontrolle und Anpassung bei Ereignissen unter Therapie [8]. Als Basisdiagnostik vor Therapie und bei Wechsel gelten für beide Substanzen:

- Anamnese: Frakturen, Stürze, Glukokortikoide, CKD, Malabsorption, Tumoranamnese, zahnmedizinische Risiken
- Labore: Calcium, Phosphat, Kreatinin/eGFR, 25-OH-Vitamin D, ggf. PTH (Differentialdiagnosen), TSH je nach Kontext
- DXA (LWS / Hüfte) + Wirbelkörperstatus (VFA / Röntgen) bei Verdacht auf asymptomatische Wirbelfrakturen [8]

Zusätzlich vor Denosumab-Gabe Hypokalzämierisiko aktiv abklären und korrigieren sowie Vitamin-D-Mangel behandeln. Vor Teriparatid sollte eine Hyperkalzämie ausgeschlossen werden.

Die Hausarztrolle umfasst in diesem Konzept Risikoidentifikation (Indexfraktur, Sturzrisiko, Glukokortikoide), Basisdiagnostik, Termin-/Adhärenzmanagement, Koordination DXA/Wirbelstatus, Vitamin-D-/Calcium-Optimierung. Zur fachärztlichen Rolle (Endokrinologie/Rheumatologie/Orthopädie/Gynäkologie) gehören die Indikationsstellung bei sehr hohem Risiko, Sequenzentscheidungen sowie das Management komplexer Komorbiditäten.

Fazit

Die Osteoporose ist eine chronische, systemische Skeletterkrankung, die durch abnehmende Knochenfestigkeit und ein erhöhtes Frakturrisiko charakterisiert ist. Insbesondere Wirbelkörper-, Hüft- und proximale Humerusfrakturen stellen die häufigsten Ursachen für Morbidität, funktionellen Verlust und Mortalität bei älteren Menschen dar und belasten das Gesundheitssystem erheblich.

Eine evidenzbasierte Behandlung verfolgt den Ansatz eines risikoadaptierten Therapieplans: Die Auswahl von Medikamenten erfolgt je nach Fragilität, Frakturtyp, Knochenmineraldichte (BMD) und individuellen Risikofaktoren. Ein leitliniengerechtes Vorgehen bei hohem Frakturrisiko basiert auf einer individuellen medikamentösen Therapie, die sowohl die Häufigkeit von Wiederholungsfrakturen reduziert als auch Nebenwirkungen minimiert.

Für die klinische Praxis bedeutet dies: Frühe Risiko Assessment Tools, konsequente BMD Messungen, individualisierte Medikamentenwahl und regelmäßige Therapie Überwachung, um die Osteoporose Komplikationen effektiv zu verringern.

Literatur

1. Compston J et al. Osteoporosis. Lancet 2019; 393: 364-376
2. Seeman E, Delmas PD. Bone Quality – The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility. N Engl J Med 2006; 354: 2250-2261
3. Curtis JR et al. Management of patients at very high risk of osteoporotic fractures through sequential treatments. Aging Clin Exp Res 2022; 34: 695-714
4. Choksi P et al. The challenges of diagnosing osteoporosis and the limitations of currently available tools. Clin Diabetes Endocrinol 2018; 4: 12
5. Cummings SR et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361: 756-765
6. Miller PD et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. Bone 2008; 43: 222-229
7. Dempster DW et al. Remodeling- and Modeling-Based Bone Formation With Teriparatide Versus Denosumab: A Longitudinal Analysis From Baseline to 3 Months in the AVA Study. J Bone Miner Res 2018; 33: 298-306
8. DVO-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr (S3-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 183-001)
9. Kanis JA et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporos Int 2020; 31: 1-12
10. Laura M et al. Which treatment to prevent an imminent fracture? Bone Rep 2021; 15: 101105
11. Tsoirid E et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106: 264-281
12. Bone HG et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 972-980
13. Leder BZ et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. Lancet 2015; 386: 1147-1155
14. Neer RM et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001; 344: 1434-1441
15. Kendler DL et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet 2018; 391: 230-240
16. Lindsay R et al. Teriparatide for osteoporosis: importance of the full course. Osteoporos Int 2016; 27: 2395-410
17. Miller PD et al. Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates. Osteoporos Int 2020; 31: 181-191
18. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361: 756-765
19. Bone HG et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 513-523
20. Anastasilakis AD et al. Denosumab discontinuation and the rebound phenomenon: a narrative review. J Clin Med 2021; 10: 152
21. Kumar S et al. Denosumab discontinuation in the clinic - implications of rebound bone turnover and emerging strategies to prevent bone loss and fractures. J Bone Miner Res 2025; 40: 1017-1034

Impressum

Sequenztherapie der Osteoporose mit Fokus auf Teriparatid und Denosumab

Autor

PD Dr. med. Lothar Seefried
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Sanderring 2
97070 Würzburg

Zertifiziert durch

Landesärztekammer Hessen

Ärztliche Leitung

Dr. med. Alexander Voigt
Spartaweg 7
97084 Würzburg

Redaktion, Veranstalter und Technik

health&media GmbH
Landwehrstraße 54
64293 Darmstadt
redaktion@arztcm.de
www.arztcm.de

ISSN 2512-9333

Transparenzinformation arztCME

Die Inhalte unserer Veranstaltungen werden produkt- und dienstleistungsneutral gestaltet. Wir bestätigen, dass die wissenschaftliche Leitung und die Referenten potentielle Interessenkonflikte gegenüber den Teilnehmern offenlegen.

PD Dr. med. Lothar Seefried hat Zuwendungen für Vorträge und Beratungen von folgenden Unternehmen erhalten: Alexion/AstraZeneca, AM-Pharma, Amgen, Biomarin, Chiesi, Gedeon-Richter, Haleon/GSK, Inozyme, Ipsen, KyowaKirin, Mereio, Novartis, STADAPHARM, Theramex, UCB und Ultragenyx.

Diese Fortbildung wird für den aktuellen Zertifizierungszeitraum von 12 Monaten mit 14.750 EUR durch STADAPHARM GmbH unterstützt. Die Gesamtaufwendungen der Fortbildung in diesem Zeitraum belaufen sich auf 14.750 EUR.

Diese Fortbildung ist während des Zertifizierungszeitraums auf www.arztCME.de online verfügbar. Die Transparenzinformationen sind dort ebenfalls auf der Übersichtsseite vorab einsehbar.

Lernkontrollfragen

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

1. Was ist das primäre Ziel der Osteoporosetherapie?

- a. Maximale Erhöhung der Knochendichte (BMD)
- b. Verbesserung der Calciumaufnahme im Darm
- c. Verhinderung von Vitamin-D-Mangelzuständen
- d. Nachhaltige Reduktion des Frakturrisikos
- e. Vorbeugung von Muskelabbau

2. Welcher Wirkmechanismus trifft auf Denosumab zu?

- a. Förderung der Osteoblastenaktivität
- b. Hemmung des Sclerostin-Signaling
- c. Blockade des RANK-Liganden und Inhibition der Osteoklastenaktivität
- d. Aktivierung des Vitamin-D-Rezeptors
- e. Hemmung der Kalziumresorption im Darm

3. Welche Aussage trifft auf Teriparatid zu?

- a. Es ist ein monoklonaler Antikörper
- b. Es ist ein rekombinantes Parathormonfragment (PTH 1–34) mit remodeling-basierter Knochenneubildung
- c. Es erhöht direkt die Kalziumausscheidung über die Niere
- d. Es wirkt primär über die Hemmung der Osteoklasten
- e. Es kann beliebig lang gegeben werden

4. Was ist nach Absetzen von Denosumab unbedingt erforderlich?

- a. Eine Umstellung auf Teriparatid
- b. Eine zeitgerechte Anschlussbehandlung
- c. Eine Vitamin B12-Substitution
- d. Keine weitere Maßnahme
- e. Eine Kaliumsubstitution

5. Was ist ein wesentlicher Vorteil der initialen osteoanabolen Therapie bei Patient*innen mit hohem imminentem Frakturrisiko?

- a. Verzögerte Wirkung
- b. Rasche und nachhaltige Frakturrisikoreduktion
- c. Sicherheit bei Niereninsuffizienz
- d. Geringe Nebenwirkungsrate
- e. Keine Notwendigkeit einer Sequenztherapie

6. Welche Aussage bezüglich der Knochenwirkungen von Denosumab trifft zu?

- a. Führt zu einer Reduktion der kortikalen Porosität
- b. Reduziert die BMD
- c. Führt immer zu Hyperkalzämie
- d. Stimuliert die periostale Knochenneubildung
- e. Wirkt ausschließlich trabekulär

7. Warum sollte Denosumab nicht abrupt ohne weiteres Medikationskonzept abgesetzt werden?

- a. Risiko für Hypokalzämien
- b. Risiko für Leberschäden
- c. Erhöhte Infektanfälligkeit
- d. Rascher Anstieg des Knochenumbaus mit einem erhöhten Risiko für multiple Wirbelkörperfrakturen (Rebound-Effekt)
- e. Risiko für Malignome

8. Welche Aussage charakterisiert das Prinzip der Sequenztherapie am genauesten?

- a. Die Wirkung einer Therapie im Knochenstoffwechsel hat immer auch Relevanz für die Wirksamkeit nachfolgenden Behandlungsoptionen.
- b. Substanzen sollten beliebig und unabhängig voneinander eingenommen werden.
- c. Nur die Ersttherapie ist entscheidend.
- d. Die Reihenfolge spielt keine Rolle.
- e. Es darf nie die Substanzklasse gewechselt werden.

9. Ab welchem 3-Jahres-Frakturrisiko für Hüft- und Wirbelkörperfrakturen soll den Patienten nach der derzeit gültigen DVO-Leitlinie 2023 eine spezifisch medikamentöse Therapie empfohlen werden?

- a. $\geq 1\%$
- b. $\geq 2\%$
- c. $\geq 5\%$
- d. $\geq 8\%$
- e. $\geq 12\%$

10. Welche klinischen Befunde führen laut Leitlinie zur Definition eines „imminenten Frakturrisikos“?

- a. Hoher BMI
- b. Bluthochdruck und Diabetes
- c. Frische Wirbelkörper-/Hüftfraktur, multiple Frakturen in kurzer Zeit, häufige Stürze, neue begonnene systemische Glukokortikoidtherapie
- d. Vitamin-B-Mangel
- e. Sarkopenie ohne Frakturereignis

[illegible]



Sequenztherapie der Osteoporose mit Fokus auf Teriparatid und Denosumab (26020ST-JF)

Bitte füllen Sie diesen Antwortbogen **vollständig** aus und senden ihn an die Faxnummer:

+49 (0) 180-3001783 (9 Ct./Min)

Das Online-Lernmodul, die zertifizierende Ärztekammer / Bearbeitungszeitraum finden Sie unter:

www.arztcm.de/osteoporose-sequenztherapie

Weitere CME-Module finden Sie unter www.arztCME.de



Antwort auf Frage	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Bitte bewerten Sie nach dem Schulnoten-System (1 = ja sehr, 6 = gar nicht, Angaben freiwillig)		1	2	3	4	5	6
A	Meine Erwartungen hinsichtlich der Ziele und Themen der Fortbildung haben sich erfüllt.						
B	Während des Durcharbeitens habe ich fachlich gelernt.						
C	Der Text hat Relevanz für meine praktische Tätigkeit.						
D	Die Didaktik, die Eingängigkeit und die Qualität des Textes sind sehr gut.						
E	Gemessen am zeitlichen u. organisatorischen Aufwand hat sich die Bearbeitung gelohnt.						
F	In der Fortbildung wurde die Firmen- und Produktneutralität gewahrt.						
G	Diese Form der Fortbildung möchte ich auch zukünftig erhalten.						

Angaben zur Person (bitte leserlich ausfüllen)

Ich bin tätig als:

☐ niedergelassener Arzt

☐ Chefarzt

☐ angestellter Arzt

☐ Oberarzt

☐ Sonstiges

☐ Assistenzarzt

Name, Vorname, Titel

Fachgebiet

Straße, Hausnummer

Name der Klinik / Inhaber der Praxis

PLZ, Ort

E-Mail (freiwillig)

☐ Ja, senden Sie mir bitte regelmäßig den kostenlosen arztCME-Newsletter über aktuelle Fortbildungsangebote zu, den ich jederzeit wieder abbestellen kann.

Erklärung: Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbstständig und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe.

Ort / Datum / Unterschrift

Datenschutzhinweis: Die Erhebung, Verarbeitung und Nutzung der personenbezogenen Daten erfolgt DS-GVO-konform. Sie erfolgt für die Bearbeitung und Auswertung der Lernerfolgskontrolle, die Zusage der Teilnahmebescheinigung sowie zur Meldung Ihrer Fortbildungspunkte mittels EFN über den „Elektronischen Informationsverteiler“ (EIV) an die Ärztekammer. Weitere Informationen zum Datenschutz finden Sie auch in unseren Datenschutzbestimmungen unter: www.arztCME.de/datenschutzerklaerung/

EFN- bzw. Barcode-Aufkleber

Arzt-Stempel



Zertifizierte Fortbildung