

# Verschiedene Perspektiven von Therapiepausen und Kombinationstherapien bei Osteoporose



## Different Perspectives of Drug Holiday and Combination Therapies When Treating Osteoporosis

Sven Oser und Hans Jörg Häuselmann

Zentrum für Rheuma- und Knochenerkrankungen, Klinik Im Park, Zürich

**Zusammenfassung:** Die sequenzielle und kombinierte Therapie der Osteoporose ist herausfordernd aufgrund der vielen Möglichkeiten und schwierig, weil insbesondere für Kombinationstherapien keine belastbaren Frakturdaten verfügbar sind, meistens aufgrund zu kleiner Studien. Grundsatz der sequenziellen und kombinierten Therapie der Osteoporose ist, dass die osteoanabole Therapie (Teriparatid, TPTD), ob sequenziell oder kombiniert, zu einer Zunahme der Knochendichte (BMD) vor allem im Bereich der LWS führt. Einzige Ausnahme bildet die Sequenz von TPTD nach Denosumab (Dmab), welche zu einem Verlust (transient) der BMD sowohl der LWS wie der Hüfte führt; aus diesem Grund ist diese Sequenz unbedingt zu vermeiden. Ein zweiter Grundsatz ist, dass die Wirkung der osteoanabolen Therapie (TPTD) umso mehr verzögert und verringert wird, je intensiver und länger die antiresorptive Vorbehandlung war. Ein dritter Grundsatz ist die Notwendigkeit einer antiresorptiven Nachbehandlung nach Therapien mit TPTD und Dmab oder deren Kombination, um vertebrale Frakturen zu verhindern (Dmab) und die Knochendichte zu erhalten (TPTD). Eine Wirkung der osteoanabolen Therapie mit TPTD auf die BMD der Hüfte ist nur in Kombination mit einer antiresorptiven Therapie (Bisphosphonate, Dmab) zu erwarten. Wird die antiresorptive Therapie nicht weitergeführt, kommt es zu einem transienten Verlust in den ersten Monaten der osteoanabolen Monotherapie, und zwar umso stärker, wenn die antiresorptive Vorbehandlung sehr intensiv war.

**Schlüsselwörter:** Osteoporose, Drug Holiday, Sequenz, Kombination, antiresorptiv, osteoanabol

**Abstract:** Sequential and combined therapy for osteoporosis is challenging because of the many options, and difficult because robust fracture data are not available, especially for combination therapies, mostly because the studies are too small. The principle of sequential and combined therapy for osteoporosis is that osteoanabolic therapy (teriparatide [TPTD]), whether sequential or combined, leads to an increase in bone mineral density (BMD), especially in the lumbar spine. The only exception is the sequence of TPTD after denosumab (Dmab), which leads to a loss (transient) of BMD in both the lumbar spine and the hip; for this reason, this sequence should be avoided at all costs. A second principle is that the stronger and longer the antiresorptive pretreatment was, the more delayed and reduced the effect of osteoanabolic therapy (TPTD). A third principle is the need for antiresorptive retreatment after therapies with TPTD and Dmab or their combination to prevent vertebral fractures (Dmab) and maintain bone density (TPTD). An effect of osteoanabolic therapy with TPTD on BMD of the hip is expected only in combination with antiresorptive therapy (bisphosphonates, Dmab). If the antiresorptive therapy is not continued, there is a transient loss in the first months of osteoanabolic monotherapy, the more so the stronger the antiresorptive pretreatment was.

**Keywords:** Osteoporosis, drug holiday, sequence, combination, antiresorptive, osteoanabolic

**Résumé:** Le traitement séquentiel et combiné de l'ostéoporose est un défi en raison des nombreuses options et il est difficile parce que des données robustes sur les fractures ne sont pas disponibles, en particulier pour les traitements combinés, principalement en raison d'études trop petites. Le principe de base du traitement séquentiel et combiné de l'ostéoporose est que le traitement ostéoanabolique (teriparatide [TPTD]), qu'il soit séquentiel ou combiné, entraîne une augmentation de la densité osseuse (DMO), notamment au niveau de la colonne lombaire. La seule exception est la séquence de TPTD après le dénosumab (Dmab), qui entraîne une perte (transitoire) de DMO à la fois au niveau de la colonne lombaire et de la hanche; pour cette raison, cette séquence doit être évitée à tout prix. Un deuxième principe est que plus le prétraitement antirésorptif est fort et long, plus l'effet du traitement ostéoanabolique est retardé et réduit (TPTD). Un troisième principe est la nécessité d'un suivi antirésorptif après les traitements par TPTD et Dmab ou leur combinaison pour prévenir les fractures vertébrales (Dmab) et maintenir la densité osseuse (TPTD). Un effet du traitement ostéoanabolique par TPTD sur la DMO de la hanche n'est attendu qu'en association avec un traitement antirésorptif (bisphosphonates, Dmab). Si le traitement antirésorptif n'est pas poursuivi, on observe une perte transitoire dans les premiers mois de la monothérapie ostéoanabolique, d'autant plus forte que le prétraitement antirésorptif était fort.

**Mots-clés:** Ostéoporose, vacances médicamenteuses, séquence, combinaison, antirésorptif, ostéoanabolique

Mit Einführung der Bisphosphonate (BP) vor gut 35 Jahren konnte die Osteoporose gezielt behandelt werden. In den Studien mit postmenopausalen Patientinnen fand sich ein relatives Risiko (RR) oder eine Hazard Ratio (HR) für vertebrale Frakturen von 0,3 bis ca. 0,5, für klinische Frakturen von 0,7 und für Hüftfrakturen von 0,47 bis 0,59, statistisch signifikant nach einem Jahr Therapie, bei vorbestehenden osteoporotischen Frakturen oder einem T-Score von unter -2,5 ohne Frakturen [1, 2, 3, 4]. In Tabelle 1 finden sich das RR, bzw. die HZ der antiresorptiven Therapien für die verschiedenen osteoporotischen Frakturen.

In den folgenden Jahren wurde klar, dass der Verlauf einer Therapie mit BP mit Herausforderungen verbunden ist. Bei postmenopausalen Frauen sind dies der Wirkungsverlust im Therapieverlauf und die seltenen, im Einzelfall gravierenden, weil schwierig zu behandelnden Nebenwirkungen der atypischen Frakturen (Atypical Femur Fracture, AFF) und Kieferosteonekrosen (Osteonecrosis of the Jaw, ONJ). Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter, ist die mögliche Teratogenität der BP, bei jahrelangem Verbleib im Knochen, zu beachten.

Darum wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Konzepte entwickelt, diesen Herausforderungen zu begegnen.

Einen Stellenwert neben den BP als Erstlinientherapie haben die ebenfalls antiresorptiv wirkenden Zweitlinientherapien, die Hormonersatz-Therapie (HRT) bei Patientinnen vor dem 60. Lebensjahr und die Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) bis zum 70. Lebensjahr. Ob die Substitution von Östrogen der Kombination von Östrogen mit Progesteron überlegen ist, ist nicht eindeutig belegt [5, 6].

Aufgrund des seit 2017 bekannt gewordenen Rebound-Phänomens (gehäuftes Auftreten von Wirbelkörperfrakturen nach Absetzen) verlor das auf die Knochendichte der Wirbelsäule sehr potente und gerne bei Niereninsuffizienz eingesetzte Denosumab (Dmab) einen Teil seines Stellenwerts als Erstlinientherapie in der Schweiz [7].

Ergänzend zu der antiresorptiven Therapie sind die osteoanabolen Therapien der Osteoporose zu erwähnen, dass seit Jahren eingesetzte Teriparatid (TPTD) und neu seit 2020 das Romosozumab. Dieser Artikel enthält keine Kombinationen mit Romosozumab, da dessen Aufnahme in die Spezialitätenliste sich hinauszögert, die Substanz im Praxisalltag noch kaum eine Rolle spielen kann und somit noch keine Praxiserfahrung möglich ist.

## Bisphosphonat-Therapiepause (Drug Holiday) und ihr Einfluss auf BMD und Frakturrisiko

Aufgrund der langen Verweildauer der BP im Knochen und deren abnehmender Wirkung nach ein paar Jahren wurde die Konsequenz einer Therapiepause untersucht. Eine randomisierte, doppelblinde Multizenter-Studie analysierte die Knochendichte (Bone Mineral Density,

BMD) der Hüfte und der LWS nach 5-jähriger BP-Therapiepause, folgend einer im Durchschnitt 5,9-jährigen BP-Therapie (ALN). Es zeigte sich eine Abnahme der BMD der totalen Hüfte (TH) im Mittel um 2,4%, der LWS um 3,7%, die BMD blieb aber über dem Ausgangswert vor Therapiestart. Ebenfalls stiegen die Knochenmarker moderat an, befanden sich aber immer noch unter dem Ausgangswert vor der BP-Therapie.

Bei den osteoporotischen Frakturen fand sich ein vergleichbares Risiko für nicht vertebrale Frakturen (RR, 1,00; 95% CI, 0,76 – 1,32). Die signifikante Zunahme klinischer vertebraler Frakturen in der «Drug-Holiday-Gruppe» (RR, 0,45; 95% CI, 0,24 – 0,85), bei nicht signifikanter Zunahme radiologischer vertebraler Frakturen (RR, 0,86; 95% CI, 0,60 – 1,22), war nicht einfach zu erklären [8] und muss offen gelassen werden.

Eine kürzlich durchgeführte, grosse, retrospektive Kohortenstudie mit fast 40 000 Patientinnen zeigte, nach im Mittel 5-jähriger BP-Therapie und einer mittleren BP-Therapiepause von 3,6 Jahren, verglichen mit weitergeführter BP Therapie eine leichte, aber statistisch signifikante Abnahme des Risikos für vertebrale Frakturen (HR 0,83; 95% CI, 0,74 – 0,95). Kaum unterschiedlich war das Risiko für osteoporotische Frakturen (HR 0,92; 95% CI, 0,84 – 0,99) und Hüftfrakturen (HR 0,95; 95% CI, 0,83 – 1,10).

Interessant bei dieser Arbeit war, dass die BP-Therapiepause ein vermindertes Risiko für osteoporotische Frakturen (HR 0,71; 95% CI, 0,65 – 0,79), vertebrale Frakturen (HR 0,68; 95% CI, 0,59 – 0,78) und Hüftfrakturen (HR 0,59; 95% CI, 0,50 – 0,70) zeigte, im Vergleich zur Gruppe mit schlechter Therapieadhärenz (Einnahme von weniger als 50% der Therapiedosis) [9], was die Bedeutung der Therapie-Compliance bzw. -Adhärenz wieder einmal eindrücklich demonstriert.

Eine systematische Review mit acht eingeschlossenen Studien zu diesem Thema fand, dass die Weiterführung von ALN (5 auf 10 Jahre) das Risiko klinischer vertebraler Frakturen (RR 0,45, 95% CI 0,24 – 0,85) reduzierte. Die fortgesetzte Therapie mit Zoledronat (ZOL) (von 3 auf 6

### Im Artikel verwendete Abkürzungen

AFF	Atypische Femurfraktur, Atypical Femur Fracture
ALN	Alendronat
BMD	Knochendichte; Bone Mineral Density
BP	Bisphosphonate
Dmab	Denosumab
FN	Schenkelhals, Femoral Neck
HR	Hazard Ratio
HRT	Hormonersatz-Therapie
IBN	Ibandronat
LWS	Lendenwirbelsäule
ONJ	Kieferosteonekrose, Osteonekrosis of the Jaw
OR	Odds Ratio
RAL	Raloxifen
Ref	Referenz
RIS	Risedronat
RR	Relatives Risiko
SERM	Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren
TH	Hüfte gesamt, Total Hip
TPTD	Teriparatid
ZOL	Zoledronat

**Tabelle 1.** Relatives Frakturrisiko unter antiresorptiver Monotherapie

Studie [Ref]	Vertebrale Frakturen	nicht vertebrale Frakturen	Hüftfrakturen	Osteoporotische Frakturen	Alle klinischen Frakturen
Alendronat (FIT) (n = 3658); Black 2000 [1]	0,52* Rad 0,55* Klin		0,47*		0,7*
Alendronat, Metaanalyse (11 Studien); Cranney 2002 [2]	0,52* (5 mg ALN)	0,51* (10 mg ALN)			
Risedronat (n = 100), Cochrane (8 Studien); Cranney 2003 [3]	0,64*	0,73*			
Zoledronat (HORIZON) (n = 3889) Black 2007 (4)	0,3* Rad 0,23* Klin	0,75*	0,59* (HR)		0,67*
HRT (Ö, ÖP), Review 65 Artikel; Viswanathan 2018 [5]				0,80 (HR)* ÖP 0,72 (HR)* Ö	0,87** Ö
Frakturinzidenz unter HRT (Ö, ÖP, Tibolon) (n = 138 737, mit 5197 Frakturen); Banks 2004 [6]					0,62* Pool 0,64* Ö 0,58* ÖP 0,67* Tibolon
Denosumab (FREEDOM) (n = 7868); Cummings 2009 [7]	0,32* Rad	0,8* (HR)	0,6* (HR)		

Anmerkungen: Klinisch (Klin), radiologisch (Rad). Östrogen (Ö), Kombination Östrogen mit Progesteron (ÖP). Gepooltes Risiko (Pool). Studien-namen (FREEDOM), (HORIZON). \* statistisch signifikant. \*\* statistisch nicht signifikant.

Jahre) verminderte das Risiko radiologischer vertebraler Frakturen (OR = 0,51, 95% CI 0,26 – 0,95), insbesondere bei Patientinnen mit tiefem Hüft-T-Score (TH und FN,  $\leq -2,5$ ) [10].

Kein signifikanter Unterschied fand die Review für das kumulierte Risiko einer Hüftfraktur (HR 1,09, 95% CI 0,87 – 1,37) oder einer klinischen osteoporotischen Fraktur (HR 1,13, 95% CI 0,75 – 1,70) [11].

Eine kleine, retrospektive Studie untersuchte mit dem Frakturrisiko assoziierte klinische und laborchemische

Parameter in einer BP-Therapiepause. Generell nahm die jährliche Frakturinzidenz mit der Länge der BP-Therapiepause zu (3,7% im 1. Jahr, 9,9% im 4. Jahr, 9,8% im 5. Jahr). Die Patientinnen mit Frakturen waren etwas älter, 66 gegenüber 69 Jahre (ohne statistische Signifikanz) und hatten im Bereich des FN tiefere BMD ( $0,75 \pm 0,12$  g/cm<sup>2</sup> gegenüber  $0,79 \pm 0,10$  g/cm<sup>2</sup>; P = 0,03) und tiefere T-Score-Werte ( $-2,13 \pm 0,99$  gegenüber  $-1,78 \pm 0,79$ ; P = 0,01) [12]. In Tabelle 2 finden sich das RR, die HR oder die OR unter, respektive nach einer BP-Therapiepause (Drug Holiday).

**Tabelle 2.** Relatives Frakturrisiko unter/nach Drug Holiday

Studie [Ref]	Vertebrale Frakturen	nicht vertebrale Frakturen	Hüftfrakturen	Osteoporotische Frakturen	Alle klinischen Frakturen	Dauer
Alendronat (FLEX Extention) (n = 1099); Black 2006 [8]	0,45* Klin 0,89** Rad	1,00**				10 Jahre BP-Therapie 5 Jahre BP-Pause)
Zoledronat (HORIZON Extention) (n = 1233); Black 2012 [10]	1,81** (HR) Klin 0,51* (OR) Rad	0,99** (HR)			1,04** (HR)	6 Jahre BP-Therapie 3 Jahre BP-Pause
Bisphosphonate (n = 39502); Adams 2018 [9]	0,83* (HR) (vs. Holiday) 0,68* (HR) (Holiday vs. <50% Th-Adhärenz)		0,95** (HR) (vs. Holiday) 0,59* (HR) (Holiday vs. <50% Th-Adhärenz)	0,92* (HR) (vs. Holiday) 0,71* (HR) (Holiday vs. <50% Th-Adhärenz)		3 Jahre BP-Therapie >12 Mt BP-Pause <50% Th-Adhärenz
Review (8 Studien) Nayak 2020 [11]			1,09** (HR)	1,13** (HR)		

Anmerkungen: RR, HR, OR für Therapieweiterführung gegenüber BP-Therapiepause. Klinisch (Klin), radiologisch (Rad), signifikant (sig), nicht signifikant (nsig). Bisphosphonat (BP). Monate (Mt). Therapie (Th). BP – Drug-Holiday-Gruppe (Holiday). Kleine 50% Adhärenz-Gruppe (<50% Th-Adhärenz). \* statistisch signifikant, \*\* statistisch nicht signifikant.

Um eine BP-Therapiepause richtig anzuwenden, sollte der konkrete Nutzen bekannt sein, insbesondere gegenüber den unerwünschten Wirkungen der BP-Therapie. Dazu liegen erste Daten in Abstrakt-Form vor. Diese zeigen in einer grossen retrospektiven Kohortenstudie mit 152934 Frauen eine signifikante Reduktion von AFF während der Pause im Vergleich zur Gruppe der weiter mit BP behandelten Patientinnen. Im ersten Jahr mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,56, in den Jahren eins bis vier von 0,20 und mehr als vier Jahren nach einer BP-Therapie mit einer HR von 0,22 [13].

**Zusammenfassend** zeigt die Literatur, dass mit einer BP-Therapiepause das Risiko für die Gesamtzahl der osteoporotischen Frakturen und für Hüftfrakturen wahrscheinlich unverändert bleibt, das Risiko für vertebrale Frakturen möglicherweise leicht zunimmt, vor allem bei Patientinnen mit einem tiefen T-Score im Bereich der Hüfte von  $\leq -2,5$  vor Beginn der BP-Therapiepause.

Zusätzlich gilt es bei einer BP-Therapiepause das Alter sowie die Länge der Pausenlänge zu beachten, um das Frakturrisiko während der Pause einschätzen zu können.

Bisher fehlen zudem Daten, die zeigen, dass mit einer BP-Therapiepause bei gleichem Frakturrisiko die Häufigkeit einer ONJ und einer AFF vermindert werden könnten.

## Kombinierte und sequenzielle Therapie der Osteoporose

### Definitionen

#### Sequenzielle Therapie

Damit werden Therapien der Osteoporose bezeichnet, die aufeinander folgen, also sich nacheinander ablösen.

#### Kombinationstherapie

Damit werden Therapien der Osteoporose bezeichnet, die im selben Zeitraum, also parallel angewendet werden.

#### Kombination BP und HRT

Die HRT (Östrogen und/oder die Kombination von Östrogen mit Progesteron) sowie die BP zeigen bekanntlich als

Monotherapien einen günstigen Effekt auf die BMD vor allem der LWS, weniger der Hüfte. In der HRT liegt das Potenzial eines 1–2%igen Zuwachses pro Jahr, insgesamt sind 5–6% möglich. Die BP-Therapie erreicht 2–4% pro Jahr, insgesamt bis 10% in fünf bis sechs Jahren [14]. Die Kombination beider Therapien zeigt zudem einen synergistischen Effekt auf die BMD, sowohl im Bereich der LWS wie der TH, und eine Tendenz zu weniger neuen vertebrale Frakturen (klinisch und morphometrisch wurde nicht unterschieden) [15, 16, 17, 18]. In Tabelle 3 finden sich die prozentualen BMD-Gewinne der Kombinationstherapie einer HRT und BP im Vergleich zur BP-Monotherapie.

Bei fehlendem Ansprechen der HRT nach einem Jahr ist darum eine Kombination mit einem Bisphosphonat sinnvoll [19].

Nach Sistieren der HRT zeigt sich ein beschleunigter Verlust der BMD sowohl in der LWS wie in der Hüfte, nicht aber nach Beenden der BP und der Kombination BP mit HRT. Sowohl in der LWS wie der TH blieb die BMD bis drei Jahre nach Therapieende stabil [20].

Für die Kombination eines SERM (RAL) mit BP fehlen humane Studien. Im Tiermodell zeigte die Kombination von RAL und ZOL im Vergleich zur Monotherapie eine verbesserte Knochenstruktur und eine erhöhte Knochen-dichte [21].

### Sequenziell anabole Therapie nach antiresorptiver Therapie

Die sequenzielle Therapie von antiresorptiv zu osteoanabol (TPTD) zeigt bei allen untersuchten antiresorptiven Substanzen (RIS, RLX, ALN, Dmab) eine Zunahme der BMD im Bereich der LWS [22, 23, 24, 25, 26]. Den stärksten prozentualen Anstieg der BMD zeigte die Sequenz von Dmab zu TPTD, jedoch muss dabei beachtet werden, dass Dmab unbedingt weitergeführt werden muss [26, 27] (siehe Kapitel Beziehung von Dmab und TRTD).

Im Bereich der Hüften findet sich in den ersten sechs bis zwölf Monaten der anabolen Therapie (TPTD) ein Abfall der BMD bei antiresorptiv vorbehandelten Patientinnen, tendenziell am wenigsten ausgeprägt oder gar nicht bei RIS und am ausgeprägtesten bei Dmab. Im Verlauf der anabolen Therapie (TPTD) bildet sich der Verlust wieder zurück, teilweise wird ein kleiner BMD-Anstieg erreicht [23, 24, 26, 28].

**Tabelle 3.** Kombinationsbehandlung von HRT mit BP im Vergleich zur BP-Monotherapie (BMD-Werte in %/relatives Frakturrisiko)

Studie [Ref]	LWS (BMD %)	Total Hüfte (BMD %)	Dauer
Etidronat u. Östrogen (n = 72); Wimalawansa 1998 [15]	3,1*	6,1*	4 Jahre
Vertebrale Frakturen	Behandelte Gruppen Trend zu weniger neuen Wirbelkörperfrakturen, nicht signifikant ( $p = 0,07$ für Kombinationstherapie BP und HRT)		
Alendronat u. HRT (n = 428); Lindsay 1999 [17]	3,6*	2,7**	1 Jahr
Alendronat u. HRT (n = 425); Bone 2000 [18]	2,3*	1,7**	2 Jahre

Anmerkungen: \* signifikant, \*\* nicht signifikant.

**Tabelle 4.** Sequenz von antiresorptiver zu anaboler Behandlung (BMD-Werte in %)

Studie [Ref]	BMD LWS%	BMD FN%	BMD TH%	BMD Radius%	Therapiedauer TPTD
RIS zu TPTD ALN zu TPTD Nicht BP zu TPTD (n = 245); Boonen 2008 [23]	9,4 9,2 9,3	4,1 3,4 2,7	2,9 2,1 1,8		2 Jahre
RIS zu TPTD ALN zu TPTD (n = 324); Miller 2008 [24]	5,1* 3,6		-0,3* -1,2		1 Jahr
AR zu TPTD (n = 60); Gonnelli 2006 [22]	7,1	2,6	-0,8	-2,7	1 Jahr
AR zu TPTD (n = 503); Obermayer-Pietsch 2009 [25]	13,1* (naiv) 9,8 (inadAR)	10,2 (AR) 10,2 (inadAR)	3,8° (naiv) 2,3 (AR) 2,3 (inadAR)		2 Jahre
Dmab + TPTD (2 J) zu Dmab (2 J) Dmab (2 J) zu TPTD (2 J) (DATA SWITCH) (n = 69); Leder 2015 [26]	16,0* 14,0	9,1* 4,9	8,6* 2,8	2,8* -1,8	2 Jahre

Anmerkungen: Antiresorptiv (AR). Ohne Vorbehandlung (naiv), ohne genügendes Ansprechen der antiresorptiven Therapie (inadAR). Jahr (J). \* signifikant. ° signifikant im Vergleich inadAR.

**Tabelle 5.** Kombination Bisphosphonat-, bzw. Denosumab- und Teriparatid-Behandlung (BMD-Werte in %)

Studie [Ref]	BMD LWS %	BMD FN %	BMD TH %	BMD Radius %	Therapiedauer TPTD
ALN (10 mg) + TPTD (100 µg) ALN (10 mg) TPTD (100 µg) (n = 238); Black 2003 [30]	6,1 4,6 6,1		1,9* ca. 2,0 0,3	-1,1 -1,0 -3,4*	1 Jahr
ALN (10 mg) + TPTD (40 µg) ALN (10 mg) TPTD (40 µg) (n = 103); Finkelstein 2010 [31]	11,9 6,8* 17,8*	3,1 3,5 10,8*	2,9 3,1 8,1*	-2,5 -0,7* -7,1*	2 Jahre
TPTD (9 Mt) + ALN (9 Mt) TPTD (18 Mt) (n = 125); Muschitz 2013 [33]	9,2* (5)° 6 (2,8)°	7,4 (4,6)° 5,3 (0,6)°	7 (4)° 4,4 (1,4)°		9 Monate 18 Monate
TPTD (100 µg/Tag) (6 Mt) + IBN (150 mg) (24 Mt) (n = 44); Schäfer 2012 [34]	7,5	2,9	3,6		6 Monate
TPTD (20 µg/Tag) + ZOL (5 mg) (n = 412); Cosman 2011 [35]	7,5	2,2	2,3		1 Jahr
TPTD (20 µg/Tag) + Dmab (60 mg) (DATA) (n = 94); Tsai 2013 [36]	9,1	4,2	4,9	2,6	1 Jahr
TPTD (20 µg/Tag) + Dmab (60 mg) (DATA Extension) (n = 94); Leder 2014 [38]	12,9	6,8	6,3	2,6	2 Jahre

Anmerkungen: Ibandronat (IBN), Zoledronat (ZOL). BMD-Zunahme in den zweiten neun Monaten (°). \* signifikant.

Im Bereich des Radius hat eine anabole Therapie (TPTD) keinen Einfluss oder sogar einen Abfall der BMD zur Folge [22, 26].

Es gibt Hinweise darauf, dass der Anstieg der BMD unter einer anabolen Therapie (TPTD) ohne antiresorptive

Vorbehandlung am stärksten ist [25, 26, 29]. In Tabelle 4 sind die BMD-Verläufe sequenzieller Therapien von antiresorptiv zu anabol und die untersuchte Therapiedauer aufgeführt.

### Kombination Bisphosphonat und Teriparatid

Ob durch die Kombination von BP mit TPTD ein Vorteil im Vergleich zur Monotherapie mit TPTD zu erwarten ist, ist bei kontroverser Studienlage unklar. Einfluss auf die Wirkung haben die Darreichungsform (oral gegenüber intravenös), die TPTD-Dosis und die Vorbehandlungsdauer mit BP vor der Kombinationstherapie.

Die Kombination von sehr hoch dosiertem TPTD (100 µg/Tag) mit ALN, ohne Vorbehandlung, zeigte nach zwölf Monaten in der LWS keinen Unterschied zu den jeweiligen Monotherapien, jedoch verglichen mit TPTD allein eine signifikante Zunahme der BMD der TH und im FN [30].

Nach 24 Monaten TPTD (40 µg/Tag) mit sechs monatiger ALN-Vorbehandlung zeigte die Monotherapie mit TPTD sowohl an der LWS wie an der Hüfte (TH und FN) die stärkste Wirkung [31]. In den bisher zitierten Studien zeigte TPTD in der sequenziellen Therapie wenig bis kaum Wirkung auf die BMD der Hüfte [22, 23, 24] und nur eine leichte Wirkung in der Kombinationstherapie mit ALN und RAL [32]. Möglicherweise spielt dabei die jeweils unterschiedliche TPTD-Dosis eine Rolle.

Die Ergänzung von ALN zu TPTD nach neun Monaten Therapie für weitere neun Monate erhöhte die BMD im Bereich der LWS wie der Hüfte (TH und FN) mehr als die Monotherapie mit TPTD [33].

Eine kleine Studie untersuchte die Kombination von oralem IBN mit TPTD für sechs Monate und anschliessenden 18 Monaten Therapie mit IBN im Vergleich mit einer sequenziellen Verabreichung der beiden Medikamente über zwei Jahre. Die Wirkung auf die BMD war nicht signifikant unterschiedlich, am meisten Zuwachs zeigte die BMD der LWS, aber auch im Bereich der Hüfte zeigte sich ein vergleichbares Ergebnis, wie bei den anderen BP-Kombinationen mit TPTD [34].

Die Kombination einer ZOL-Infusion mit TPTD zeigte nach zwölf Monaten gegenüber der ZOL-Monotherapie eine signifikant stärkere BMD-Zunahme in der LWS. Im Bereich der TH fand sich ein schnellerer BMD-Anstieg als mit ZOL allein und nach zwölf Monaten Kombinations-

therapie mit ZOL und TPDT eine signifikant ausgeprägtere Wirkung auf die BMD der Hüfte (TH und FN) als mit der TPTD-Monotherapie. Leider gab es in dieser Studie keine Angaben über die Vorbehandlung [35]. In Tabelle 5 sind die BMD-Verläufe unter antiresorptiv-anabolen Kombinationstherapien und die untersuchte Therapiedauer aufgeführt.

**Zusammenfassend** ist unter der Kombination von TPTD mit BP ohne Vorbehandlung im Vergleich zur BP-Monotherapie eine überlegene Zunahme der BMD der LWS zu erwarten. Im Bereich der Hüfte zeigt sich unter der Kombinationstherapie möglicherweise eine etwas schnellere Wirkung und insgesamt auch eine vorteilhaftere BMD-Zunahme der Hüfte gegenüber der TPDT-Monotherapie. Insgesamt waren die Studien aber zu klein für verlässliche Frakturzahlen.

### Beziehung von Denosumab und Teriparatid

Die Kombinationstherapie mit der grössten Wirkung auf die BMD ist Dmab zusammen mit TPTD. Schon nach zwölf Monaten zeigt sich eine stärkere Zunahme der Knochendichte, auch im Vergleich zur Kombination von ZOL und TPTD [35, 36]. Nur in der Studie mit Dmab wurde die Vorbehandlung mit BP angegeben (33–42%, 28–40 Monate), was u.a. ausschlaggebend sein könnte für die Wirkung der Therapie bei der Kombination von antiresorptiven Therapien mit TPTD [36]. Im zweiten Jahr der Kombinationstherapie von Dmab mit TPTD konnte die BMD an allen drei Lokalisationen (LWS, TH, FN) weiter gesteigert werden. Es finden sich auch Daten, die zeigen, dass die doppelte Dosis von TPTD zu einer noch stärkeren BMD-Zunahme im Bereich der LWS führt [37]. Nur die Kombination von Dmab mit TPTD kann die negative Wirkung von TPDT auf die BMD im Bereich des Radius zu einem kleinen Gewinn bringen [38].

Die Schattenseite der Kombinations-Therapie von Dmab und TPTD, aber auch der jeweiligen Monotherapie, ist und bleibt die zwingende Nachbehandlung mit einer antiresorptiven Therapie, um einen gravierenden BMD-

**Tabelle 6.** Beziehung von Denosumab zu Teriparatid (BMD-Werte in %)

Studie [Ref]	BMD LWS %	BMD FN %	BMD TH %	BMD Radius %	Therapiedauer TPTD
Dmab + TPTD (2 J) zu Dmab (2 J) (DATA Switch) (n = 69); Leder 2015 [26]	16,0	9,1	8,6*	2,8*	2 Jahre
Dmab (2 J) zu TRTD (2 J) (DATA Switch) (n = 69); Leder 2015 [26]	14,0	4,9	2,8	-1,8	2 Jahre
TRTD (2 J) zu Dmab (2 J) (DATA Switch) (n = 69); Leder 2015 [26]	18,3	8,3	6,6*	0,0	2 Jahre
TPTD, Dmab, TPTD + Dmab (4 J) Mit Anschlussstherapie Ohne Anschlussstherapie (DATA Follow-up) (n = 69); Leder 2017 [27]	-1,2* -10,0	-0,6* -4,2	-0,8* -4,5		2 Jahre

Anmerkungen: Jahre (J). Studiennamen (DATA Switch), (DATA Follow-up). \* signifikant

Verlust an allen drei Lokalisationen (LWS, FN, TH) zu verhindern [27].

Fehlt bei TPTD-Monotherapie die antiresorptive Nachbehandlung, führt dies im Bereich der Hüfte zwei Jahre nach Therapie zu einem Rückgang der Knochendichte auf den Ausgangswert [39]. Jede untersuchte antiresorptive Anschluss­therapie zeigt eine Wirkung (RAL, RIS, ALN), vor allem auf die BMD der LWS; wiederum den ausgeprä­g­testen Anstieg an allen drei Lokalisationen (LWS, TH, FN) zeigt die Dmab-Nachbehandlung [26, 40, 41, 42].

Etabliert hat sich auch der Rebound-Effekt nach Beenden einer mehrjährigen Therapie mit Dmab [43], ebenfalls die protektive Wirkung einer antiresorptiven Nachbehandlung zur Prävention von Wirbelkörperfrakturen und teilweisem Erhalt der BMD [44], allerdings ist die Evidenz noch nicht in RCT gezeigt worden, und die Umsetzung der antiresorptiven Anschluss­therapie bleibt eine individuelle Entscheidung.

Wichtig zu wissen ist bei einer Therapie mit Dmab, dass eine anschliessende TPTD-Monotherapie zu einem transienten Verlust der BMD in der LWS und Hüfte führt sowie zu einem progressiven Verlust im Bereich des Radius [26]. In Tabelle 6 sind die BMD-Verläufe unter verschiedenen Kombinationen bzw. Sequenzen von TPTD und Dmab und die Therapiedauer aufgeführt.

Die osteoanabole Anschluss­therapie mit TPTD nach langjähriger Bisphosphonat-Therapie (hier 7 Jahre) zeigte eine stärkere jährliche BMD-Zunahme im Bereich der LWS (+1,3%), als eine Anschluss­therapie mit Dmab. Im Bereich der Hüfte fand sich im Vergleich ein Verlust der BMD (TH 2,2%, FN -1,1%). Die TPTD-Anschluss­behandlung zeigte den zu erwartenden transienten Verlust der BMD im Bereich der TH, ohne Anstieg der BMD über die zwei Jahre Therapiedauer [45].

**Zusammenfassend** zeigt die Kombinationstherapie von Dmab und TPTD, insbesondere in Bezug auf die BMD der LWS, die stärkste Wirkung aller derzeit etablierten Therapien. Es gilt die Grundsätze zu befolgen, dass eine antiresorptive Nachbehandlung nach jeder Kombinationstherapie notwendig ist und dass die Sequenz von TPTD nach Dmab aufgrund eines Verlusts an BMD im Bereich der LWS und der Hüfte zu vermeiden ist.

## Relevanz für die praktische Ärztin/ den praktischen Arzt

Der zeitliche Horizont einer Osteoporose-Therapie ist limitiert und somit ein entscheidender Faktor. Darum ist ein Therapieplan nötig. Bei antiresorptiven Medikamenten liegt der Wirkungshorizont bei zehn Jahren (ALN [8], Dmab [7]), bei der osteoanabolen Therapie mit TPTD bei 24 Monaten [30, 46]. Eine neuere Variante im Therapieplan zur Verlängerung und Optimierung der Therapie ist die Bisphosphonat-Therapiepause (Drug Holiday).

Nach heutigem Wissen ist bei hohem Risiko für osteoporotische Frakturen primär eine osteoanabole Therapie zu erwägen [47, 48, 49].

## Key messages

- Eine Bisphosphonat-Therapiepause kann bei gutem Therapieansprechen und einem T-Score der gesamten Hüfte über  $-2,5$  mit möglicherweise leicht erhöhtem Frakturrisiko für vertebrale Frakturen, aber unverändertem Risiko für die Gesamtzahl der osteoporotischen Frakturen und für Hüftfrakturen, in Betracht gezogen werden.
- Die Kombinationstherapie der Osteoporose ist herausfordernd und individuell, denn belastbare Frakturdaten fehlen für evidenzbasierte Therapieentscheide.
- Die Ergänzung einer osteoanabolen Therapie mit Teriparatid bringt sequenziell wie kombiniert einen Vorteil für die Knochendichte der LWS, ausser sequenziell nach Denosumab, da zeigt sich ein (transienter) Verlust.
- Die osteoanabole Therapie muss immer mit einer antiresorptiven Therapie abgeschlossen werden, um den Effekt zu konservieren.

## Lernfragen

1. Welche Therapie bringt gemäss Evidenz die grösste Steigerung der Knochendichte in der LWS? (Einfachauswahl)
  - a) Denosumab 2 Jahre, gefolgt von Teriparatid 2 Jahre.
  - b) Teriparatid 2 Jahre, gefolgt von Zoledronat 2 Jahre.
  - c) Teriparatid kombiniert mit SERM 2 Jahre, gefolgt von SERM 2 Jahre.
  - d) Teriparatid 2 Jahre, gefolgt von einer HRT 2 Jahre.
  - e) Teriparatid 2 Jahre, gefolgt von Denosumab 2 Jahre.
2. Bei welcher Patientin ist eine Bisphosphonat(BP)-Therapiepause nicht angezeigt? (Einfachauswahl)
  - a) T-Score LWS  $-3,3$ , T-Score totale Hüfte (TH)  $-2,6$  % nach 1 Jahr BP-Therapie
  - b) Konstante Knochendichte der LWS nach 5 Jahren BP-Therapie, T-Score TH  $-2,2$
  - c) T-Score LWS  $-2,1$ , T-Score Hüfte  $-1,5$ , nach 5 Jahren BP-Therapie
  - d) Zunahme der Knochendichte LWS (+4 %) nach 5 Jahren BP-Therapie, T-Score TH  $-1,9$
  - e) Zunahme der Knochendichte der LWS und TH (+2 %) nach 5 Jahren BP-Therapie
3. Wie ist der Verlauf der Knochenmarker CTX und P1NP (als Surrogat für den Knochenstoffwechsel) unter antiresorptiver Therapie im Vergleich zur osteoanabolen Therapie? (Einfachauswahl)
  - a) Beide Marker steigen unter beiden Therapien an.
  - b) Bei beiden Therapien steigt das CTX, das P1NP fällt ab.
  - c) Unter der antiresorptiven Therapie fallen beide Marker, bei der osteoanabolen steigen beide an.
  - d) Bei beiden Therapien steigt das P1NP, das CTX fällt ab.
  - e) Beide Marker fallen unter beiden Therapien ab.

Aufgrund der in diesem Artikel dargestellten Komplexität einer langfristigen Osteoporose-Therapie und der Indikationsstellung der osteoanabolen Therapie durch die Spezialärztin/den Spezialarzt (Rheumatologie, Endokrinologie) ist speziell bei einer Osteoporose in jüngerem Lebensalter und einer schweren Osteoporose die Evaluation sinnvoll – wenn möglich vor Beginn einer Therapie, um alle Möglichkeiten offenzuhalten.

Ebenfalls sinnvoll ist eine spezialärztliche Mitbeurteilung nach langjähriger antiresorptiver Therapie. Einerseits nach Abschluss einer antihormonellen Therapie bei Mammakarzinom und fehlender Indikation zur Weiterführung der antiresorptiven Therapie, andererseits bei Verlust an Knochendichte oder bei osteoporotischen Frakturen unter Therapie.

Mit den in diesem Artikel ausgeführten Argumenten kann die praktische Ärztin/der praktische Arzt nun selbst entscheiden, ob sie/er für eine Bisphosphonat-Therapiepause die Unterstützung einer Spezialistin/eines Spezialisten in Anspruch nehmen möchte.

## Bibliografie

- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4118–4124. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6953>.
- Cranney A, Wells G, Willan A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev.* 2002;23:508–516. <https://doi.org/10.1210/er.2001-2002>.
- Cranney A, Waldegger L, Zytaruk N, et al. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD004523. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004523>.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809–1822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067312>.
- Viswanathan M, Reddy S, Berkman N, et al. Screening to prevent osteoporotic fractures: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018;319:2532–2551. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.6537>.
- Banks E, Beral V, Reeves G, Balkwill A, Barnes I, Million Women Study Collaborators. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA.* 2004;291:2212–20. <https://doi.org/10.1001/jama.291.18.2212>.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756–765. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809493>.
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006;296:2927–38. <https://doi.org/10.1001/jama.296.24.2927>.
- Adams AL, Adams JL, Raebel MA, et al. Bisphosphonate drug holiday and fracture risk: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2018;33:1252–1259. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3420>.
- Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2012;27:243–254. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1494>.
- Nayak S, Greenspan SL. A systematic review and meta-analysis of the effect of bisphosphonate drug holidays on bone mineral density and osteoporotic fracture risk. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2019;30:705–720. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4791-3>.
- Bindon B, Adams W, Balasubramanian N, Sandhu J, Camacho P. Osteoporotic fractures during bisphosphonate drug holiday. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2018;24:163–169. <https://doi.org/10.4158/EP171975.0R>.
- Adams AL. Do drug holidays reduce atypical femur fracture risk?: Results from the Southern California Osteoporosis Cohort Study (SOCS) n.d. [abstract]. *ASBMR (American Society of Bone and Mineral Research) [Oral Presentations, No: 1005].* 2018.
- Wimalawansa SJ. Prevention and treatment of osteoporosis: efficacy of combination of hormone replacement therapy with other antiresorptive agents. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom.* 2000;3:187–201. <https://doi.org/10.1385/jcd.3:2:187>.
- Wimalawansa SJ. A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med.* 1998;104:219–226. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(98\)00029-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(98)00029-1).
- Wimalawansa SJ. Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density in the hip and vertebrae: four-year randomized study. *Am J Med.* 1995;99:36–42. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)80102-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)80102-8).
- Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3076–3081. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.9.5989>.
- Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:720–726. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.2.6393>.
- Morishige K, Yamamoto T, Sawada K, Ohmichi M, Tasaka K, Murata Y. Etidronate and hormone replacement therapy (HRT) for postmenopausal women with osteoporosis despite HRT. *Arch Gynecol Obstet.* 2003;268:105–106. <https://doi.org/10.1007/s00404-002-0340-5>.
- Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2002;137:875–883. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-11-200212030-00008>.
- Powell KM, Skaggs C, Pulliam A, Berman A, Allen MR, Wallace JM. Zoledronate and raloxifene combination therapy enhances material and mechanical properties of diseased mouse bone. *Bone.* 2019;127:199–206. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.06.018>.
- Gonnelli S, Martini G, Caffarelli C, et al. Teriparatide's effects on quantitative ultrasound parameters and bone density in women with established osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2006;17:1524–1531. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0157-3>.
- 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;93:852–860. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0711>.
- Miller PD, Delmas PD, Lindsay R, et al. Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3785–3793. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0353>.

25. Obermayer-Pietsch BM, 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 Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2008;23:1591–1600. <https://doi.org/10.1359/jbmr.080506>.
26. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2015;386:1147–1155. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61120-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61120-5).
27. Leder BZ, Tsai JN, Jiang LA, Lee H. Importance of prompt antiresorptive therapy in postmenopausal women discontinuing teriparatide or denosumab: The Denosumab and Teriparatide Follow-up study (DATA-Follow-up). *Bone.* 2017;98:54–58. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.03.006>.
28. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2004;19:745–751. <https://doi.org/10.1359/JBMR.040117>.
29. Minne H, Audran M, Simões ME, et al. Bone density after teriparatide in patients with or without prior antiresorptive treatment: one-year results from the EUROFORS study. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:3117–3128. <https://doi.org/10.1185/03007990802466595>.
30. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1207–1215. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031975>.
31. Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1838–1845. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1703>.
32. Cosman F, Wermers RA, Recknor C, et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3772–3780. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2719>.
33. Muschitz C, Kocijan R, Fahrleitner-Pammer A, Lung S, Resch H. Antiresorptives overlapping ongoing teriparatide treatment result in additional increases in bone mineral density. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2013;28:196–205. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1716>.
34. Schafer AL, Sellmeyer DE, Palermo L, et al. Six months of parathyroid hormone (1–84) administered concurrently versus sequentially with monthly ibandronate over two years: The PTH and Ibandronate Combination Study (PICS) Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3522–3529. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1844>.
35. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1–34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2011;26:503–511. <https://doi.org/10.1002/jbmr.238>.
36. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2013;382:50–56. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60856-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60856-9).
37. Tsai JN, Lee H, David NL, Eastell R, Leder BZ. Combination denosumab and high dose teriparatide for postmenopausal osteoporosis (DATA-HD): a randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:767–775. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30255-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30255-4).
38. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1694–1700. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4440>.
39. Prince R, Sipos A, Hossain A, et al. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2005;20:1507–1513. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050501>.
40. 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 (EUROFORS). *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2009;24:726–736. <https://doi.org/10.1359/jbmr.081215>.
41. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1–84) for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2005;353:555–565. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050336>.
42. Ebina K, Hashimoto J, Kashii M, et al. The effects of switching daily teriparatide to oral bisphosphonates or denosumab in patients with primary osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2017;35:91–8. <https://doi.org/10.1007/s00774-015-0731-x>.
43. Everts-Graber J, Reichenbach S, Gahl B, Ziswiler HR, Studer U, Lehmann T. Risk factors for vertebral fractures and bone loss after denosumab discontinuation: A real-world observational study. *Bone.* 2021;144:115830. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115830>.
44. Everts-Graber J, Reichenbach S, Ziswiler HR, Studer U, Lehmann T. A Single Infusion of Zoledronate in Postmenopausal Women Following Denosumab Discontinuation Results in Partial Conservation of Bone Mass Gains. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2020;35:1207–1215. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3962>.
45. Lyu H, Zhao SS, Yoshida K, et al. Comparison of teriparatide and denosumab in patients switching from long-term bisphosphonate use. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:5611–5620. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00924>.
46. Lindsay R, Krege JH, Marin F, Jin L, Stepan JJ. Teriparatide for osteoporosis: importance of the full course. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2016;27:2395–410. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3534-6>.
47. Pinedo-Villanueva R, Charokopou M, Toth E, et al. Imminent fracture risk assessments in the UK FLS setting: implications and challenges. *Arch Osteoporos.* 2019;14:12. <https://doi.org/10.1007/s11657-019-0569-2>.
48. Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, et al. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2019;30:79–92. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4732-1>.
49. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2018;391:230–240. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32137-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32137-2).

## Historie

Manuskript eingereicht: 21.06.2021

Nach Revision angenommen: 16.08.2021

## Interessenskonflikte

Es bestehen keine Interessenskonflikte.

## Dr. med. Sven Oser

Zentrum für Rheuma- und Knochenerkrankungen

Bellariastrasse 38

8038 Zürich

soser@rheumazentrum.ch

1. Antwort (e) ist richtig gemäss Evidenz [26].  
 2. Antwort (a) ist richtig gemäss Evidenz [1], bei den restlichen Antworten zu diskutieren.  
 3. Antwort (c) ist richtig gemäss Wirkungsprinzip: Antiresorptiv (Bernührung Knochenstoffwechsel), anabol (Aktivierung Knochenstoffwechsel).

Antworten zu den Lernfragen