

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Statement der trinationalen
Expertenrunde Osteoporose: Die
individualisierte
Osteoporosebehandlung:
Sequenztherapie und spezielle
Patientengruppen - Prise de
position du groupe d'experts
trinational en matiere
d'osteoporose**

Hadji P, Lippuner K, Concin H

Scharla S, Birkhäuser M

Fahrleitner-Pammer A, Stute P

Finkenstedt G, Resch H, Defer A

Minne HW, Ringe JD, Dimai H-P

Ziller V

Journal für Mineralstoffwechsel &

Member of the  **DOAJ**
Muskuloskelettale Erkrankungen

Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
2011, 18 (Sonderheft 2), 35-50
www.kup.at/mineralstoffwechsel

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Statement der trinationalen Expertenrunde Osteoporose

Die individualisierte Osteoporosebehandlung: Sequenztherapie und spezielle Patientengruppen

P. Hadji¹, K. Lippuner², H. Concin³, S. Scharla⁴, M. Birkhäuser⁵, A. Fahrleitner-Pammer⁶, P. Stute⁷, G. Finkstädt⁸, H. Resch⁹, A. Defèr¹⁰, H.-W. Minne¹¹, J. D. Ringe¹², H. Dimai¹³, V. Ziller¹

■ Einleitung

Die Lebenserwartung zum Zeitpunkt der Diagnoseerstellung einer Osteoporose beträgt heute zumeist noch viele Jahre bis Jahrzehnte. Aufgrund der demographischen Entwicklung erfährt diese Zeitspanne eine ständige Verlängerung. So muss das individuelle Therapiekonzept wohlüberlegt sein, um ein optimales Risiko-Nutzen-Verhältnis zu gewährleisten.

Alle in den DVO-S3-Leitlinien empfohlenen Substanzen haben in Studien signifikante Effekte auf den klinisch relevanten Endpunkt der Frakturvermeidung gezeigt. Allerdings weisen gerade Veröffentlichungen der vergangenen Jahre auf mögliche seltene, aber schwere Nebenwirkungen unter Langzeittherapien hin. Dies trifft vor allem auf die Bisphosphonate zu. Berichte über Komplikationen wie Kieferosteonekrose, Nierentoxizität oder atypische Frakturen haben Diskussionen ausgelöst und für Verunsicherung in Fachgruppen und in der Bevölkerung gesorgt.

Vor dem Hintergrund dieser Sicherheitsbedenken, aber auch im Sinne eines idealen zeitbezogenen Therapiemanagements, ergibt sich daher eine Rationale für Sequenztherapien mit alternierenden Medikamenten. Unter Ausnutzung verschiedener Wirkmechanismen könnte für jeden Patienten ein individuell angepasstes Therapiekonzept erstellt werden. Aufgrund des Mangels an Daten zur Sequenztherapie müssen Empfehlungen, die über 5 Behandlungsjahre hinausreichen, jedoch generell als Expertenempfehlung und nicht als evidenzbasiert angesehen werden.

■ Sicherheitsaspekte der Langzeitbehandlung

Eine umfangreiche Datenlage zu Langzeitnebenwirkungen liegt für die Gruppe der Bisphosphonate vor, wobei im Speziellen

folgende Kernbereiche genauer in der Literatur beschrieben wurden: atypische Femurfrakturen, Kieferosteonekrose, Vorhofflimmern und Nierentoxizität. Diese Studienergebnisse fielen teilweise sehr widersprüchlich aus.

Bisphosphonate

So wurde nach der Markteinführung von Alendronat über ein gehäuftes Auftreten von Ösophagitiden und hämorrhagischen Ulcerationen berichtet.

Bei den so genannten atypischen Femurfrakturen handelt es sich um subtrochantäre und diaphysäre Frakturen mit von lateral nach medial verlaufender, horizontaler oder schräger Frakturlinie ohne adäquates Trauma. Typisch ist eine Verdickung der Kortikalis. Atypische Femurfrakturen wurden mit einer Bisphosphonat-Verwendung in Verbindung gebracht, die Analyse von Black ergab allerdings keine Risikoerhöhung durch die Therapie [1]. Charakteristische Beschwerden (Schmerzen in Leiste und Hüfte) sollten frühzeitig Anlass zu einer diagnostischen Abklärung mittels Röntgen bzw. Schnittbildverfahren geben. Die typische kortikale Verdickung kann in einigen Fällen auch im Rahmen einer DXA-Untersuchung dargestellt werden. Inwieweit hieraus therapeutische Konsequenzen gezogen werden sollten, ist derzeit noch unklar.

Über seltene Fälle von Kieferosteonekrosen (ONJ) wird im Zusammenhang mit zahnärztlichen und kieferchirurgischen Eingriffen gehäuft bei Krebspatienten berichtet; hierbei fanden sich in klinischen Studien Inzidenzen von 1–2 % [2]. Bei Patienten mit Osteoporose stellt dies eine außerordentlich selten berichtete Nebenwirkung dar. Zu beachten sind in jedem Fall Unterschiede zwischen onkologischen und osteologischen Studiendaten. Wie neuere Daten zeigten, ist die zeitliche Assoziation zwischen dem Eingriff und der Bisphosphonatgabe entscheidend, weshalb – wie auch von der „Deutschen Gesellschaft für Senologie“ empfohlen – die Therapie 6 Wochen vor sowie nach einer kieferchirurgischen Manipulation pausiert werden sollte [3].

Ein gehäuftes Auftreten von Vorhofflimmern wurde ebenfalls beschrieben; rezente Evidenz wie eine Metaanalyse aus 2010 widerlegt aber eine signifikante Inzidenzerhöhung. Dass Zoledronat eine gewisse Nierentoxizität in Form transientser Kreatinin-Erhöhungen bedingt, ist bekannt. Vor jeder Infusion muss entsprechend der Fachinformation jeweils routinemäßig die Nierenfunktion geprüft werden.

Denosumab

Auch andere medikamentöse Therapieoptionen zeigen ein Nebenwirkungsprofil, das individuell berücksichtigt werden sollte.

Aus der ¹Abteilung für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie, Reproduktion und Osteologie, Philipps-Universität Marburg, ²Poliklinik für Osteoporose, Inselspital, Universitätsspital Bern, ³Abteilung für Gynäkologie und Frauenheilkunde, Landeskrankenhaus Bregenz, ⁴Praxis für Innere Medizin und Endokrinologie, Bad Reichenhall, ⁵Schweiz. Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO/ASCO), Basel; Prof. em. Universitäts-Frauenklinik Inselspital, Bern, ⁶Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universitätsklinik Graz, ⁷Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital, Universitätsspital Bern, ⁸Labor für Endokrinologie und Osteologie, Universitätsklinik für Innere Medizin Innsbruck, ⁹II. Medizinischen Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien, ¹⁰Praxis für Allgemeinmedizin, Dresden, ¹¹Abteilung für Osteologie und Endokrinologie, Klinik „Der Fürstehof“, Bad Pyrmont, ¹²Medizinischen Klinik 4 Endokrinologie, Klinikum Leverkusen, ¹³Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universitätsklinik Graz

So weisen z. B. Studiendaten zum RANK-Ligand-Inhibitor Denosumab auf ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen hin, die auch zur Hospitalisation führen können (Endokarditis!) [4]. Hier muss zwischen dem Nebenwirkungsprofil in den onkologischen und den osteologischen Studien differenziert werden, da es sich um sehr unterschiedliche Patientenkollektive mit unterschiedlichen Ausgangscharakteristika und Begleitmedikationen handelt.

Auch unter dieser stark antiresorptiv wirksamen Therapie werden im Zusammenhang mit zahnärztlichen und kieferchirurgischen Eingriffen bei Krebspatienten selten ONJ-Fälle (1–2 % in klinischen Studien) beobachtet [2]. Eine abschließende Bewertung der Langzeitriskien ist aufgrund der kurzen Zulassungsdauer derzeit noch nicht möglich.

SERMs

Unter der Therapie mit dem selektiven Östrogenrezeptormodulator (SERM) Raloxifen wurde eine erhöhte Inzidenz venöser Thromboembolien dokumentiert, insbesondere bei vorbestehenden thromboembolischen Risiken und in den ersten Therapiemonaten. Bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (z. B. Herzinfarkt) zeigte sich im Rahmen der RUTH-Studie ein leicht erhöhtes Risiko für fatale zerebrale Insulte [5]. In Bezug auf die Langzeittherapie konnten in MORE und CORE über 8 Jahre keine schwerwiegenden Nebenwirkungen nachgewiesen werden [6, 7]. Das Nebenwirkungsprofil des neuen SERM Bazedoxifen ist mit jenem von Raloxifen vergleichbar.

Strontiumranelat

Sowohl in der Kurzzeit- als auch in der Langzeittherapie mit Strontiumranelat werden als Nebenwirkungen venöse Thromboembolien, Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen, Krämpfe, Übelkeit und Diarrhö beschrieben [8]. Beobachtet wurde des Weiteren ein seltenes Auftreten des DRESS- („Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms“-) Syndroms als hypererge Arzneimittelreaktion im Zusammenhang mit der Strontiumranelat-Applikation.

Parathormon

In der Zulassungsstudie von Teriparatid wurde selten eine Hyperkalzämie und -kalzurie beobachtet. Bei Parathormon-Präparaten stellt sich die Frage der Langzeit-Tolerabilität in der Klinik nur bedingt, da die Anwendung auf 24 Monate beschränkt ist. Lediglich in tierexperimentellen Untersuchungen wurde ein erhöhtes Risiko für eine Osteosarkomentstehung gezeigt, wobei diese Ergebnisse nicht 1:1 auf die klinische Pra-

xis übertragbar sind und bislang auch kein Fall eines Osteosarkoms unter der Anwendung eines Parathormons beschrieben wurde.

■ Spezielle Patientengruppen im Fokus

Die frühe postmenopausale Frau

Definitionsgemäß bezieht sich die frühe Postmenopause auf die ersten 5 Jahre nach der letzten Regelblutung, d. h. typischerweise auf die Altersgruppe von 51–56 Jahren. In dieser Phase überwiegen klimakterische Symptome (50–85 % der Frauen), in erster Linie Hitzewallungen.

Eine Osteoporose wird in dieser Altersgruppe nur selten diagnostiziert. Gegenüber gleichaltrigen Männern ist das Frakturrisiko jedoch höher. Insgesamt findet sich jedoch ein kaum ausgeprägtes Bewusstsein in Bezug auf die möglicherweise bestehende, individuelle Frakturgefährdung: Wie eine Befragung > 55-jähriger Frauen in 10 Ländern zeigt, schätzen die meisten ihr Frakturrisiko als sehr gering ein [9]. Günstig ist die hohe Bereitschaft der Frauen, an Vorsorgeuntersuchungen (Zervixabstrich, Mammographie) teilzunehmen sowie ihre gute Compliance ($\frac{2}{3}$ nehmen regelmäßig ihre Medikamente ein).

Die genannten Charakteristika prädestinieren die frühe postmenopausale Frau für eine Raloxifen-Therapie bei Fehlen ausgeprägter klimakterischer Beschwerden. Als Indikation gilt in erster Linie ein erhöhtes Frakturrisiko, das vorliegen muss, damit Behandlungsbedarf besteht. Dabei kommt das Thema der Prävention auch im Hinblick auf Brustkrebs zum Tragen, da sich Mammakarzinome im Mittel im Alter von 63 Jahren manifestieren (Abb. 1). Ein Drittel der Erstdiagnosen wird vor der frühen Postmenopause gestellt.

Die Patientin mit hohem Mammakarzinomrisiko

Raloxifen hat sich in allen Studien übereinstimmend als primärpräventiv in Bezug auf die Inzidenz des Östrogenrezeptorpositiven Mammakarzinoms (entspricht 60–70 % aller postmenopausalen Karzinome) erwiesen. MORE und CORE erbrachten im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der Inzidenz invasiver Mammakarzinome nach 8-jähriger Raloxifen-Therapie um 66 % ($p < 0,001$; Abb. 2) [11]. Dieser Effekt ist vom Vorhandensein der in die Subgruppenanalyse aufgenommenen Risikofaktoren (Alter, Alter bei Eintritt der

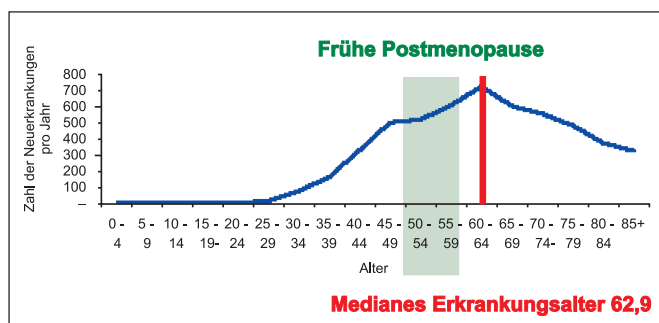


Abbildung 1: Altersverteilung bei Erstdiagnose eines Mammakarzinoms. Inzidenz in der Schweiz in den Jahren 2003–2007, jährlicher Mittelwert (mod. nach [10]).

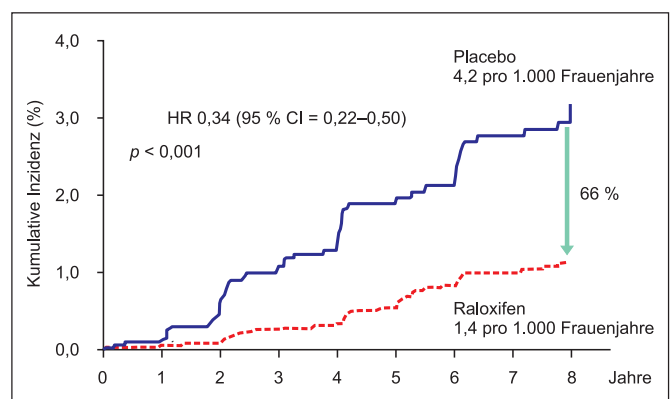


Abbildung 2: Reduktion der Inzidenz invasiver Mammakarzinome unter einer Raloxifen-Therapie über 8 Jahre in MORE und CORE (mod. nach [11]).

Menopause, BMI, Östradiolspiegel, vorangegangene Östrogen-Progesteron-Therapie, Familienanamnese in Bezug auf Mammakarzinom, Knochenstatus) unabhängig [12]. Bei Östrogenrezeptor-negativen Karzinomen wurde kein Unterschied zu Placebo gesehen.

Die an 19.747 postmenopausalen Frauen durchgeführte STAR-Studie („Study of Tamoxifene and Raloxifene“) stellte fest, dass auch Patientinnen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko von Raloxifen profitieren [13]. Hier zeigte Raloxifen im Verlauf eines 5-jährigen „Follow-up“ Äquipotenz gegenüber Tamoxifen. Insgesamt führen alle Vertreter der Gruppe der SERMs (Tamoxifen, Raloxifen, Lasofoxifen) verglichen mit Placebo zu einer Senkung des Risikos für ein invasives Mammakarzinom, wie eine Metaanalyse aller großen primären Präventionsstudien bestätigt (Abb. 3) [14].

Anhand einer unter Verwendung von Risikoalgorithmen durchgeführten Modellrechnung konnte die Kosteneffektivität einer 5-jährigen Primärprävention mit Raloxifen bei jungen postmenopausalen Frauen, die sich unterhalb der klassischen DVO-10-Jahres-Frakturrisikoschwelle von 30 % befanden, nachgewiesen werden [15]. Bei einem FRAX®-basierten Frakturrisiko von 15–19,9 % war Raloxifen auch dann kosteneffektiv, wenn ein niedriges Mammakarzinom-Risiko bestand. Die Kosten pro gewonnenem QALY („Quality-adjusted Life Year“) lagen zwischen US\$ 22.000 (55-jährige Patientin, 5%iges Risiko für ein invasives Karzinom und 15–19,9%ige Frakturwahrscheinlichkeit) und US\$ 110.000 (1%iges Karzinomrisiko und 5–9,9%ige Frakturwahrscheinlichkeit).

In der Osteoporose-Behandlung kommt dieses präventive Potenzial von Raloxifen klinisch zum Tragen, da sich die Therapie diesbezüglich von anderen Substanzen unterscheidet. Der Effekt auf die Brustkrebs-Risikoreduktion ist für die Indikationsstellung und die Argumentation gegenüber der Patientin (im Sinne eines „Added Value“) relevant.

Im Gegensatz zu den USA besteht in Europa jedoch keine Zulassung für Raloxifen in der Primärprävention des Mammakarzinoms. Erschwert wird ein entsprechender Einsatz auch durch Einschränkungen der therapeutischen Bewegungsfreiheit vonseiten der Kassenärztlichen Vereinigungen, beispielsweise durch die vorgeschriebenen Alendronsäure-Generikaquoten, wie dies etwa in Deutschland der Fall ist.

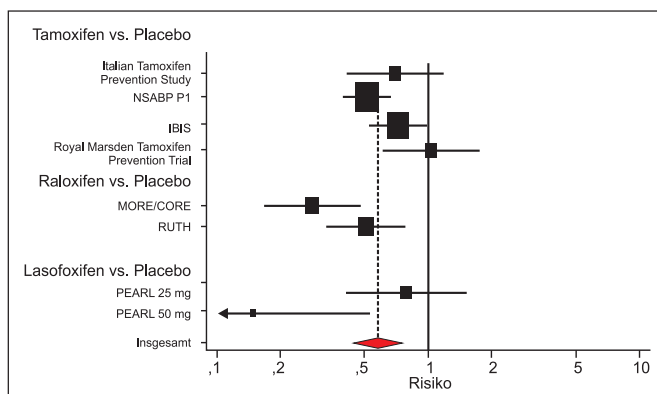


Abbildung 3: Konsistente Senkung des Risikos für die Entstehung invasiver Mammakarzinome durch die SERMs Tamoxifen, Raloxifen und Lasofoxifen (mod. nach [14]).

Die osteopenische Patientin

Raloxifen ist eine der wenigen Substanzen, die evidenzbasiert bereits im Stadium der Osteopenie eingesetzt werden könnten, wodurch sich das Fortschreiten zur Osteoporose verhindern ließe. Die Effektivität von Raloxifen in diesem Zusammenhang konnte in mehreren Studien bestätigt werden. Eine internationale Multicenter-Studie verglich an 601 Frauen (2–8 Jahre postmenopausal) mit Osteopenie bzw. normalen Knochendichtewerten (durchschnittlicher T-Score –1 SD) über 2 Jahre Raloxifen 30 mg/60 mg/150 mg mit Placebo [16]. Während im Placebokollektiv die Resorptionsmarker konstant blieben und die Knochendichte absank, fand sich unter allen 3 Raloxifen-Dosierungen eine Abnahme der Knochenresorptionsmarker bei gleichzeitig ansteigender Knochendichte. Teilnehmerinnen der MORE-Studie mit einem T-Score > –2,5 SD erfuhren unter Raloxifen 60 mg im Vergleich zu Placebo eine signifikante Risikosenkung für vertebrale Frakturen um 47 % (Abb. 4) [17].

Die Indikationsstellung setzt allerdings eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung voraus, da eine Eingrenzung der in Frage kommenden Patientengruppe im Sinne der DVO-Leitlinien (bzw. SVGO-Guidelines in der Schweiz, www.svgo.ch) sowie auch aus ökonomischen Gründen notwendig ist. Zusätzlich zum T-Score soll die Bewertung von Risikofaktoren (Mammakarzinom, Insult) in die klinische Beurteilung einfließen.

Die Patientin mit Niereninsuffizienz

Bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 35 ml/min) besteht eine Kontraindikation gegen die Bisphosphonat-Therapie. Mögliche Alternativen sind Denosumab und Raloxifen, da diese Substanzen nur in vernachlässigbarem Umfang über die Niere ausgeschieden werden (hierzu bitte aktuelle Fachinformation beachten). Eine Analyse der MORE-Studie ergab keine Interaktion zwischen dem Raloxifen-Effekt (Knochendichtezuwachs, Frakturunizidenz) und der Nierenfunktion [18]. Diese Unabhängigkeit der Wirkung wurde auch für Denosumab in der FREEDOM-Studie belegt [19], wobei allerdings in der Gruppe mit der schwersten Nierenfunktionseinschränkung (Stadium IV, Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) die Fallzahlen sehr niedrig waren, sodass derzeit noch keine abschließende Bewertung möglich ist.

Der Verdacht auf eine renale Osteopathie muss immer Anlass zu einer entsprechenden Abklärung geben. Im Stadium IV der Nierenfunktionseinschränkung soll der Therapie unbedingt eine

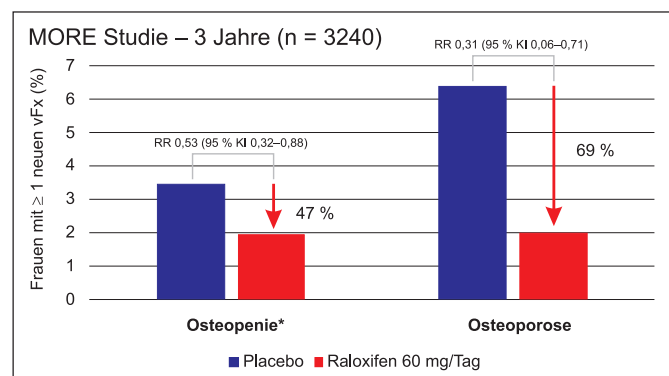


Abbildung 4: Raloxifen-Effekt auf die Häufigkeit vertebraler Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit Osteopenie und Osteoporose (mod. nach [17]).

internistisch-nephrologische Abklärung vorausgehen, da hier bereits die Komponente des sekundären Hyperparathyreoidismus führend sein kann und konservative Untersuchungen (Marker, DXA) keinen Aufschluss über den tatsächlichen Knochenstoffwechsel geben. Eine nephrologische und weiterführende osteologische Abklärung (ggf. Biopsie) wird auf jeden Fall empfohlen, wenn die Kreatinin-Clearance < 30 ml/min beträgt.

Patientin mit kardiovaskulären Vorerkrankungen

Für eine pathophysiologische Assoziation der Osteoporose mit kardiovaskulären Erkrankungen existieren zahlreiche Hinweise. Auch in der Praxis fällt auf, dass die überwiegende Mehrzahl der Osteoporosepatientinnen gleichzeitig kardiovaskulär belastet ist. Forscher gehen von einer Mineralisationsstörung als Grundlage beider Entitäten aus (vaskuläre Kalzifizierung) [20, 21]. Außer Frage stehen gemeinsame genetische Faktoren sowie gemeinsame Risikofaktoren (Zigarettenkonsum, Östrogenmangel, Mangel an Vitamin D und K, freie Radikale, Diabetes mellitus etc.).

Eine niedrige Knochendichte ist unabhängig von Alter, körperlicher Aktivität, BMI oder anderen Kofaktoren mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und der damit zusammenhängenden Mortalität verbunden [22–24]. Bei postmenopausalen Frauen findet sich häufig eine periphere und koronare Atherosklerose [25, 26]. Eine Korrelation wurde in einer Studie bei älteren Frauen weiters zwischen dem Anstieg des systolischen Blutdrucks im Rahmen einer Hypertonie und dem Knochenverlust am Schenkelhals etabliert [27].

Zur Frage möglicher Zusammenhänge zwischen Osteoporose und kardiovaskulärem Risiko ist die Studienlage mit Raloxifen am differenziertesten. In MORE und CORE konnte weder kurz- noch langfristig eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos im Zusammenhang mit der Raloxifen-Therapie festgestellt werden [6, 7]. Frauen mit erhöhtem Risiko zeigten in MORE über 4 Jahre unter Raloxifen sogar eine signifikant verringerte Wahrscheinlichkeit für akute kardiovaskuläre Ereignisse und tödliche sowie nicht tödliche Schlaganfälle (Reduktion um 40 % bzw. 62 %). In der RUTH-Studie wurde andererseits ein erhöhtes Risiko für tödliche Schlaganfälle unter Raloxifen gezeigt; bei genauerer Betrachtung bezieht sich dieses allerdings nur auf die Patientinnen mit einem Framingham-Risikoscore > 13 [5]. Keine Änderung manifestierte sich in der Studie in Bezug auf koronare Ereignisse, obwohl ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ein Einschlusskriterium darstellte.

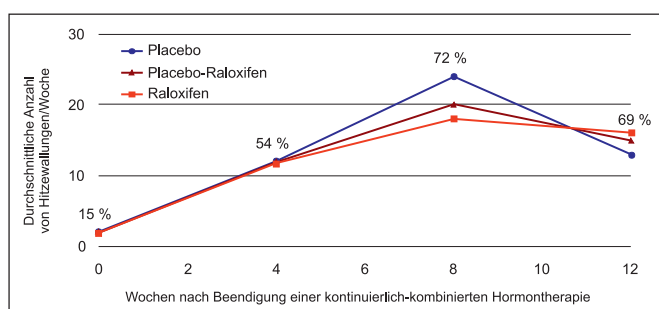


Abbildung 5: Switch einer HRT zu Raloxifen: fehlende Zunahme von Hitzewallungen im Vergleich zu Placebo (mod. nach [29]).

■ Überblick über die Datenlage zu Sequenztherapien

Zur Thematik der Sequenztherapie bei Osteoporose finden sich in der Literatur nur wenige Studien. Die Fallzahlen in diesen Untersuchungen sind meist sehr gering und es liegen keine Frakturdaten vor, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

HRT → SERM

Ein SERM stellt eine denkbare und sinnvolle Fortsetzung einer HRT dar. Die Praktikabilität eines langsamen Switches konnte in der Studie von Davis demonstriert werden, in der Patientinnen im Anschluss an die HRT randomisiert Raloxifen zusätzlich zu transdermale, niedrig dosiertem Östrogen- oder einem Placebo-Patch erhielten [28]. Nach der doppelblinden Phase wurden alle Teilnehmerinnen auf ein Placebo-Patch zusammen mit Raloxifen (60 mg zuerst jeden 2. Tag und dann täglich) umgestellt. Unter der Verabreichung des transdermalen Östrogens resultierte eine signifikant höhere Patientenzufriedenheit.

Eine multizentrische Studie an 266 Frauen zeigte, dass es bei Umstellung einer HRT zu Raloxifen im Vergleich zu Placebo zu keiner Zunahme der Häufigkeit oder Schwere von Hitzewallungen und Nachtschweiß kam (Abb. 5) [29]. Dieser Switch könnte auch ohne Wash-out-Periode durchgeführt werden.

Antiresorptive Therapie → Teriparatid

Ettinger et al. prüften den Effekt von Teriparatid auf die Knochendichte im Anschluss an eine antiresorptive Therapie mit Raloxifen oder Alendronat [30]. Nach Raloxifen-Vorbehandlung fand sich im Vergleich zur Alendronat-Vorbehandlung eine stärkere Zunahme der Knochendichte und eine ausgeprägtere Veränderung der Knochenumbau-marker (Abb. 6).

Die Therapie mit Teriparatid wird besonders bei antiresorptiv vorbehandelten Patientinnen mit schwerer Osteoporose als sichere und gut tolerierte Behandlungsform bewertet; der Switch von einem Bisphosphonat erfordert keinen Wash-out. Eine 24-monatige Parathormon-Behandlung ist unabhängig von einer vorangegangenen antiresorptiven Therapie mit einem signifikanten Knochendichteanstieg an Wirbelsäule und Hüfte verbunden [31].

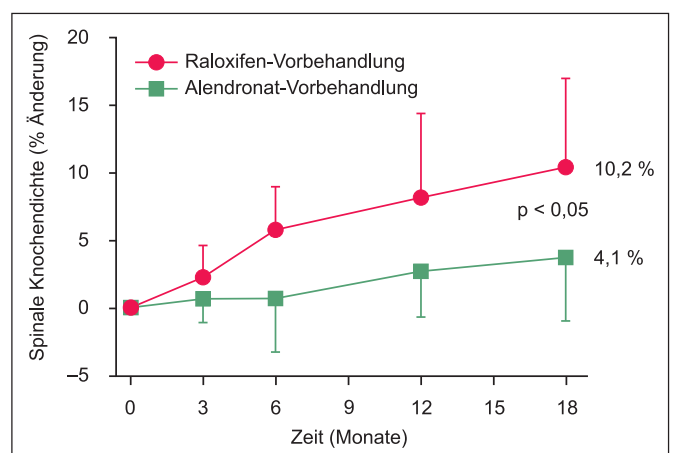


Abbildung 6: Stärkerer Zuwachs der vertebrealen Knochendichte unter Teriparatid bei mit Raloxifen vorbehandelten Patientinnen im Vergleich zu Patientinnen nach Alendronat-Vortherapie (mod. nach [30]).

Parathormon → antiresorptive Therapie

In der randomisierten, kontrollierten EUROFORS-Studie wurde die Sequenz Teriparatid-Raloxifen geprüft [32]. Diese Untersuchung zeichnet sich durch ein relativ großes Patientenkollektiv von > 500 Patientinnen aus (Durchschnittsalter 69 Jahre, Menopause seit ≥ 2 Jahren), die an 95 europäischen Zentren rekrutiert wurden. Die Teilnehmerinnen erhielten Open-Label entweder Teriparatid alleine über 24 Monate oder Sequenzen aus Teriparatid und Raloxifen bzw. Teriparatid und Kalzium + Vitamin D, wobei jedes Schema jeweils 12 Monate verabreicht wurde (Abb. 7). Zu den Einschlusskriterien zählten ein T-Score $\leq -2,5$ SD und mindestens eine Fragilitäts-Fraktur in den vergangenen 3 Jahren.

Die kontinuierliche Teriparatid-Therapie über mehr als 12 Monate bewirkte einen stetigen Anstieg der lumbalen Knochendichte, während ein Switch auf Kalzium und Vitamin D von einem Abfall gefolgt war (Abb. 8) [33]. Durch die Umstellung auf Raloxifen wurde eine Stabilisierung der Knochendichte an allen Messorten erreicht.

Adami et al. stellten keinen signifikanten Unterschied zwischen einer unmittelbar im Anschluss an eine einjährige Teriparatid-Behandlung initiierte Raloxifen-Therapie und einem verzögerten Switch fest [34]. Dies steht im Widerspruch zur Untersuchung von Black, in der die Gabe von Alendronat nach einer 12-monatigen Behandlung mit PTH (1-84) gegenüber anderen Therapieschemen zur markantesten Steigerung der Knochendichte an Wirbelsäule und Schenkelhals führte [35]. Diese Studie etablierte die Notwendigkeit einer Sequenztherapie mit einem Antiresorptivum im Anschluss an die PTH-Gabe im Sinne einer Erhaltung der Knochenstruktur und Knochendichte.

Bisphosphonat → Strontiumranelat

Die prospektive Untersuchung von Busse, die auf histomorphometrischen Analysen gepaarter Beckenkambibiopsien basierte, erbrachte eine Verbesserung der trabekulären Mikroarchitektur nach der Umstellung von einer Bisphosphonat-Therapie (durchschnittlich 32 Monate) auf Strontiumranelat über 12 Monate [36]. Das trabekuläre Knochenvolumen nahm dabei um 30 % zu.

Bisphosphonat → Denosumab

In der randomisierten, doppelblinden STAND-Studie wurden 504 Frauen mit T-Scores $< -2,0$ SD (Lendenwirbelsäule) und $> -4,0$ SD (Hüfte) nach einer vorangegangenen Alendronat-Therapie randomisiert entweder einer fortgesetzten Bisphosphonat-Gabe oder einem Switch auf Denosumab zugeordnet

[37]. Zwölf Monate später fand sich unter Denosumab ein signifikant stärkerer Knochenzuwachs im Hüftbereich (1,9 % vs. 1,05 %; $p < 0,0001$).

Bisphosphonat → Raloxifen

Zur Wirkung von Raloxifen nach einer Langzeitgabe von Alendronat existieren Daten einer Studie an 99 Patienten [38]. Die Teilnehmerinnen wurden im Anschluss an die Bisphosphonat-Therapie ein Jahr lang randomisiert entweder „open-label“ mit Alendronat weiterbehandelt ($n = 33$) oder geblendet auf Raloxifen ($n = 33$) oder Placebo ($n = 33$) umgestellt. Im Rahmen der Extensionsphase, die über ein weiteres Jahr erfolgte, wurden die aktiven Therapien „open-label“ weitergeführt.

Die Fortsetzung der Therapie mit Raloxifen und Alendronat führte im Vergleich zu Placebo zu einer Prävention des Knochendichteverlusts im LWS-Bereich ($p < 0,05$). Beide aktiven Substanzen bewirkten im Laufe von 12 Monaten einen ähnlichen Anstieg der Knochendichte im Hüftbereich (beide $p < 0,05$ vs. Baseline); dieser Effekt war gegenüber dem Placebokollektiv jedoch nicht signifikant. Der Knochenstoffwechsel-Turnover stieg unter Placebo und Raloxifen an, in der aktiven Therapiegruppe allerdings in geringerem Ausmaß. In der Alendronat-Gruppe fehlte dieser Anstieg gänzlich. Ein prämenopausaler Knochenstoffwechselstatus wurde insgesamt am ehesten unter Raloxifen erreicht.

Teriparatid → Strontiumranelat

Den Effekt von Strontiumranelat nach Teriparatid untersuchten Anastasilakis et al. mit widersprüchlichen Ergebnissen an einem sehr kleinen Patientenkollektiv von insgesamt nur 41 Patientinnen [39, 40].

Teriparatid → Denosumab

Zu Denosumab im Anschluss an oder vor einer Parathormon-Behandlung existieren derzeit keine Daten.

■ Individuelle Patientenbedürfnisse: Muster umsetzbarer Sequenztherapien

Bei der Erstellung möglicher sequenzieller Therapieschemen müssen verschiedene Szenarien – abhängig von unterschiedlichen Ausgangssituationen und Patientenbedürfnissen – berücksichtigt werden. Der Erstkontakt einer Patientin variiert je nach

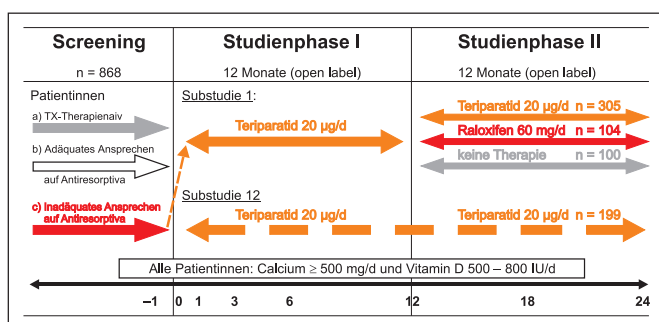


Abbildung 7: Design der EUROFORS-Studie (mod. nach [32]).

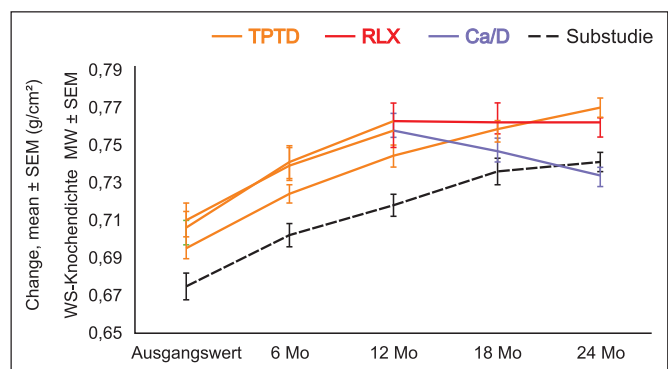


Abbildung 8: EUROFORS: Verlauf der lumbalen Knochendichte unter kontinuierlicher Teriparatid-Therapie sowie nach Umstellung von Teriparatid auf Raloxifen bzw. auf Kalzium/Vitamin D (mod. nach [33]).

Lebensalter und vorherrschender Symptomatik zwischen den Bereichen Allgemeinmedizin, Gynäkologie, Endokrinologie, Rheumatologie, Innere Medizin, Orthopädie und Unfallchirurgie. In vielen Fällen wird bedauerlicherweise nur eine Akutversorgung vorgenommen, z. B. bei Frakturen, und weitere Maßnahmen zur Behandlung einer manifesten Osteoporose werden vernachlässigt.

Relevante „Patientenkategorien“

Für die frühe postmenopausale Patientin besitzt im Zusammenhang mit der Osteoporose in erster Linie der Präventionsaspekt Bedeutung. Eine Osteoporose wird in dieser Altersgruppe selten festgestellt, häufiger findet sich eine Osteopenie. Allerdings treten Radiusfrakturen gerade zwischen 50–60 Jahren als so genannte Primärfrakturen der Osteoporose auf.

Ab dem Alter von 60 Jahren werden die Patientinnen typischerweise wegen Hüft- oder Rückenschmerzen vorstellig, die jedoch hauptsächlich degenerativ bedingt sind. Hier finden sich bei der Knochendichtemessung oft schon reduzierte Werte.

Ab dem Alter von 70 Jahren nimmt der Anteil der Patientinnen mit frakturbedingten Schmerzen sukzessive zu. Die Untersuchungsergebnisse sind oft indikativ für eine manifeste Osteoporose. Frauen ab 80 zählen zur typischen Risikogruppe im Hinblick auf Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen.

Eine eigene Kategorie bilden steroidbehandelte Patienten (Asthma, COPD, rheumatoide Arthritis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, Multiple Sklerose etc.), die bereits sehr früh eine Osteoporose entwickeln können, welche jedoch meist nicht diagnostiziert wird. Die Osteoporose wirkt sich nicht nur unmittelbar auf das Skelett aus, sondern unter Umständen auch auf die Organe; beispielsweise nimmt bei COPD-Patienten die Vitalkapazität der Lunge mit jeder Wirbelfraktur um 9 % ab.

In der Schweiz ist in der Altersgruppe zwischen 50 und 60 Jahren ein proaktives Vorgehen in Form eines systematischen Case-Findings üblich, d. h. noch vor dem Auftreten klinischer Zeichen einer manifesten Erkrankung werden Personen aufgrund ihres Risikoprofils (Osteoporose- bzw. Frakturrisikofaktoren) beispielsweise von Hausärzten und Gynäkologen an spezialisierte Zentren zugewiesen. Ergibt sich die Diagnose einer Osteoporose bzw. ein laut FRAX® erhöhtes Frakturrisiko, wird unter Beachtung der Indikationen (Swissmedic) und Limitationen (Bundesamt für Gesundheit) der einzelnen Medikamente eine Therapie empfohlen [41, 42].

■ Vorschläge für Sequenztherapien

Für die 50-jährige Frau ohne Risikofaktoren existiert laut den DVO-S3-Leitlinien keine Therapieindikation, trotzdem sollten allgemeine Präventionsmaßnahmen besprochen werden. Die HRT ist die Therapie der Wahl bei klimakterischen Beschwerden und übt gleichzeitig einen osteoprotektiven Effekt aus.

Wenn bereits ein verringerter T-Score vorliegt, unterscheidet sich das Vorgehen länderspezifisch: In der Schweiz besitzt Raloxifen die Indikation für die Therapie und Prävention der postmenopausalen Osteoporose. Die Limitation ist erfüllt, wenn

ein T-Score von $-1,0$ SD und/oder eine Fraktur vorliegt. *In praxi* wird nicht allein aufgrund des T-Scores behandelt, sondern aufgrund des erhöhten Frakturrisikos. Leicht abweichend von der DVO-Leitlinie hat sich die „Schweizer Vereinigung gegen die Osteoporose“ (SVGO) auf einen altersabhängigen Schwellenwert des absoluten 10-Jahres-Frakturrisikos gemäß FRAX® geeinigt (www.svgo.ch). Bei Patienten ohne Frakturen wird eine medikamentöse Therapie empfohlen, wenn das auf der Grundlage der derzeit verfügbaren epidemiologischen Daten geschätzte absolute 10-Jahres-Risiko für eine osteoporotische Fraktur dem absoluten Risiko einer Person gleichen Alters mit prävalenter Fraktur entspricht oder der T-Score $\leq -2,5$ SD (LWS oder Femur) beträgt. Diese FRAX®-Schwelle liegt bei jüngeren Patienten tiefer als bei älteren (z. B. ≥ 10 % mit 50 Jahren, ≥ 15 % mit 60 Jahren, ≥ 30 % mit 70 Jahren und ≥ 40 % mit 80 Jahren). Zurzeit sind für die Schweiz gesundheitsökonomische Modellierungen im Gang, die es erlauben sollen, das 10-Jahres-Risiko zu berechnen, ab welchem die Behandlung kosteneffizient ist.

In Deutschland erfolgt eine Therapie entsprechend den DVO-S3-Leitlinien erst dann, wenn das 10-Jahres-Frakturrisiko 30 % überschritten hat. In Österreich gilt die Empfehlung zur Behandlung ab einem Grenzwert von 20 %.

In diesem Setting bieten sich in Übereinstimmung mit den individuellen Gegebenheiten Kontrollen nach 2–3 Jahren an. Eine Primärprävention wird zwar oft von den Patienten gewünscht, das absolute Risiko ist aber in dieser Lebensphase noch gering. Wenn es gelingt, diese Tatsache im Gespräch anschaulich zu vermitteln, wird sie von den Patientinnen erfahrungsgemäß akzeptiert.

Bei der 60–65-jährigen Frau ohne Bagatellfraktur, die aber bereits die Risikoschwelle von 30 % überschritten hat, ist die Indikation zur Therapie gegeben. Aufgrund ihrer langen Lebenserwartung kann sie allerdings nicht bis zum Lebensende kontinuierlich behandelt werden. Mit Raloxifen als Erstlinientherapie kann die Progression der Osteoporose durch einen physiologischen Ansatz verzögert werden. Außerdem bietet die Behandlung den Zusatznutzen der Risikoreduktion im Hinblick auf das Mammakarzinom, der gerade in dieser Altersgruppe ins Gewicht fällt. Im Anschluss an die Raloxifen-Therapie kommt z. B. die Gabe von Bisphosphonaten infrage.

Gegen ein PTH als erste Option sprechen der transiente Effekt, die lediglich einmalig mögliche Verwendung über eine begrenzte Therapiedauer von 2 Jahren sowie der Umstand, dass die Knochenstruktur in diesem Alter im Allgemeinen noch nicht so geschädigt ist, dass anabol behandelt werden müsste. Diese Therapieform sollte daher eher für einen späteren Zeitpunkt aufgespart bzw. schweren Fällen vorbehalten werden.

Hat eine Patientin eine mehrjährige Raloxifen-Therapie ohne Frakturereignis durchlaufen, sind in Übereinstimmung mit dem individuellen Risiko 3 Szenarien möglich: Es kann abgesetzt, weiterbehandelt oder auf eine andere Therapie, wie z. B. ein Bisphosphonat umgestellt werden. Eine Weiterbehandlung steht im Raum, wenn das Frakturrisiko weiterhin besteht und das Präparat gut vertragen wird. Raloxifen akkumuliert im Gegensatz zu den Bisphosphonaten nicht im Körper und verändert weder Knochenstruktur noch Matrix. Für schädliche Effekte einer Langzeittherapie gibt es keinen Hinweis.

Bei der 60–65-jährigen Patientin mit einer Osteoporose-assoziierten Wirbelfraktur ist nach den DVO-S3-Leitlinien Raloxifen neben Bisphosphonaten, Strontiumranelat, Parathormon und Östrogen eine Therapie der ersten Wahl.

■ Allgemeine Überlegungen zur Substanzwahl

Grundsätzlich sind alle zugelassenen antiresorptiven Substanzen als Erstlinientherapie möglich, Raloxifen empfiehlt sich aber wegen des positiven Einflusses auf das Brustgewebe insbesondere bei Patientinnen, die neben der diagnostizierten Osteoporose ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms besitzen. Das seit Kurzem erst zugelassene Denosumab wird bevorzugt angewendet, wenn andere Medikamente nicht infrage kommen, bzw. in der Subgruppe der Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei zu erwartender schlechter Compliance bei oraler Medikation, da zurzeit erst wenig Erfahrungen außerhalb von Studien gesammelt werden konnten.

Eine Indikation für PTH besteht insbesondere dann, wenn das antiresorptive Therapieprinzip versagt hat, sowie bei schwerer Osteoporose (z. B. Steroidtherapie) und wenn ein bis dato unbehandelter Patient mit mehreren Frakturen vorstellig wird. Strontiumranelat ist in Österreich nur erstattungsfähig, wenn orale Bisphosphonate nicht zum Einsatz kommen können. Eine ähnliche Situation besteht in Deutschland auf der Basis der Empfehlung des Gemeinsamen Bundesausschusses aus dem Jahr 2008, in welcher die Substanz als Zweitlinienprodukt nach Raloxifen und Bisphosphonaten eingestuft wird [43]. In der Schweiz existiert für Strontiumranelat keine Zulassung.

■ Zusammenfassung

Schwerwiegende Nebenwirkungen einer Langzeittherapie der Osteoporose wurden in erster Linie im Zusammenhang mit der Gabe von Bisphosphonaten dokumentiert, wobei 4 Problem-bereiche (atypische Femurfrakturen, Kieferosteonekrose, Vorhofflimmern, Nierentoxizität) bekannt sind. Zur tatsächlichen Häufigkeit dieser Nebenwirkungen und der kausalen Assoziation mit der Bisphosphonat-Therapie bestehen widersprüchliche Daten. Sinnvoll ist in jedem Fall Patienteninformation/-aufklärung und eine regelmäßige Nutzen-Risiko-Abwägung in Rahmen der klinischen Kontrollen.

Bei anderen Therapien wie Strontiumranelat (u. a. venöse Thromboembolien) und Parathormon weichen die Nebenwirkungen unter der Langzeitbehandlung nicht von den in den Studien registrierten Effekten ab. Für Raloxifen findet sich eine gering gesteigerte Häufigkeit venöser Thromboembolien, insbesondere in den ersten Therapiemonaten.

Sequenztherapien können zur Verbesserung der individuellen Behandlung beitragen, indem die einzelnen Substanzen in einer auf die jeweiligen Gegebenheiten zugeschnittenen zeitlichen Abfolge zum Einsatz kommen. Die derzeit vorhandenen Studien weisen leider nur geringe Fallzahlen auf.

Etabliert ist die Notwendigkeit einer Sequenztherapie mit einem Antiresorptivum im Anschluss an die PTH-Gabe. Zusätzlich

konnte nachgewiesen werden, dass Raloxifen als Folgetherapie einer HRT gute Verträglichkeit zeigt. In der EUROFORS-Studie bewährte sich die Sequenz Teriparatid-Raloxifen im Vergleich zu Teriparatid-Kalzium/Vitamin D. Nach einer Langzeittherapie mit Alendronat bewirkt die Umstellung auf Raloxifen eine ähnliche Knochendichtezunahme wie unter der Weiterbehandlung mit dem Bisphosphonat.

Aus der klinischen Perspektive ist bei der relativ jungen Patientin mit erhöhtem Risiko sowie nach einer Osteoporose-assoziierten Wirbelfraktur Raloxifen als erste Option sinnvoll und bietet den Zusatznutzen der Mammakarzinom-Prävention. Prinzipiell können alle Substanzen als Erstlinientherapie zum Einsatz kommen. Parathormon sollte in der Regel aufgrund seiner zeitlich begrenzten Einsetzbarkeit jedoch eher für einen späteren Zeitpunkt erwogen werden, und zu Denosumab existieren derzeit noch keine voll publizierten Langzeitdaten. Bisphosphonate können sowohl primär als auch im Anschluss an Raloxifen zum Einsatz kommen. Aufgrund des gut dokumentierten Sicherheitsprofils von Raloxifen stellt eine Langzeitbehandlung eine weitere Option dar.

Die in dieser Übersichtsarbeit präsentierten Therapievorschlüsse basieren auf den DVO-S3-Leitlinien sowie auf den klinischen Erfahrungen der Expertenrunde. Aus ärztlicher Perspektive ist hervorzuheben, dass die billigste Therapie nicht unbedingt die beste ist und dass gerade bei einer chronischen Krankheit wie der Osteoporose in langen Zeiträumen gedacht und gehandelt werden sollte.

Literatur:

- Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *New Engl J Med* 2010; 362: 1761–71.
- Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5132–9.
- Fehm T, Felsenberg D, Krimmel M, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients: recommendations for prevention and treatment. *The Breast* 2009; 18: 213–7.
- Toulis KA, Anastasilakis AD. Increased risk of serious infections in women with osteopenia or osteoporosis treated with denosumab. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1963–4.
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125–37.
- Barrett-Connor E, Grady D, Sahsgegyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: Four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847–57.
- Ensrud K, Genazzani AR, Geiger MJ, et al. Effect of raloxifene on cardiovascular adverse events in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Cardiol* 2006; 97: 520–7.
- Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone* 2009; 45: 1054–64.
- Ceausu I. Education and information: important tools in assessing the risks and prevention of osteoporosis fractures. *Climacteric* 2010; 13: 530–3.
- Statistisches Bundesamt Schweiz, 2010. http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/infothek/lexikon/bienvenue_login/blank/zugang_lexikon.topic.1.html (zuletzt gesehen: 1. März 2011).
- Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751–61.
- Lippman ME, Cummings SR, Disch DP, et al. Effect of raloxifene on the incidence of invasive breast cancer in postmenopausal women with osteoporosis categorized by breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5242–7.
- Vogel VG, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the national surgical adjuvant breast and bowel project study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial preventing breast cancer. *Cancer Prev Res* 2010; 3: 696–706.
- Cuzick J. SERMs in the prevention of breast cancer. *ASCO* 2010, Extended Education Session, June 4.
- Ivergård M, Ström O, Borgström F, et al. Identifying cost-effective treatment with raloxifene in postmenopausal women using risk algorithms for fractures and invasive breast cancer. *Bone* 2010, doi:10.1016/j.bone.2010.07.024.
- Delmas P, Bjarnason N, Mitlak B, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641–7.

17. Kanis JA, Johnell O, Black DM, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the multiple outcomes of raloxifene evaluation trial. *Bone* 2003; 33: 293–300.
18. Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, et al. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1430–8.
19. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. The effects of denosumab on bone mineral density (BMD) and fractures by level of renal function. ECTS Kongress Glasgow 2010; PP355.
20. Schoppet M, Shanahan CM. Role for alkaline phosphatase as an inducer of vascular calcification in renal failure? *Kidney Int* 2008; 73: 989–91.
21. Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, et al. Vascular calcification and osteoporosis – from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos Int* 2007; 18: 251–9.
22. Browner WS, Seeley DG, Vogt TM, et al. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1991; 338: 355–8.
23. Bauer DC, Palermo L, Black D, et al. Quantitative ultrasound and mortality: a prospective study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 606–12.
24. Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1912–20.
25. van der Klift M, Pols HA, Hak AE, et al. Bone mineral density and the risk of peripheral arterial disease: the Rotterdam Study. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 443–9.
26. Barengolts EI, Barman M, Kukreja SC, et al. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 209–13.
27. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, et al. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. *Lancet* 1999; 354: 971–5.
28. Davis SR, O'Neill SM, Eden J, et al. Transition from estrogen therapy to raloxifene in postmenopausal women: effects of treatment satisfaction and the endometrium – a pilot study. *Menopause* 2004; 11: 167–75.
29. Gordon S, Walsh BW, Ciaccia AV, et al. Transition from estrogen-progestin to raloxifene in postmenopausal women: effect on vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 267–73.
30. Ettinger B, San Martin J, Crans G, et al. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 745–51.
31. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, et al. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 852–60.
32. Eastell R, Nickelsen T, Marin F, et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, Controlled European Study of Forsteo (EUROFOR). *J Bone Miner Res* 2009; 24: 726–36.
33. Obermayer-Pietsch B, Marin F, McCloskey EV, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1591–600.
34. Adami S, San Martín J, Muñoz Torres M, et al. Effect of raloxifene after recombinant teriparatide (hPTH(1-34) treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008; 19: 87–94.
35. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud K, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 555–65.
36. Busse B, Jobke B, Hahn M, et al. Effects of strontium ranelate administration on bisphosphonate-altered hydroxyapatite: Matrix incorporation of strontium is accompanied by changes in mineralization and microstructure. *Acta Biomater* 2010; 6: 4513–21.
37. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 72–81.
38. Michalská D, Stepan JJ, Basson BR, et al. The effect of raloxifene after discontinuation of long-term alendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 870–7.
39. Anastasilakis AD, Goulis DG, Polyzos SA, et al. No difference between strontium ranelate and calcium/vitamin D on bone turnover markers in women with established osteoporosis previously treated with teriparatide: a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 522–6.
40. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Avramidis A, et al. Effect of strontium ranelate on lumbar spine bone mineral density in women with established osteoporosis previously treated with teriparatide. *Horm Metab Res* 2009; 41: 559–62.
41. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, et al. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1131–40.
42. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, et al. FRAX assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland. *Osteoporos Int* 2010; 21: 381–9.
43. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Strontiumranelat. *BAnz. Nr. 186 (S. 4 349)* vom 5. 12. 2008.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Peyman Hadji

Schwerpunkt für Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie

Philipps-Universität Marburg

D-35033 Marburg, Baldingerstraße

E-Mail: hadji@med.uni-marburg.de

Prise de position du groupe d'experts trinational en matière d'ostéoporose

Le traitement individualisé de l'ostéoporose : traitement séquentiel et groupes particuliers de patients

P. Hadji¹, K. Lippuner², H. Concin³, S. Scharla⁴, M. Birkhäuser⁵, A. Fahrleitner-Pammer⁶, P. Stute⁷, G. Finksteden⁸, H. Resch⁹, A. Defèr¹⁰, H.-W. Minne¹¹, J. D. Ringe¹², H. Dimai¹³, V. Ziller¹

■ Préface

De nos jours, les personnes chez lesquelles on diagnostique une ostéoporose ont généralement encore de nombreuses années ou des décennies d'espérance de vie devant elles. En raison du développement démographique, cette période se prolonge régulièrement. Il faut donc judicieusement définir le concept thérapeutique individuel pour assurer un rapport avantages-risques optimal.

Toutes les substances recommandées dans les directives de niveau S3 de la DVO ont fait preuve d'effets significatifs sur tous les critères cliniquement importants pour la réduction des fractures dans les études. Toutefois, les publications (surtout celles des dernières années) indiquent la possibilité d'événements indésirables rares, mais sévères, en association avec les traitements à long terme. C'est le cas pour tous les bisphosphonates. Des rapports signalant des complications telles que l'ostéonécrose du maxillaire, une toxicité rénale ou des fractures atypiques ont déclenché des discussions et créé une insécurisation parmi les professionnels de la santé et dans la population.

Dans le contexte de ces réserves de sécurité, mais aussi dans le sens d'une gestion idéale du traitement et de son déroulement dans le temps, les arguments sont en faveur de traitements séquentiels utilisant un médicament après l'autre. En exploitant les différents mécanismes, cette approche pourrait permettre d'établir pour chaque patient un concept thérapeutique adapté individuellement sur mesure. Vu le manque de données disponibles sur le traitement séquentiel, les recommandations au-delà de 5 années de traitement doivent cependant rester considérées comme de simples recommandations d'experts, et non comme des directives de médecine factuelle.

Du ¹ service de gynécologie, d'endocrinologie gynécologique, de reproduction et d'ostéologie, Université de Marbourg, de la ² polyclinique d'ostéoporose, Inselspital, hôpitaux universitaires de Berne, du ³ service de gynécologie, hôpital régional de Bregenz, du ⁴ cabinet de médecine interne et d'endocrinologie, Bad Reichenhall, de ⁵ l'Association suisse contre l'ostéoporose (SVO/ASCO), Bâle ; Prof. émérit., clinique universitaire gynécologique, Inselspital, Berne, du ⁶ service clinique d'endocrinologie et de médecine nucléaire, clinique universitaire médicale de Graz, du ⁷ service d'endocrinologie gynécologique et de médecine de la reproduction, clinique universitaire de gynécologie, Inselspital, hôpitaux universitaires de Berne, des ⁸ services de laboratoire d'endocrinologie et d'ostéologie, clinique universitaire de médecine interne, Innsbruck, du ⁹ service médical II. de l'hôpital Barmherzige Schwestern, Vienne, du ¹⁰ cabinet de médecine générale, Dresde, du ¹¹ service d'ostéologie et d'endocrinologie, clinique « Der Fürstenthof », Bad Pyrmont, de la ¹² clinique médicale 4, endocrinologie, centre hospitalier de Leverkusen, du ¹³ service clinique d'endocrinologie et de métabolisme, clinique universitaire médicale, Graz

■ Aspects de sécurité du traitement à long terme

Pour le groupe des bisphosphonates, on dispose de nombreuses données sur les effets indésirables à long terme, avec en particulier une description précise des domaines-clés suivants dans la littérature : fractures atypiques du fémur, ostéonécrose du maxillaire, fibrillation auriculaire et néphrotoxicité. Les résultats d'études à ce sujet sont en partie contradictoires.

Bisphosphonates

Ainsi, on a rapporté après la commercialisation de l'alendronate une survenue accrue d'œsophagites et d'ulcérations hémorragiques.

Les fractures du fémur dites atypiques sont des fractures sous-trochantériennes et diaphysaires allant de la face latérale à la face médiale en présentant une ligne de rupture horizontale ou en biais, sans que le patient ait subi traumatisme adéquat auparavant. On observe typiquement un épaississement de l'os cortical. Des fractures atypiques du fémur ont été mises en rapport avec une utilisation de bisphosphonates, mais l'analyse de Black n'a pas constaté de risque accru lié au traitement [1]. Les symptômes caractéristiques (douleurs inguinales et coxales) exigent rapidement des investigations diagnostiques d'imagerie médicale (radiographie ou scan). Dans certains cas, l'épaississement typique de l'os cortical peut être objectivé dans le cadre d'un examen par DXA. On ignore dans quelle mesure cela doit avoir des conséquences thérapeutiques.

Les rares cas d'ostéonécroses du maxillaire (ONM) ont été rapportés de façon accrue en rapport avec des interventions de médecine dentaire et de chirurgie maxillo-faciale chez des patients atteints de cancer ; les études cliniques ont enregistré 1 à 2 % de tels cas [2]. Chez les patients souffrant d'ostéoporose, cet effet indésirable est extrêmement rare. Il faut en tout cas considérer les différences entre les données d'études oncologiques et celles d'études ostéologiques. Ainsi que le montrent des données récentes, l'association temporelle entre l'intervention et l'administration de bisphosphonates est décisive. C'est pourquoi la Société allemande de sénologie recommande de suspendre le traitement 6 semaines avant et après une intervention chirurgicale des maxillo-faciale [3].

Une incidence accrue de fibrillations auriculaires a également été décrite, mais l'évidence récente telle qu'obtenue dans une méta-analyse en 2010 infirme l'hypothèse d'une augmentation significative de l'incidence. On sait que le zolédronate présente

une certaine néphrotoxicité se manifestant par des augmentations transitoires du taux de créatinine. Conformément à l'information professionnelle, il faut par conséquent examiner systématiquement la fonction rénale avant chaque perfusion.

Dénosumab

D'autres traitements médicamenteux également ont un profil d'effets indésirable méritant une prise en compte individuelle. Ainsi, les données d'études disponibles sur le dénosumab (un inhibiteur du RANK-ligand) suggèrent un risque accru d'infections sérieuses pouvant exiger une hospitalisation (endocardite !) [4]. Il faut différencier ici entre le profil des effets indésirables dans les études oncologiques et dans les études ostéologiques, étant donné qu'il s'agit de deux populations de patients très différentes, présentant chacune ses propres caractéristiques initiales et médications concomitantes.

Même sous ce traitement fortement antirésorptif, on n'observe que rarement des cas d'ONM dans le cadre d'intervention de médecine dentaire ou de chirurgie maxillo-faciale chez des patients atteints de cancer (1 à 2 % dans les études cliniques) [2]. Vu la courte durée d'homologation jusqu'à présent, on manque encore de recul pour une évaluation définitive des risques à long terme.

SERM

Sous un traitement au raloxifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM, selective estrogen receptor modulator), on a observé une incidence accrue de thromboembolies veineuses, en particulier lors de risques thromboemboliques préexistants et dans le cadre des premiers mois du traitement. L'étude RUTH a constaté un risque légèrement accru d'accidents vasculaires cérébraux mortels chez les patients présentant une maladie cardio-vasculaire préexistante (par exemple infarctus du myocarde) [5]. En rapport avec le traitement au long cours, les études MORE et CORE, portant sur une durée de > 8 ans, n'ont pas trouvé d'effets indésirables sérieux [6, 7]. Le profil des effets indésirables du nouveau SERM bazedoxifène est comparable au profil du raloxifène.

Ranélate de strontium

Aussi bien pour le traitement à court terme que pour le traitement au long cours, les effets indésirables rapportés sous ranélate de strontium englobent des thromboembolies veineuses, des céphalées, des troubles de la conscience, de convulsions, des nausées et des diarrhées [8]. On a également observé rarement une survenue de DRESS (drug rash with eosinophilia and

systemic symptoms) en tant que réaction médicamenteuse sous ranélate de strontium.

Parathormone

De rares cas d'hypercalcémie et d'hypercalciurie ont été observés dans l'étude d'homologation du téraparatide. La question de la tolérance clinique à long terme ne se pose pas pour les préparations à base de parathormone, puisque l'administration est limitée à 24 mois. Seules des études sur l'animal – dont les résultats ne peuvent pas être reportés 1:1 à la pratique clinique – ont montré un risque accru de développer un ostéosarcome. Aucun cas d'ostéosarcome sous parathormone n'a été décrit chez l'homme à ce jour.

■ Groupes particuliers de patientes au centre de l'attention

La femme en début de ménopause

Par définition, la phase précoce de la ménopause est celle des 5 années suivant les dernières règles, c'est-à-dire typiquement les âges de 51 à 56 ans. Dans cette phase, on observe surtout des symptômes climatiques (50 à 85 % des femmes), dont essentiellement des bouffées de chaleur.

Une ostéoporose n'est que rarement diagnostiquée dans cette tranche d'âge, mais le risque de fractures est néanmoins accru en comparaison avec les hommes du même âge. La plupart des femmes n'est guère consciente du risque de fracture individuel existant. Ainsi que l'a montré une enquête auprès de femmes de > 55 ans dans 10 pays, la plupart estiment que leur risque de fracture est très faible [9]. Un aspect favorable est que les femmes sont très disposées à profiter des examens de dépistage (frottis cervico-vaginal, mammographie) et qu'elles présentent une bonne observance des traitements ($\frac{2}{3}$ prennent régulièrement leurs médicaments).

Les caractéristiques susnommées prédestinent la femme en début de ménopause à un traitement au raloxifène en l'absence de symptômes climatiques prononcés. L'indication est définie en premier lieu par un risque accru de fractures, nécessaire pour justifier un besoin de traitement. Dans ce contexte, le thème de la prévention joue un rôle également en ce qui concerne le cancer du sein, étant donné que celui-ci se manifeste en moyenne à un âge de 63 ans (Fig. 1). Un tiers des diagnostics initiaux sont posés en début de ménopause.

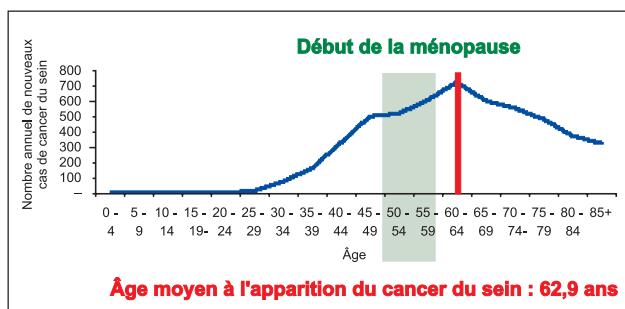


Figure 1 : Incidence du cancer du sein CH 2003–2007, moyenne annuelle, distribution des âges lors du diagnostic initial du cancer du sein (Adapté d'après [10]).

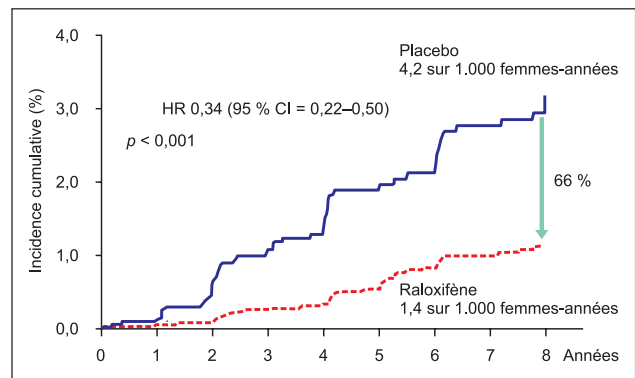


Figure 2 : Réduction de l'incidence du cancer du sein sous raloxifène > 8 ans dans les études MORE et CORE (Adapté d'après [11]).

La patiente à risque élevé de cancer du sein

Dans toutes les études, le raloxifène a démontré de façon concordante des effets préventifs primaires contre l'incidence du cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (ce qui correspond à 60 à 70 % de tous les carcinomes postménopausiques). Les études MORE et CORE ont constaté en comparaison avec un placebo une réduction significative de 66 % de l'incidence du cancer du sein invasif au bout de 8 ans de traitement au raloxifène ($p < 0,001$; Fig. 2) [11]. Cet effet dépend de la présence des facteurs de risque enregistrés dans l'analyse par sous-groupes (âge, âge au début de la ménopause, BMI, taux d'œstradiol, traitements œstrogénostatifs antérieurs, antécédents familiaux de cancer du sein, bilan osseux) [12]. Aucune différence versus placebo n'a été observée pour les cancers à récepteurs œstrogéniques négatifs.

L'étude STAR (Study of Tamoxifene and Raloxifene) auprès de 19 747 femmes ménopausées a constaté que même les patientes présentant un risque accru de cancer du sein profitent du raloxifène [13]. Le raloxifène s'est montré ici équippissant en comparaison avec le tamoxifène au cours d'un suivi de 5 ans. Globalement, tous les représentants du groupe des SERM (tamoxifène, raloxifène et lasofoxifène) réduisent le risque de cancer du sein invasif versus placebo, ainsi que le montre une méta-analyse de toutes les grandes études de prévention (Fig. 3) [14].

Dans un calcul modèle utilisant des algorithmes de risque, la rentabilité d'une prévention primaire de 5 ans au raloxifène a été démontrée chez des femmes ménopausées encore jeunes qui présentaient un risque de fracture inférieur au seuil classique de 30 % proposé par la DVO [15]. Une rentabilité du raloxifène a été constatée – même lors d'un faible risque de cancer du sein – pour un risque de fractures de 15 à 19,9 % selon le FRAX®. Les frais par année QALY (quality-adjusted life year) gagnée étaient compris entre 22 000 dollars américains (patient de 55 ans avec un risque de 5 % de développer un carcinome invasif et un risque de 15 à 19,9 % de subir une fracture) et 110 000 dollars (risque de carcinome de 1 %, risque de fractures de 5 à 9,9 %).

Dans le traitement de l'ostéoporose, ce potentiel préventif du raloxifène apparaît cliniquement, car ce traitement se distingue en ce point des autres substances. Un effet réducteur sur le risque de cancer du sein est important pour la définition de l'indication et l'argumentation par rapport au patient (dans le sens d'une « valeur ajoutée »).

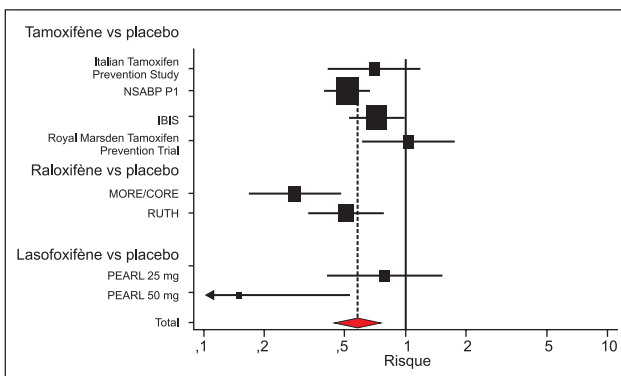


Figure 3 : Réduction régulière du risque de développer un cancer du sein invasif grâce aux SERM tamoxifène, raloxifène et lasofoxifène (Adapté d'après [14]).

Contrairement aux États-Unis, on ne dispose pas en Europe d'une homologation du raloxifène dans la prévention primaire du cancer du sein. Une utilisation correspondante est entravée par les restrictions de la liberté de choix thérapeutique au sein d'associations de médecins qui doivent respecter les conditions des caisses maladies (par exemple quotas de génériques d'alendronate en Allemagne).

La patiente ostéopénique

Le raloxifène est une des rares substances pouvant être utilisées conformément à la médecine factuelle dès le stade de l'ostéopénie et permettant ainsi de prévenir une progression à l'ostéoporose. L'efficacité du raloxifène dans ce contexte a été confirmée dans plusieurs études. Une étude multicentrique internationale a comparé chez 601 femmes (ménopausées depuis 2 à 8 ans) qui présentaient une ostéopénie ou une densité minérale osseuse dans la normale (score T moyen de 1 écart-type) les effets du raloxifène 30 mg/60 mg/150 mg versus placebo sur 2 ans [16]. Alors que les marqueurs de la résorption sont restés constants et que la densité minérale osseuse a baissé dans le groupe sous placebo, on a constaté une réduction des marqueurs de la résorption et en même temps une augmentation de la densité minérale osseuse dans les trois groupes sous raloxifène. Les participantes à l'étude MORE avec un score de $> -2,5$ écarts-types ont atteint sous raloxifène 60 mg une réduction significative de 47 % du risque de fractures vertébrales versus placebo (Fig. 4) [17].

L'établissement de l'indication présuppose cependant une évaluation individuelle du rapport risques-avantages, étant donné qu'une restriction du groupe de patients éligibles dans le sens des directives de la DVO (ou des directives des l'ASCO en Suisse, www.svgo.ch) et dans le sens de choix économiquement justifiables reste nécessaire. L'évaluation clinique doit tenir compte non seulement du score T, mais aussi de l'évaluation des facteurs de risque (cancer du sein, AVC).

Patientes atteintes d'insuffisance rénale

En présence d'une fonction rénale nettement restreinte (clairance de la créatinine < 35 ml/min), le traitement aux bisphosphonates est contre-indiqué. Les alternatives possibles englobent le dénosumab et le raloxifène, étant donné que ces substances ne sont guère éliminées par voie rénale (consulter les informations professionnelles actuelles à ce sujet). Une analyse de l'étude MORE n'a constaté aucune interaction entre les effets du raloxifène (augmentation de la densité minérale osseuse, incidence de fractures) et la fonction rénale [18]. Cette indépendance des

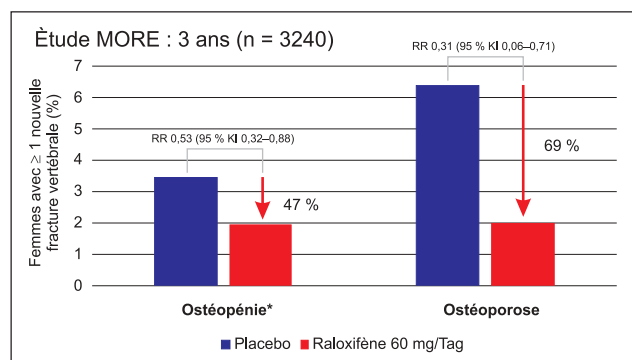


Figure 4 : Effets du raloxifène sur l'incidence de fractures vertébrales chez les femmes ménopausées présentant une ostéopénie/ostéoporose (Adapté d'après [17]).

effets a été démontrée également pour le dénosumab dans l'étude FREEDOM [19], mais avec un si faible nombre de cas dans le groupe des insuffisants rénaux très sévères (stade IV, clairance de la créatinine 15 à 29 ml/min) qu'une appréciation définitive est encore impossible.

La suspicion d'une ostéopathie rénale doit toujours conduire à des investigations en conséquence. Au stade IV de l'insuffisance rénale, le traitement doit impérativement être précédé d'examen de médecine interne et de néphrologie, étant donné que la composante d'une hyperparathyroïdie secondaire peut ici déjà être dominante et que les examens de type conservateur (marqueurs, DXA) peuvent alors ne pas être concluants au sujet du métabolisme réel. Une clarification néphrologique et ostéologique approfondie (éventuellement biopsie) est recommandée en tout cas lorsque la clairance de la créatinine est <30 ml/min.

Patientes atteintes de maladies cardio-vasculaires préexistantes

Il existe de nombreux indices d'une association physiopathologique entre l'ostéoporose et les maladies cardio-vasculaires. Dans la pratique également, on remarque que la grande majorité des patientes présentant une ostéoporose ont des problèmes cardio-vasculaires en même temps. Les chercheurs pensent qu'un trouble de la minéralisation est à l'origine des deux types de pathologies (calcification vasculaire) [20, 21]. La signification de facteurs génétiques communs et de facteurs de risque communs (tabagisme, déficit en œstrogène et en vitamines D et K, diabète sucré etc.) est évidente.

Une faible densité minérale osseuse dépend de l'âge, de l'activité physique, du BMI et d'autres co-facteurs liés à un risque accru de complications cardio-vasculaire et de mortalité y associée [22–24]. On observe souvent une athérosclérose périphérique et coronarienne chez la femme ménopausée [25, 26]. Dans une étude auprès de femmes d'un certain âge, une corrélation a été établie entre l'augmentation de la pression artérielle systolique dans le cadre d'une hypertension et les pertes osseuses au col du fémur [27].

Concernant la question de rapports éventuels entre l'ostéoporose et le risque cardio-vasculaire, les données disponibles sur le raloxifène sont les plus différenciées. Aucune augmentation du risque cardio-vasculaire n'a été constatée à court ou à long terme sous raloxifène dans les études MORE et CORE [6, 7]. Les femmes à risque accru ont présenté au bout de >4 ans dans l'étude MORE une réduction significative du risque de complications cardio-vasculaires aiguës telles qu'un AVC mortel

ou non mortel (réduction de 40 % et de 62 % respectivement). D'autre part, l'étude RUTH a mis en évidence un risque accru d'AVC mortels sous raloxifène. Mais en examinant les données de près, ce risque concerne uniquement les patientes avec un score de risque de Framingham >13 [5]. L'étude ne constate aucune modification concernant les complications coronariennes, bien qu'un risque cardio-vasculaire accru ait fait partie des critères d'inclusion.

Aperçu des données disponibles sur le traitement séquentiel

Il n'existe que peu d'études sur le traitement séquentiel de l'ostéoporose dans la littérature. Ces études portent généralement sur de très faibles nombres de cas et ne donnent pas de données de fractures. Les résultats doivent donc être interprétés avec prudence.

THS → SERM

Un SERM constitue une prolongation imaginable et judicieuse du traitement hormonal substitutif. La praticabilité d'un passage lent d'un traitement à l'autre a été démontrée dans l'étude de Davis, dans laquelle les patientes ayant reçu un THS ont été passées de façon randomisée au raloxifène en plus d'un système transdermique diffusant de l'œstrogène faiblement dosé ou un placebo [28]. Après la phase en double aveugle, tous les participants ont été passés à un patch placebo plus administration de raloxifène (60 mg un jour sur 2 au début, puis quotidiennement par la suite). On a enregistré une satisfaction significativement supérieure chez les patients ayant reçu de l'œstrogène transdermique.

Une étude multicentrique auprès de 266 femmes a montré que le passage d'un THS à un traitement par raloxifène n'entraînait aucune augmentation de l'incidence ou sévérité des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes versus placebo (Fig. 5) [29]. Ce passage d'un traitement à l'autre pourrait aussi être réalisé sans période transitoire de wash-out.

Traitement antirésorptif → téraparatide

Ettinger et al. ont examiné les effets du téraparatide sur la densité minérale osseuse après un traitement antirésorptif au ralo-

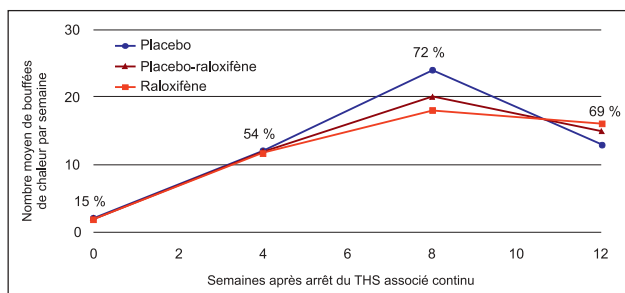


Figure 5 : Remplacement d'un THS par un traitement au raloxifène: sans augmentation des bouffées de chaleur en comparaison avec un placebo (Adapté d'après [29]).

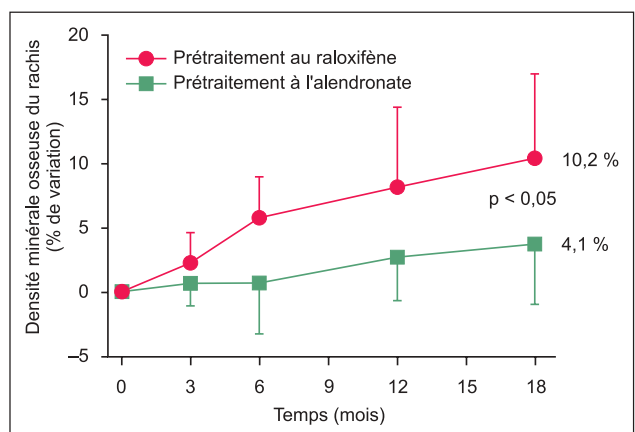


Figure 6 : Augmentation supérieure de la densité minérale osseuse sous téraparatide chez les patientes prétraitées au raloxifène en comparaison avec les patientes prétraitées à l'alendronate (Adapté d'après [30]).

xifène ou à l'alendronate [30]. En comparaison avec le prétraitement à l'alendronate, le prétraitement au raloxifène a conduit à une augmentation supérieure de la densité minérale osseuse et à une plus grande variation des marqueurs du remaniement osseux (Fig. 6).

Le traitement au téraparatide est jugé sûr et bien toléré, en particulier dans les cas d'ostéoporose sévère prétraités avec un agent antirésorptif. Le remplacement d'un traitement aux bisphosphonates n'exige pas de « wash-out ». Un traitement de 24 mois à la parathormone est associé à une augmentation significative de la densité minérale osseuse du rachis et de la hanche indépendamment d'un éventuel prétraitement antirésorptif [31].

Parathormone → traitement antirésorptif

L'étude EUROFORS, réalisée de façon randomisée et contrôlée, a examiné la séquence téraparatide → raloxifène [32]. Cette étude se distingue par un nombre relativement élevé de > 500 patients (âges moyen de 69 ans, ménopause depuis ≥ ans). Les participants ont été recrutés dans 95 centres européens. Les participantes ont été traitées en ouvert, recevant soit du téraparatide seul sur 24 mois, soit un traitement séquentiel comprenant 12 mois sous téraparatide et raloxifène et 12 mois de téraparatide et calcium + vitamine D (Fig. 7). Pour une inclusion à cette étude, les patients devaient présenter un score T ≤ -2,5 écarts-types et au moins une fracture de fragilité au cours de 3 dernières années.

Le traitement continu au téraparatide > 12 mois a entraîné une augmentation constante de la densité minérale osseuse lombaire, tandis qu'un passage au calcium + vitamine D a été suivi d'une réduction (Fig. 8) [33]. Le passage au raloxifène a permis une stabilisation de la densité minérale osseuse de toutes les zones examinées.

Adami et al. ont constaté une différence significative entre un traitement au raloxifène administré directement à la suite d'un an sous téraparatide et un passage retardé au raloxifène [34]. Ceci est en contradiction avec l'étude de Black, dans laquelle l'alendronate administré après un traitement de 12 mois à la PTH (1-84) a permis l'augmentation la plus prononcée de la densité minérale osseuse du rachis et du col du fémur en comparaison avec tous les autres schémas thérapeutiques [35]. Cette étude a établi la nécessité d'un traitement séquentiel avec un agent antirésorptif à la suite d'une administration de PTH, dans le sens d'une préservation de la structure osseuse et de la densité minérale osseuse.

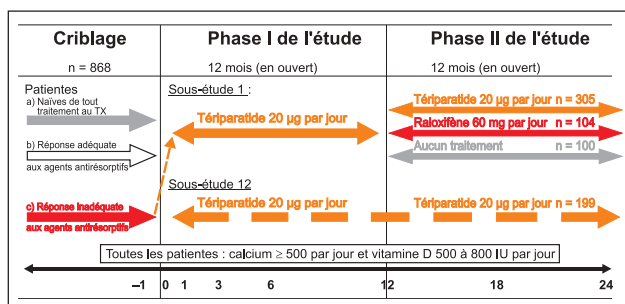


Figure 7 : Conception de l'étude EUROFORS (Adapté d'après [32]).

Bisphosphonate → ranélate de strontium

L'étude prospective de Busse, basée sur des analyses histomorphométriques de biopsies couplées de la crête iliaque, a montré une amélioration de la micro-architecture trabéculaire après passage d'un traitement aux bisphosphonates (de 32 mois en moyenne) à un traitement au ranélate de strontium > 12 mois [36]. Le volume trabéculaire a augmenté alors de 30 %.

Bisphosphonate → dénosumab

Dans l'étude STAND, réalisée de façon randomisée et en double aveugle, 504 femmes présentant des scores T < -2,0 écarts-types (rachis lombaire) et > -4,0 écarts-types (hanche) ont été randomisées après un traitement antérieur à l'alendronate et assignées soit à une administration poursuivie du bisphosphonate, soit à un passage au dénosumab [37]. Douze mois plus tard, le groupe sous dénosumab présentait une augmentation significativement supérieure de la substance osseuse au niveau de la hanche (1,9 % vs 1,05 % ; p < 0,0001).

Bisphosphonate → raloxifène

Au sujet des effets du raloxifène administré après un traitement prolongé à l'alendronate, on dispose des données d'une étude effectuée auprès de 99 patients [38]. Après le traitement au bisphosphonate, les participants ont été assignés de façon randomisée au remplacement de leur ancien traitement par une administration d'alendronate en ouvert (n = 33) ou une administration en aveugle de raloxifène (n = 33) ou d'un placebo (n = 33) pour une durée d'un an. Dans le cadre de la phase d'extension d'un an supplémentaire, les traitements actifs ont été poursuivis en ouvert.

La poursuite du traitement au raloxifène ou à l'alendronate a permis versus placebo une prévention de la perte de densité minérale osseuse du rachis lombaire (p < 0,05). Les deux agents actifs ont permis au cours de 12 mois une augmentation similaire de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche (tous deux p < 0,05 vs valeur initiale) ; cet effet n'a cependant pas atteint le seuil de signification statistique versus placebo. Le remaniement osseux a augmenté sous placebo et sous raloxifène, mais cet effet est resté faible dans le groupe sous traitement actif et complètement absent dans le groupe sous alendronate. Le raloxifène a le mieux permis d'atteindre un bilan du métabolisme osseux de niveau préménopausique.

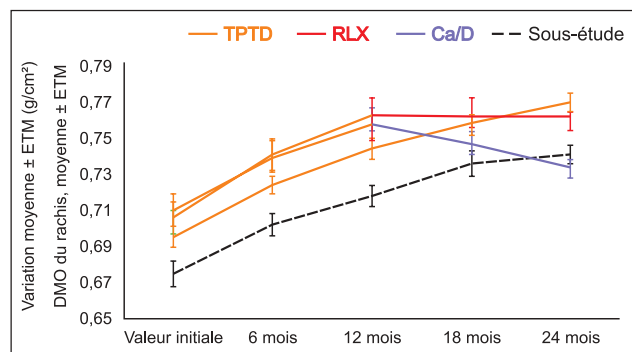


Figure 8 : EUROFORS : évolution de la densité minérale osseuse lombaire sous traitement continu au téraparatide et après remplacement de ce traitement par l'administration de raloxifène ou de calcium/vitamine D (Adapté d'après [33]).

Tériparatide → ranélate de strontium

Les effets du ranélate de strontium après un traitement par tériparatide ont été étudiés par Anastasilakis et al. – avec des résultats contradictoires – chez une faible population de 41 patientes seulement [39, 40].

Tériparatide → dénosumab

Il n'existe actuellement pas de données sur le dénosumab administré après ou avant un traitement à la parathormone.

■ Besoins individuels des patients : schémas de traitements séquentiels réalisables

Lors de la définition des schémas thérapeutiques séquentiels possibles, il faut considérer différents scénarios en fonction des différentes situations initiales et différents besoins des patients. Le premier contact du patient peut avoir lieu, selon l'âge et les symptômes prédominants, dans le domaine de la médecine générale, de la gynécologie, de l'endocrinologie, de la rhumatologie, de la médecine interne, de l'orthopédie ou de la traumatologie. De nombreux cas ne sont malheureusement pris en charge que dans la situation aiguë, par exemple dans le cas de fractures, sans que des mesures soient prises au-delà pour traiter une ostéoporose manifeste.

« Catégories de patients » importantes

Chez les patients au début de la ménopause, le rapport avec l'ostéoporose joue surtout un rôle en vue d'une prévention. Une ostéoporose est rarement observée dans ce groupe d'âge ; on trouve plus souvent une ostéopénie. Toutefois, les fractures du radius surviennent surtout entre 50 et 60 ans, en tant que fractures primaires dans le cadre de l'ostéoporose.

À partir d'un âge de 60 ans, les patients se présentent typiquement à cause de douleurs de la hanche ou du dos, dont l'origine est toutefois essentiellement de nature dégénérative. Les mesures de la densité minérale osseuse révèlent alors souvent déjà des valeurs réduites.

À partir d'un âge de 70 ans, le pourcentage des patients présentant des douleurs dues à des fractures augmente progressivement. Les résultats des examens révèlent souvent une ostéoporose manifeste. Les femmes âgées de plus de 80 ans font partie du groupe typiquement à risque de subir des fractures des corps vertébraux et du col du fémur.

Les patients sous corticostéroïdes forment une catégorie à part (patients traités pour asthme bronchique, BPCO, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, colite ulcéreuse, sclérose en plaques etc.) et peuvent développer une ostéoporose très tôt dans la vie. Une telle ostéoporose n'est généralement pas diagnostiquée. L'ostéoporose ne cause pas uniquement des effets directs au niveau du squelette, mais éventuellement aussi des effets sur les organes. Ainsi, les patients atteints de BPCO perdent 9 % de capacité vitale du poumon à chaque fracture vertébrale.

En Suisse, il est usuel de pratiquer une approche proactive sous forme de « case finding » systématique dans le groupe des personnes de 50 à 60 ans, c'est-à-dire que les personnes présentant un profil de risque correspondant (fractures d'ostéoporose ou

facteurs de risque de fractures) sont adressées par les généralistes et les gynécologues à des centres spécialisés dès avant l'apparition de signes cliniques ou d'une maladie manifeste. Si le diagnostic constate une ostéoporose ou un risque accru de fractures selon les résultats FRAX®, on recommande les différents médicaments d'un traitement conformément aux indications (Swissmedic) et limitations (Office fédéral de la santé publique) applicables [41, 42].

■ Suggestions de traitements séquentiels

Chez la femme de 50 ans sans facteur de risque, les directives de niveau S3 de la DVO considèrent qu'il n'y a pas d'indication pour un traitement. Néanmoins, il convient de discuter des mesures préventives générales. Le THS est le traitement de choix lors de symptômes climatériques. Il exerce en même temps des effets ostéoprotecteurs.

En présence d'un score T déjà réduit, la marche à suivre recommandée varie selon les pays : en Suisse le raloxifène est indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique. La limitation est respectée en présence d'un score T de $-1,0$ écart-type et/ou d'une fracture. Dans la pratique, on n'agit pas en fonction du seul score T, mais tient compte également du risque accru de fractures. L'Association suisse contre l'ostéoporose (ASCO) a défini – avec une légère différence par rapport aux directives de la DVO – une valeur seuil du risque absolu de fractures à 10 ans conformément au FRAX® et en fonction de l'âge (www.svggo.ch). Chez les patients sans fractures, on recommande un traitement médicamenteux lorsque le risque absolu de fractures ostéoporotiques sur 10 ans (estimé sur la base des données épidémiologiques disponibles) correspond au risque absolu d'une personne du même âge avec antécédent de fracture ou lorsque le score T est $\leq -2,5$ écarts-types (rachis lombaire ou fémur). La valeur seuil FRAX® est plus faible chez les patients encore jeunes que chez les patients âgés (par exemple $\geq 10\%$ à 50 ans, $\geq 15\%$ à 60 ans, $\geq 30\%$ à 70 ans et $\geq 40\%$ à 80 ans). Des modélisations d'économie de la santé qui doivent permettre de calculer le risque de 10 ans à partir duquel le traitement est rentable sont actuellement en cours en Suisse.

En Allemagne, un traitement est instauré conformément aux directives S3 de la DVO lorsque le risque de fractures sur 10 ans dépasse 30 %. En Autriche, le traitement est recommandé à partir d'une valeur seuil de 20 %.

Dans cette situation, on recommandera logiquement des contrôles au bout de 2 à 3 ans selon les conditions présentes chez le patient individuel. Une prévention primaire est souvent souhaitée par les patients, mais le risque absolu est encore faible dans cette phase de la vie. L'expérience montre que lorsqu'on parvient à bien faire comprendre ce fait dans le cadre de l'entretien, les patientes l'acceptent.

Chez la femme de 60 à 65 qui n'a subi aucune fracture minimale, mais a déjà dépassé le seuil de risque de 30 %, le traitement est indiqué. En raison de la longue espérance de vie d'une telle patiente, le traitement ne devra pas être poursuivi de façon continue pour le reste de la vie. Avec du raloxifène en première

intention, la progression de l'ostéoporose peut être retardée dans une approche physiologique. En outre, le traitement offre l'avantage supplémentaire d'une réduction du risque de cancer du sein, particulièrement intéressant dans ce groupe d'âge. Après le traitement au raloxifène, on peut envisager par exemple une administration de bisphosphonates.

Parmi les raisons s'opposant au choix de la PTH en première intention, on doit compter l'effet transitoire qui ne permet qu'une seule utilisation d'une durée limitée de 2 ans et le fait que la structure osseuse à cet âge n'est généralement pas détruite au point de nécessiter un traitement anabolique. Cette forme de traitement devrait donc être réservée à un stade ultérieur ou aux cas sévères.

Si une patiente a déjà suivi un traitement de plusieurs années au raloxifène sans avoir subi de fracture, 3 scénarios sont possibles conformément au risque individuel : le traitement peut être arrêté, poursuivi ou remplacé par un autre traitement tel que par exemple un bisphosphonate. Une poursuite du traitement sera envisagée si le risque de fracture reste présent et que le médicament est bien toléré. Contrairement aux bisphosphonates, le raloxifène ne s'accumule pas dans le corps et ne modifie ni la structure osseuse, ni la matrice osseuse. Il n'existe aucun indice suggérant des effets nuisibles d'un traitement au long cours.

Chez une patiente de 60 à 65 ans ayant subi une fracture vertébrale associée à l'ostéoporose, les traitements de première intention recommandés dans les directives S3 de la DVO incluent le raloxifène, les bisphosphonates, le ranélate de strontium, la parathormone et les œstrogènes.

■ Réflexions générales au sujet du choix d'une substance

Fondamentalement, toutes les substances antirésorptives homologuées peuvent être utilisées en première intention, mais le raloxifène est recommandé pour ses effets positifs sur le tissu mammaire, en particulier chez les patientes qui présentent non seulement une ostéoporose diagnostiquée, mais aussi un risque élevé de cancer du sein. Étant donné que pour le dénosumab, homologué depuis peu, l'expérience hors d'études scientifiques est encore limitée, ce médicament est recommandé lorsque d'autres médicaments sont exclus ou chez les sous-groupes de patientes présentant une insuffisance rénale ou une grande probabilité de non-observance d'un traitement oral.

Une indication pour un traitement par PTH est donnée surtout lorsque le principe thérapeutique d'une antirésorption a échoué, lors d'une ostéoporose sévère (par exemple sous corticostéroïdes) ou chez les patients encore jamais traités qui présentent plusieurs fractures. Le ranélate de strontium n'est remboursé par les caisses qu'en Autriche, lorsque les bisphosphonates oraux sont exclus. Une situation similaire est donnée en Allemagne sur la base des recommandations du Comité fédéral commun (Gemeinsamer Bundesausschuss) de 2008, dans lesquelles la substance est nommée en tant que traitement de deuxième intention après le raloxifène et les bisphosphonates [43]. Le ranélate de strontium n'est pas homologué en Suisse.

■ Récapitulation

Des effets indésirables sévères du traitement au long cours de l'ostéoporose ont été documentés essentiellement dans le cadre d'administrations de bisphosphonates, avec 4 grands types de problèmes : fractures atypiques du fémur, ostéonécrose maxillaire, fibrillation auriculaire, néphrotoxicité. Les données concernant les incidences réelles de ces effets indésirables et leur relation causale avec le traitement aux bisphosphonates sont contradictoires. Il est en tout cas judicieux d'informer les patients dans la notice d'emballage et oralement, et de procéder régulièrement à des évaluations du rapport avantages-risques dans le cadre de contrôles cliniques.

Pour d'autres traitements tels que le ranélate de strontium (entre autres thromboembolies veineuses) ou la parathormone, les effets indésirables du traitement à long terme sont les mêmes que dans les études. Le raloxifène est associé à une incidence légèrement accrue de thromboembolies, surtout dans les trois premiers mois du traitement.

Les traitements séquentiels peuvent contribuer à l'amélioration du traitement individuel en utilisant les différentes substances successivement en adaptation aux conditions individuelles rencontrées chez le patient. Les études disponibles à ce jour ne portent malheureusement que sur de faibles nombres de cas.

La nécessité d'un traitement séquentiel avec un agent anti-résorptif après une administration de PTH est établie. De plus, on a pu démontrer que le raloxifène utilisé à la suite d'un THS est bien toléré. Dans l'étude EUROFORS, la séquence tériparatide → raloxifène a fait ses preuves en comparaison avec la séquence tériparatide → calcium + vitamine D. Après un traitement au long cours à l'alendronate, un passage au raloxifène permet une augmentation de la densité minérale osseuse similaire à celle observée lors d'une poursuite du traitement au bisphosphonate.

Du point de vue clinique, le raloxifène en première intention est un choix judicieux chez les patientes relativement jeunes présentant un risque accru ou les patientes ayant subi une fracture vertébrale associée à l'ostéoporose. Ce médicament offre l'avantage supplémentaire d'effets préventifs contre le cancer du sein. Fondamentalement, toutes les substances peuvent être utilisées en première intention. La parathormone ne doit généralement être envisagée que dans une phase ultérieure du traitement à cause du temps limité de ce traitement. Pour le dénosumab, on manque encore de données à long terme pleinement publiées. Les bisphosphonates peuvent être utilisés soit en tant que traitement primaire, soit à la suite d'un traitement au raloxifène. À cause du profil de sécurité bien documenté du raloxifène, ce médicament offre une option supplémentaire pour un traitement au long cours.

Les suggestions thérapeutiques présentées dans cet aperçu reposent sur les directives S3 de la DVO et sur les expériences cliniques du groupe d'experts. Du point de vue médical, il convient de rappeler que le traitement le moins cher n'est pas toujours le meilleur et qu'une maladie chronique telle que l'ostéoporose exige une considération de périodes de longue durée lors des réflexions et choix thérapeutiques.

Références :

- Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *New Engl J Med* 2010; 362: 1761–71.
- Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5132–9.
- Fehm T, Felsenberg D, Krimmel M, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients: recommendations for prevention and treatment. *The Breast* 2009; 18: 213–7.
- Toulis KA, Anastasilakis AD. Increased risk of serious infections in women with osteopenia or osteoporosis treated with denosumab. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1963–4.
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125–37.
- Barrett-Connor E, Grady D, Sahsgegy A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: Four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847–57.
- Ensrud K, Genazzani AR, Geiger MJ, et al. Effect of raloxifene on cardiovascular adverse events in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Cardiol* 2006; 97: 520–7.
- Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone* 2009; 45: 1054–64.
- Ceasu I. Education and information: important tools in assessing the risks and prevention of osteoporosis fractures. *Climacteric* 2010; 13: 530–3.
- Statistisches Bundesamt Schweiz, 2010. [http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/infothek/lexikon/bienvenue_login/blank/zugang_lexikon.topic.1.html\(zuletzt_gesehen: 1. März 2011\)](http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/infothek/lexikon/bienvenue_login/blank/zugang_lexikon.topic.1.html(zuletzt_gesehen: 1. März 2011)).
- Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751–61.
- Lippman ME, Cummings SR, Disch DP, et al. Effect of raloxifene on the incidence of invasive breast cancer in postmenopausal women with osteoporosis categorized by breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5242–7.
- Vogel VG, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the national surgical adjuvant breast and bowel project study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial preventing breast cancer. *Cancer Prev Res* 2010; 3: 696–706.
- Cuzick J. SERMs in the prevention of breast cancer. ASCO 2010, Extended Education Session, June 4.
- Ivergård M, Ström O, Borgström F, et al. Identifying cost-effective treatment with raloxifene in postmenopausal women using risk algorithms for fractures and invasive breast cancer. *Bone* 2010, doi:10.1016/j.bone.2010.07.024.
- Delmas P, Bjarnason N, Mitlak B, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641–7.
- Kanis JA, Johnell O, Black DM, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the multiple outcomes of raloxifene evaluation trial. *Bone* 2003; 33: 293–300.
- Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, et al. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1430–8.
- Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. The effects of denosumab on bone mineral density (BMD) and fractures by level of renal function. ECTS Kongress Glasgow 2010: PP355.
- Schoppert M, Shanahan CM. Role for alkaline phosphatase as an inducer of vascular calcification in renal failure? *Kidney Int* 2008; 73: 989–91.
- Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, et al. Vascular calcification and osteoporosis – from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos Int* 2007; 18: 251–9.
- Browner WS, Seeley DG, Vogt TM, et al. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1991; 338: 355–8.
- Bauer DC, Palermo L, Black D, et al. Quantitative ultrasound and mortality: a prospective study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 606–12.
- Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1912–20.
- van der Klift M, Pols HA, Hak AE, et al. Bone mineral density and the risk of peripheral arterial disease: the Rotterdam Study. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 443–9.
- Barengolts EI, Barman M, Kukreja SC, et al. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 209–13.
- Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, et al. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. *Lancet* 1999; 354: 971–5.
- Davis SR, O'Neill SM, Eden J, et al. Transition from estrogen therapy to raloxifene in postmenopausal women: effects of treatment satisfaction and the endometrium – a pilot study. *Menopause* 2004; 11: 167–75.
- Gordon S, Walsh BW, Ciaccia AV, et al. Transition from estrogen-progestin to raloxifene in postmenopausal women: effect on vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 267–73.
- Ettinger B, San Martin J, Crans G, et al. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 745–51.
- Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, et al. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 852–60.
- Eastell R, Nickelsen T, Marin F, et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, Controlled European Study of Forsteo (EUROFOR). *J Bone Miner Res* 2009; 24: 726–36.
- Obermayer-Pietsch B, Marin F, McCloskey EV, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1591–600.
- Adami S, San Martín J, Muñoz Torres M, et al. Effect of raloxifene after recombinant teriparatide (hPTH(1-34) treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008; 19: 87–94.
- Black DM, Bilezikian JP, Ensrud K, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 555–65.
- Busse B, Jobke B, Hahn M, et al. Effects of strontium ranelate administration on bisphosphonate-altered hydroxyapatite: Matrix incorporation of strontium is accompanied by changes in mineralization and microstructure. *Acta Biomater* 2010; 6: 4513–21.
- Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 72–81.
- Michalská D, Stepan JJ, Basson BR, et al. The effect of raloxifene after discontinuation of long-term alendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 870–7.
- Anastasilakis AD, Goulis DG, Polyzos SA, et al. No difference between strontium ranelate and calcium/vitamin D on bone turnover markers in women with established osteoporosis previously treated with teriparatide: a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 522–6.
- Anastasilakis AD, Polyzos SA, Avramidis A, et al. Effect of strontium ranelate on lumbar spine bone mineral density in women with established osteoporosis previously treated with teriparatide. *Horm Metab Res* 2009; 41: 559–62.
- Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, et al. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1131–40.
- Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, et al. FRAX assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland. *Osteoporosis Int* 2010; 21: 381–9.
- Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Strontiumranelat. *BAnz. Nr. 186 (S. 4 349) vom 5. 12. 2008*.

Correspondance :

Prof. Dr. med. Peyman Hadji

Schwerpunkt für Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie

Philipps-Universität Marburg

D-35033 Marburg, Baldingerstraße

E-Mail: hadji@med.uni-marburg.de

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)