

Rätselraten

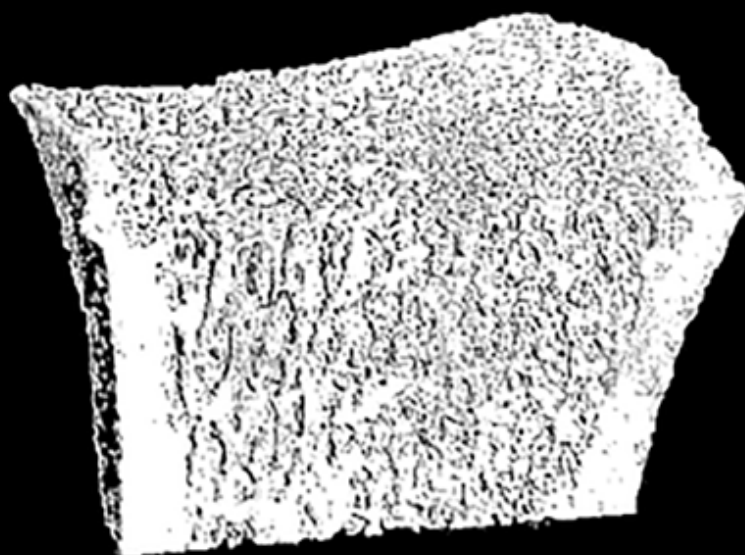
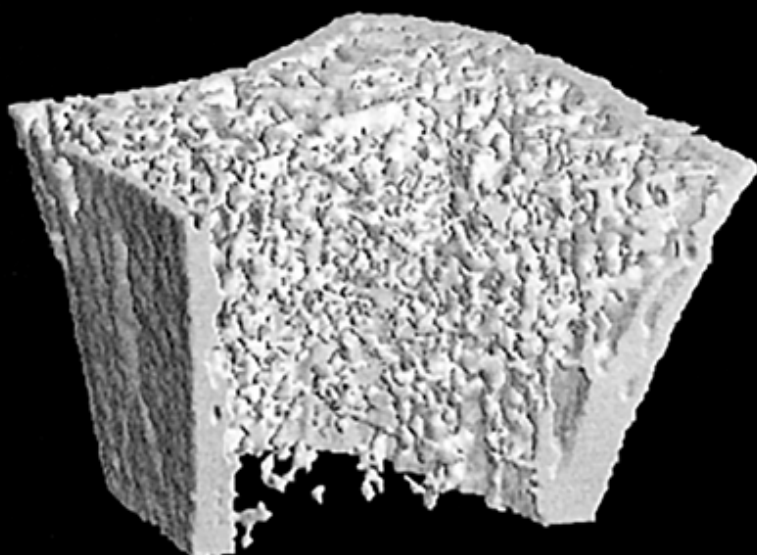
Der Fall aus
der ORL

Schwerpunkt

Osteoporose und
Knochenerkrankungen

Rubrik

Kinderorthopädie



Ein TNF-Inhibitor, der anhaltend wirkt¹⁻⁴

SIMPONI® behält seine
Wirksamkeit über 5 Jahre
und demonstrierte rund
70 % Therapietreue²⁻⁴


Simponi®
golimumab

Für eine aktive Zukunft

Referenzen: **1.** Fachinformation SIMPONI® (Golimumab), www.swissmedicinfo.ch. **2.** Deodhar A et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):757–761 and online supplement. **3.** Kavanaugh A et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1689–1694. **4.** Keystone E.C. et al. Safety and Efficacy of Subcutaneous Golimumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy: Final 5-year Results of the GO-FORWARD Trial. *J Rheumatol.* 2016;43:298–306. Kopien der Studienpublikationen können bei Bedarf unter der unten angegebenen Adresse angefordert werden.

Kurzfachinformation SIMPONI® (Golimumab). **Simponi®: W:** Golimumab. **I:** Erw.: mittelschwere bis schwere aktive rheumatoide Arthritis (RA) bei unzureichendem Ansprechen auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs, einschliesslich MTX) und bei schwerer, aktiver und progredienter RA ohne MTX-Vorbehandlung; Axiale Spondyloarthritis (AxSpA): schwere, aktive ankylosierende Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend anspricht sowie bei schwerer, aktiver nicht-radiographischer axialer Spondyloarthritis (nr-axiale SpA) mit objektiven Anzeichen einer Entzündung mit erhöhtem C-reaktivem Protein und Magnetresonanztomographie-Befund, die auf nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente (NSAR) unzureichend ansprechen; aktive und fortschreitende Psoriasis-Arthritis (PsA) nach unzureichendem Ansprechen auf antirheumatische Basistherapie (DMARD-Therapie); mässige bis schwere, aktive Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie (inkl. Kortikosteroiden und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA)) unzureichend anspricht; **D:** s. c. Injektion; RA, AxSpA, PsA: 50 mg einmal im Monat, bei Körpergewicht > 100 kg ist eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen; CU: Körpergewicht ≥ 80 kg: Initial 200 mg gefolgt von 100 mg nach 2 Wochen und danach alle 4 Wochen 100 mg; Körpergewicht < 80 kg: initial 200 mg anschliessend 100 mg nach 2 Wochen, danach 50 mg alle 4 Wochen ab Woche 6 oder bei ungenügendem Ansprechen bis Woche 6 und danach alle 4 Wochen 100 mg; **KI:** SIMPONI® darf nicht angewendet werden bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, bei aktiver Tuberkulose (TB) oder anderen schweren Infektionen wie einer Sepsis und opportunistischen Infektionen, bei mittelschwerer oder schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV); **WH:** Infektionen; latente TB (prophylaktische tuberkulostatische Therapie empfohlen), Hepatitis-B (HBV)-Reaktivierung, Lymphome und Malignome, Leukämie, COPD, Kolondysplasie/-karzinom; Hautkrebs (nicht-melanomäts, Melanom und Merkelzellkarzinom); dekompensierte Herzinsuffizienz, Neurologische Ereignisse, chirurgischer Eingriff, Immunsuppression, Autoimmunprozesse, hämatologische Reaktionen, gleichzeitige Anwendung mit anderen Biologika, Lebendimpfstoffe/infektiöse therapeutische Agenzien, Überempfindlichkeitsreaktionen, Latempfindlichkeit. Eine Überwachung ist erforderlich bei allen Patienten auf das Auftreten von Infektionen, einschliesslich Sepsis und Tuberkulose, auf das Neuauf-treten oder eine Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, auf anaphylaktische oder andere schwerwiegende allergische Reaktionen, sowie regelmäßige Hautuntersuchungen, besonders für solche mit Risikofaktoren für Hautkrebs und sowie bei HBV-Trägern auf Hepatitis B. **S/S:** Verabreichung nur, wenn eindeutig medizinisch indiziert, Empfängnisverhütungsmassnahmen über ≥ 6 Monate nach letzter Behandlung, nicht stillen während ≥ 6 Monaten nach letzter Behandlung, Säuglinge: Lebendimpfstoffe erste 6 Monate nach Geburt nicht empfohlen; **UAW:** Sehr häufig: Infektion der oberen Atemwege (Nasopharyngitis, Pharyngitis, Laryngitis und Rhinitis); **P:** Packungen mit 1 Fertigspritze oder 1 Fertigtippen à 50 mg oder 100 mg; **AK: B; Z:** MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, CH-6005 Luzern; (V3.0); CH-GOL-00003.

 **MSD** MSD Merck Sharp & Dohme AG
Werftstrasse 4, CH-6005 Luzern
T +41 58 618 30 30, F +41 58 618 30 40
msd.ch

Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation, publiziert auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedicinfo.ch).
© MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten. CH-GOL-00432; erstellt im Juni 2021.

Osteoporose / Kinderorthopädie

Geschätzte Kollegin, geschätzter Kollege

Wieder einmal bildet die Osteoporose den Schwerpunkt der aktuellen Ausgabe.

KD Dr. med. Diana Frey koordinierte den Schwerpunkt mit aufschlussreichen Artikeln sowohl zu neuen Aspekten der Diagnostik wie auch insbesondere der differenzierten Therapie.

Der dritte Beitrag der Rubrik Kinderorthopädie ist Torsionsfehlern gewidmet. Während die exakte Beurteilung der Relevanz und die Therapie der Torsionsfehler dem Spezialisten obliegt, ist es doch wichtig, in der Praxis diesbezügliche Auffälligkeiten aufzudecken.

Viel Vergnügen bei der Lektüre.

Für die Redaktion

Prof. Dr. med. Beat Michel, Zürich

Redaktion



Prof. Dr. med.
Beat A. Michel



Dr. med.
Pius Brühlmann



Dr. med.
Adrian Forster



Dr. med.
Andreas Krebs



Dr. med.
Thomas Langenegger



Rudolf Stutz

Impressum

Fachzeitschrift Rheuma Schweiz

Organ der Rheuma Schweiz
In Zusammenarbeit mit SGR,
Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie

Wir danken den Sponsoren

AbbVie AG, AMGEN Switzerland AG, Eli Lilly (Suisse) SA, Gedeon Richter (Schweiz) AG, Gilead Sciences Switzerland Sàrl, IBSA Institut Biochimique SA, Janssen-Cilag AG, Merck Sharp & Dohme-Chibret AG, Novartis Pharma Schweiz AG, Pfizer AG und Sanofi Genzyme, die diese Fachzeitschrift ermöglichen.

2022; 14. Jahrgang, Nr. 2

Auflage: 5000 Exemplare

Erscheint: 6 × jährlich

Nächste Ausgabe: Mai 2022

Chefredaktor

Prof. Dr. med. Beat A. Michel

Redaktion

Dr. med. Pius Brühlmann
Dr. med. Adrian Forster
Dr. med. Andreas Krebs
Dr. med. Thomas Langenegger
Rudolf Stutz

Bereichseditoren Deutschschweiz

Prof. Dr. med. Daniel Aeberli
Dr. med. Michael Andor
Prof. Dr. med. Florian Brunner
Prof. Dr. med. Thomas Daikeler
Prof. Dr. med. Claudio Dora
Prof. Dr. med. Frauke Förger
KD Dr. med. Diana P. Frey
Dr. med. Stefan Mariacher
Dr. med. Barbara Meier
Prof. Dr. med. Christian Meier
Prof. Dr. med. Traudel Saurenmann
Dr. med. Andrea Stärkle-Bär
KD Dr. med. Giorgio Tamborrini-Schütz
Prof. Dr. med. Peter Villiger
Dr. med. Markus Weber
Dr. med. Lukas Wildi
PD Dr. med. Hans-Rudolf Ziswiler

Les éditeurs de section romandie

Dr. med. Laure Brulhart
Prof. Dr. med. Jean Dudler
Prof. Dr. med. Axel Finckh

Redaktionelle Aufbereitung: Michela Segura

Administration & Anzeigenverwaltung:

POMCANYS Marketing AG, www.pomcanys.ch

Layout & Druck: Stutz Medien AG, www.stutz-medien.ch

rheuma[®]
Schweiz • Suisse • Svizzera • Svizra

Rheuma Schweiz

Aargauerstrasse 250, 8048 Zürich
info@rheuma-schweiz.ch
Telefon: 044 496 10 70
www.rheuma-schweiz.ch

Auf www.rheuma-schweiz.ch finden Sie weiterführende Informationen. Das können Literaturhinweise, Downloads von Tabellen oder Artikeln sowie Beiträge der Sponsoren sein. Alle Informationen befinden sich im geschützten Bereich für Fachpersonen. Falls Sie Rheuma Schweiz vollumfänglich nutzen möchten und noch kein Passwort haben, fordern Sie es bitte hier an: info@rheuma-schweiz.ch.

Wir freuen uns darauf, Sie auf dem WebPortal zu begrüßen!

Advisory Board



**Prof. Dr. med.
Oliver Distler**
Direktor Rheumaklinik,
UniversitätsSpital Zürich



**Prof. Dr. med.
Cem Gabay**
Direktor Rheumaklinik,
Universitätsspital Genf



**Prof. Dr. Dr. med.
Thomas Hügle**
Direktor Rheumaklinik,
CHUV, Lausanne



**Prof. Dr. med.
Diego Kyburz**
Präsident SGR
Direktor Rheumaklinik,
Basel



**Prof. Dr. med.
Britta Maurer**
Direktorin Rheumaklinik,
Universitätsspital Bern

Geschäftsleitung



**Prof. Dr. med.
Beat A. Michel**

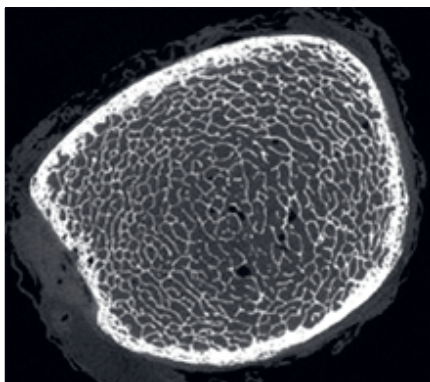


Rudolf Stutz



Daniel Beyeler

Inhalt 2/2022



Ab Seite 9

Schwerpunkt Osteoporose

Seite 10

Der spezielle Fall

Seite 14

HRpQCT – Einsichten in die
Mikroarchitektur des Knochens
Zusatznutzen des XtremeCT
gegenüber der DXA Methode

Seite 22

«How to treat» –
Neue Empfehlungen zur
Osteoporosetherapie



Seite 28

Estrogene zur Frakturprävention –
eine vergessene Option?

Seite 38

Romosozumab – eine neue
Therapie für eine alte Krankheit

Seite 46

Kieferosteonekrose und
Osteoporose-Therapie: Aktuelles
zur Häufigkeit, Prävention und
zum Management



Ab Seite 52

Rubrik Kinder- orthopädie

Torsionsfehler in der
Praxis erkennen – besteht
Handlungsbedarf?

Seite 3

Editorial

Seite 7

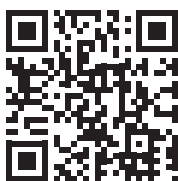
Der Fall aus der ORL

Seite 58

Fortbildungskalender

Seite 58

Vorschau 3/2022



*Rheuma Schweiz Weekly
Newsletter abonnieren!*

www.rheuma-schweiz.ch/weekly

RA-PATIENTEN IN REMISSION* AUF MONOTHERAPIE ÜBERFÜHREN? STARTEN SIE MIT ENBREL®-MONOTHERAPIE.²



Die Enbrel®-Monotherapie[#] war hinsichtlich Aufrechterhaltung der Remission bei RA-Patienten in Remission unter Kombinationstherapie der MTX-Monotherapie überlegen.²

*RA-Patienten in Remission unter Kombinationstherapie Etanercept und Methotrexat. ACR/EULAR-Kriterien für Remission: SDAI-Score (Punktezahl) $\leq 3,3$.²

[#]Enbrel® ist indiziert zur Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis (Erwachsene), wenn die vorausgegangene antirheumatische Standardtherapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzulänglich war. Enbrel® kann in Kombination mit Methotrexat verwendet werden für Patienten, die auf Methotrexat alleine ungenügend angesprochen haben.²

ACR: American College of Rheumatology; **EULAR:** European League Against Rheumatism; **DMARD:** krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (disease modifying antirheumatic drug); **MTX:** Methotrexat, **RA:** rheumatoide Arthritis; **SDAI:** Simplified Disease Activity Index. Fiktives Patientenbeispiel.

Sicherheitsprofil (Auszug): Basierend auf Beobachtungen aus klinischen Studien bei Erwachsenen sowie auf Berichten nach Markteinführung wurden folgende Nebenwirkungen in >1% der Fälle unter Etanercept beobachtet: sehr häufig (>10%): Infektion (einschliesslich Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Zystitis, Hautinfektion), Kopfschmerz, Reaktionen an der Injektionsstelle (einschliesslich Blutung, Bluterguss, Erythem, Juckreiz, Schmerz, Schwellung); häufig (>1% und <10%): allergische Reaktionen, Bildung von Autoantikörpern, Hautausschlag, Pruritus, Pyrexie.³

1. Enbrel® Erstzulassung 1.2.2000_Swissmedic Zugelassene Arzneimittel HAM_Stand 30.6.2021. **2.** Curtis JR et al. Etanercept or Methotrexate Withdrawal in Rheumatoid Arthritis Patients in Sustained Remission. Arthritis Rheumatol. 2021 May;73(5):759-768. doi: 10.1002/art.41589. **3.** Fachinformation Enbrel®, www.swissmedicin.ch, Stand Januar 2021. Referenzen sind auf Anfrage erhältlich

Gekürzte Fachinformation – Enbrel® (Etanercept)

Indikationen: *Erwachsene:* aktive rheumatoide Arthritis (RA) und Psoriasis-Arthritis (PsA), wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzulänglich war. Bei schweren aktiven und progressiven Formen der RA ohne Vorbehandlung mit Methotrexat. Ankylosierende Spondylitis (AS) / Morbus Bechterew ohne Ansprechen auf konventionelle Therapie. Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis (PsO). *Kinder und Jugendliche:* juvenile idiopathische Arthritis (JIA): Polyarthrit (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und erweiterte Oligoarthritis ab dem Alter von 2 Jahren, wenn die vorhergehende Methotrexat-Behandlung unzureichend war, Psoriasis-Arthritis ab dem Alter von 12 Jahren, wenn die vorhergehende Methotrexat-Behandlung unzureichend war und Enthesitis-assoziierte Arthritis ab dem Alter von 12 Jahren, wenn die vorhergehende konventionelle Therapie unzureichend war. PsO bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, wenn eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie unzulänglich war. **Dosierung:** *Erwachsene:* 25 mg 2x wöchentlich s.c. oder alternativ: 50 mg 1x wöchentlich (PsO: alternativ 2x 50 mg wöchentlich initial für 12 Wochen). *Kinder und Jugendliche:* JIA: 0.4 mg/kg Körpergewicht (KG) (max. 25 mg pro Dosis) 2x wöchentlich oder einmal wöchentlich 0.8 mg/kg KG (max. 50 mg pro Dosis) s.c. PsO: 0.8 mg/kg KG (max. 50 mg pro Dosis) 1x wöchentlich s.c. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Sepsis oder Risiko einer Sepsis. Die Behandlung sollte bei Patienten mit aktiven, einschliesslich chronischen oder lokalisierten Infektionen nicht begonnen werden. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** Infektionen (inkl. Sepsis und opportunistische Infektionen), Tuberkulose, Hepatitis-B-Reaktivierung, Verschlechterung einer Hepatitis C, kongestive Herzinsuffizienz, allergische Reaktionen, Immunsuppression, maligne lymphoproliferative Erkrankungen (solide Tumore, hämatopoetische maligne Erkrankungen und Leukämie), Hautkrebs, Impfungen, Lebendimpfungen, Autoantikörperbildung/Autoimmunerkrankungen, hämatologische Reaktionen, neurologische Störungen inkl. demyelinisierende Neuropathien, Alkohol-Hepatitis, Wegeners Granulomatose, Hypoglykämie bei Patienten unter einer Diabetes-Behandlung, gleichzeitige Anwendung von TNF- α -Inhibitoren und Abatacept. Natriumgehalt <1 mmol Natrium pro Dosis. Die Anwendung von Enbrel® bei schwangeren und stillenden Frauen wird nicht empfohlen. **Interaktionen:** Methotrexat hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Etanercept. Gleichzeitige Behandlung mit Anakinra (erhöhtes Risiko von schwerwiegenden Infektionen und Neutropenie) oder Sulfasalazin (Leukopenie). **Unerwünschte Wirkungen:** Infektionen (inkl. Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Zystitis, Hautinfektion), schwere Infektionen inkl. Tuberkulose und opportunistische Infektionen, allergische Reaktion, Kopfschmerz, Hautausschlag, Pruritus, Malignome, Reaktionen an der Injektionsstelle (inkl. Blutung, Bluterguss, Erythem, Juckreiz, Schmerz, Schwellung), Pyrexie, Bildung von Autoantikörpern und Enbrel-Antikörper, interstitielle Lungenerkrankung, Verschlechterung einer kongestiven Herzinsuffizienz, entzündliche Darmerkrankungen, erhöhte Leberenzyme, Autoimmunhepatitis u.a. Seit der Markteinführung wurden Fälle von Blutbildungsstörungen und ZNS-Demyelinisierungsstörungen gemeldet. **Packungen:** Enbrel® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: 4 Stechampullen zu 25 mg. Enbrel® Injektionslösung in Fertigspritzen: 4 Fertigspritzen zu 25 mg oder 2 Fertigspritzen zu 50 mg. Enbrel® MyClic (Injektionslösung im Fertigpen): 2 Fertigpens zu 50 mg. Verkaufskategorie B. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedicin.ch. (V052)

Der Fall aus der ORL

Rätselraten

Dr. med. Christian von Mitzlaff, ORL, Universitätsspital Zürich

Dr. med. Christian Thüring, ORL, Universitätsspital Zürich



Dr. med.
Christian von Mitzlaff

Eine 13-jährige bis anhin hörgesunde Patientin wurde uns zur fachärztlichen Beurteilung zugewiesen, nachdem sie sich mit einem Mikadostab am rechten Gehörgang verletzt hatte.

Es kam daraufhin zu einem sofort einsetzenden, stechenden Schmerz im rechten Ohr sowie zu

einem Tinnitus, welcher rasch regredient war. Weiter berichtet die Patientin über eine Hörminderung auf diesem Ohr.



Dr. med.
Christian Thüring

Bildgebung:



Welche Verdachtsdiagnose halten Sie für zutreffend?

- A: Cholesteatom
- B: Otitis media
- C: Gehörgangsverletzung
- D: Traumatische Trommelfellperforation
- E: Hämatotympanon

Lösung Seite 44

**RINVOQ[®] – der erste und einzige JAK-Inhibitor
zur oralen, 1× täglichen Anwendung
in der AS, PsA und RA, mit und ohne MTX²**

In allen **DREI** Indikationen:

- RINVOQ[®] überzeugt durch **SCHNELLE^{*}** und **STARKE** Wirksamkeit^{§ 3-6}
- RINVOQ[®] wirkt **KONSISTENT^{**}** und **ANHALTEND^{+ 3-6}**
- RINVOQ[®] bietet ein **GUT BEKANNTES** Sicherheitsprofil^{2,4,7,8}



AS: ab Woche 2 gezeigt im ASAS40 und den Schmerzkomponenten, PsA: ab Woche 2 gezeigt im ACR20/50/70 und im Schmerz, RA: RINVOQ[®] zeigt als Kombinations- oder Monotherapie einen raschen Wirkeintritt mit statistisch signifikantem Ansprechen bereits in Woche 2 im Vergleich zu Placebo bzw. Methotrexat.

§ AS: gezeigt in der Wirksamkeit auf die Krankheitskontrolle im ASAS40, ASDAS LDA und ASDAS ID, PsA: Wirksamkeit auf die Gelenke im ACR20/50/70 und der MDA, RA: konsistent hohe Remissionsraten (DAS28-CRP <2.6) mit und ohne MTX in SELECT-COMPARE & SELECT-MONOTHERAPY.

** AS: gezeigt in den einzelnen Schmerzkomponenten, den einzelnen Komponenten des ASAS40 und beiden stringenten Endpunkten ASDAS LDA und ASDAS ID, PsA: in den untersuchten Patientenpopulationen (non-biologic DMARD-IR, bDMARD-IR) und bei allen Hauptmanifestationen (Periphere Arthritis, Enthesitis, Daktylitis, Haut, axiale Beteiligung), RA: in allen untersuchten Patientenpopulationen mit und ohne MTX.

+ AS: Daten des ASAS40 und Schmerzkomponenten bis Woche 64, PsA: Daten des ACR20/50/70 bis Woche 56, RA: konsistent signifikant höhere Remissionsraten DAS28-CRP <2.6 über 48 Wochen.

* RINVOQ[®] ist in der RA und PsA als Kombinations- und Monotherapie zugelassen.

ACR20/50/70=American College of Rheumatology, 20/50/70% Verbesserung sowohl der empfindlichen als auch der geschwollenen Gelenke, plus drei der fünf folgenden Kriterien: Patientenbeurteilung von Schmerzen; globale Krankheitsaktivität, körperliche Funktion; ärztliche globale Beurteilung der Krankheitsaktivität und Akutphasenreaktant (hochempfindliches C-reaktives Protein) | **AS**=Ankylosierende Spondylitis | **ASAS40**=Assessment of SpondyloArthritis International Society mit mindestens 40% Verbesserung bei der Bewertung der Kriterien | **ASDAS**=Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score | **DAS28-CRP**=Disease Activity Score in 28 Joints calculated with C-Reactive Protein | **DMARD**=Disease-Modifying Antirheumatic Drug | **ID**=Inactive Disease | **IR**=Inadequate Responder | **LDA**=Low Disease Activity | **MDA**=Minimal Disease Activity | **MTX**=Methotrexat | **PsA**=Psoriasis-Arthritis | **RA**=Rheumatoide Arthritis

Referenzen

1. www.spezialistenliste.ch 2. Fachinformation RINVOQ[®] (Upadacitinib), www.swissmedicinfo.ch 3. Conaghan PG, et al. Upadacitinib in rheumatoid arthritis: a benefit-risk assessment across a phase III program. Drug Saf. 2021; 44:515-530. 4. Deodhar A, et al. Upadacitinib in active ankylosing spondylitis: 1-year results from the double-blind, placebo-controlled SELECT-AXIS 1 study and open-label extension. Arthritis Rheumatol. 2021; doi:10.1002/art.41911. 5. McInnes IB, et al. Long-term safety and effectiveness of upadacitinib in patients with psoriatic arthritis: results at 56 weeks from the SELECT-PsA 1 study [abstract AB0523]. Ann Rheum Dis. 2021; 80 (suppl 1):1288. 6. Mease PJ, et al. Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and inadequate response to biologics: 56-week data from the randomized controlled phase 3 SELECT-PsA 2 study. Rheumatol Ther. 2021; 8:903-919. 7. Cohen SB, et al. Integrated safety profile of upadacitinib with up to 4.5 years of exposure in patients with rheumatoid arthritis [abstract POS0220]. Ann Rheum Dis. 2021; 80 (suppl 1):328. 8. Burmester GR, et al. Safety Profile of Upadacitinib up to 3 Years in Patients with Psoriatic Arthritis: An integrated analysis from the phase 3 Program. Abstract AB522. Annals of the Rheumatic Diseases 2021;80:1287-1288.

Die Referenzen können durch Fachpersonen bei medinfo.ch@abbvie.com angefordert werden.

Kurzfassung Fachinformation RINVOQ[®] (Upadacitinib):

I: Mittelschwere bis schwere aktive Rheumatoide Arthritis (RA) mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf ein oder mehrere konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARD). In Kombination mit Methotrexat oder anderen csDMARDs oder als Monotherapie. Aktive Psoriasis-Arthritis (PsA) mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf ein oder mehrere Antirheumatika (DMARDs). Als Monotherapie oder in Kombination mit nicht biologischen DMARDs. Aktive Ankylosierende Spondylitis (AS, Morbus Bechterew) mit unzureichendem Ansprechen auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID). Mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis (AD), wenn eine Therapie mit konventionellen topischen Medikamenten keine angemessene Krankheitskontrolle ermöglicht oder nicht angewendet werden kann. **D:** Empfohlene orale Dosis 15 mg einmal täglich. Anwendung bei absoluter Lymphozytenzahl (ALC) <500 Zellen/mm³, absoluter Neutrophilenzahl (ANC) <1000 Zellen/mm³, Hämoglobinspiegel (Hb) <8 g/dl oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) nicht empfohlen. Unterbruch bei schwerwiegender Infektion. **KI:** Überempfindlichkeit gegen Wirkstoff/Hilfsstoffe. **W:** Anwendung bei aktiver schwerwiegender Infektion vermeiden, sonst engmaschig auf Anzeichen einer Infektion achten. Vor Therapiebeginn Tuberkulose (TB) und virales Hepatitis-Screening durchführen, bei aktiver TB nicht anwenden, bei latenter TB Prophylaxe einleiten, bei Herpes zoster Unterbruch in Erwägung ziehen. Aktualisierung des Impfstatus vor Beginn empfohlen. Lebendimpfstoffe nicht empfohlen. Nutzen-Risiko-Abschätzung bei bekannter Tumorerkrankung. Thromboembolische Ereignisse und seltene gastrointestinale Perforationen beobachten. ANC, ALC, Hb, Lipide und hepatische Transaminasen überwachen. **IA:** Vorsicht bei gleichzeitiger Verabreichung mit starken CYP3A4 Inhibitoren. Gleichzeitige Verabreichung mit starken CYP3A4 Induktoren nicht empfohlen (z.B. Rifampicin). **SS:** Während Schwangerschaft oder Stillzeit nicht anwenden. **UW:** *Sehr häufig:* Akne (bei AD), Infektionen der oberen Atemwege. Umfasst: akute Sinusitis, Laryngitis, Nasopharyngitis, oropharyngeale Schmerzen, Pharyngitis, Pharyngotonsillitis, Rhinitis, Sinusitis, Tonsillitis, Virusinfektion der oberen Atemwege. **P:** 15 mg: 28 Retardtabletten. Abgabekategorie B. **Z:** AbbVie AG, Alte Steinhauserstrasse 14, 6330 Cham, Tel. (+41) 41 399 15 00 (V5).

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen, siehe Arzneimittel-Fachinformation RINVOQ[®] auf www.swissmedicinfo.ch.

Schwerpunkt Osteoporose

KD Dr. med. Diana Frey, Klinik für Rheumatologie, UniversitätsSpital Zürich



KD Dr. med.
Diana Frey

Liebe Kolleginnen und Kollegen

Der Schwerpunkt dieses Heftes befasst sich mit ganz unterschiedlichen Aspekten der Osteologie: Von der Diagnostik mittels HR-pQCT und einer neuen Guideline zur Therapie, über die bewährte Hormontherapie und die neuartige Substanz Romosozumab, bis hin zur Nebenwirkung der Kieferosteonekrose. Und damit wir nicht vergessen, dass Osteoporose nicht nur bei postmenopausalen Frauen vorkommt, darf auch ein spezieller Fall aus unserer Klinik nicht fehlen.

Ich wünsche Ihnen eine spannende Lektüre!

KD Dr. med. Diana Frey, Zürich

Der spezielle Fall

Dr. med. Alex Garaiman, Klinik für Rheumatologie, UniversitätsSpital Zürich
 KD Dr. med. Diana Frey, Klinik für Rheumatologie, UniversitätsSpital Zürich



Dr. med.
Alex Garaiman



KD Dr. med.
Diana Frey

Fallbericht

Anamnese:

Ihr erstes Baby war erst gerade 4 Monate alt, als die 39-jährige Patientin an einem Morgen im Februar 2021 vom Bett aufstand und plötzlich spontane starke Rückenschmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule (LWS) verspürte. Starke Schmerzen hatte sie schon vorher einmal gehabt, während des Pressens bei der Geburt ihres Kindes, aber diesmal waren sie so stark, wie sie dies noch nie erlebt hatte und sie fast synkopierte. Sie stellte sich deshalb gleich im lokalen Spital vor, wo eine neurologische Erkrankung ausgeschlossen wurde. Bei gutem Ansprechen auf eine ausgedehnte Analgetikatherapie (Morphin, Ibuprofen, Metamizol und Paracetamol) wurde die Patientin gleichentags wieder entlassen.

In den folgenden Tagen kam es aber trotz der sehr potenten Schmerztherapie zu einer Exazerbation der Rückenschmerzen, sodass die Patientin via die USZ-Notfallstation auf unserer Klinik für Rheumatologie hospitalisiert werden musste.

Diagnostik:

Eine MRT-Untersuchung der LWS zeigte frische Fragilitätsfrakturen L1-L5, so dass der Verdacht auf eine manifeste schwangerschaftsassozierte Osteoporose (Engl. «pregnancy-associated osteoporosis» (PAO)) erhoben wurde. Die Osteoporose wurde danach mittels DXA-Osteodensitometrie gesichert (Z-Score der gesamten Hüfte -3.0 und des Schenkelhalses -3.6; wegen der lumbalen Wirbelfrakturen verzichteten wir auf eine Messung der Knochendichte der LWS).

An Risikofaktoren für eine Knochenfragilität bestanden eine positive Familienanamnese für Osteoporose sowie eine 12-monatige Therapie mit Glukokortikoiden (5mg Prednison/Tag) und verschiedenen Präparaten zur Behandlung einer primären Sterilität. Diese Medikamente nahm die Patientin während ca. 1 Jahr ein, bis eine Schwangerschaft eintrat. Weitere sekundäre Ursachen der

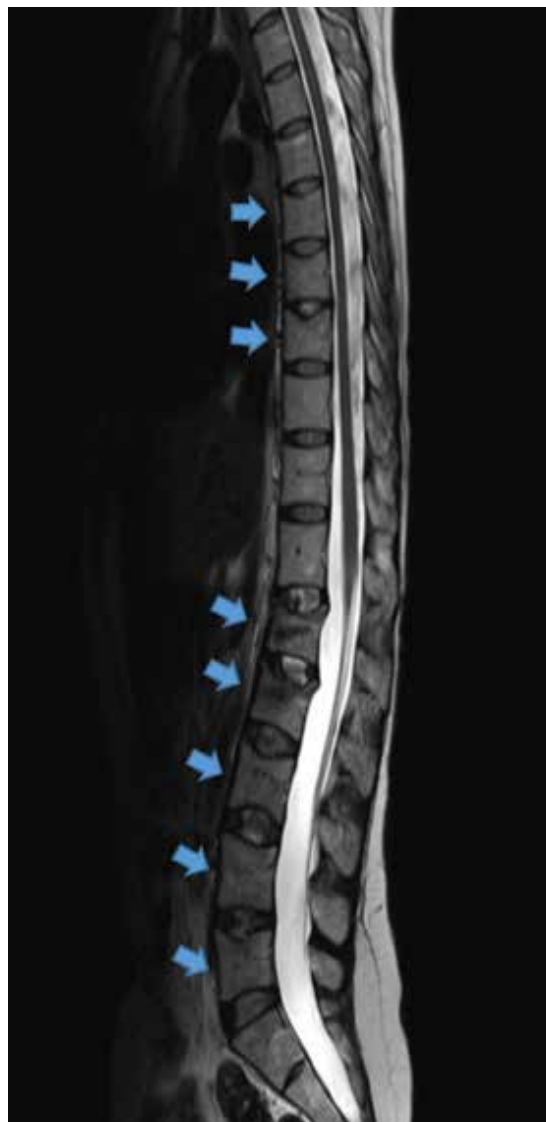


Abb. 1: MRT sagittal mit frischen Deckplattenimpressionsfrakturen LWK 1 bis LWK 5, sowie BWK 7 bis BWK 9.

erniedrigten Knochendichte fanden wir laborchemisch nicht, mit Ausnahme eines leichten Vitamin D – Mangels. Beruflich ist die Patientin Pilates-Instruktorin und körperlich sehr aktiv. Sie hatte immer einen BMI von ca. 20 kg/m². Es bestand anamnestisch nie eine Essstörung oder Amenorrhoe.

Therapie und Verlauf

Bei weiterhin persistierenden Schmerzen – die Patientin konnte trotz maximaler Schmerztherapie nicht vom Bett aufstehen – entschied sich die Patientin nach konsiliarischer Beratung durch die Kollegen der Traumatologie für eine Kyphoplastie der betroffenen Wirbelkörper. Zudem wurde eine Substitution mit Vitamin D in hoher Dosis eingeleitet und nach einem langen Rehabilitationsaufenthalt wurde die Patientin ins häusliche Umfeld entlassen.

Eine Woche später erlitt die Patientin erneut drei atraumatische Wirbelkörperfrakturen – dieses Mal der Brustwirbelkörper 7 bis 9 (Abb 1).

Bereits nach dem ersten Ereignis war von uns eine osteoanabole Therapie mit Teriparatid empfohlen worden. Leider war die Krankenkasse trotz mehrerer schriftlicher Gesuche vorerst nicht bereit, die Kosten der Therapie zu übernehmen. Erst nach den erneuten Frakturen und nochmaligen telefonischen Gesprächen wurde die Kostengutsprache erteilt, sodass die Patientin erst nach diesen neuen Frakturen mit der Teriparatid-Therapie beginnen konnte. Diese Behandlung ist für 24 Monate vorgesehen. Anschliessend ist eine Konsolidierung mit einem Bisphosphonat geplant.

Im Februar 2022, nach 8-monatiger osteoanaboler Therapie, berichtet die Patientin, dass sie weitgehend beschwerdefrei sei.

Diskussion

Epidemiologie

Die schwangerschaftsassozierte Osteoporose ist eine seltene Form der Osteoporose, die sich während der Schwangerschaft und/oder Stillzeit entwickelt. Gelegentlich kommt es zu (multiplen) Wirbelfrakturen. In der Literatur wird die Häufigkeit mit circa 4 Fällen pro 1 Million Schwangerschaften an-

gegeben – höchstwahrscheinlich wird diese Anzahl jedoch unterschätzt, da viele mild verlaufende Fälle undiagnostiziert bleiben dürften¹.

Diagnose und Differentialdiagnose

Die Diagnose kann verpasst werden, weil Rückenschmerzen per se sehr häufig sind und es sich um junge, gesunde Frauen handelt. Rückenschmerzen im letzten Trimenon, postpartum und während der Stillzeit sollten aber nicht einfach als muskuläre Beschwerden im Zusammenhang mit der Schwangerschaft eingeordnet werden. Eine genaue Anamnese und klinische Untersuchung sollten in jedem Fall erfolgen und bei Beschwerdepersistenz gegebenenfalls durch eine Bildgebung (MRI, postpartum konventionelles Röntgen) ergänzt werden².

Differentialdiagnostisch kommen vor allem mechanische schwangerschaftsbedingte Erkrankungen in Frage (ISG-Blockaden durch das hormonell veränderte Gewebe, muskuläre Überbelastung bei veränderter Statik während der Schwangerschaft, bzw. anschliessend durch Tragen des Kindes, Fehlhaltung- und Fehlformen der Wirbelsäule etc.). Vorbestehende entzündlich-rheumatische Erkrankungen oder degenerative Veränderungen sollten als Ursache ebenfalls ausgeschlossen werden und nicht zuletzt können Beschwerden auch psychosomatischer Natur sein.

Allgemeine Risikofaktoren	
Noxen	Nikotin, Alkohol
Substratmangel (Kalzium, Vitamin D, Eiweiss)	Fehlernährung, strikt vegane Ernährung, Malabsorption, Adipositas, Ganzkörperbekleidung
Body-Mass-Index < 20kg/m ²	Konstitutionell, Essstörung
Chronisch-entzündliche Erkrankungen	Entzündliche Darmerkrankungen, rheumatische Erkrankungen, chronische Infekte (HIV, Hepatitis)
Medikamente	Glukokortikoide, antihormonelle Therapien, GnRH-Analoga, Protonenpumpenhemmer, Antiepileptika
Erbliche Faktoren	Positive Familienanamnese, bekannte Bindegewebserkrankungen (z. B. Ehlers-Danlos, Marfan-Syndrom)
Immobilität	–
Endokrinologische Ursachen	Hyperthyreose, Diabetes mellitus
Schwangerschaftsspezifische Ursachen:	
Wirbelsäulenstatik	Vermehrte Lordosierung der LWS, veränderte Biomechanik, vermehrte Belastungen
Kalziumhaushalt	Vermehrter Bedarf während Schwangerschaft und Stillperiode

Tab. 1: Risikofaktoren für eine Knochenfragilität

Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für eine erhöhte Knochenfragilität sind in der **Tabelle 1** zusammengefasst³ und umfassen diverse Erkrankungen, die auch bei nicht-schwangerschaftsbedingter Osteoporose vorkommen. Besondere Aufmerksamkeit sollte jungen Patientinnen geschenkt werden, die in der Vorgeschichte an einer Essstörung mit niedrigem Body Mass Index litten und/oder einen Substanzabusus betrieben haben. Auch die aktuelle Ernährung und das Sportverhalten sollten speziell erfragt werden (unausgewogene Ernährung, exzessiver Sport vor der Schwangerschaft), da diese Patientinnen möglicherweise gefährdeter sind. Ein relativer Kalziummangel kann zu einer Schwangerschaftsosteoporose beitragen, da während der Schwangerschaft und insbesondere während der Stillzeit der Kalziumverbrauch hoch ist.

Prophylaxe

Eine gute Kalziumzufuhr (mindestens 1000mg) und Vitamin-D-Versorgung (800 IE) sind wichtige und effiziente prophylaktische Massnahmen⁴. Wesentlich ist deshalb auch die Bestimmung des 25-OH-Vitamin D-Spiegels zu Beginn der Schwangerschaft, damit ein eventueller Vitamin D-Mangel mit adäquater Substitution behoben werden kann (Zielspiegel 75nmol/L, bzw. 30ug/L). Hierbei ist zu beachten, dass gebräuchliche Supplemente für Schwangere oft nur 300mg Kalzium und 600IU Vitamin D enthalten.

Therapie

Da der Kalziumverbrauch während der Schwangerschaft und der Stillzeit erhöht ist und während der Stillzeit oft nicht kompensiert werden kann, sollten betroffene Frauen die Stillperiode kurz halten. Nach Beendigung der Schwangerschaft und Stillperiode erholt sich die Knochendichte oft spontan, so dass bei Frauen mit nur geringen Deckplattenimpressionen und nicht allzu tiefer Knochendichte mit einer spezifischen Therapie gewartet werden kann, zumal keine der medikamentösen Therapien für prämenopausale Frauen zugelassen ist und Daten zur Wirksamkeit weitgehend fehlen. Erschwert wird die Therapiewahl zudem, wenn die Patientin noch einen Kinderwunsch hat. Alle medikamentösen Therapien

der Osteoporose sind während der Schwangerschaft kontraindiziert. Am ehesten kann Teriparatid eingesetzt werden, da dies eine sehr kurze Halbwertszeit hat. Anschliessend muss aber eine Konsolidation der Therapie mit einem Antiresorptivum erfolgen. Hier sollte ein eher kurzwirksames Bisphosphonat eingesetzt werden (z.B. Risedronat oder Ibandronat). Die oralen Bisphosphonate sollten vor einer erneuten Schwangerschaft für 6–12 Monate pausiert werden.

Falls kein weiterer Kinderwunsch mehr besteht, können prinzipiell alle Therapien eingesetzt werden. Bei der Therapie mit Denosumab ist aber wegen des möglichen Rebound-Effekts nach Absetzen bei dieser jungen Patientengruppe Vorsicht geboten und die anschliessend nötige Stabilisierungsbehandlung mit Zoledronat oder Alendronat sowie die notwendigen Kontrollen der Beta-Crosslaps müssen vorgängig mit der Patientin besprochen werden. Aus diesem Grund favorisieren wir eine Therapie mit einem Bisphosphonat, das nach einer 2–4-jährigen Therapiedauer problemlos wieder gestoppt werden kann.

Wenn die Patientin multiple Wirbelkörperfrakturen erlitten hat, sollte die Therapie ebenfalls mit Teriparatid begonnen und anschliessend mit einem potenten Bisphosphonat konsolidiert werden.

Literatur

1. Hadji P, Boekhoff J, Hahn M, Hellmeyer L, Hars O, Kyvernitakis I. Pregnancy-associated osteoporosis: a case-control study. *Osteoporos Int.* 2017 Apr;28(4):1393–9. 2. Hardcastle SA, Yahya F, Bhalla AK. Pregnancy-associated osteoporosis: a UK case series and literature review. *Osteoporos Int.* 2019 May;30(5):939–48. 3. Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose – Willkommen [Internet]. [cited 2022 Feb 9]. Available from: <https://www.svg.ch/> 4. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359–81.

EINFACH 1-MALIG

 **Cosentyx**[®]
secukinumab

AN IHRER SEITE

nur **eine Injektion** im Monat,
unabhängig von der Dosierung!*

KOMPLETTE
COSENTYX[®]
KONTROLLE[°]



Aus der Schweiz.
Für die Schweiz.[§]

* Gemäss Fachinformation in der Erhaltungsdosis. ° Komplette Cosentyx[®] Kontrolle ist definiert als Wirksamkeit sowohl auf Plaque-Psoriasis als auch auf schwierig behandelbare Hautmanifestationen, wie palmo/plantare Psoriasis, Kopfhaut- und Nagelpsoriasis, sowie als Wirksamkeit auf Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis, sowie als Verbesserung der Lebensqualität.¹⁻³ § Cosentyx[®] wird in der Schweiz (Stein/AG) bei Novartis Pharma Stein AG konfektioniert. Δ Zugelassen für die Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis. Die Etiketten der dargestellten Fertipens wurden zu Illustrationszwecken angepasst und entsprechen nicht den Etiketten der Verkaufsware.

Referenzen: 1 Cosentyx[®] (Secukinumab) Fachinformation. Stand der Information: Februar 2022. www.swissmedinfo.ch. 2 Blair HA. Secukinumab: A Review in Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2021 Mar;81(4):483-494. doi: 10.1007/s40265-021-01476-3. Epub 2021 Mar 4. 3 Braun J et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(5):859-868. doi: 10.1093/rheumatology/key375.

Cosentyx[®] (Secukinumab) gekürzte Fachinformation: **Z:** Secukinumab + Hilfsstoffe. **I:** *Plaque-Psoriasis:* Cosentyx/-Sensoready/-UnoReady ist zur Behandlung von Patienten ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, die auf andere systemische Therapien einschliesslich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, bei denen diese Therapien kontraindiziert sind oder die diese Therapien nicht tolerieren. *Psoriasis-Arthritis:* Cosentyx/-Sensoready/-UnoReady, alleine oder in Kombination mit Methotrexat, ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis indiziert, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) angesprochen haben. Cosentyx/-Sensoready/-UnoReady verzögert die Progression struktureller Schäden und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. *Axiale Spondyloarthritis (axSpA) - Ankylosierende Spondylitis (AS, Morbus Bechterew):* Cosentyx/-Sensoready ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver ankylosierender Spondylitis indiziert, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie (beispielsweise NSAIDs) angesprochen haben. *Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA):* Cosentyx ist für die Behandlung von schwerer aktiver nicht-röntgenologischer axiale Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung mit erhöhtem C-reaktiven Protein (CRP) und Magnetresonanztomographie-(MRT)-Befund bei Erwachsenen indiziert, die unzureichend auf eine Therapie mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Medikamenten (NSAIDs) angesprochen haben. **D:** *Plaque-Psoriasis:* Empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 300 mg mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. Bei schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen soll eine temporäre Unterbrechung der Therapie erwogen werden. In schwerwiegenden Fällen von mukokutaner Candida-Infekte ist eine Dosisreduktion auf 150 mg zu erwägen. Die empfohlene Dosis bei Kindern ab 6 Jahren beträgt unter 50 kg Körpergewicht 75 mg und ab 50 kg 150 mg. Injiziert wird in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. *Psoriasis-Arthritis:* Die empfohlene Dosis liegt bei 150 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. Die Dosis kann, abhängig vom klinischen Ansprechen, auf 300 mg erhöht werden. Bei Patienten, die ungenügend auf Anti-TNF α ansprechen liegt die empfohlene Dosis bei 300 mg. Bei begleitender mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis siehe Dosierungs- und Anwendungsempfehlungen für Plaque-Psoriasis. *Axiale Spondyloarthritis (axSpA) - Ankylosierende Spondylitis (AS, Morbus Bechterew) und Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA):* Die empfohlene Dosis liegt bei 150 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. **KI:** Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Wirkstoff oder Hilfsstoffe. Schwere aktive Infektionen. **VM:** Vorsicht bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder rezidivierenden Infektionen in der Vorgeschichte; bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (inkl. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa); bei Impfungen. Bei Auftreten einer anaphylaktischen oder anderen schwerwiegenden allergischen Reaktionen die Gabe unverzüglich abbrechen und Therapiemassnahmen einleiten. Risiko bezüglich Aufflammen der Psoriasis bei Absetzen der Therapie („Rebound“) berücksichtigen. Gleichzeitige Verabreichung mit anderen Biologika wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen. Die Nadelkappe kann Trockenkautschuk (Latex) enthalten. **IA:** Lebendvakzinen sollten nicht gleichzeitig verabreicht werden. Patienten, die Arzneimittel einnehmen, deren Dosis individuell eingestellt wird und die durch CYP450 3A4, 1A2 oder 2C9 metabolisiert werden, sollten zu Beginn und Ende einer Therapie mit Secukinumab kontrolliert werden und die Dosis dieser Substanzen bei Bedarf angepasst werden. **UW:** Infektionen der oberen und unteren Atemwege, Orale Herpes, Rhinorrhö, Diarrhö, Übelkeit, Orale Candidose, Tinea pedis, Candidose des Oesophagus, Neutropenie, Kopfschmerzen, Bindehautentzündung, Leberenzyme erhöht, Bilirubin erhöht, Urtikaria, Entzündliche Darmerkrankungen (inkl. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Ermüdung. **P:** Cosentyx/-UnoReady 300 mg: 1 Fertipen / 1 Fertigspritze/ Cosentyx/-Sensoready 150 mg: 1 oder 2 Fertipen / 1 oder 2 Fertigspritze(n) / 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Abgabekategorie: B. Weitere Informationen finden Sie unter www.swissmedinfo.ch. *Stand der Information:* Februar 2022 V10. Novartis Pharma Schweiz AG, Risch; Adresse: Suurstoffi 14, 6343 Rotkreuz, Tel. 041 763 71 11

HRpQCT – Einsichten in die Mikroarchitektur des Knochens Zusatznutzen des XtremeCT gegenüber der DXA Methode

Prof. Dr. med. Hans Jörg Häuselmann, Dr. med. Sven Oser, Dr. med. Martin Toniolo, Dr. med. Mathias Wenger,
Zentrum für Knochen- und Rheumaerkrankungen, Zürich



Prof. Dr. med.
H.J. Häuselmann



Dr. med.
Sven Oser



Dr. med.
Martin Toniolo



Dr. med.
Mathias Wenger

Einleitung

Wiederholt konnte in prospektiven Kohortenstudien^{1,2} der letzten Jahre gezeigt werden, dass der überwiegende Anteil der Männer und Frauen mit osteoporotischen Frakturen weder mit der DXA-basierten Knochendichtemessung noch mit dem Frakturrisiko Instrument FRAX die WHO Definition der Osteoporose erfüllte (T-score ≤ -2.5 und tiefer oder osteoporotische Fraktur). Durch diese Untersuchungen wurde klar, dass besonders frakturgefährdete Kandidaten/Innen mit diesen Methoden nur in unbefriedigendem Ausmass lokalisiert und rechtzeitig einer Therapie zugeführt werden können.

Zur Zeit gibt es zwei Instrumente auf dem Weltmarkt mit der Fähigkeit, peripheren Knochen in vivo mit einer hochauflösenden Methode der Computertomographie (HRpQCT) zu messen und zu analysieren: Beide Apparate, XtremeCT I mit einer Voxelgrösse von 82 Mikrometer und sein Nachfolger Xtreme CT II mit einer max. Auflösung von 61 Mikrometer, wurden von der Schweizer Firma Scanco AG Brüttisellen in Zusammenarbeit mit der ETH über Jahre hin entwickelt und seit geraumer Zeit in der ganzen Welt zu Forschungszwecken eingesetzt³⁻⁸. Erst in den letzten Jahren wurde diese Messmethode auch vermehrt in der klinischen Routine eingesetzt⁹.

Klinischer Fall

Gut 61-jährige brasilianische Patientin, die von Dr. D. Frey, USZ, im Februar 2021 ins Zentrum für Rheuma- und Knochenerkrankungen ZRK Zürich zuge-

wiesen wird wegen nicht plausibel erklärbarem starkem Knochendichteverlust im DXA der Hüftregion zw. 6/2015 und 7/2020 unter einer Therapie mit Denosumab seit 2011, letztmals klinisch und mit DXA kontrolliert 2020 in Zürich. Bis jetzt keine klinischen Frakturen.

T-score	4/2013	6/2015	3/2018	7/2020
DXA totale Hüfte links	-2.1	-4.4	-6.7	-6.5
DXA Neck links	-2.7	-6.1	-7.0	-7.0
DXA LWS	-2.2	-2.5	-2.1	-2.1
DXA 1/3 Radius links	N/A	0.0	0.4	0.3

St.n.Therapie mit Bisphosphonaten 2006 bis 2011 und Zustand nach mehreren Liposuctionen im Gesäss- und Abdomenbereich zw. 2011 und 2015.

Bei Verdacht auf Beeinflussung der DXA Werte in LWS und v.a. im Hüftbereich durch wiederholte Liposuctionen und Transplantation von Fett vom Abdomen in den Gesässbereich Durchführung einer HRpQCT mit Messen der volumetrischen Dichte und Strukturparameter an peripheren Stellen des Knochens.

Diskussion des klinischen Falles nach Durchführen des HRpQCT 2/2021 im ZRK Zürich

Der massive Knochendichteverlust an der Hüftregion seit 6/2015 unter einer adäquaten Denosumab-

Volumetrische Parameter		
Tt.v.BMD	Totale vol. Dichte des Knochens	mg HA*/cm ³
Ct.v.BMD	Corticale vol. Dichte	mg HA/cm ³
Tb.v.BMD	Trabekuläre vol. Dichte	mg HA/cm ³
Morph./Struktur Corticalis		
Ct.Ar	Mittlere Fläche der Corticalis	mm ²
Ct.Th	Mittlere corticale Dicke	Mm
Ct.Po	Corticale Porosität	%
Morph./Struktur Trabekel		
Tb.Ar	Mittlere trabekuläre Fläche	mm ²
BV/TV	Trabekuläres Knochenvolumen/tales V	%
Tb.Th	Mittlere Dicke der Trabekel	mm
Tb.N	Mittlere Anzahl Trabekel pro mm	mm ⁻¹
Tb.Sp	Mittlere Distanz zw. den Trabekeln	mm
Finite Element Analyse		
Steifigkeit des Knochens	Steifigkeit des ganzen Knochens	N**/mm
Bruchlast des Knochens	Geschätzte max. Bruchlast	N

Tabelle 1: HRpQCT Messparameter

*HA= Hydroxyapatit

**N= Newton

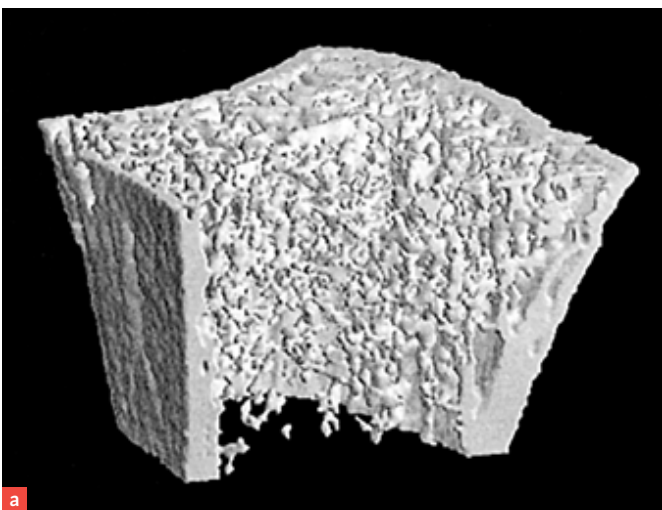


Abb. 1a: Dreidimensionale Darstellung des dist. Radius mit HRpQCT Technik (XtremeCT I)

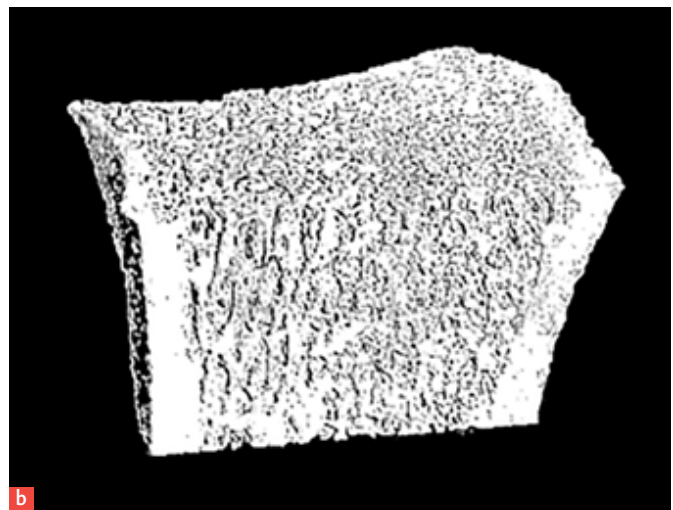


Abb. 1b: Dreidimensionale Darstellung des dist. Radius eines Probanden mit normaler Knochendichte



Abb. 1c und 1d: Links dreidimensionale Darstellung der dist. Tibia mit HRpQCT Technik (XtremeCT I). Im Vergleich dazu eine distale Tibia eines Probanden mit normaler Knochendichte rechts.



therapie kann unter der Voraussetzung, dass die Patientin das Denosumab regelmässig gespritzt hat, auch durch die Messergebnisse des HRpQCT nicht erklärt werden. Die aktuelle sehr tiefe Knochendichte der Hüftregion ist jedoch durch die Werte der volumetrischen Dichtemessung des totalen und trabekulären Knochens in distaler Tibia und Radius plausibel erklärbar. Bereits die drei-dimensionale Darstellung des distalen Radius und der Tibia (Abb. 1a und c) zeigt den von blossen Auge sichtbaren massiven trabekulären Knochenverlust mit Ra-

refizierung der trabekulären Struktur an beiden Mess-Lokalisationen (im Vergleich dazu zwei Vergleichsbilder eines Probanden mit normaler Knochendichte, Abb. 1b und 1d). Die individuell für die Patientin berechneten normativen Werte auf der Perzentilenkurve des McCaig Institutes für Knochen und Gelenkgesundheit der Universität Calgary in Kanada zeigen zusätzlich, dass sowohl die trabekuläre (Tb.vBMD) wie auch die corticale volumetrische Knochendichte (Ct.vBMD) sehr deutlich reduziert ist. Auch morphologische und strukturelle



Abb. 2a: Individuelle normative Parameter der corticalen und trabekulären Messung des linken distalen Radius. 6 Parameter sind zwischen 5. und 1. Perzentile.

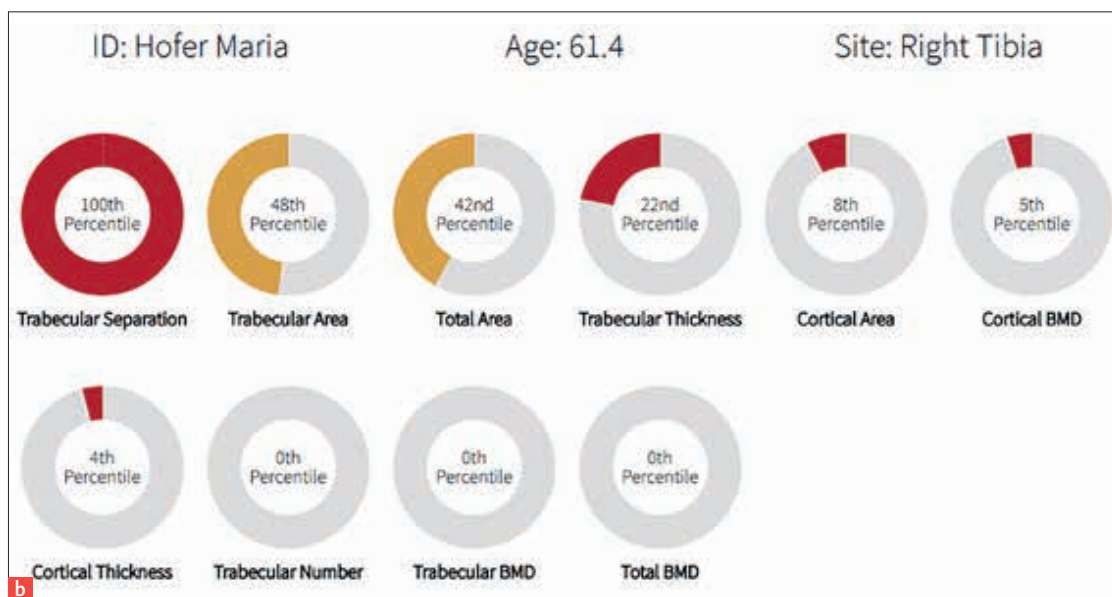


Abb. 2b: Individuelle normative Parameter der corticalen und trabekulären Messung der rechten distalen Tibia. Drei Parameter sind unterhalb der 0. Perzentile.

VERSCHIEDENE FRAGEN. GLEICHE ANTWORT.



Keine
tatsächlichen
Patienten

EINE GUTE LÖSUNG FÜR HEPATITIS C¹⁻³

 **EPCLUSA**[®]
sofosbuvir/velpatasvir
400 mg/100 mg Tabletten

Referenzen: 1. Chen SL and Morgan TR. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Int J Med Sci* 2006;3(2):47-52. 2. Solbach P and Wedemeyer H. The new era of interferon-free treatment of chronic hepatitis C. *Viszeralmedizin* 2015;31(4):290-296. 3. Wiesmann F and Braun P. Significance of HCV RNA monitoring in the era of new potent therapies. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 2016;14(9):837-844. Fachpersonen können die entsprechenden Referenzen beim Unternehmen anfordern. **Gekürzte Fachinformation EPCLUSA[®]:**
ZUS: Filmtabletten zu 400 mg Sofosbuvir und 100 mg Velpatasvir. **IND:** EPCLUSA[®] wird zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) vom Genotyp 1 bis 6 bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet. **DOS:** Eine Tablette täglich unabhängig von einer Mahlzeit. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem der Hilfsstoffe. Anwendung zusammen mit starken Induktoren von P-gp oder starken Induktoren von CYP (z.B. Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut (Hypericum perforatum), Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin). **VM:** Nicht gleichzeitig mit anderen Sofosbuvir-haltigen Arzneimitteln anwenden. Gleichzeitige Anwendung von EPCLUSA[®] und Amiodaron nur wenn keine alternative Behandlung verfügbar ist und unter engmaschiger Überwachung. Es liegen begrenzte Sicherheitsdaten zu EPCLUSA[®] bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz vor, Anwendung ohne Dosisanpassung wenn keine anderen relevanten Behandlungsoptionen verfügbar sind. Die Sicherheit von EPCLUSA[®] bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT Klasse C) wurde nicht untersucht. Aufgrund einer möglichen symptomatischen Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 soll bei Therapiebeginn mit EPCLUSA[®] der Blutglukosespiegel insbesondere in den ersten 3 Monaten engmaschig kontrolliert werden. Aufgrund des Risikos einer Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus sollte bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung ein HBV-Screening durchgeführt werden. **IA:** Gleichzeitige Anwendung mit moderaten P-gp-Induktoren oder moderaten CYP-Induktoren (z.B. Oxcarbazepin, Modafinil oder Efavirenz) ist nicht empfohlen. Engmaschige Überwachung der INR-Werte bei Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten empfohlen. Begleitmedikamente, die signifikant von Veränderungen der Leberfunktion betroffen sind (z.B. Calcineurinhemmer), sollten eine Überwachung oder Dosisänderung erfordern, um eine kontinuierliche Wirksamkeit zu gewährleisten. Risiko von lebensbedrohlicher Bradykardie und Herzblock bei gleichzeitiger Anwendung mit Amiodaron oder/und mit anderen Arzneimitteln zur Senkung der Herzfrequenz. **SS/St:** Anwendung von EPCLUSA[®] während der Schwangerschaft und Stillzeit soll vermieden werden. **Sehr häufige UW:** Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Übelkeit, Müdigkeit, Pruritus und Schlaflosigkeit. **Abgabekategorie:** A. Vollständige Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch publiziert. **ZUL:** Gilead Sciences Switzerland Sàrl, Postadresse: General-Guisan-Strasse 8, 6300 Zug, CH-GS-202104-202101D
CH-EPC-0030 Nov21



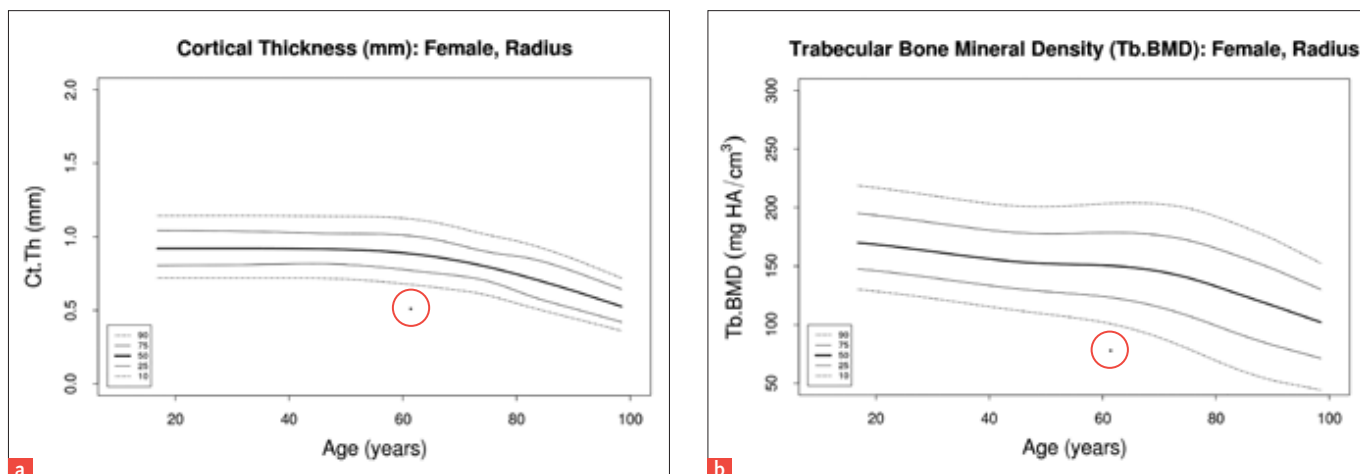


Abb. 3a und 3b: Individueller normativer morphometrischer (Corticalis) und densitometrischer Parameter (trabekuläres Kompartiment) des linken distalen Radius der Patientin. Beide Parameter sind unter der 5. Perzentile.

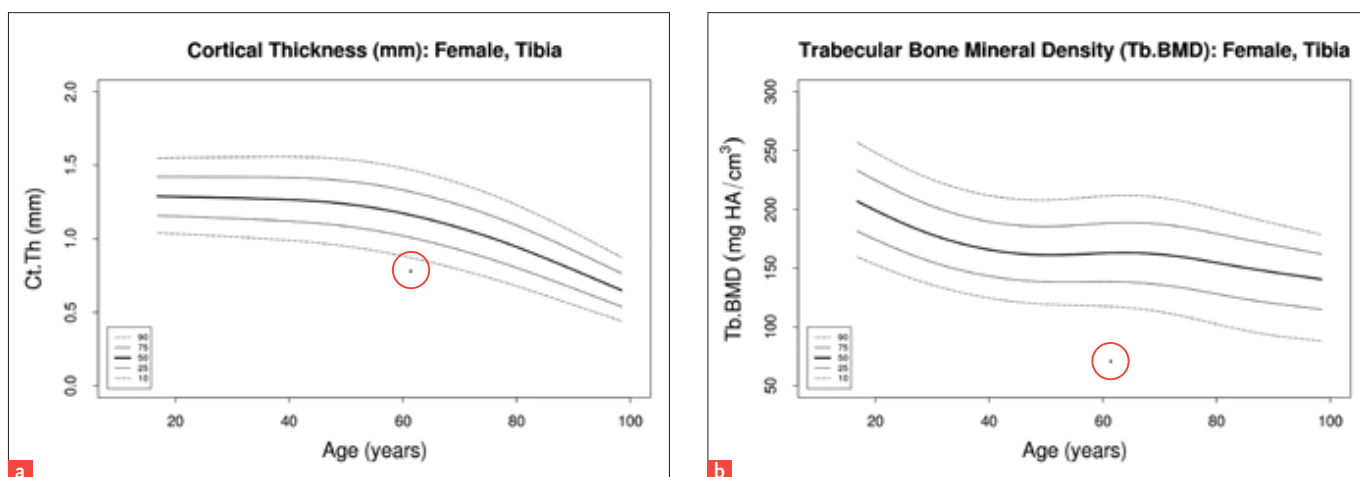


Abb. 4a und 4b: Individueller normativer morphometrischer (Corticalis) und densitometrischer Parameter (trabekuläres Kompartiment) der rechten distalen Tibia der Patientin. Beide Parameter sind unter der 3. Perzentile.

Parameter (Ct.Th, Tb.N) an beiden Lokalisationen (Tibia noch ausgeprägter als Radius) zeigen eine eindrückliche Osteoporose mit massivem Verlust von Knochensubstanz an beiden Lokalisationen und in beiden Knochenkompartimenten (Abb. 2–4). Die HRpQCT Messung zeigt auch, dass die DXA Messung des cortical betonten 1/3 Radius (normale Werte 2015 und 2018) überhaupt nicht übereinstimmt mit der distalen Messung des Radius mittels HRpQCT, das eine deutliche Osteoporose zeigt.

Messvorgang und Analyse:

Die reine Messzeit pro Messort dauert 1.5 resp. 3 Minuten (XtremeCT II resp. XtremeCT I), während der der/die PatientIn auf einem Stuhl sitzend den dominanten Arm und anschliessend den contra-

oder ipsilateralen Unterschenkel/Fuss in einer Schiene fixiert in den Messtunnel des HRpQCT streckt (Abb. 5a und b mit XtremeCT Gerät im ZRK Zürich). Da Bewegungsartefakte die Beurteilung der Ergebnisse erschweren und unzuverlässig machen, ist die Vorbereitung und Instruktion des Patienten, v.a. bei Kindern, sehr wichtig. Die Strahlenbelastung ist sehr gering (3–5 Mikro-Sievert pro Messung). Die Vorbereitungszeit der eigentlichen Messung mit Kalibration des HRpQCT mittels Phantoms, Präkalibration ohne Phantom, Lagerung und Positionierung des/der Patienten/In sowie Einstellung des Messortes (Region of interest ROI) mittels standardisierter anatomischer Landmarken am nicht-dominanten ultradistalen Radius und Tibia benötigen ca. 15–20 Minuten Zeit. Die an-

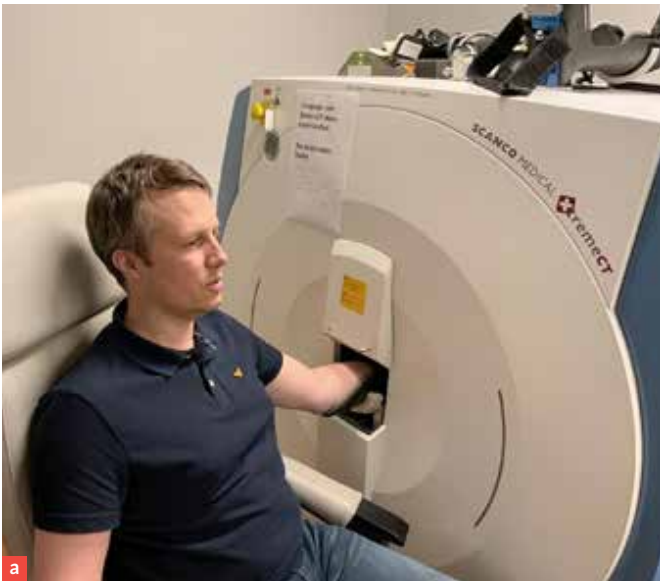


Abb. 5a und 5b: Positionierung des Patienten/Probanden mit Arm und Bein mit Lagerungsschiene im Messtunnel des HRpQCT.

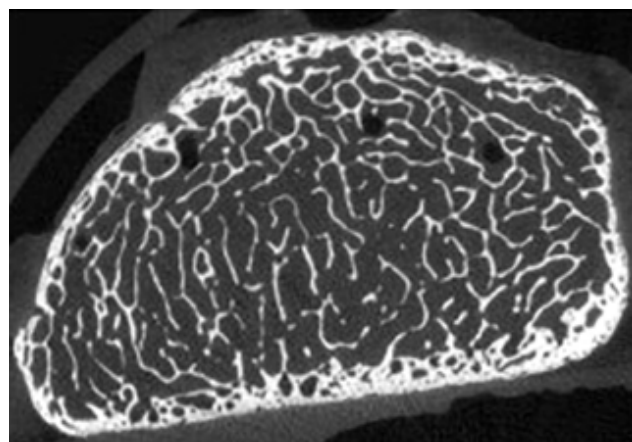
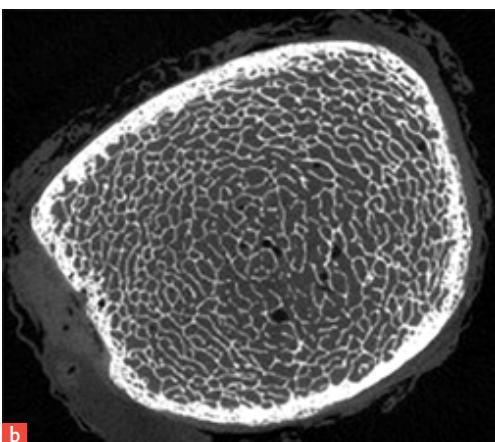
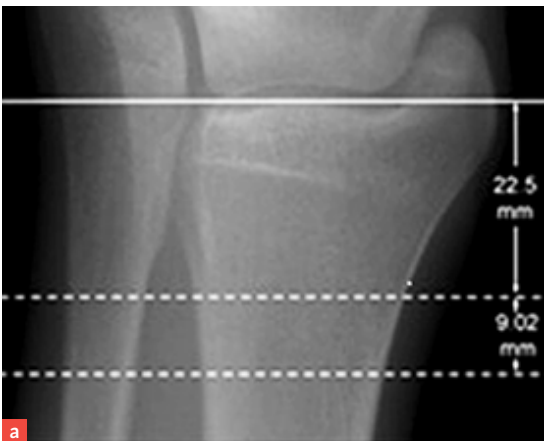


Abb. 6a und 6b: Manuelles Positionieren der Referenzlinie (ausgezogen) an standardisierten anatomischen Landmarken in der distalen Tibia (Abb. 6A links) und distalen Radius (Abb. 6A rechts). Automatische Messung von 110 Knochenscheiben des ca. 9mm breiten Knochenabschnittes (zwischen den gestrichelten Linien) von Tibia (Abb. 6B links mit Darstellung eines Knochenschnittes) und Radius (6B rechts) in einem fixen standardisierten Abstand von 9.5 mm (Radius) und 22.5mm (Tibia) proximal der Referenzlinie.

schliessende halbautomatische Analyse der Daten, bei der die untersuchende Person des Apparates die je 110 gemessenen Schnitte des Radius und Tibia kontrolliert und allenfalls die Konturen korrigiert, dauert je nach Knochenzustand und Erfahrung der betreibenden Person zwischen 10 und 30 Minuten (Abb. 6a und b). Die anschliessende Berechnung der einzelnen densitometrischen, morphologischen und strukturellen Parameter (siehe unten) mit zweidimensionaler Darstellung des distalen Radius und der Tibia auf Papier durch den Rechner des HRpQCT dauert zusätzlich zw. 10 und 20 Minuten (Abb. 1a und b).

Klinische Wertung der einzelnen Messparameter

Hohe Präzision und Reproduzierbarkeit (möglichst kleiner least significant Change, LSC) und signifikante Assoziation der einzelnen HRpQCT Parameter mit dem Frakturrisiko sind unerlässlich für eine Messmethode um eine zuverlässige Frakturvoraussage machen zu können. Bei der HRpQCT hat sich die Kurzzeitpräzision (LSC) konsistent tiefer bei der Messung der Tibia als beim Radius gezeigt, wahrscheinlich abhängig durch das vom Untersucher einfachere und deshalb besser reproduzierbare Auffinden der anatomischen Landmarke an der distalen Tibia im Vergleich zum distalen Radius. Densitometrische Knochendichte-Parameter zeigen den besten LSC-Wert von 0.8 bis 2%, währenddem die corticale Porosität die schlechtesten LSC Werte von 6.2 bis 12.5% zeigt⁵.

Von grosser und entscheidender Wichtigkeit ist das Verhältnis von LSC und Fraktur-assoziierten Differenzen bei den radialen und tibialen volumetrischen Dichtewerten wie Tt.vBMD und Tb.v.BMD, die beide signifikant grösser sind als ihr LSC, was bei den Parametern der Corticalis (Ct.vBMD und Ct.Th) nur für die Tibia, nicht aber für den Radius zutrifft. Die beiden densitometrischen Parameter Tt.vBMD und Tb.vBMD an beiden Lokalisationen sowie die beiden corticalen Parameter Ct.v.BMD und Ct.Th an der Tibia erwiesen sich daher als zuverlässigste Parameter für die Voraussage von prävalenten und inzidenten Frakturen^{3,4,5}.

Verschiedene retrospektive und prospektive Fraktur-Assoziations-Studien zeigten zudem wiederholt, dass die HRpQCT Methode mit ihren Knochenqualitätsmessungen an peripheren Stellen (distaler Radius und Tibia) klinisch relevante osteoporotische

Frakturen an Hüfte und Wirbelsäule mit guter Präzision voraussagen können⁸.

Herausforderungen für die Zukunft

Folgende 4 Forschungsgebiete der HRpQCT haben sich in den letzten Jahren als Herausforderung für die Zukunft erwiesen:

1. Korrekte automatisierte Unterteilung des Knochens in corticalen und trabekulären Knochen.
2. Standardisierte anatomische Landmarken und Messpositionen, die möglichst wenig beeinflusst werden von der Alters- und Geschlechts-bedingten Länge des Radius und der Tibia.
3. Korrekte 3-dimensionale Reproduktion der Knochenstrukturen.
4. Verbesserung der Reproduzierbarkeit von Parametern wie Ct.Ar, Tb.Sp, Knochensteifigkeit und Bruchlast, damit ihre Voraussagekraft für inzidenten Frakturen verbessert werden kann.

Zusammenfassung und klinische Implikationen für die Zukunft:

Die HRpQCT ist eine hochauflösende Bildgebung des Knochens mit der Methode der Computertomographie (61 bzw. 82 Mikrometer Voxelgrösse), die in den letzten Jahren auf Grund vieler präklinischer und klinischer Studien an Bedeutung gewonnen hat. Sie hat nicht nur die Fähigkeit, die trabekulären wie auch die corticalen Knochenstrukturen von peripheren metaphysalen Knochen (distale Tibia und Radius) gesondert zu analysieren, sondern sie misst auch die Knochengeometrie und Bruchlast (failure load) an diesen Lokalisationen. Damit konnte bei eigenen Patienten wie auch in neueren Studien eindrücklich gezeigt werden, dass corticaler und trabekulärer Knochen das Frakturrisiko unabhängig voneinander beeinflussen. Diese Erkenntnisse unterstreichen die Wichtigkeit der gesonderten Untersuchung von Dichte, Struktur und Geometrie dieser beiden Knochenkompartimente. Da neuere prospektive Kohorten-Studien mit HRpQCT zeigen konnten, dass die Voraussagekraft von Frakturen im Vergleich zu DXA und FRAX einerseits unabhängig und andererseits leicht besser war, ist anzunehmen, dass mit dieser Messmethode die Identifikation von bruchgefährdeten Patienten gegenüber dem heutigen klinischen Standard mit DXA und Frakturrisiko-Tools bereits heute und durch Verbesserung der Präzision und Reproduzierbarkeit sicher in der Zukunft noch deutlich verbessert werden kann.

Taltz®: Stark und anhaltend WIRKSAM.¹⁻⁶

taltz®
(Ixekizumab)

bei axSpA und PsA

- ▶ Überlegen^o gegenüber Humira^{®§} in der PsA*¹
- ▶ Stark und konsistent wirksam in der PsA² sowie im breiten Spektrum der axSpA³⁻⁶
- ▶ Einfache Dosierung: 80 mg Taltz[®] (eine Injektion) alle 4 Wochen in der Erhaltungsphase^{7,§§}
- ▶ Gutes Sicherheitsprofil, bestätigt über 5 Jahre⁸

*Taltz[®], alleine oder in Kombination mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs, disease-modifying anti-rheumatic drugs), ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA) indiziert, die auf eine Behandlung mit einem oder mehreren DMARDs unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. *Axiale Spondyloarthritis: Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew): Taltz[®] ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie (z.B. nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente [NSAIDs]) unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen. Nicht-radiographische axiale Spondyloarthritis: Taltz[®] ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven nicht-radiographischen axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen Patienten, die auf NSAIDs unzureichend angesprochen haben. Patienten sollten objektive Anzeichen einer Entzündung in der Magnetresonanztomographie (MRT) und durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) zeigen. ^oStatistische Signifikanz für Überlegenheit von Taltz[®] vs. Humira^{®§} im gleichzeitigen Erreichen von ACR50 und PASI 100 in Woche 24.¹ [§]Humira[®], Adalimumab, Zulassungsinhaberin Abbvie AG. ^{§§}Die empfohlene Dosis bei PsA mit leichter oder ohne Plaque-Psoriasis beträgt 160 mg als subkutane Injektion (zwei 80 mg Injektionen) in Woche 0, gefolgt von 80 mg (eine Injektion) alle 4 Wochen ab Woche 4. Die empfohlene Dosierung bei PsA mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis beträgt 160 mg als subkutane Injektion (zwei 80 mg Injektionen) in Woche 0, gefolgt von 80 mg (eine Injektion) in den Wochen 2, 4, 6, 8, 10 und 12, und danach 80 mg (eine Injektion) alle 4 Wochen. Die empfohlene Dosis bei axSpA beträgt 80 mg Taltz[®] (eine Injektion) als subkutane Injektion alle 4 Wochen.⁷ **NSAR** = Nicht-steroidale Antirheumatika.

1. Mease PJ et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79:123-131. **2.** Chandran V. et al. Ixekizumab treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: 3-year results from a phase III clinical trial (SPIRIT-P1). *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Oct 1;59(10):2774-2784. **3.** van der Heijde D et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Dec 8;392(10163):2441-2451. **4.** Deodhar A et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(4):599-611. **5.** Deodhar A et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020 Jan 4;395(10217):53-64. **6.** Dougados M et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis*. 2020 Feb;79(2):176-185. **7.** Fachinformation Taltz[®], www.swissmedicinfo.ch. **8.** Genovese MC et al. Safety of ixekizumab in adult patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: data from 21 clinical trials. *Rheumatology* 2020;59:3834-3844.

Taltz[®] (Ixekizumab) Injektionslösung. I: Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren *Plaque-Psoriasis* bei erwachsenen Patienten und bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die auf andere systemische Therapien (einschliesslich Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA) nicht angesprochen haben, bei denen diese Therapien kontraindiziert sind oder die diese Therapien nicht tolerieren. Alleine oder in Kombination mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD), zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver *Psoriasis-Arthritis*, die auf eine Behandlung mit einem oder mehreren DMARDs unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Zur Behandlung der schweren aktiven *ankylosierenden Spondylitis* bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie (z.B. nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente [NSAIDs]) unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen. Zur Behandlung der schweren aktiven *nicht-radiographischen axialen Spondyloarthritis* bei erwachsenen Patienten, die auf NSAIDs unzureichend angesprochen haben. Patienten sollten objektive Anzeichen einer Entzündung in der Magnetresonanztomographie (MRT) und durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) zeigen. **D:** Subkutane Injektion. *Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen:* 160 mg in Woche 0, gefolgt von 80 mg in den Wochen 2, 4, 6, 8, 10 und 12, und danach 80 mg alle 4 Wochen. Bei Patienten <100 kg kann ein alternatives Dosisschema mit 160 mg in Woche 0 und ab Woche 2 80 mg alle 4 Wochen erwogen werden. *Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab 6 Jahren):* Gewicht > 50 kg: 160 mg in Woche 0, gefolgt von 80 mg alle 4 Wochen; Gewicht 25-50 kg: 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg alle 4 Wochen. *Psoriasis-Arthritis:* 160 mg in Woche 0, gefolgt von 80 mg alle 4 Wochen. *Ankylosierende Spondylitis:* 80 mg alle 4 Wochen. **KI:** Schwere Überempfindlichkeit. Schwere aktive Infektionen. **W/V:** Taltz[®] wird für Patienten mit einer entzündlichen Darmerkrankung nicht empfohlen. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer entzündlichen Darmerkrankung oder eine Exazerbation einer bereits existierenden entzündlichen Darmerkrankung entwickelt, soll Taltz[®] abgesetzt und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Taltz[®] darf nicht zusammen mit Lebendimpfstoff verwendet werden. Bei schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktion soll Taltz[®] umgehend abgebrochen werden und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Taltz[®] mit anderen Biologika wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen. **IA:** Die Sicherheit von Taltz[®] in Kombination mit anderen Immunmodulatoren oder Phototherapie sowie Impfungen mit Lebendimpfstoffen wurde nicht untersucht. **Sch/S:** Während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine wirksame Empfängnisverhütung verwenden, darf Taltz[®] nicht verabreicht werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Patientinnen sollen angewiesen werden für mindestens 10 Wochen nach der letzten Gabe von Taltz[®] wirksame Verhütungsmethoden anzuwenden und nicht zu stillen. Eine Entscheidung, entweder mit dem Stillen aufzuhören oder die Einnahme von Taltz[®] abzubrechen, sollte unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und der Vorteile der Therapie für die Mutter gefällt werden. **UAW:** *Sehr häufig:* Infektionen der oberen Atemwege, Reaktionen an der Injektionsstelle. *Häufig:* Tinea Infektion, oropharyngeale Schmerzen, Übelkeit, Diarrhö, erhöhte Leberenzyme. Anaphylaktische Reaktionen wurden selten bei Erwachsenen berichtet. Weitere häufig berichtete UAW bei Kindern: Influenza, Konjunktivitis, Neutropenie, Überempfindlichkeitsreaktionen, Urtikaria, Fieber. **P:** Taltz[®] 80 mg 1 oder 2 Fertipgen/1 oder 2 Fertigspritzen(n). Abgabekategorie B. Kassenzulässig. Weitere Informationen finden Sie unter www.swissmedicinfo.ch. Eli Lilly (Suisse) SA, ch. des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier (GE). V03-2021

Lilly

«How to treat» – Neue Empfehlungen zur Osteoporosetherapie

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Christian Kasperk, Endokrinologische Praxis (Endonet), Basel

Prof. Dr. med. Christian Meier, Endokrinologische Praxis (Endonet), Basel und Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Metabolismus, Universitätsspital Basel



Prof. Dr. med.
Dr. med. dent.
Christian Kasperk

Einleitung

Die International Osteoporosis Foundation (IOF) belegt in ihrem länderspezifischen Bericht für das Jahr 2019, dass in der Schweiz 524 000 Menschen mit Osteoporose leben und dass die gesamten direkten Kosten im Zusammenhang mit der Osteoporosebehandlung bei über drei Mrd. Euro liegen¹. Bemerkenswert in diesem Bericht ist auch die hohe Zahl von nicht behandelten postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko (83%).



Prof. Dr. med.
Christian Meier

In der Schweiz wird eine von zwei Frauen und einer von fünf Männern nach dem 50. Lebensjahr eine Osteoporose-bedingte Fraktur erleiden. Das Ausmass der durch Osteoporose bedingten Frakturen spiegelt sich in der Zahl inzidenter Frakturen (75 000 pro Jahr) und in der Anzahl prävalenter Wirbelkörper- und Hüftfrakturen (140 000 pro Jahr)² wider. Die Identifizierung und Behandlung von Patienten mit hohem Frakturrisiko bleibt daher eine Herausforderung und Aufgabe, wozu hier ein Beitrag geleistet werden soll.

Die Leitlinie der Schweizerischen Vereinigung gegen Osteoporose (SVGÖ) aus dem Jahre 2015 empfiehlt

eine Therapie für Frauen und Männer mit erhöhtem Frakturrisiko vor allem bei bereits eingetretener Wirbelkörper (WK)- oder Hüftfraktur, bei einer Knochendichte (BMD) unter einem T-Score von -2.5 SD (an der LWS oder an der Gesamt-Hüfte gemessen), und bei Patienten mit einem hohen 10-Jahres Risiko für eine niedrig-traumatische WK- oder Hüftfraktur. Mit hohem Risiko ist dabei das gleichhohe Risiko gemeint wie ein Patient gleichen Alters und Geschlechts mit bereits erlittener WK-Fraktur. In der Schweiz liegt das im 50. Lebensjahr bei 10% und im 72. Lebensjahr bei 30%.

Zahlreiche Medikamente sind in der Schweiz für die Osteoporosebehandlung zugelassen. Antiresorptiv wirksame Medikamente wie Bisphosphonate (Alendronat, Risedronat, Ibandronat, Zoledronat), ein monoklonaler Antikörper (Denosumab), selektive Östrogenrezeptormodulatoren (Raloxifen, Bazedoxifen), sowie knochenanbaustimulierende Substanzen wie das Teriparatid oder der kürzlich zugelassene monoklonale Antikörper mit dualer, antiresorptiv und knochenanbaustimulierender Wirkung (Romosozumab). Die SVGÖ Leitlinien 2015 empfehlen als Erstlinientherapie stets eine antiresorptive Substanz ohne Festlegung auf eine bestimmte antiresorptive Substanz. Teriparatid wird als Erstlinientherapie nur bei schwerer Osteoporose mit deutlich erniedrigtem Knochenmineralgehalt und neu aufgetretenen WK-Frakturen empfohlen³.

Basierend auf den kürzlich publizierten revidierten Behandlungsempfehlungen⁴ soll im Folgenden auf die Frakturrisikostatifizierung und eine daraus abgeleitete Differentialtherapie der Osteoporose eingegangen werden.

In der Schweiz wird eine von zwei Frauen und einer von fünf Männern nach dem 50. Lebensjahr eine Osteoporose-bedingte Fraktur erleiden.



Fiktives Patientenbeispiel



XELJANZ® bei RA^Δ:

- Bis zu **9,5 Jahre** Beobachtungszeitraum²
- **>22'000** Patientenjahre unter XELJANZ®-Therapie in klinischen Studien²
- **>115'000** Patienten Real-World-Erfahrung³

Δ Rheumatoide Arthritis (RA): Mono- oder Kombinationstherapie mit einem nicht biologischen DMARD bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, bei denen eine vorherige Therapie mit Methotrexat nicht angesprochen hatte oder nicht vertragen wurde. 5 mg zweimal täglich ist die einzige zugelassene Tofacitinib-Dosierung für die Behandlung von rheumatoider Arthritis.¹

DMARD: disease-modifying antirheumatic drug; RA: rheumatoide Arthritis.

Gekürzte Fachinformation – XELJANZ® (Tofacitinib)

Indikationen: Rheumatoide Arthritis (RA): Mono- oder Kombinationstherapie mit einem nicht biologischen DMARD bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, bei denen eine vorherige Therapie mit Methotrexat nicht angesprochen hatte oder nicht vertragen wurde. Psoriasis-Arthritis (PsA): Erwachsene Patienten mit aktiver PsA in Kombination mit einem konventionellen, synthetischen DMARD zur Besserung von Symptomen und der körperlichen Funktionsfähigkeit, bei Patienten die auf eine vorherige Therapie mit einem DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen hatten. Colitis ulcerosa (CU): Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine vorherige Therapie mit Kortikosteroiden, Azathioprin, 6-MP oder einen TNF-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese Therapien nicht vertragen haben. **Dosierung:** RA: 2× täglich 5 mg. In Kombination mit starken Inhibitoren von CYP3A4 oder CYP2C19, nicht mehr als 5 mg 1× täglich. PsA: 5 mg 2× täglich in Kombination mit einem csDMARD. In Kombination mit starken Inhibitoren von CYP3A4 oder CYP2C19, nicht mehr als 5 mg 1× täglich. CU: Induktion: 10 mg 2× täglich für min. 8 Wochen bis max. 16 Wochen; Erhaltung: 5 mg 2× täglich; In Kombination mit starken Inhibitoren von CYP3A4 oder CYP2C19: nicht mehr als 5 mg 2× täglich (falls sonst 10 mg 2× täglich) bzw. 5 mg 1× täglich (falls sonst 5 mg 2× täglich). **Kontraindikationen:** Aktive, schwere Infektionen, schwere Leberinsuffizienz und Überempfindlichkeit gegen einen Inhaltsstoff. **Vorsichtsmassnahmen:** XELJANZ® darf nicht an Patienten mit aktiver systemischer oder lokalisierter Infektion verabreicht werden. Erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, maligne Erkrankungen, venöse Thromboembolien und Gesamtmortalität. XELJANZ® sollte bei Patienten über 65 Jahren, bei Patienten, die gegenwärtig rauchen oder bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für kardiovaskuläre bzw. maligne Erkrankungen nur dann eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Patienten regelmässig vor und während der Behandlung auf venöse Thromboembolie-Risikofaktoren hin beurteilen. Vorsicht bei Patienten mit Tuberkulose, chronischen oder rekurreierenden Infektionen, chronischen Lungenerkrankungen, Virus- und Tumorerkrankungen (inklusive lymphoproliferative Erkrankungen und nicht-melanozytärer Hautkrebs), erhöhtem Risiko einer Magen-Darm-Perforation, und bei älteren Patienten sowie Diabetikern und Patienten mit multiplen Allergien in der Vorgeschichte. Ein erhöhtes Risiko von Herpes zoster wurde beobachtet. Regelmässige Hautuntersuchung bei Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko empfohlen (Risiko ggf. unter 2× täglich 10 mg erhöht). Dosisanpassungen aufgrund Beeinträchtigung der Leber- und Nierenfunktion sind gegebenenfalls erforderlich. Vor und während der Behandlung sind Blutbildkontrollen empfohlen (Prüfung auf Lymphopenie, Neutropenie und Anämie sowie Untersuchung der Blutfettwerte), gegebenenfalls sind Dosisanpassungen erforderlich. Patienten mit RA oder PsA weisen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auf und sollten auf Risikofaktoren hin überwacht werden. Vor der Behandlung Impfstatus aktualisieren; Lebendimpfstoffe dürfen nicht direkt vor und während der Therapie mit XELJANZ® angewendet werden. Kombination mit Biologika und starken Immunsuppressiva ist zu vermeiden. Gewisse Risiken sind unter 10 mg 2× täglich höher als unter 5 mg 2× täglich. **Interaktionen:** Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung von potenten CYP3A4 Inhibitoren, potenten CYP3A4 Induktoren, mittelstarken CYP3A4 Inhibitoren welche gleichzeitig starke CYP2C19 Inhibitoren sind, und OCT Substraten. **Unerwünschte Wirkungen:** Schwere Infektionen, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektion, Bronchitis, Herpes zoster, Grippe, Sinusitis, Pharyngitis, Pneumonie, Virusinfektion, Sepsis, solider Tumor, nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC), Lungenkrebs, Lymphom, Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Lymphopenie, Hyperlipidämie, Cholesterin im Blut erhöht, Kopfschmerz, Parästhesie, Myokardinfarkt, Hypertonie, venöse Thromboembolien, inkl. Lungenembolien und tiefe Venenthrombosen, Husten, Dyspnoe, Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie, Abdominalschmerz, Erbrechen, Gastritis, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Ausschlag, Arthralgie, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Ödem peripher, Fieber, Ermüdung u. a. **Packungen:** 5 mg und 10 mg; 56 Filmtabletten. Verkaufskategorie B. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. (V049)

Die abgebildete Tablette kann von der Originalgrösse abweichen.

XELJANZ® 
(tofacitinib citrate)



Pfizer AG
Schärenmoosstrasse 99
Postfach
8052 Zürich

Referenzen: 1. Fachinformation XELJANZ®, www.swissmedinfo.ch. 2. Cohen SB, et al. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme. RMD Open 2020;6:e001395. 3. Wollenhaupt J, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. Arthritis Res Ther. 2019; 21(1): 89. 4. XELJANZ® Erstzulassung 12.07.2013, Swissmedic Zugelassene Arzneimittel HAM_Stand 1.12.2021. Referenzen sind auf Anfrage erhältlich.

Behandlung von Osteoporosepatienten mit hohem und sehr hohem Frakturrisiko

Patienten mit einer kürzlich erlittenen osteoporotischen Fraktur (WK, Hüfte, Becken, Humerus, Radius) haben ein sehr hohes Frakturrisiko, da das Risiko für eine weitere osteoporotische Fraktur in den nachfolgenden zwei Jahren nach der Indexfraktur vielfach erhöht ist. 40–60% aller Zweitfrakturen bei Osteoporose treten in den ersten 2 Jahren nach der Indexfraktur auf⁵.

Medicare Daten aus den USA zeigen, dass bei über 65-Jährigen 25% der Osteoporose Patienten mit einer WK-Fraktur, 15% der Patienten mit einer Hüftfraktur und 10% der Patienten mit einer Radiusfraktur innerhalb von 2 Jahren nach der Indexfraktur eine weitere osteoporotische Fraktur erleiden⁶.

Eine frühe Behandlung von Patienten nach der ersten osteoporotischen Fraktur könnte daher weiteres Leiden und zunehmende Immobilität vermeiden, da die Zahl der vermiedenen Zweitfrakturen verdoppelt werden könnte. Bei diesen Patienten mit sehr hohem Risiko erscheinen intravenöse oder subkutane Behandlungsformen der Osteoporose aussichtsreicher als orale Bisphosphonate⁷.

Kompetitive klinische Studien mit Teriparatid und Romosozumab im Vergleich zu oralem Alendronat

oder Residronat haben eine stärkere fraktur-präventive Wirkung von Teriparatid bzw. Romosozumab gezeigt^{8,9}. Romosozumab erhöhte innerhalb eines Jahres die Knochendichte mehr als Teriparatid oder Bisphosphonate^{10,11}, allerdings erhöhte Romosozumab auch das kardiovaskuläre Risiko, da bei entsprechender Prädisposition die Hartgewebsneubildung möglicherweise nicht nur im Knochengewebe sondern auch in den Gefässwänden stimuliert wird. Daher darf Romosozumab entsprechend der Zulassungsindikation bei Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt, cerebrovaskulärem Ereignis oder hohem kardiovaskulären Risiko nicht angewendet werden.

Die International Osteoporosis Foundation (IOF) zusammen mit der European Society for the Clinical and economical aspects of osteoporosis (ESCEO) haben einen Therapiealgorithmus vorgeschlagen, in dem Patienten mit niedrigem, mittlerem und hohem Frakturrisiko zunächst mit einer antiresorptiven Substanz behandelt werden (Bisphosphonat oder Denosumab), und bei Patienten mit extrem hohem Frakturrisiko zuerst der Einsatz einer anabol wirksamen Substanz wie Teriparatid oder Romosozumab geprüft werden kann. Es gibt Hinweise, dass bei Frauen mit einer kürzlich erlittenen osteoporotischen Fraktur der Einsatz einer anabolen Substanz für 12–18 Monate, gefolgt von einer antiresorptiven Behandlungsphase für etwa 9 Jahre mehr Frakturen verhindern hilft, als wenn eine anabole Therapie nach einer antiresorptiven Behandlungsphase erfolgt¹².

Basierend auf diesen Beobachtungen wird im Folgenden ein risiko-adaptierter Behandlungspfad aufgezeigt. Dabei nehmen wir Bezug zu die kürzlich publizierten Empfehlungen der Schweizerischen Vereinigung gegen Osteoporose (Abb. 1 und 2)⁴.

Risikostratifizierung

Die Einschätzung des individuellen Frakturrisikos berücksichtigt bereits vorhandene osteoporotische Frakturen, die Knochendichte, das Alter sowie klinische Risikofaktoren, die auch in den FRAX Risikorechner einfließen. Zusätzlich ist das Sturzrisiko zu berücksichtigen (>1 Sturz im letzten Jahr, bei M. Parkinson, Harninkontinenz), da dies das Frakturrisiko zusätzlich verdoppelt¹³.

Bei Patienten mit diesen Risikofaktoren sollte eine Knochendichtemessung mit dem Dual-Energie-Röntgenabsorptiometrie (DXA)-Verfahren erfolgen,

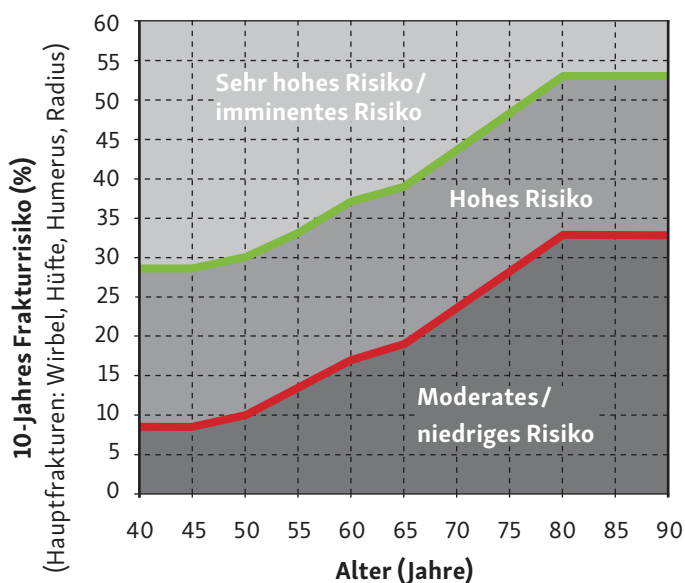


Abb. 1: Interventionsschwelle für eine medikamentöse Osteoporosetherapie basierend auf dem absoluten 10-Jahresfrakturrisiko für eine typische Osteoporose-bedingte Fraktur (major osteoporotic fracture) in der Schweiz, adaptiert nach⁴.

wobei die Messungen üblicherweise an der LWS und im Hüftbereich erfolgen sollten. Wenn möglich sollte auch der Wirbelkörperfrakturstatus (VFA) und der Trabecular Bone Score (TBS) mit dem DXA-Verfahren geprüft werden. Nicht näher soll in diesem Artikel auf die Notwendigkeit einer klinischen bzw. laborchemischen Abklärung zum Ausschluss bzw. Nachweis zugrundeliegender Osteoporoseursachen eingegangen werden.

Patienten über 65 Jahre mit einer weniger als 2 Jahre zurückliegenden WK oder niedrig-traumatischen Hüftfraktur oder einer anderen typischen osteoporotischen Fraktur (Humerus, Radius, Becken) gehören in die Gruppe mit *sehr hohem Frakturrisiko* (>10% Frakturrisiko in den nachfolgenden 2 Jahren).

Patienten mit einem 10-Jahresfrakturrisiko nach FRAX über 20% über der Behandlungsschwelle für alle Altersgruppen gehören ebenfalls in die Behandlungsgruppe mit einem *sehr hohen Frakturrisiko*.

Patienten mit einer in den letzten zwei Jahren erlittenen osteoporotischen Fraktur und einem FRAX Risiko-Score von weniger als 20% über der oberen Interventionsschwelle haben ein *hohes Frakturrisiko* unabhängig vom T-Wert der Knochendichtemessung, da 50% aller osteoporotischen Frakturen bei Patienten mit einem T-Wert über -2.5SD auftreten.

Patienten mit einer dauerhaft erforderlichen Therapie mit Glukokortikoiden oder einer hormon-ablativen Behandlung werden auch in die Risikogruppe mit *hohem Frakturrisiko* eingeteilt, sofern die Knochendichtemessung einen T-Wert < -1.5SD anzeigt und oder ein FRAX-Score oberhalb der Interventionsschwelle vorliegt (**Abb. 1**).

Patienten mit einem Knochendichtebefund im osteoporotischen Bereich (T-Score < -2.5SD) ohne vorangegangene Frakturen und einem FRAX-Score unterhalb der Interventionsschwelle haben ein *moderates Frakturrisiko*.

Patienten mit einer Osteopenie (T-Wert zwischen -1.0 und -2.5SD) und keinen weiteren Risikofaktoren haben ein *niedriges Frakturrisiko*.

Risiko-adaptierte Behandlung

Nur wenige klinische Therapiestudien bei Osteoporosepatienten untersuchten kompetitiv verschiede-

ne Antiosteoporotika im Hinblick auf die Reduktion des Frakturrisikos^{8,9,14}. Auch gibt es keine klinische Studie, die anabol wirksame Substanzen wie Teriparatid und Romosozumab kompetitiv im Vergleich zu den potentesten Antiresorptiva (Zoledronat, Denosumab) untersuchte.

In einer Studie wurden Patienten mit sehr hohem Frakturrisiko nach einer Schenkelhalsfraktur mit jährlichen Zoledronatinfusionen beginnend innerhalb von drei Monaten nach der Schenkelhalsfraktur untersucht¹⁵. In der Zoledronatgruppe wurden in den nächsten fast zwei Jahren 32% weniger osteoporotische Frakturen und eine um 25% reduzierte Mortalität beobachtet.

In einer klinischen Studie mit Denosumab wurden neue WK- und Hüftfrakturen bei Hochrisikopatienten mit bereits erlittener Fraktur ebenfalls signifikant reduziert¹⁶. Denosumab zeigte auch eine Frakturrisiko-reduzierende Wirkung bei der Behandlung von Hochrisikopatienten mit einer dauerhaften Aromatasehemmer- oder Antiandrogentherapie^{17,18}.

Abbildung 2 stellt die risiko-adaptierten Behandlungsempfehlungen zusammen. Bei Patienten mit einem sehr hohen Frakturrisiko und einer WK-Fraktur wird Teriparatid für 18–24 Monate nach Ausschluss von Kontraindikationen empfohlen (Krebserkrankungen, Bestrahlung des Skeletts, Hyperparathyreoidismus), wobei auf diese anabole Behandlungsphase eine antiresorptive Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab folgen muss.

Bei Patienten mit sehr hohem Frakturrisiko durch eine aufgetretene Hüftfraktur sollte Zoledronat eingesetzt werden, sofern die Nierenfunktion noch gut ist (KreatCl > 35 ml/min), sonst sollte der Einsatz von Denosumab geprüft werden, wobei nach Beendigung einer Denosumabbehandlung erneut eine Bisphosphonatbehandlung unter strenger Kontrolle der Nierenfunktion geprüft werden muss, um Anschlussfrakturen nach Pausieren von Denosumab zu vermeiden.

Nach Ausschluss bereits erlittener kardiovaskulärer Erkrankungen oder hohem kardiovaskulären Risiko kann bei Patienten mit sehr hohem Frakturrisiko der Einsatz von Romosozumab für ein Jahr geprüft werden, wobei im Anschluss an diese Behandlungsphase mit Romosozumab ebenfalls eine antiresorptive Therapiephase anzuschliessen ist.

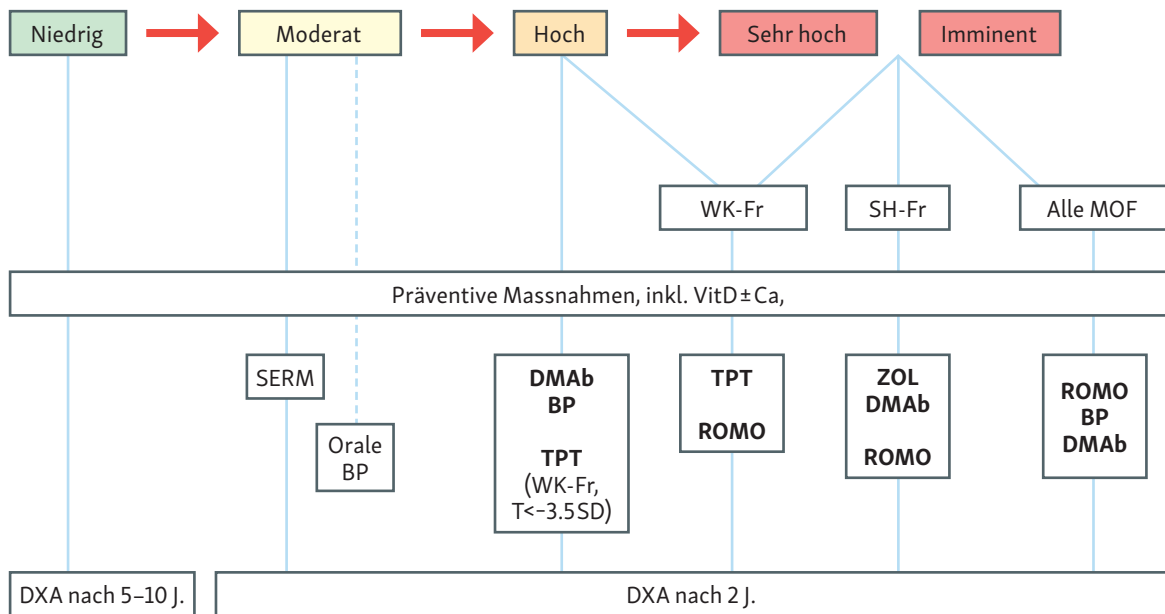


Abb. 2: Behandlungsempfehlung entsprechend der Risikostratifizierung, adaptiert nach⁴. (WK-Fr=Wirbelkörperfraktur, SH-Fr=Schenkelhalsfraktur, MOF=major osteoporotic fracture, SERM=selektive

Östrogenrezeptormodulatoren, BP=Bisphosphonate, DMAB=Denosumab, TPT= Teriparatid, ZOL=Zoledronat, Romo=Romosozumab)

Bei Hochrisikopatienten durch eine dauerhafte Glukokortikoid-, Aromatasehemmer- oder Antiandrogentherapie sollte ein potentes Antiresorptivum wie z.B. Zoledronat oder Denosumab eingesetzt werden. Orale Bisphosphonate erscheinen bei Patienten mit oraler Glukokortikoiddauertherapie ungünstig. Bei hochgradiger Osteoporose mit T-Werten < -3.5SD oder WK-Frakturen kann bei Beachtung der typischen Kontraindikationen bei diesen Patienten nach langjähriger Glukokortikoidtherapie auch Teriparatid eingesetzt werden.

Bei Patientinnen mit mittlerem Frakturrisiko, die keine Oestrogensersatztherapie erhalten, kann der Einsatz von SERMS geprüft werden; auch orale Bis-

phosphonate kommen in Frage, besonders bei erhöhten Werten der Knochenstoffwechselmarker.

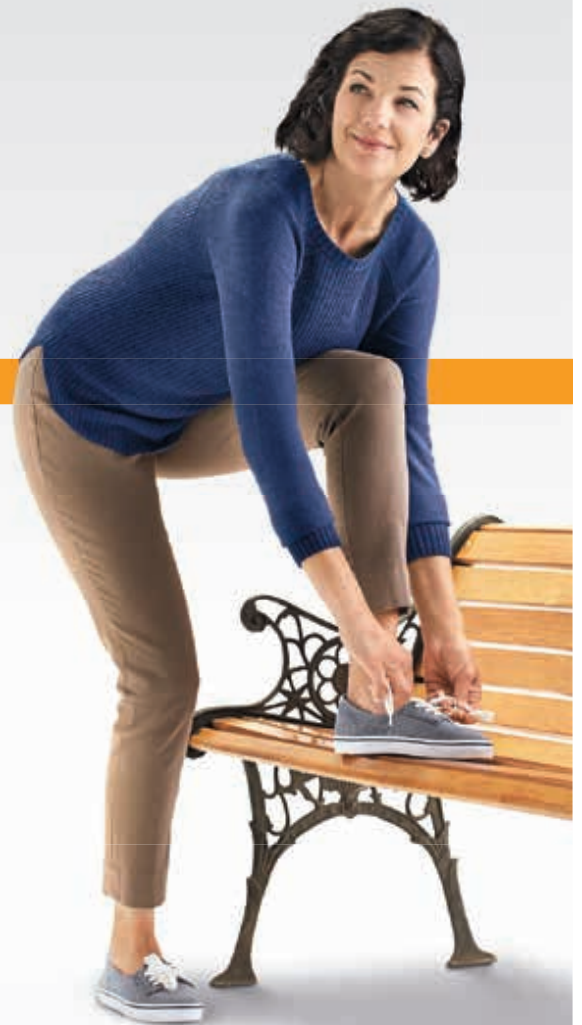
Bei allen Patienten mit sehr hohem, hohem oder mittlerem Frakturrisiko sollte alle zwei Jahre auf der Grundlage einer DXA Knochendichtemessung das Frakturrisiko reevaluiert werden, um zu entscheiden, wann eventuell eine Therapiepause (oder ggf. ein Neustart einer Therapie) zweckmässig erscheint.

Bei Patienten mit niedrigem Frakturrisiko sollten Lebensstiländerungen und der Einsatz von Vitamin D und Kalzium-Supplementen diskutiert werden. Angestrebt wird eine tägliche Kalziumaufnahme von ca. 1000mg Kalzium und ca. 1000 IE Vitamin D.

Referenzen

- Willers C, Norton N, Harvey NC, et al. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos. Jan 26 2022;17(1):23. 2. Svedbom A, Hernlund E, Ivergard M, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos. 2013;8(1-2):137. 3. Meier C, Lamy O, Krieg MA, et al. The role of teriparatide in sequential and combination therapy of osteoporosis. Swiss Med Wkly. 2014;144:w13952. 4. Ferrari S, Lippuner K, Lamy O, Meier C. 2020 recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGO). Swiss Med Wkly. Sep 21 2020;150:w20352. 5. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Characteristics of recurrent fractures. Osteoporos Int. Aug 2018;29(8):1747-57. 6. Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, et al. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. Osteoporos Int. Jan 2019;30(1):79-92. 7. Pinedo-Villanueva R, Charokopou M, Toth E, et al. Imminent fracture risk assessments in the UK FLS setting: implications and challenges. Arch Osteoporos. Feb 2 2019;14(1):12. 8. 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. Jan 20 2018;391(10117):230-40. 9. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med. Oct 12 2017;377(15):1417-27. 10. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. Sep 30 2017;390(10102):1585-94. 11. McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med. Jan 30 2014;370(5):412-20. 12. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. Jan 2020;31(1):1-12. 13. Huntjens KM, van Geel TA, van Helden S, et al. The role of the combination of bone and fall related risk factors on short-term subsequent fracture risk and mortality. BMC Musculoskelet Disord. Apr 4 2013;14:121. 14. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, et al. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. Aug 16 2016;316(7):722-33. 15. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med. Nov 1 2007;357(18):1799-1809. 16. Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. J Clin Endocrinol Metab. Jun 2011;96(6):1727-36. 17. Gnani M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. Ann Oncol. Feb 2015;26(2):313-20. 18. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med. Aug 20 2009;361(8):745-55.

KEVZARA[®]
(Sarilumab)



Zurück ins Leben mit KEVZARA[®]

Erster und einziger vollhumaner IL-6-Rezeptor-Inhibitor¹

- ➔ Stark als 1st-line-^{2*} und 2nd-line-Therapie^{3#}
- ➔ Stark als Mono-⁴ oder Kombinationstherapie^{2,3}
- ➔ Patientenfreundlich mit 4 x 2 Anwendungsvorteilen^{1,§}

* bei Patienten, die auf eines oder mehrere DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben; # bei Patienten, die auf vorgängige Therapie mit TNF-Inhibitoren unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben; § 2 Wochen Dosisintervall – 2 s.c. Applikationsformen – 2 Wirkstärken – 2 Wochen Raumtemperatur.

1 KEVZARA[®] Fachinformation, Stand Juli 2017; www.swissmedicinfo.ch; **2** Genovese MC *et al.* Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase III study. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(6): 1424–37; **3** Fleischmann R *et al.* Sarilumab and non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active RA and inadequate response or intolerance to TNF inhibitors. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 277–90; **4** Burmester GR *et al.* Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 840–47.

KEVZARA[®].W: Sarilumab. I: In Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eines oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Kann als Monotherapie indiziert sein, wenn MTX nicht vertragen wird oder ungeeignet ist. **D:** 200 mg 1 mal alle 2 Wochen subkutan. Bei Auftreten einer Neutropenie, Thrombozytopenie oder erhöhter Leberenzymwerte Reduzierung auf 150 mg 1 mal alle 2 Wochen. **KI:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe. Schwere aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose, Sepsis, schwere opportunistische Infektionen). **VM:** Bei Auftreten von Anzeichen einer Infektion engmaschig überwachen. Bei Infektion in der aktiven Phase einschliesslich lokaler Infektionen nicht mit Kevzara behandeln. Bei bestimmten Faktoren (s. FI) vor Behandlung Nutzen-Risiko abwägen. Bei Neuauftreten einer Infektion für immunsupprimierte Patienten angemessene Diagnostik durchführen und entsprechende mikrobielle Therapie einleiten und engmaschig überwachen. Vor Behandlungsbeginn auf Risikofaktoren für Tuberkulose und auf Vorliegen einer latenten Infektion untersuchen. Gegebenenfalls Tuberkulosetherapie erwägen. Unter Behandlung von Immunsuppressiva biologischen Ursprungs wurde eine Reaktivierung von Virusinfektionen beobachtet. Eine Behandlung mit Kevzara ist mit erhöhter Häufigkeit einer verringerten absoluten Neutrophilenzahl (ANC) und mit einer Abnahme der Thrombozytenzahl assoziiert. Die verringerte ANC ging jedoch nicht mit einem häufigeren Auftreten von Infektionen (einschliesslich schwerwiegender) und eine verringerte Thrombozytenzahl nicht mit Blutungsereignissen einher. Eine Behandlung bei geringer Neutrophilenzahl ($2 \times 10^9/l$) und mit einer Thrombozytenzahl $< 150 \times 10^3/\mu l$ wird nicht empfohlen. Die Behandlung mit Kevzara ist mit einer erhöhten Häufigkeit eines Anstiegs der Transaminasewerte assoziiert. Der Anstieg ist vorübergehend und geht nicht mit klinisch manifesten Leberläsionen einher. Häufiger und ausgeprägterer Anstieg der Transaminasewerte bei Kombination mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln. Eine Behandlung wird bei erhöhten Transaminasewerten (ALAT oder ASAT $> 1,5 \times$ ULN) nicht empfohlen. Die Lipidkonzentration kann bei Patienten mit chronischer Entzündung herabgesetzt sein. Die Behandlung mit Kevzara ist mit der Erhöhung von Lipidparametern wie LDL- und HDL-Cholesterin sowie Triglyzeride assoziiert. Vorsicht bei erhöhtem Risiko für gastrointestinale Perforation. Es wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation beobachtet, vorwiegend als Komplikation einer Divertikulitis. Eine Behandlung mit Immunsuppressiva kann das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen. Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich. Am Häufigsten Ausschlag an der Injektionsstelle, Hautrötung und Urtikaria. Behandlung bei aktiver Lebererkrankung oder Leberinsuffizienz nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Lebendimpfstoffen ist zu vermeiden, da die klinische Sicherheit nicht nachgewiesen ist. Patient aufmerksam auf Symptome überwachen, die auf das Auftreten einer demyelinisierenden Erkrankung des zentralen Nervensystems hindeuten. **IA:** Zytokine und Zytokinmodulatoren können die Expression und Aktivität bestimmter Cytochrom-P450 (CYP)-Enzyme beeinflussen. Somit können sie bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die Substrate dieser Enzyme sind, potenziell deren Pharmakokinetik verändern. Wird eine Behandlung mit Kevzara eingeleitet oder abgesetzt bei Patienten mit gleichzeitiger Gabe von CYP-Substraten, ist die Wirkung (z. B. bei Warfarin) bzw. die Substratkonzentration (z. B. bei Theophyllin) therapeutisch zu überwachen und die individuelle Arzneimitteldosierung bei Bedarf anzupassen. Besondere Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe mit einem Substrat von CYP3A4 (z. B. orale Kontrazeptiva oder Statine). Gleichzeitige Anwendung mit Lebendimpfstoffen vermeiden. **NW:** Neutropenie, Thrombozytopenie, Infektionen, erhöhte Lipid- und Transaminasewerte, Reaktionen an der Injektionsstelle. **P:** 2 Fertigspritzen à 150 mg und 200 mg Injektionslösung, 2 Fertigspritzen à 150 mg und 200 mg Injektionslösung. **AK:** B. Zul-Inh.: sanofi-aventis (schweiz) ag, 1214 Vernier/GE. **Stand Info.:** Juli 2017 (SACH.SARI.18.04.0256). Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch.

Kontakt:
Sanofi Genzyme
info.ch@sanofi.com
www.sanofigenzyme.ch

Zulassungsinhaberin:
sanofi-aventis (schweiz) ag
3, route de Montfleury
1214 Vernier

SANOFI GENZYME 

Estrogene zur Frakturprävention – eine vergessene Option?

Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser, Basel



Prof. Dr. med.
Martin Birkhäuser

Abstract

Der Einsatz von Estrogenen als wirksame Methode zur Frakturprävention geriet vor allem in der Rheumatologie zu Unrecht weitgehend in Vergessenheit. Für die menopausale Hormontherapie (MHT) wurde im Gegensatz zu allen antiresorptiven nicht-hormonalen Methoden gezeigt, dass sie auch bei Frauen einer Normalpopulation ohne erhöhtes Frakturrisiko das Risiko für einen Knochenbruch an allen vertebraalen und nicht-vertebraalen Lokalisationen inklusives des Schenkelhalses signifikant um 25–40% senkt. Die Analyse des kumulativen Follow-Ups nach 13 Jahren zeigt bei korrekt indizierter oraler MHT einzig einen minimalen Anstieg des Risikos für den Tod durch eine Lungenembolie. Dieses Risiko lässt sich zudem vermeiden, wenn statt oralem Estrogen transdermales Estradiol eingesetzt wird. Alle übrigen untersuchten Todesursachen bleiben im erniedrigten Bereich, insbesondere das kardiovaskuläre Risiko. Bei gesunden Frauen innerhalb des «günstigen Fensters» (unter 60 Jahre alt oder weniger als 10 Jahre von der Menopause entfernt) überwiegt der Nutzen einer MHT die Risiken.

Raloxifen ist heute primär eine Alternative zu MHT bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko. Es besitzt zwar einen gesicherten osteoprotektiven Schutz an der Wirbelsäule, doch liegt keine direkte Evidenz für eine protektive Wirkung am Schenkelhals und am übrigen nicht-vertebraalen Skelett vor.

1. Einleitung

In den Empfehlungen der SVGO/ASCO zur Behandlung der Osteoporose von 2020¹ werden unter den hormonellen therapeutischen Möglichkeiten zwar die Selektiven Estrogen-Modulatoren erwähnt (SERM), nicht aber die natürlichen Estrogene. Dies erstaunt, da sich SERM und natürliches 17 β -Estradiol (E2) resp. Estradiol-Valerat (EV) am Knochen hinsichtlich ihres Wirkungsmechanismus und ihres Nutzen-Risiko-Profil kaum unterscheiden, auch

wenn die SERM keine Steroidhormone sind. Die SERM gelten für die meisten Anwenderinnen als «Medikamente», während E2 und EV als «Hormone» eingestuft werden und daher seit der Women's Health Initiative Studie (WHI-Studie) subjektiv gesehen suspekt sind. Die unterschiedliche Einstufung von Estradiol und SERM zur Frakturprävention ist somit nicht pharmakologisch begründet, sondern historisch bedingt und auch die Folge einer anders formulierten Zulassung.

Für Endokrinologen ist die willkürliche Abgrenzung der SERM von den «Hormonen» reichlich absurd. Dieses grundlegende Missverständnis führt dazu, dass SERM in rheumatologischen Empfehlungen zu Prävention und Therapie der Osteoporose regelmäßig aufgeführt werden, wogegen Estrogene (wie auch Tibolon) oft weggelassen sind. Ein weiterer Grund dafür mag sein, dass Rheumatologen in der Regel erst bei der älteren postmenopausalen Frau zur Behandlung einer etablierten Osteoporose beigezogen werden, wo Estrogene nicht mehr die beste Option sind. Dazu werden vielleicht denkbare Estrogen-Nebenwirkungen wie vaginale Blutungen oder Mastodynien gescheut. Endokrinologen und Gynäkologen geht es dagegen eher um die Frakturprävention bei der peri- und früh postmenopausalen Frau mit noch normaler oder nur leicht verminderter Knochenichte. Genau in dieser Altersgruppe ist aber der Platz der natürlichen Estrogene.

Diese Übersicht will aufzeigen, wo Estrogene als wirksame Methode zur Frakturprävention auch heute noch in der Rheumatologie ihren Platz haben.

2. Die Peri- und frühe Postmenopause: Platz der Estrogene

Von der Pathophysiologie zur Therapie

Jeder Estrogenmangel führt zu einer Zunahme des Knochenabbaus und einer Reduktion der Knochenneubildung (Abb. 1). Bereits in der peri- und vermehrt in der frühen Postmenopause verschlechtern

sich mit dem Abfall der ovariellen Estrogensekretion Knochendichte und -architektur. Die Knochenqualität beginnt abzunehmen, das Frakturrisiko steigt an. Tiefe endogene Estrogene führen zu einem Knochenverlust und einem Anstieg des Frakturrisikos (Abb. 2). In der Peri- und frühen Postmenopause ist somit der korrekte pathophysiologische Ansatz zur Frakturprävention die Gabe von natürlichen Estrogenen. Für Frauen in dieser Altersgruppe gibt es keine solide Evidenz und keine Langzeiterfahrungen zum Einsatz von medikamentös-pharmakologischen Therapieprinzipien wie Bisphosphonaten oder Denosumab.

Im Einklang damit sehen die schweizerischen Empfehlungen zur menopausalen Hormontherapie von 2015² wie auch alle internationalen Leitlinien, der Revised Global Consensus³, die Empfehlungen der International Menopause Society (IMS⁴), die UK Clinical Guidelines⁵ und das Position Statement von 2021 der North American Menopause Society⁶ die menopausale Hormontherapie (MHT) als optimale Methode zur Frakturprävention bei der Frau unter 60 Jahren. Sie stützen sich einerseits auf signifikante Resultate von ersten RCTs, von Metaanalysen und von soliden Beobachtungsstudien aus den 1980-er und 1990-er Jahren und andererseits auf die neueren grossen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) wie die Women's Health Initiative (WHI) (Tab. 1) und die Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS)⁷⁻¹¹; weiterführende Literatur in² und¹². Die Wirksamkeit einer



Abb. 1: Aus: Osteoporose. Die Krankheit der brüchigen Knochen, SVGO/ASCO.

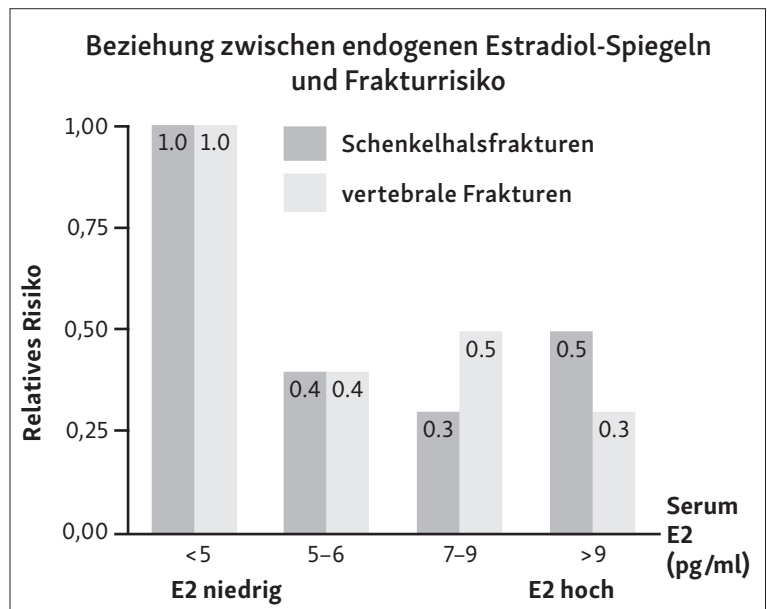


Abb. 2: Einfluss des postmenopausalen endogenen Serum-Estradiol-Spiegels auf das altersadjustierte Frakturrisiko für Lendenwirbelsäule und Oberschenkelhals bei postmenopausalen Frauen. Aus der Study of Osteoporotic Fractures (SOF), modifiziert nach (28). © M. Birkhäuser

Tab. 1

MHT: Senkung Fraktur-Risiko in der WHI-Studie

	CEE +MPA HR (95% CI)	CEE allein HR (95% CI)
Hüftfrakturen	0,67 (0,47-0,96)*	0,65 (0,45-0,94)*
Wirbelfrakturen	0,65 (0,46-0,92)*	0,64 (0,44-0,93)*
Vorderarm-Handgelenk	0,71 (0,59-0,85)*	0,58 (0,47-0,72)*
Total	0,76 (0,69-0,83)*	0,71 (0,64-0,80)*

CEE konjugierte equine Estrogene
 MPA Medroxy-Progesteron-Azetat
 HR Hazard Ratio
 95% CI 95%-Vertrauensintervall

*signifikant

Nach Cauley et al., JAMA 2003;290:1729-1738 und Jackson et al., J Bone Miner Res 2006;21:817-828.

© M. Birkhäuser

Gabe von natürlichen Estrogenen zur Frakturprävention kann seit über 30 Jahren bei der jüngeren und bei der älteren Frau als gesichert gelten. Obwohl eine MHT eine ungenügende endogene Estrogenproduktion substituiert, wird nur bei vorzeitiger Menopause von Estrogensubstitution oder Hormonersatztherapie (HET) gesprochen, bei der postmenopausalen Frau meist von Hormontherapie (HT) oder MHT.

Der Begriff MHT umfasst auch eine Behandlung mit Tibolon, einem synthetischen Steroid, dessen Metaboliten estrogene, androgene und gestagene Partialwirkungen besitzen. Tibolon (1,25 mg per os/Tag) senkt das Risiko von vertebrealen und nicht-vertebralen Frakturen signifikant¹³ und ist eine Alternative zur klassischen MHT. Weitere Informationen zu Tibolon finden sich in der Uebersicht von Kloosterboer¹⁴.

Es muss betont werden, dass der WHI-Trial der erste und immer noch einzige bisher bei einer Normalpopulation durchgeführte RCT zur Effizienz eines Therapieprinzips (im WHI-Trial Estrogene) auf das Frakturrisiko ist. Dagegen wurden alle RCTs mit SERM's, Bisphosphonaten, Denosumab, Parathormonen und dem neuen Romosozumab bei Risikopopulationen mit vorbestehender Osteoporose oder Osteopenie durchgeführt. Die WHI-Studie zeigte somit, dass die

Gabe einer MHT sowohl als Estrogen-Monotherapie als auch als Estrogen-Gestagen-Kombination bei Frauen ohne Frakturrisiko das Auftreten von Knochenbrüchen an der Wirbelsäule, am Schenkelhals und am gesamten non-vertebralen Skelett signifikant senkt (Abb. 2⁷⁻¹⁰). Diese Resultate sind mit allen älteren und neueren Daten konsistent^{2,11,12}.

Last but not least senkt eine MHT im Gegensatz zu allen nicht-hormonalen Therapieprinzipien das Frakturrisiko nicht nur über den Knochenstoffwechsel, sondern auch über eine Verbesserung der Muskelkraft und der «Stossdämpferfunktion» der Zwischenwirbelscheiben^{15,16}.

Im WHI-Trial kann die Wirksamkeit einer MHT als Anzahl Frauen ausgedrückt werden, deren Frakturen über eine 5-Jahres-Periode verhindert werden konnten. Für die Gabe von Estrogenen allein repräsentiert dies 27,1 Frauen per 1000 per 5 Jahre, von Estrogen + Gestagen 21,8 Frauen. In der PERF-Studie liegt die benötigte Anzahl der mit Estradiol zu behandelnden Frauen zur Verhinderung einer Fraktur bei 7¹⁷. Zudem ist eine MHT billig. Die Frakturprävention mittels MHT ist kostenwirksam.

Für die systemische MHT sind in der Schweiz einzig 17-beta-Estradiol (E2) und Estradiol-Valerat (EV)

Tab. 2

**Für die Estrogen-Dosierung verwendete Terminologie
(nach Ref 18)**

A) In der Schweiz zugelassen

	hoch	mittel	niedrig	ultra-niedrig
mikronisiertes 17 β -Estradiol (mg)	4.0	2.0	1.0	0.5
Estradiol-Valerat (mg)		2.0	1.0	
Transdermales 17 β -Estradiol (μ g)	100	50	25	14 ^A

^A Nur in den USA ist ein ultra-niedriges transdermales Estradiol-Präparat (14 μ g 17 β -Estradiol/Tag) zugelassen.

B) In der Schweiz nicht zugelassen

	hoch	mittel	niedrig	ultra-niedrig
Conjugierte Equine Estrogene (mg)	1.25	0.625	0.3/0.45	

Conjugierte Equine Estrogene (CEE) wurden in der Women's Health Study eingesetzt.

Die Bioäquivalenz wurde nicht überprüft.

© M. Birkhäuser

Rheumatology eBook

Henning Zeidler | Sterling G. West | Beat A. Michel

Differential Diagnosis of Rheumatic Diseases and Musculoskeletal Disorders

The 1st complete rheumatology reference eBook edition for physicians, medical practitioners and doctors.

NEW

Download the eBook

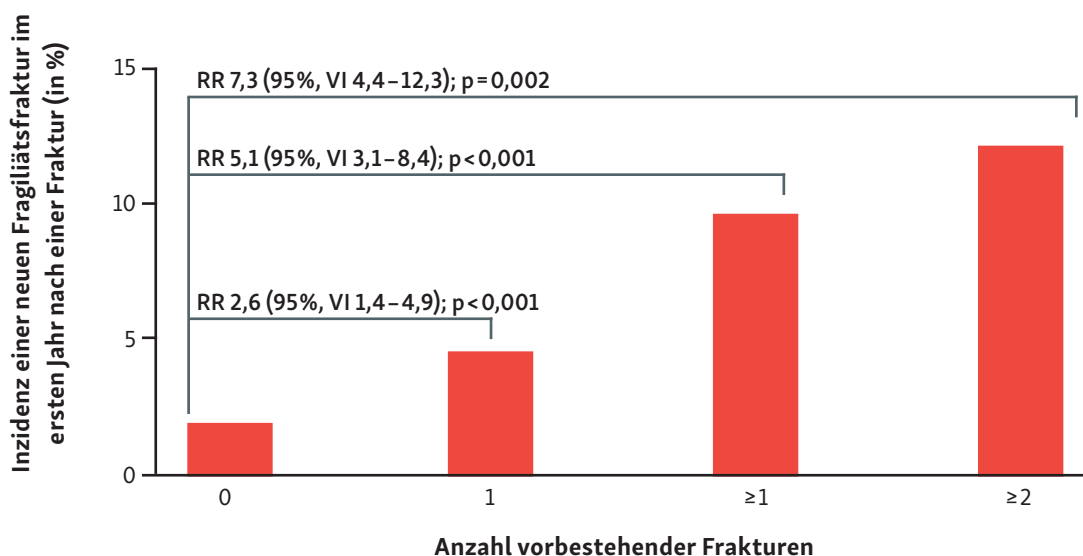
rheumatologyebook.com

Price	79 \$
Devices	Kindle, eReader, iPad, Computer
Format	PDF, EPUB, MOBI, AZW
Editors	Zeidler, Henning West, Sterling G. Michel, Beat A.
Authors	Brunner, Florian Büchi, Stefan Hügler, Thomas Jenewein, Josef Kuchen, Stefan Maurer, Britta Michel, Beat Rubbert-Roth, Andrea Von Kempis, Johannes Zeidler, Henning
Language	English
ISBN	978-3-85928-105-9



Abb. 3**Das Risiko einer neuen Fraktur steigt mit der Anzahl der vorbestehenden Frakturen an**

2725 postmenopausale Frauen aus Placebo-Gruppen randomisierter Studien



Modifiziert aus: Lindsay R et al.; JMA 2001; 285: 320–323

© M. Birkhäuser

zugelassen (Tab. 2). Ethinylestradiol (EE) und damit die «Pille» soll bei der postmenopausalen Frau wegen des hier metabolisch ungünstigen Nutzen-Risiko-Profiles nicht verwendet werden.

Die Verschreibung einer MHT zur primären Prävention von Fragilitätsfrakturen muss immer Teil einer globalen Strategie sein und allgemeine präventive Massnahmen zusammen mit Empfehlungen zur Lebensführung umfassen. Bei Peri- und postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko, die jünger als 60 Jahre oder weniger als 10 Jahre von der Menopause entfernt sind, also innerhalb des therapeutisch «günstigen Fensters» liegen, gehört eine MHT zu den Therapien der ersten Wahl für die Prävention und die Therapie von Fragilitätsfrakturen. Eine MHT beugt dem Estrogenmangel-bedingten Knochenverlust vor, wenn sie um oder kurz nach der Menopause begonnen wird. Sie eignet sich somit zur Prävention der ersten vertebrealen Fraktur, die unbedingt vermieden werden muss (Abb. 3), da diese das Risiko für weitere Frakturen beträchtlich steigert. Auch die korrekte medikamentöse Behandlung einer bereits eingetretenen Osteoporose kann das erhöhte Risiko einer ersten Fraktur nur senken, aber nicht mehr rückgängig machen.

Reicht eine niedrig oder ultra-niedrig dosierte MHT zur Frakturprävention?

Die Standarddosis zur Behandlung des klimakterischen Syndromes beträgt pro Tag peroral 2mg E2 oder transdermal 50 µg E2 (Tab. 2). Zur Behandlung des klimakterischen Syndroms ist oft auch eine niedrig oder ultra-niedrig dosierte Estrogengabe wirksam. Deshalb wurde postuliert, dass eine niedrigere Dosierung als die in den klassischen RCTs gesicherten 2mg E2 per os oder 50 µg E2 transdermal (Tab. 2¹⁸) für eine wirksame Knochenprotektion ausreichend sein könnte. Dies ist zwar für eine Mehrheit der so behandelten Frauen so (Abb. 4^{19,20}; weiterführende Literatur in ^{2,12}), doch steigt mit der Senkung der Estrogendosis der Prozentsatz der sogenannten Non-Responders an (Definition: >2% Knochenverlust an der Wirbelsäule innert 26 Lunarmonaten trotz Therapie). Bei einem nur in den US zugelassenen ultra-niedrigen Estradiol-Pflaster (14 µg E2 transdermal/Tag) steigt die Anzahl der Non-Responders unter dem ultra-niedrigen Therapieschema auf 13–22%. Im Vergleich dazu hatten in der Placebo-Gruppe 51% einen Knochenverlust >2%²⁰. Zudem gibt es bis heute weder Frakturdaten noch Daten zu den kardiovaskulären oder onkologischen Risiken unter niedrig oder ultraniedrig dosierter

Gabe von E2. Es wird daher empfohlen, die Wirksamkeit einer niedriger als Standard dosierten Estrogen-gabe durch die Bestimmung von Knochenmarkern (nach ca. 3 Monaten) und durch eine Bestimmung der Knochendichte mittels DXA (zwei Jahre nach Beginn der MHT) zu überprüfen, wenn das Ziel der MHT die Frakturprävention ist.

Fortführung einer MHT nach dem Alter von 60 Jahren

Es gibt keine Gründe, die eine arbiträre Alterslimi-tierung für die Fortführung einer MHT rechtferti-gen^{2-4,12} vorausgesetzt, dass die MHT entsprechend der Bedürfnisse und persönlichen Risikofaktoren der Patientin individualisiert ist. Es gibt auch keinerlei Evidenz für eine zeitliche Restriktion, wenn die Hauptindikation der MHT die Frakturprä-vention ist.

Anders sind die Empfehlungen für einen Neubeginn einer MHT jenseits des «günstigen Fenster». Vom Beginn einer MHT nach dem Alter von 60 Jahren mit der alleinigen Indikation einer Osteoporosetherapie wird abgeraten und auf die medikamentösen Alter-nativen verwiesen.

Erhaltener Nutzen am Skelett nach Beendigung einer MHT?

Das Absetzen einer MHT führt zu einem Knochen-verlust, dessen Ausmass demjenigen in der frühen Menopause vergleichbar ist. Doch bleibt der unter der früheren MHT erreichte präventive Gewinn er-halten und gewährt einen lang anhaltenden Nutzen für die Frakturprävention. In der PERF Studie¹⁷ ist der erworbene Vorteil bis 15 Jahre nach dem Stopp der MHT nachweisbar, indem die Odds Ratio (OR) für Frakturen bei den früheren Estrogenanwenderinnen im Vergleich zu Placebo noch bei 0.48 (VI 0.26–0.88) liegt (Abb. 5).

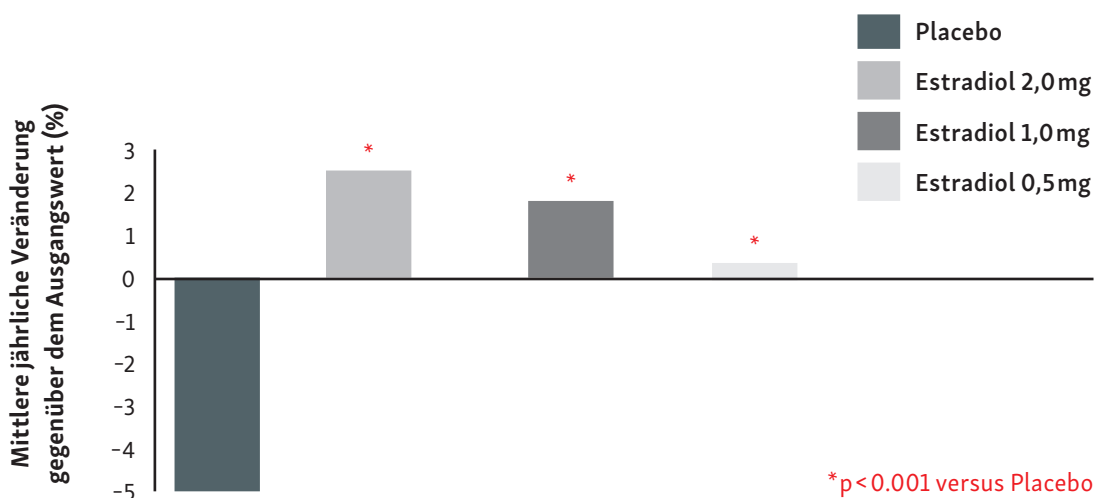
Sonderfall vorzeitige (prämatüre) Ovarialinsuffizienz (POI)

Nachdem Kontraindikationen ausgeschlossen wor-den sind, besteht bei Frauen mit POI mindestens bis zum Erreichen des normalen Menopausenalters eine absolute Indikation für eine Substitution mit Estro-genen. Frauen mit POI benötigen für ihre klimakte-rischen Beschwerden meist höhere Dosierungen als ältere Frauen, so dass die übliche Dosis bei 2mg 17β-Estradiol pro Tag oder mehr liegt. Damit ist der Knochenbedarf abgedeckt.

Abb. 4

Niedrig-dosiertes mikronisiertes 17-beta-Estradiol + Calcium vermindern den Knochenverlust bei postmenopausalen Frauen

Wirkung auf die BMD an der Lendenwirbelsäule



Adaptiert nach Ettinger B et al., Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 479–488

© M. Birkhäuser

Abb. 5

Frakturen nach Beendigung einer HRT (Follow-Up Studie)

Patientinnen:

gesunde postmenopausale Frauen
im Alter 65 Jahre

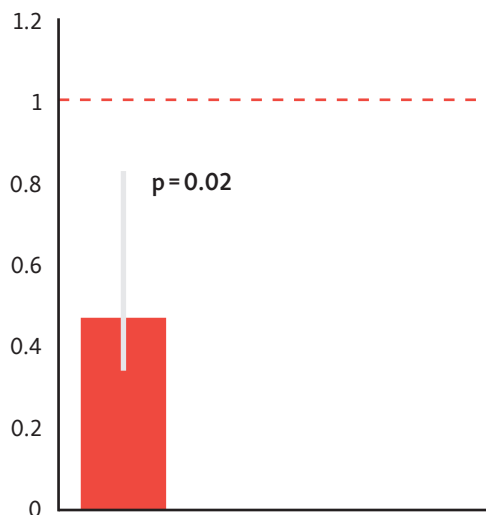
Vorgehen:

- HRT oder Placebo für 2–3 Jahre
 - Follow-Up 5, 11 oder 15 Jahre
- Placebo: n=108
HRT: n=155

Resultat:

- Alle Frakturen: OR 0,48 (VI 0,26–0,88)
- Frakturen Wirbelsäule: OR 0,47 (VI 0,24–0,93)
- NNT zur Verhinderung irgendeiner Fraktur = 7

OR



Adaptiert nach Bagger et al., Bone 2004; 34: 728–735

© M. Birkhäuser

Eine absolute Indikation besteht auch für die Substitution mit E2 oder EV bei der primären Amenorrhöe und bei jeder längerdauernden sekundären Amenorrhöe (>6 Monate). Bei einer sekundären Amenorrhöe können auch hormonale kombinierte orale Ovulationshemmer eingesetzt werden.

Nebenwirkungsprofil einer MHT

Vor 20 Jahren, nach der ersten Publikation zur WHI-Studie, wurde in den Laien-Medien vor einem hohen Nebenwirkungspotential der MHT gewarnt. Bei der Diskussion der WHI-Studie wird heute leider oft vergessen, dass in den ersten Publikationen nur zwei Resultate signifikant waren: der Anstieg des Thrombose-Risikos unter der oralen MHT als einzige ungünstige Nebenwirkung und die (positive) Reduktion des Frakturrisikos (Tab. 1). Alle andern im Medien-Hype nach 2002 hochgespielten möglichen Gefahren waren nicht-signifikante Spekulationen.

Was 20 Jahre später davon geblieben ist, zeigt Tab. 3. Die Analyse des kumulativen Follow-Ups nach 13 Jahren zeigt bei korrekt indizierter MHT für die alleinige Estrogen-Gabe einzig einen minimalen Anstieg des Risikos für den Tod durch eine Lungenembolie. Dieses Risiko lässt sich zudem vermeiden,

wenn statt oralem Estrogen transdermales Estradiol eingesetzt wird (siehe in^{2,4,12}). Alle übrigen untersuchten Todesursachen liegen im erniedrigten Bereich, insbesondere das kardiovaskuläre Risiko.

Dieses Grundrisiko unter alleiniger Estrogentherapie wird bei Frauen mit Uterus durch die notwendige Zugabe eines Gestagens beeinflusst, wobei nicht alle Gestagene das gleiche Risikopotential aufweisen. Das auf Tab. 3 gezeigte Risikoprofil mit alleiniger Estrogengabe scheint sich unter einer Kombination von E2/EV mit mikronisiertem Progesteron oder Dydrogesteron im Gegensatz zu anderen Gestagenen nicht ungünstig zu verändern (weiterführende Literatur siehe in^{2-4,13}).

Dass die für die WHI-Studie rekrutierten Frauen nicht einer Normalpopulation entsprachen (so waren metabolisches Syndrom und Adipositas überrepräsentiert), könnte das in der WHI-Studie verminderte Brustkrebsrisiko teilweise erklären. Für eine Normalpopulation hält die Internationale Menopausengesellschaft (IMS) fest, dass das mögliche Risiko eines mit einer MHT assoziierten Mammakarzinoms klein ist und auf weniger als 0.1% per Jahr oder auf eine Inzidenz von <1.0 per 1000 Frauen pro Anwen-

dungsjahr geschätzt wird⁴. Das Brustkrebsrisiko unter MHT ist somit nach der Annahme der IMS vergleichbar oder niedriger als die Risiken, die mit häufigen Lebensführungsfaktoren wie geringer körperlicher Aktivität, Adipositas oder Alkoholeinnahme verbunden sind⁴. Zudem muss das mögliche Karzinomrisiko bei der individualisierten MHT immer gegen die potentiellen Benefits abgewogen werden, insbesondere gegen die Reduktion des kardiovaskulären Risikos.

Gesunde Frauen innerhalb ihres «günstigen Fensters» sollen sich daher bei einer korrekt indizierten MHT nicht unnötig wegen des Sicherheitsprofils beunruhigen. Die vorhandene Evidenz zeigt, dass innerhalb des «günstigen Fensters» der Nutzen über die Risiken überwiegt. Neben der garantierten langfristigen Frakturprävention bei mehrjähriger Anwendung bringt die MHT hier als «günstige Nebenwirkung» eine Kardioprotektion mit sich und sehr wahrscheinlich auch eine Neuroprotektion für bestimmte pathophysiologische Mechanismen^{2-4, 21-24}.

3. Frakturprävention mit SERM

Estrogen Rezeptor Modulatoren (SERM) sind keine Steroidhormone wie Estradiol, doch passt ihre nicht-steroidale Struktur in den Estrogenrezeptor, wo sie sowohl agonistische als auch antagonistische Eigenschaften besitzen²⁵. 1998 wurde mit Raloxifen das erste moderne SERM zur Prävention und Therapie der Osteoporose registriert²⁶, gefolgt von Lasofloxifen und Bazedoxifen. In der Schweiz ist einzig Raloxifen zugelassen.

Bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose senkt Raloxifen in einer Dosis von 60 mg/Tag das Risiko vertebraler Frakturen. In einer Metaanalyse von sieben klinischen Studien²⁵⁻²⁷ verminderte Raloxifen (60 mg/Tag) das Risiko vertebraler Frakturen im Mittel signifikant um 40% (RR 0.60; 95% CI 0.49–0.74). Der Effekt hält auch 8 Jahre nach Therapiebeginn noch an und scheint bei jüngeren Frauen grösser zu sein als bei älteren. Für Raloxifen liegt keine direkte Evidenz für eine protektive Wirkung am Schenkelhals und am übrigen nicht-vertebralen

Tab. 3

Kumulative Nutzen und Risiken unter CEE allein

Kumulative 13-Jahres-Daten[§] aus der Gruppe der 50–59-Jahre alten Teilnehmerinnen am Women's Health Initiative Trial* unter alleiniger Gabe von oralen konjugierten equinen Estrogenen (CEE)

	Hazard Ratio	95% Vertrauensintervall	Absolute Veränderung per 10 000 Frauen-Jahre
Koronare Herzkrankheit	0.65	0.44–0.96	-11
Herzinfarkt ^{1,2}	0.60	0.39–0.91	-11
• Diabetes mellitus ^{1,2} (neu aufgetreten)	0.66	0.93–1.12	-10
Schlaganfall	0.96	0.60–1.55	-1
Lungenembolie	1.06	0.52–1.11	+1
Brustkrebs	0.76	0.52–1.11	-7
Alle Karzinome	0.80	0.64–0.99	-18
Totale Mortalität	0.78	0.59–1.03	-12

* WHI-Daten: Manson et al. JAMA 2013; 310: 1353–68

§ Die kumulativen Daten erfassen alle Ereignisse, die während der Interventions- und der Postinterventionsphase beobachtet wurden.

¹ Gesamtkollektiv (Subanalyse nach Altersgruppen nicht möglich)

² selbstberichtet

© M. Birkhäuser

Skelett vor. Dies wurde einzig in post-hoc-Analysen bei Frauen mit prävalenten vertebralem Frakturen gezeigt²⁵⁻²⁷. Als positive Nebenwirkung vermindert Raloxifen das Risiko von ER-positivem Brustkrebs und garantiert einen adäquaten Endometriumschutz²⁵⁻²⁷. In den USA (aber nicht in Europa und der Schweiz) ist Raloxifen auch für die Prävention von Brustkrebs zugelassen. Raloxifen bessert klimakterische Symptome nicht und kann Wallungen verstärken. Unter Raloxifen besteht wie unter oraler MHT ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse²⁵⁻²⁷.

4. Take-Home Message

- MHT (inklusive Tibolon) verhindert die Beschleunigung des Knochen-Turnovers und des Knochenverlustes wirksam, der mit der Menopause verbunden ist. Eine MHT senkt das Frakturrisiko an allen vertebralem und nicht-vertebralem Lokalisationen inklusives des Schenkelhalses signifikant um 25–40%.
- Im Gegensatz zu allen nicht-hormonalen Alternativen vermindert eine MHT auch bei Frauen einer Normalpopulation ohne erhöhtes Frakturrisiko die Inzidenz aller mit einer Osteoporose im Zusammenhang stehenden Frakturen. Eine MHT senkt das Frakturrisiko nicht nur durch ihre Wirksamkeit am Knochen, sondern auch über andere Wirkungsmechanismen an der Muskulatur und an den Zwischenwirbelscheiben.
- Die Individualisierung der MHT umfasst persönliche Risikofaktoren wie Alter oder verstrichene

Zeit seit der Menopause und das Risiko für Krankheiten wie zum Beispiel venöse Thromboembolien oder Schlaganfälle (beide nur unter oraler, nicht aber transdermaler E2-Gabe erhöht), arterielle Hypertonie und ischaemische Herzkrankheit oder Brustkrebs.

- Bei gesunden peri- und postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko unter dem Alter von 60 Jahren oder innerhalb der ersten 10 Jahre nach der Menopause darf die MHT Therapie der ersten Wahl für die primäre Prävention und Behandlung Osteoporose-bezogener Frakturen an allen Skelettlokalisationen gelten. Innerhalb dieses «Window of Opportunity» überwiegt der Nutzen einer MHT die Risiken.
- Im Gegensatz zur MHT wurden alle Studien zu Raloxifen an osteoporotischen Frauen durchgeführt. Raloxifen besitzt eine osteoprotektive Wirkung an der Wirbelsäule. Für die Wirkung am nicht-vertebralem Skelett und am Schenkelhals besteht keine direkte Evidenz.
- Raloxifen senkt das Risiko für ER-positive Mammakarzinome. Raloxifen ist somit heute primär eine Alternative zu MHT bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko.
- Bei Frauen über 60 Jahren oder solchen mit einer Kontraindikation gegen MHT sind nicht-hormonale anti-resorptive Therapien wie Bisphosphonate oder Denosumab die Therapie der ersten Wahl.

Literatur

1. Ferrari Serge, Lippuner Kurt, Lamy Olivier, Meier Christian on behalf of the SVGO. 2020 recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGO) Swiss Med Wkly. 2020;150:w20352.
2. Birkhäuser M. Menopausale Hormontherapie zur Frakturprävention. Eine Standortbestimmung. Gynäkologische Endokrinologie 2015;13:188–94.
3. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV et al. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. CLIMACTERIC 2016 HTTP://DX.DOI.ORG/10.1080/13697137.2016.1196047.
4. Baber RJ, Panay N & Fenton A. The IMS Writing Group. IMS Recommendations on Women's Midlife Health and Menopause Hormone Therapy. CLIMACTERIC 2016;19:2, 109–150, DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
5. Compston J, Cooper A, Cooper C et al. for The National Osteoporosis Group. POSITION PAPER. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos 2017;12: 43–57.
6. NAMS POSITION STATEMENT: Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2021;28(9):973–97.
7. Cauley JA, Robbins J, Chen Z et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2002;287:1729–38.
8. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated estrogen on postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004;291:1701–1712.
9. Anderson GL, Hutchinson J, Limacher M, et al. for The Women's Health Initiative Steering Committee. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative Controlled Trial. JAMA 2004;291:1701–12.
10. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative randomized trial. J Bone Miner Res 2006;21:817–828.
11. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sørensen OH et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women – results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. Maturitas 2000;36:181–193.
12. Birkhäuser M. Healthy Bones After Menopause: What Has to Be Done?. In Pre-Menopause, Menopause and Beyond: Volume 5: Frontiers in Gynecological Endocrinology (M. Birkhäuser and SR Genazzani, eds), pp 165.185. International Society of Gynecological Endocrinology 2018; Springer Nature, ISBN 978-3-319-63539-2.
13. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. N Engl J Med 2008;359:697–708.
14. Kloosterboer HL. Historical milestones in the development of tibolone (Livial®). Climacteric 2011;14:609–21.
15. Muscat Baron Y, Brincat M, Galea R, Calleja N. Intervertebral disc thickness in treated and untreated postmenopausal women. Hum Reprod 2005;20:3566–3370.
16. Stevenson, John. HRT and fracture prevention: more than just bone. Presented at the ESCO 2021 virtual congress (in press).
17. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. Bone 2004;34:728–35.
18. Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. Climacteric 2008;11:108–23.
19. Ettinger B, Genant HK, Steiger P, Madvig P. Low-dosage micronized 17 beta-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1992;166:479–88.
20. McClung MR et al (1998) Osteoporosis prevention by low-dose regimens, presented at the ASBRM, San Francisco, PDI/II/USA 1998.
21. Birkhäuser M. Primary prevention of fragility fractures in postmenopausal women (part 1): general prevention and primary prevention by MHT Ref. Gynecol Obstet 2014;16:79–110.
22. Manson JAE, Chlebowski RT, Stefanick ML et al. Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phase of the Women's Health Initiative Randomized Trials. JAMA. 2013;310(13):1353–68. doi:10.1001/jama.2013.278040
23. Manson JAE, Aragaki AK, Rossouw JE et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality. The Women's Health Initiative Randomized Trials. JAMA. 2017;318(10):927–938. doi:10.1001/jama.2017.11217
24. Langer RD, Hodis HN, Lobo RA and M. A. Allison MA. Hormone replacement therapy – where are we now? CLIMACTERIC 2021;24(1):3–10.
25. Stute P and Birkhäuser M. Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM). Gynäkologische Endokrinologie 2015;13:126–34.
26. Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. Osteoporos Int 2006;17:313–16.
27. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. A meta-analysis of the efficacy of raloxifene on all clinical and vertebral fractures and its dependency on FRAX. Bone 2010;47:729–35.
28. Cummings SR, Browner WS, Bauer D et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of osteoporotic fractures research group. N Engl J Med 1998;330:733–83.

AMGEN – IHR KOMPETENTER PARTNER BEI CHRONISCH-ENTZÜNDLICHEN ERKRANKUNGEN



Otezla® – die **orale Therapie** für Psoriasis Arthritis, Psoriasis und Morbus Behçet¹

NEU:
SL-Zulassung bei Morbus Behçet²

1STE & EINZIGE
Therapie bei oralen Ulcera, die mit Morbus Behçet assoziiert sind^{1*}



* Spezifisch auf die Indikation im Medikamentenlabel bezogen, Stand Juni 2020. Vollständiger Indikationstext: Otezla® ist indiziert für die Behandlung persistierender, mit Morbus Behçet assoziierter oraler Ulcera bei erwachsenen Patienten, die ungenügend auf eine topische Therapie angesprochen haben.¹

AMGEVITA® – das **Adalimumab von Amgen.** AMGEVITA® verfügt über die gleichen Indikationen bei Erwachsenen wie Humira®^{3,4}



⁸ AMGEVITA® ist mit Acetat gepuffert. Fachinformation AMGEVITA®, www.swissmedinfo.ch.



Amgen Switzerland AG
Saurstoffli 22, CH-6343 Rotkreuz

© 2021 AMGEN, Rotkreuz, Switzerland.
Alle Rechte vorbehalten.

1. Otezla® (Apremilast) Fachinformation, www.swissmedinfo.ch. 2. Für Informationen zur Vergütung von Otezla®, siehe www.spezialtaetenliste.ch. 3. AMGEVITA® (Adalimumab) Fachinformation, www.swissmedinfo.ch. 4. Humira® (Adalimumab) Fachinformation, www.swissmedinfo.ch.

Otezla® und Amgevita® gehören beide der Arzneimittelkategorie B an. Ausführliche Informationen zu beiden Produkten auf swissmedinfo.ch. CH-AMB-1021-00006

Romosozumab – eine neue Therapie für eine alte Krankheit

KD Dr. med. Diana Frey, Klinik für Rheumatologie, UniversitätsSpital Zürich



KD Dr. med.
Diana Frey

Einleitung

Osteoporose ist eine häufige Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität speziell bei der älteren Bevölkerung. Jede zweite Frau und jeder fünfte Mann über 50 Jahren werden bis zum Lebensende eine osteoporotische Fraktur erleiden. Je nach Quelle versterben 20–35% der Patientinnen und Patienten im ersten Jahr nach einer Hüftfraktur^{1,2,3}.

Therapeutisch standen bisher entweder vorwiegend antiresorptive Substanzen (Bisphosphonate, Denosumab, selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren, Sexualhormone) oder das vorwiegend osteoanabole Teriparatid zur Verfügung. Bei all diesen Präparaten sind jedoch die antiresorptive und die osteoanabole Komponente zumindest teilweise gekoppelt, was dazu führt, dass Antiresorptiva mittelfristig immer auch den Knochenaufbau hemmen, bzw. das osteoanabole Teriparatid immer auch die Resorption fördert.

Bisher gab es keine Substanz, die dieses sogenannte «Coupling» durchbrechen konnte, resp. im Idealfall eine zugleich antiresorptive und osteoanabole Wirkung zeigte. Einzig Strontium-Ranelate schien eine gewisse duale Wirkung zu haben. Nach Marktzulas-

sung 2004 in der EU – in der Schweiz wurde Strontium-Ranelate nie zugelassen – häuften sich aber Meldungen über schwerwiegende Nebenwirkungen der Haut (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms «DRESS-Syndrom») sowie kardiovaskuläre Ereignisse, so dass die Anwendung stark eingeschränkt wurde. 2017 stellte der Hersteller die Produktion und den Vertrieb von Strontium-Ranelate wegen sinkender Nachfrage ein. Seit 2017 ist die Substanz deshalb nicht mehr auf dem Markt⁴.

Mit dem Anti-Sklerostin-Antikörper Romosozumab steht nun zum ersten Mal ein Wirkstoff zur Verfügung, der einerseits osteoanabol wirkt und andererseits auch eine antiresorptive Wirkung hat. Im Folgenden wird auf den Wirkmechanismus, grundlegende Studien, die Zulassung in der Schweiz und die möglichen Anwendungsgebiete eingegangen.

Entwicklung und Wirkmechanismus

1958 wurde erstmals bei Nachkommen niederländischer Siedler in Südafrika eine genetische Erkrankung (Sklerosteose) beschrieben, welche mit einer allgemein erhöhten Knochenmasse und verminderter Frakturrisiko einherging⁵. 2001 wurde dann die Mutation beschrieben, welche zu dieser Erkrankung führt: Veränderungen im SOST-Gen führen zu einer verminderten Produktion von Sklerostin. Dieses ist für die Hemmung des Knochenaufbaus verantwortlich^{6,7,8}. Sklerostin ist ein Glykoprotein, welches von Osteozyten sezerniert wird und eine duale Wirkung hat: einerseits hemmt es via den Wnt-Signalpfad die Bildung und Reifung von Osteoblasten, andererseits aktiviert es den RANKL-Signalpfad und fördert damit die Bildung und Entwicklung von Osteoklasten (Abb. 1). Romosozumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen Sklerostin und fördert demzufolge die Bildung von Osteoblasten, während es gleichzeitig die Aktivierung der Osteoklasten inhibiert (Abb. 2).

Mit dem Anti-Sklerostin-Antikörper Romosozumab steht nun zum ersten Mal ein Wirkstoff zur Verfügung, der einerseits osteoanabol wirkt und andererseits auch eine antiresorptive Wirkung hat.

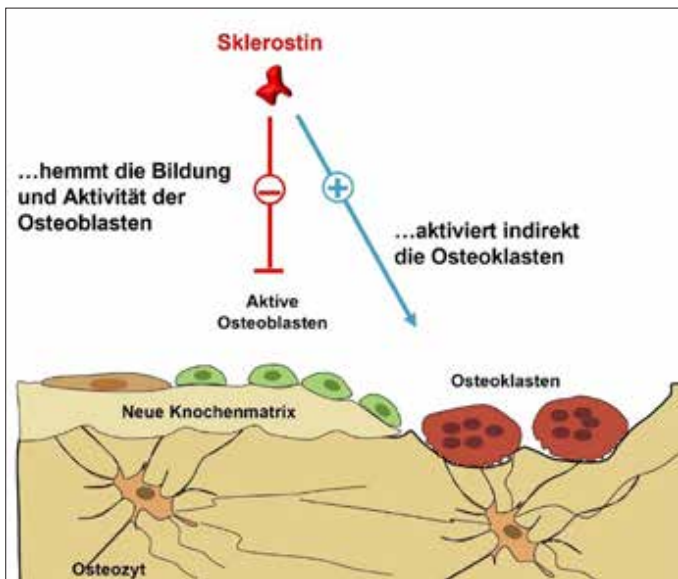


Abb. 1: Wirkmechanismus von Sklerostin (adaptiert nach Vorlage ucb).

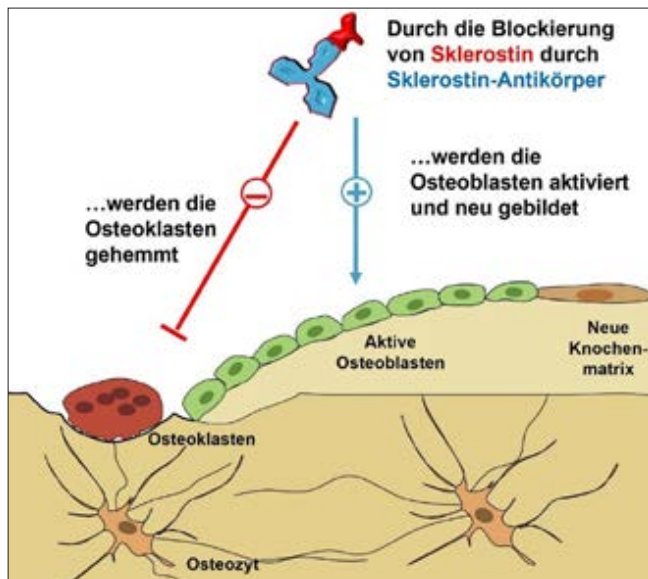


Abb. 2: Wirkmechanismus von Sklerostin-Antikörper (Romosozumab) (adaptiert nach Vorlage ucb).

Studien

In drei grossen randomisierten Studien wurde Romosozumab bei postmenopausalen Frauen mit Placebo (FRAME-Studie), dem Antiresorptivum Alendronat (ARCH-Studie) und dem osteoanabolen Teriparatid (STRUCTURE-Studie) verglichen. Eine vierte randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie wurde bei Männern durchgeführt (BRIDGE-Studie)^{8,9,10,11}. Während der primäre Endpunkt bei der FRAME- und ARCH-Studie jeweils die Inzidenz neuer Frakturen war, wurde bei der STRUCTURE- und BRIDGE-Studie als primärer Endpunkt die Veränderung der Knochendichte gewählt (Abb. 3).

Bei allen Studien wurde der Endpunkt erreicht (Abb. 4 und 5):

In der FRAME-Studie bei postmenopausalen Frauen ohne bisherige Vorbehandlung wurden klinische vertebrale Frakturen im Vergleich zu Placebo nach 12, bzw. 24 Monaten um 73%, respektive 75% reduziert.

In der ARCH-Studie bei bisher unbehandelten postmenopausalen Frauen reduzierte sich die Anzahl Wirbelfrakturen im Vergleich zu Alendronat nach 24 Monaten um 48%. Klinische Frakturen, nicht-vertebrale Frakturen und Hüftfrakturen traten um 27%, 19% und 38% weniger häufig auf.

	FRAME (NCT01575834)	ARCH (NCT01631214)	STRUCTURE (NCT01796301)	BRIDGE (NCT02186171)
Behandlung	12 Monate Romosozumab gefolgt von 24 Monaten Denosumab	12 Monate Romosozumab gefolgt von Alendronat	12 Monate Romosozumab	12 Monate Romosozumab
Kontrollgruppe	12 Monate Placebo gefolgt von 24 Monaten Denosumab	12 Monate Alendronat gefolgt von Alendronat	12 Monate Teriparatid	12 Monate Placebo
Primärer Endpunkt	Inzidenz neuer vertebraler Frakturen nach 12 und 24 Monaten	Inzidenz klinischer Frakturen (ereignisgesteuert) + Inzidenz neuer vertebraler Frakturen nach 24 Monaten	BMD-Änderung von Baseline an Hüfte über 12 Monate	BMD-Änderung von Baseline an LWS über 12 Monate
	7'180 postmenopausale Frauen	4'093 postmenopausale Frauen mit hohem Frakturrisiko	436 postmenopausale Frauen	245 Männer zwischen 55 – 90 J

Abb. 3: Design der wichtigsten Studien zu Romosozumab (adaptiert nach Vorlage ucb).

Die STRUCTURE-Studie zeigte eine Zunahme der Knochendichte unter Romosozumab am Femurhals um 3.2% und an der Totalhüfte um 2.9% während es unter Teriparatid zu einer Abnahme um 0.2% bzw. 0.5% kam. Alle Patientinnen waren vor Beginn der Studie bereits mit Bisphosphonaten vorbehandelt gewesen.

Auch bei Männern ohne Vorbehandlung kam es in der BRIDGE-Studie zu einer deutlichen Zunahme der Knochendichte an der LWS nach 12 Monaten unter Romosozumab im Vergleich zu Placebo (12.1% versus 1.2%).

Unerwünschte Ereignisse wie Kieferknochenkrosen (ONJ) und atypische Frakturen (AFF) waren in allen Studien sehr seltene Ereignisse und traten unter Romosozumab nicht gehäuft auf. Hingegen

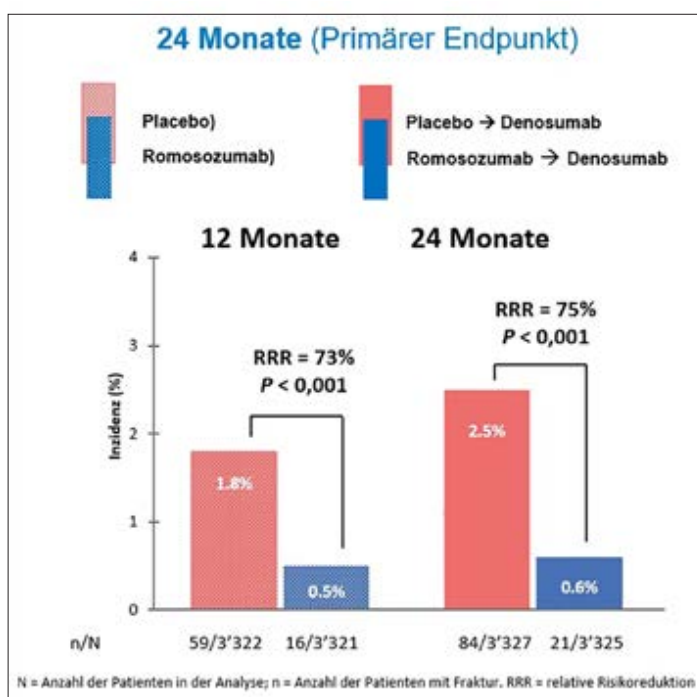
kam es signifikant häufiger zu lokalen Hautreaktionen an der Injektionsstelle. Ein wichtiger Unterschied zeigte sich auch im Auftreten von kardiovaskulären und cerebrovaskulären Ereignissen (CV-Ereignissen), die vor allem in der ARCH- und der BRIDGE-Studie häufiger unter Romosozumab auftraten als unter Alendronat, resp. Placebo. Eine Überprüfung aller Studien konnte keine Baseline-Unterschiede in der Studienpopulation der jeweiligen Vergleichsgruppen finden, die dieses vermehrte Auftreten hätten erklären können. Allerdings wiesen Patientinnen und Patienten, die ein schwerwichtiges CV-Ereignis erlitten hatten, häufiger kardiale Risikofaktoren auf.

Als Ursache für das häufigere Auftreten von CV-Ereignissen werden vor allem zwei Hypothesen diskutiert:

- Kardioprotektiver Effekt von Alendronat: in zwei früheren Studien war eine Reduktion der CV-Ereignisse beobachtet worden. Leider liessen sich diese Beobachtungen später in mehreren Meta-Analysen nicht bestätigen. Zudem wurde die Häufung der CV-Ereignisse auch in der Placebo-kontrollierten BRIDGE-Studie gesehen.
- Nicht-ossäre Expression von Sklerostin: obschon vorwiegend durch Osteozyten exprimiert, ist

In der Schweiz wurde Romosozumab für die Therapie von postmenopausalen Frauen mit schwerer Osteoporose zugelassen.

FRAME - Resultate



STRUCTURE - Resultate

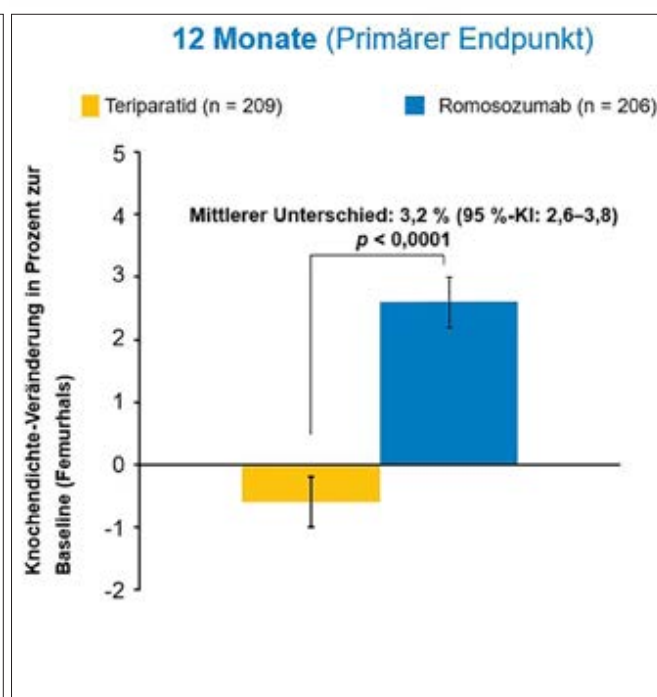


Abb. 4: Resultate der Studien FRAME und STRUCTURE (adaptiert nach Vorlage ucb und Lit 6 und 8).

Sklerostin auch in anderen Geweben wie Leber, Nieren, Knorpel und Herz vorhanden. Insbesondere scheint Sklerostin vermehrt in Blutgefässen exprimiert zu werden, die kalzifiziert sind, was auf eine Rolle dieses Glykoproteins beim Abbau von Kalziumablagerungen in den Gefässen hindeuten könnte. Wenn Sklerostin blockiert wird, könnte damit ein protektiver Mechanismus wegfallen.

Aufgrund dieser möglichen schweren Nebenwirkung wurde Romosozumab mit einer Warnung versehen – so ist die Therapie bei Patientinnen, die bereits einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten haben, kontraindiziert.

Die Erhöhung der CV-Ereignisse ist absolut gesehen nur minimal höher unter Romosozumab im Vergleich zu Kontrollgruppen (+0.4%). Die NNH (Number Needed to Harm) liegt bei etwa 250, während die NNT (Number Needed to Treat) für Wirbelfrakturen, Nicht-vertebrale Frakturen und Hüftfrakturen in der ARCH-Studie bei 18, 53 und 84 liegt^{9,11,12}.

Zulassung in der Schweiz

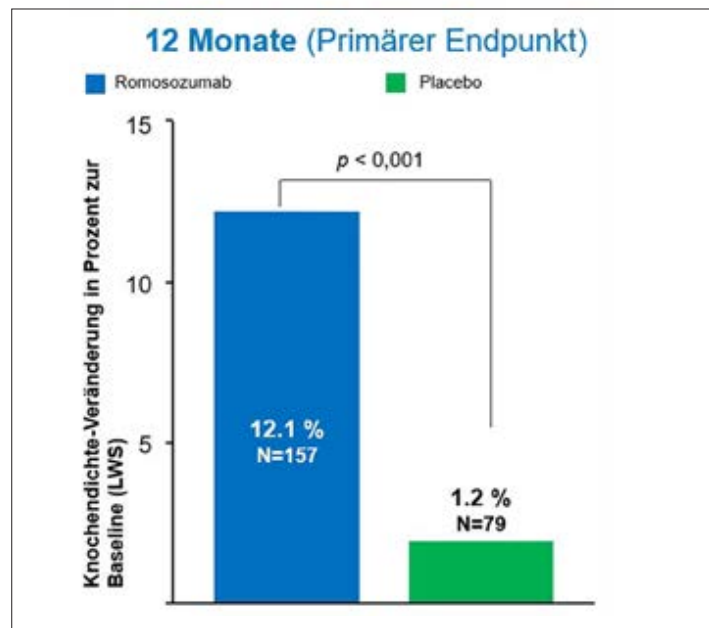
In der Schweiz wurde Romosozumab (Evenity®) am 1.7.2020 für die Therapie von postmenopausalen Frauen mit schwerer Osteoporose zugelassen; wegen der unklaren Datenlage zu den kardiovaskulären Ereignissen befristet für 2 Jahre. Seit 1. Februar 2022 ist Romosozumab mit einer Limitatio in der Spezialitätenliste. Die Limitatio stützt sich im Wesentlichen auf die Guidelines der SVGO zur Therapie der schweren Osteoporose mit hohem Frakturrisiko (siehe Artikel in diesem Heft von Meier/Kasperk).

In Frage kommt Romosozumab für Patientinnen ohne eine Anamnese von Myokardinfarkt oder Schlaganfall

- die in den letzten zwei Jahren eine osteoporotische Fraktur erlitten haben (Wirbel, Hüfte, Humerus, Becken; der Radius gilt hier NICHT als osteoporotische Fraktur) und gleichzeitig einen T-Score von < -3.5 an LWS oder Hüfte haben
- die ein 10-Jahres-Frakturrisiko aufweisen, das mindestens 20% über der Behandlungsschwelle gemäss SVGO-Guidelines liegt
- die zwei osteoporotische Frakturen in der Vorgeschichte erlitten haben.

Zudem darf Romosozumab nur von Fachärzten Rheumatologie oder Endokrinologie sowie von Spezialisten auf dem Gebiet der Osteologie verschrie-

BRIDGE - Resultate



ARCH - Resultate

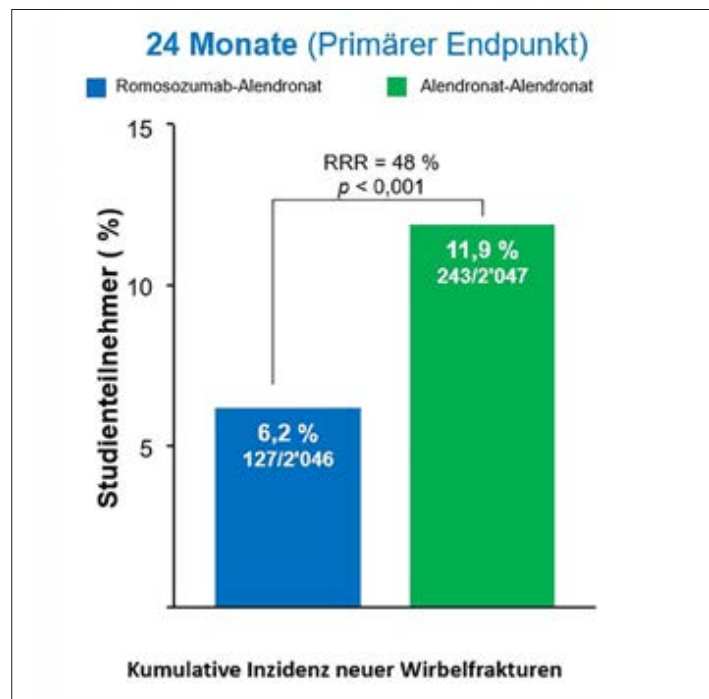


Abb. 5: Resultate der Studien FRAME und STRUCTURE (adaptiert nach Vorlage ucb und Lit 6 und 8).

ben werden, die an einem Krankenhaus mit Weiterbildungsanerkennung Kategorie A, B oder C oder an einem Zentrum mit einem Fracture Liaison Service tätig sind. Die Anwendung von Romosozumab erfordert eine vorgängige Kostengutsprache durch den Versicherer.

Die Verabreichung erfolgt einmal monatlich subkutan, wobei wegen des relativ hohen Volumens zwei Injektionen an separaten Körperstellen verabreicht werden müssen. Die Substanz wird in 2 Fertigt-Injektoren à 105mg geliefert. Romosozumab muss gekühlt aufbewahrt werden.

Patientinnen-Beispiele

Folgende Patientinnen würden für eine Therapie mit Romosozumab qualifizieren:

1. 60-jährige Frau (BMI 21.5 kg/m²) mit einer niedrigtraumatischen Humerusfraktur vor einem Jahr sowie einem T-Score der LWS von -3.7 (T-Score Hüfte -2.5) – Kriterium 1 erfüllt
2. 60-jährige Frau (BMI 21.5 kg/m²) mit einer positiven Familienanamnese für Osteoporose, einem Nikotinabusus und einem T-Score des Schenkelhalses von -3.6; diese Patientin erreicht ein 10-Jahresfrakturrisiko von 36%. Die Behandlungsschwelle gemäss SVGO für 60-jährige Frauen liegt bei 15% – Kriterium 2 erfüllt
3. 60-jährige Frau (BMI 21.5 kg/m²) mit einer Wirbelfraktur vor 5 Jahren und einer Radiusfraktur vor 3 Jahren, unabhängig von der gemessenen Knochendichte – Kriterium 3 erfüllt

Hingegen würde folgende Patientin keines der Kriterien erfüllen:

75-jährige Frau (BMI 21.5 kg/m²) mit niedrigtraumatischer Wirbelfraktur vor einem Jahr und einem T-Score der LWS von -3.2 (T-Score Schenkelhals -2.8)

Kommentar:

Obwohl wir den Eindruck haben, dass diese 75-jährige Frau eine schwere Osteoporose hat, käme sie nicht für Romosozumab in Frage. Insbesondere bei älteren Patientinnen und bei St. n. Wirbelfraktur weist die LWS meist falsch-hohe Werte auf. Erfahrungsgemäss sind auch die Hüftwerte trotz schwerer Osteoporose oft höher als -3.5. Die Patientin würde deswegen nicht für Kriterium 1 qualifizieren. Auch das zweite Kriterium erfüllt die Patientin nicht, da die Behandlungsschwelle bei 75-Jährigen bei 30% liegt. Mit einem T-Score von -2.8 am Schenkelhals erreicht sie einen FRAX-Score von

37%. Kriterium 3 kommt nicht in Frage, da nur eine Fraktur vorliegt.

Mit den ersten zwei Kriterien werden nur sehr schwere Osteoporosefälle erfasst. Umso erstaunlicher ist es, dass das dritte Kriterium relativ weit gefasst ist und auch keine Vorgaben zur Knochendichte enthält.

Die Grundlage des FRAX zur Berechnung des 10-Jahres-Frakturrisikos ist etwas problematisch, da im FRAX nur die Knochendichte des Schenkelhalses eingegeben werden kann. Für Patientinnen mit sehr tiefen LWS-Werten, aber relativ guten Schenkelhals-Werten, ergibt sich deshalb mit Sicherheit ein zu tiefes FRAX-Risiko, was die Erfüllung des Kriteriums 2 erschwert.

Viele Patientinnen weisen ausserdem wegen eines St. n. Wirbelfraktur oder wegen degenerativen Veränderungen (falsch) hohe Knochendichtewerte der LWS auf. Da die LWS meist zuerst betroffen ist, haben diese Patientinnen eher hohe Schenkelhalswerte und qualifizieren – trotz möglicher osteoporotischer Fraktur in den letzten 24 Monaten nicht für das Kriterium 1.

Zusammenfassung

Mit Romosozumab steht zum ersten Mal eine osteoanabole und gleichzeitig antiresorptiv wirksame Substanz zur Therapie der Osteoporose zur Verfügung. In Studien war Romosozumab Placebo in allen Belangen überlegen. Zudem kam es unter Romosozumab auch zu einem schnelleren und grösseren Zuwachs an Knochendichte als unter aktiven Vergleichssubstanzen und bezüglich Frakturrisikoreduktion zeigte sich ein mindestens so guter Effekt. Romosozumab ist deshalb eine willkommene Erweiterung unserer Therapiepalette.

Wegen der möglicherweise häufigeren CV-Ereignisse und der aktuell hohen Kosten ist Romosozumab auf Patientinnen mit schwerer Osteoporose und ohne Anamnese von Myokardinfarkt und Schlaganfall beschränkt. Ein sorgfältiges Abwägen von Nutzen und Risiko ist deshalb essentiell. Nicht zuletzt haben wir auch mit den bisherigen Substanzen ein Arsenal an Medikamenten, mit denen viele Patientinnen und Patienten ebenfalls sehr effizient und nebenwirkungsarm behandelt werden können.



GEDEON RICHTER

Anabole Therapie für Ihre Osteoporose Patienten¹

TERROSA® Let's build together



Referenz:
1. Fachinformation Terrosa®, www.swissmedinfo.ch

Terrosa®: Teriparatid (rhPTH[1-34]) **I:** Behandlung postmenopausaler Frauen mit manifester Osteoporose und hohem Frakturrisiko. Bei Männern mit primärer oder hypogonadaler Osteoporose mit hohem Frakturrisiko. Behandlung der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose bei Erwachsenen mit erhöhtem Frakturrisiko. **D/A:** 1 subkutane Injektion in Oberschenkel oder Abdomen von 20 Mikrogramm pro Tag während max. 24 Monaten. **KI:** Vorbestehende Hyperkalzämie, schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Schwangerschaft, Stillzeit, andere Knochenstoffwechselkrankheiten ausser einer primären Osteoporose (inkl. Hyperparathyreoidismus und Paget-Syndrom), ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase, Strahlentherapie des Skeletts in der Vorgeschichte, bei Kindern und jungen Erwachsenen mit offenen Epiphysen, Patienten mit vorherigen oder bestehenden Knochenmetastasen oder malignen Knochentumoren, Überempfindlichkeit gegen Terrosa® oder einen der Hilfsstoffe. **VM:** Bei Ratten kam es dosisabhängig und abhängig von der Behandlungsdauer zu einer erhöhten Inzidenz von Osteosarkomen (malignen Knochentumoren). Patienten mit erhöhtem Risiko zur Entwicklung von Osteosarkomen sollten von einer Terrosa®-Behandlung ausgeschlossen werden. Vorsicht ist bei Patienten mit mässiggradiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion und bei Patienten mit Urolithiasis. **IA:** pharmakodynamische Studien zeigten keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid, Furosemid, Atenolol sowie Retardformen von Diltiazem, Nifedipin, Felodipin und Nisoldipin; Vorsicht bei gleichzeitiger Einnahme von Digitalis. **SS/S:** kontraindiziert. **UAW:** Leichte und vorübergehende Reaktionen an der Injektionsstelle mit Schmerzen, Schwellungen, Erythem, lokale Hämatome, Juckreiz und leichten Blutungen an der Injektionsstelle, Muskelkrämpfe. **P:** 1 bzw. 3 Patronen mit Injektionslösung à 2.4 ml (250 Mikrogramm/ml), Starter Kit mit 1 Patrone und 1 Terrosa Pen. **Liste B,** Stand Februar 2019. Weitere Informationen unter www.swissmedinfo.ch. Zulassungsinhaber: Gedeon Richter (Schweiz) AG, Gewerbestrasse 5, 6330 Cham. www.gedeonrichter.ch

KEP/1/2019/32



Terrosa
Teriparatid

Referenzen:

1. Svedbom A. et al. (2014) Epidemiology and economic burden of osteoporosis in Switzerland. *Arch Osteoporos* 9:187.
2. Manosroi W et al. (2022) Preoperative Correction of Low Hemoglobin Levels Can Reduce 1-Year All-Cause Mortality in Osteoporotic Hip Fracture Patients: A Retrospective Observational Study. *Clin Interv Aging*. 17;17:165–73.
3. Turgut N, Ünal AM. (2022) Standard and Newly Defined Prognostic Factors Affecting Early Mortality After Hip Fractures. *Cureus*. Jan 21;14(1):e21464.
4. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/protelos – accessed on 28.02.2022.
5. Truswell AS. Osteopetrosis with syndactyly. A morphological variant of Albers-Schonberg disease. *J Bone Joint Surg*. 1958;40B:208–218.
6. Brunkow ME. et al. (2001) Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cysteine knot-containing protein. *Am J Hum Genet*. 68:577–89.
7. Robling AG, et al. (2006) Mechanical stimulation in vivo reduces osteocyte expression of sclerostin. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 6:354.
8. Cosman F. et al. (2016) Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375:1532–43.
9. Saag KG. et al. (2017). Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 377(15):1417–27.
10. Langdahl BL. et al. (2017) Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 390: 1585–1594.
11. Michael Lewiecki E. et al. (2018) A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men With Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 103(9):3183–3193.
12. Fixen C., Tunoa J (2021). Romosozumab: a Review of Efficacy, Safety and Cardiovascular Risk. *Curr Osteoporos Rep*. 19(1): 15–22.

Auflösung: Der Fall aus dem Alltag (Seite 7)

Lösung ist D.

Bei diesem Fall handelt es sich um eine **traumatische Trommelfellperforation**, verursacht durch die direkte Krafteinwirkung des Mikadostabs. Die Perforation ist im hinteren oberen Quadranten lokalisiert und vergleichsweise klein. Durch die Perforation lassen sich Teile der Gehörknöchelchenkette erkennen, in diesem Fall das incudostapediale Gelenk (Gelenk zwischen Amboss und Steigbügel).

Trommelfellperforationen können traumatisch durch Einwirkung eines Fremdkörpers oder eine Druckänderung bei einem Schlag auf das Ohr auftreten. Nicht-traumatische Ursachen können eine spontane Perforation im Rahmen einer Otitis media oder eine bleibende Perforation nach Ohreingriffen, z.B. Paukenröhrchen sein. Zusätzliche Verletzungen der Gehörknöchelchenkette oder des Innenohrs sind je nach Stärke des Traumas ebenfalls möglich.

Die Diagnose ergibt sich einerseits aus der Anamnese mit unmittelbar einsetzenden Schmerzen, sowie möglicher blutiger Otorrhoe, Hörminderung, Schwindel oder Tinnitus. Klinisch zeigt sich in der Regel ein Weber-Versuch, der in das betroffene Ohr lateralisiert und möglicherweise ein negativer Rinne-Versuch. In der Otoskopie imponiert die sichtbare Verletzung des Trommelfells.

Bei sehr kleinen Perforationen kann der Stimmgabelversuch normal ausfallen. Bei pathologischen Befunden im Sinne eines Weberversuches, der in das gesunde Ohr lateralisiert, ausgeprägter Hörminderung und Schwindel ist dringend eine rasche weiterführende ohrenärztliche Diagnostik angezeigt.



Traumatische Trommelfellperforationen heilen in der Regel spontan zu und bedürfen keiner Intervention. Der Patient soll einen konsequenten Wasserschutz des betroffenen Ohrs durchführen. Bei Verletzungen mit einem kontaminierten Gegenstand, der bis ins Mittelohr perforiert, ist eine antibiotische Therapie sinnvoll.

Als Komplikationen einer persistierenden Trommelfellperforation können gehäufte Mittelohr- und Gehörgangsentzündungen auftreten. Bei langanhaltender Perforation kann sich eine chronische Otitis media (*Otitis media chronica simplex* oder *Cholesteatom*) entwickeln.

Don't wait. Get tested.

Hepatitis B & C

Test – Diagnose – Überweisung

Kieferosteonekrose und Osteoporose-Therapie: Aktuelles zur Häufigkeit, Prävention und zum Management

Dr. med. Judith Everts-Graber, OsteoRheuma, Bern

Dr. med. Dr. med. dent. John-Patrik Burkhard, Universitätsklinik für Schädel-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Inselspital, Bern, Spalt- und Kraniofaziales Zentrum, Praxis Prof. Obwegeser, Zürich

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Benoît Schaller, Universitätsklinik für Schädel-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Inselspital, Bern

Dr. med. Thomas Lehmann, OsteoRheuma, Bern



Dr. med. Judith Everts-Graber

Einleitung

Die Kieferosteonekrose (englisch «Osteonecrosis of the Jaw», kurz «ONJ») ist eine seltene, aber schwerwiegende Erkrankung, die sich in einer oder mehreren nekrotischen Knochenläsionen im Kieferbereich manifestiert. Diese können in der Mundhöhle freiliegen oder durch eine intra- oder extraorale Fistel sondiert werden. Um die Diagnose einer ONJ zu bestätigen, müssen solche Knochenläsionen per Definition mindestens acht Wochen lang bestehen und zudem eine vorangegangene Strahlentherapie oder eine metastatische Erkrankung im Kiefer ausgeschlossen sein¹. Es werden dabei vier Stadien unterschieden (siehe **Tabelle 1**).



Dr. med. Dr. med. dent. John-Patrik Burkhard

Die ONJ wurde zu Beginn des 19. Jahrhunderts erstmals bei Arbeitern in der Zündholzindustrie beschrieben, wonach Dämpfe des weissen Phosphors das Auftreten freiliegender und nekrotischer Knochenareale in der Mundhöhle begünstigten². Im Jahre 2003 wurde die ONJ mit der Verabreichung von Bisphosphonaten in Zusammenhang gebracht und als Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose (BRONJ) bezeichnet³. Später wurde die Entwicklung einer ONJ auch bei Patienten unter Denosumab-Therapie (DRONJ) beobachtet und als *antiresorptive agent-related* ONJ (ARONJ) zusammengefasst, wobei darauffolgend diverse andere Medikamente mit einem erhöhten Risiko für eine ONJ in Verbindung gebracht wurden. Aus diesem Grund wird heute der Terminus Medikamenten-assoziierte Osteonekrose (MRONJ) verwendet^{3,4}.



Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Benoît Schaller



Dr. med. Thomas Lehmann

Der vorliegende Artikel diskutiert anhand der aktuellen Literatur die Häufigkeit, Pathogenese und das Management der MRONJ in der alltäglichen Praxis.

Häufigkeit

Die Inzidenz für die Entwicklung einer MRONJ wird bei Krebspatienten, bzw. Patienten mit Knochenmetastasen aufgrund der höheren Dosierung sowie häufigeren Applikationsfrequenz der Bisphosphonat-Gabe auf ca. 1–20% geschätzt. Im Gegensatz dazu weisen Patienten unter einer niedrig dosierten Osteoporose-Therapie mit einer Inzidenz von ca. 1 pro 10000 Behandlungsjahre deutlich weniger Krankheitsfälle auf^{5,6}.

Bei einer Behandlung mit Denosumab liegen weniger Daten zur Inzidenz vor. In der 10-jährigen Zulassungsstudie von Denosumab wurde das Auftreten einer MRONJ mit 5.2 pro 10000 Behandlungsjahre angegeben, also in etwa vergleichbar zur Häufigkeit unter den klassischen Bisphosphonaten^{7,8}. Bei onkologischen Patienten jedoch wurden in jüngster Zeit ein gegenüber den Bisphosphonaten erhöhtes MRONJ-Risiko beschrieben^{9,10}. Insbesondere scheint sich die Toxizität zu kumulieren, wenn Patienten zunächst mit Bisphosphonaten vorbehandelt wurden und im Verlauf eine Umstellung auf Denosumab erfolgte^{11,12}. In einer von uns kürzlich publizierten Kohorten-Studie haben wir 3068 Patienten untersucht, die über eine kumulative Dauer von 11101 bzw. 4236 Patientenjahren mit Bisphosphonaten und/oder Denosumab behandelt wurden. Es zeigte sich ein 3.5-fach erhöhtes Risiko einer MRONJ unter Denosumab im Vergleich zur Bisphosphonat-Therapie¹³. Die meisten DRONJ Patienten wiesen gleichwohl eine Vorbehandlung mit Bisphosphonaten auf.

Da sich Bisphosphonate in die Knochenmatrix einbauen, verfügen sie über eine Halbwertszeit von mehreren Jahren, wodurch deren Wirkung die reine Applikationszeit überdauert. Dies bildet das Rationale der sogenannte «Drug Holiday», also der Behandlungspause. Wenn nun nach einer Bisphosphonat-Therapie der monoklonale Antikörper Denosumab verabreicht wird, besteht möglicherweise während einer gewissen Zeit eine parallele knochensupprimierende Wirkung.

Noch weniger Daten gibt es zum neu zugelassenen Anti-Sklerostin-Antikörper Romosozumab, wobei auch unter dieser gemischt anabolen und antiresorptiven Osteoporose-Therapie Fälle von MRONJ beschrieben wurden^{14,15}.

Zusammenfassend ist das Risiko einer MRONJ unter einer Osteoporose-Therapie vergleichsweise klein, wodurch der Nutzen der antiresorptiven Therapie klar überwiegt^{13,16}. Die behandelnde Ärztin, bzw. behandelnde Arzt sollte sich jedoch dieser spezifischen Nebenwirkung bewusst sein und diese im Patientengespräch entsprechend erwähnen.

Pathophysiologie

Die Entstehung der MRONJ ist noch nicht komplett verstanden, beruht jedoch auf diversen Mechanismen (Abb. 1). Eine zentrale Rolle spielt dabei die übermäßige Unterdrückung des Knochenstoffwechsels, der als wichtigster Mechanismus der antiresorptiven Therapie zugeschrieben wird¹⁷. Daneben werden weitere Einflüsse auf die Funktion des Immunsystems, insbesondere die Makrophagenaktivität und Angiogenese in der Knochenmatrix diskutiert^{18,19}.

Bevor eine antiresorptive Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab eingeleitet wird, ist eine zahnärztliche Vorabklärung im Sinne einer Fokussierung zur Therapie der dringendsten potenziellen Initiatoren der Entwicklung einer Kiefernekrose angezeigt.

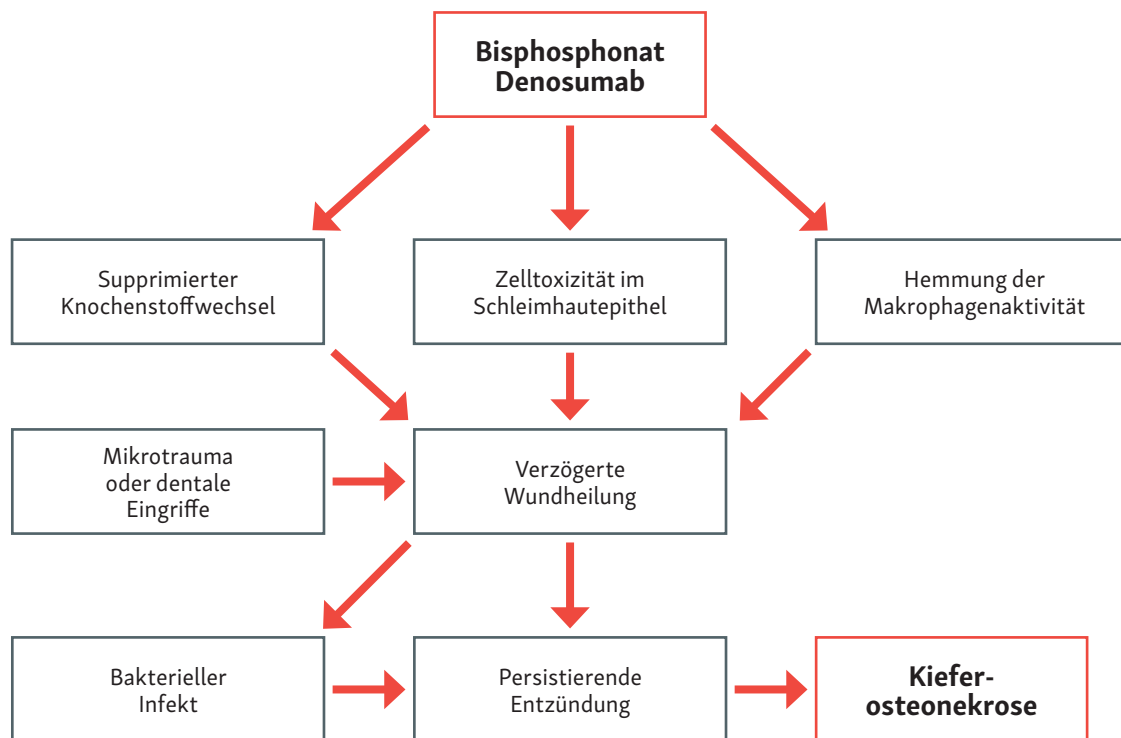


Abb. 1: Mögliche Pathomechanismen einer Kieferosteonekrose (adaptiert nach³⁰).

Interessanterweise treten die Knochennekrosen ausschliesslich im Kieferbereich auf, was auf die überdurchschnittlich vorkommende Remodellierungsrate des Kieferknochens zurückzuführen ist. Die Umbaurate des Alveolarkammes beträgt etwa das Zehnfache als die der Tibia. Folglich scheinen die Osteoklasten entsprechend höhere Dosen von Bisphosphonaten zu resorbieren als an anderen Stel-



Abb. 2: Intraorale Aufnahme einer 69-jährigen Patientin, die aufgrund einer primären Osteoporose mit Aclasta® einmal jährlich i.v. therapiert worden war. Die Patientin wurde aufgrund einer nicht abheilenden Extraktionswunde vom Privatzahnarzt zugewiesen, wobei vor 3 Monaten die parodontal angeschlagenen Zähne 32 und 33 extrahiert werden mussten. Zu erkennen ist der spontane Austritt von Pus Regio 32, als Manifestation einer MRONJ Stadium 2-3.

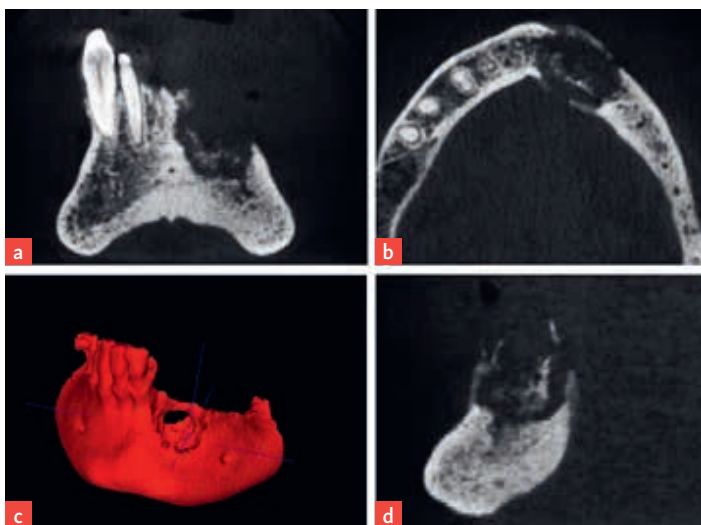


Abb. 3: Die diagnostische Bildgebung (Digitale Volumentomographie) zeigt eine ausgeprägte Knochendestruktion im anterioren Unterkiefer mit Ausbildung eines Knochensequesters – MRONJ Stadium 3 (a: koronare Ansicht, b: axiale Ansicht, c: 3D Rekonstruktion, d: sagittale Ansicht).

len des Skeletts¹. Kommt es nun zu einem Trauma, wie beispielsweise bei einer Zahnextraktion, ist bei steigendem Bedarf einer Remodellierung des Alveolarknochens, dieser nicht länger fähig neuen Knochen – auf der Basis eines osteoklastären Knochenabbaus – zu bilden. Folglich kommt es zu einer ossären Nekrose, wobei die bedeckende Mukosa von der Blutversorgung abgeschnitten wird und zugrunde geht, was klinisch im freiliegenden Knochen resultiert^{3,5}. Biopsien nekrotischer Knochenanteile von MRONJ-Läsionen zeigen einen komplexen Biofilm, insbesondere reichhaltig an *Actinomyces* spp., sowie den Nachweis von Pilzen und Viren. Diese scheinen primär aber den Prozess zu unterhalten und gelten nicht ursächlich für die Entwicklung einer MRONJ²⁰.

Obwohl eine MRONJ spontan auftreten kann, ist sie in den meisten Fällen die Folge eines dentoalveolären Eingriffs, z. B. einer Zahnextraktion, eines anderen oralchirurgischen Eingriffs oder Druckstellen bei schlechtsitzendem Zahnersatz. Auch parodontal vorgeschädigte Zähne oder Entzündungen um ein Zahnimplantat (Periimplantitis) können eine MRONJ begünstigen. Weitere Risikofaktoren stellen eine schlechte Mundhygiene, Nikotinkonsum, anhaltende Gukokortikoid-Therapie sowie Diabetes mellitus oder eine Immunsuppression dar^{3,5}.

Prävention und Management der Kieferosteonekrosen

Bevor eine antiresorptive Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab eingeleitet wird, ist eine zahnärztliche Vorabklärung im Sinne einer Fokussierung zur Therapie der dringendsten potenziellen Initiatoren der Entwicklung einer Knochennekrose angezeigt, um eine optimale Mundgesundheit zu erreichen. In den meisten Fällen ist es vertretbar, sofern aufwändige Zahnsanierungen erforderlich sind, mit der Osteoporose-Behandlung solange zu warten. Bei onkologischen Patienten sollte eine Verzögerung der antiresorptiven Medikation vermieden werden^{1,6}.

Es gilt, dass bei Patienten, die lediglich eine nichtinvasive dentale Therapie benötigen, mit der antiresorptiven Therapie begonnen werden kann. Hierzu gehören Zahnreinigungen (Dentalhygiene), konservierende Füllungstherapien, Anfertigung von Restaurationen und Zahnprothesen.

Der Grossteil der Zahnärzteschaft ist mittlerweile vor den Risiken einer MRONJ gewarnt und besitzt

Bei mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis¹ | ÜBER DAS GEWOHNTHE HINAUS*^{2,3}

Selektiver und reversibler JAK 1 & JAK 2 Inhibitor¹

Schnelle⁴ und anhaltende Wirkung bis zu 3 Jahre⁵

* Überlegenheit von Olumiant® + MTX vs. Adalimumab + MTX
für ACR20 & DAS28-CRP in Woche 12^{#,4}

Günstiges Nutzen-Risiko-Profil⁶



[#] Die Überlegenheit von Olumiant® + MTX gegenüber Adalimumab + MTX wurde anhand der wichtigen sekundären Endpunkte, der ACR20-Ansprechrates und der Veränderung des DAS28-CRP-Scores vs. Baseline, untersucht.⁴

Olumiant® (Baricitinib) Filmtabletten. I: Rheumatoide Arthritis (RA): Kombinationstherapie mit konventionellen DMARDs einschliesslich Methotrexat (MTX) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf eine Behandlung mit einem oder mehreren DMARDs unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Monotherapie bei Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn eine Behandlung mit MTX nicht angebracht ist. Die Wirksamkeit alleine oder mit MTX wurde in zuvor unbehandelten Patienten nachgewiesen. Atopische Dermatitis (AD): Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, wenn eine Therapie mit topischen Medikamenten keine angemessene Krankheitskontrolle ermöglicht oder nicht empfohlen wird. COVID-19: in Kombination mit Remdesivir zur Behandlung der durch direkten SARS-CoV-2 Virusnachweis bestätigten Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) bei hospitalisierten, sauerstoffpflichtigen Erwachsenen, die einer «Low-Flow»-Sauerstoffsupplementation, einer «High-Flow»-Sauerstofftherapie oder einer nichtinvasiven Beatmung bedürfen. D: RA: 4 mg einmal täglich. Bei Patienten > 75 Jahren und für Patienten mit chronischen oder wiederkehrenden Infektionen ist möglicherweise eine Anfangsdosis von 2 mg angemessen. Für Patienten, die unter 4 mg einmal täglich eine anhaltende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht haben, kann eine Erhaltungsdosis mit 2 mg ausreichend sein. AD: initiale Dosis 4 mg einmal täglich. Bei Patienten mit chronischen oder wiederkehrenden Infektionen ist die Anfangsdosis 2 mg. Falls nach 8-wöchiger Behandlung keine Besserung eintritt, soll das Arzneimittel abgesetzt werden. Bei Patienten, die mit 4 mg täglich eine anhaltende Kontrolle über die Krankheitsaktivität erreicht haben, soll die Dosierung auf 2 mg täglich reduziert werden. COVID-19: Baricitinib 4 mg einmal täglich über 14 Tage oder bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus, je nachdem, was zuerst eintritt. Remdesivir siehe FI. **Spezielle Anweisungen:** Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg einmal täglich bei Patienten mit einer geschätzten GFR zwischen 30 und 60 ml/min/1.73 m². Bei RA und AD beträgt die empfohlene Dosis 2 mg einmal täglich bei Patienten, die Probenecid anwenden. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. Bei COVID-19 nicht anwenden, wenn eine VTE-Prophylaxe kontraindiziert wird. **W/V:** Bei RA und AD nicht anwenden und/oder Therapie absetzen im Falle von: aktiver systemischer Infektion, chronischen oder rekurreierenden Infektionen oder schwerwiegender oder opportunistischer Infektion in der Vorgesichte, Virusreaktivierung (z.B. Herpes zoster, Hepatitis B/C), aktiver Tuberkulose, ANC < 1 × 10⁹ Zellen/l, ALC < 0.5 × 10⁹ Zellen/l, Hämoglobinwert < 8 g/dl, schwerer Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion, TVT/LE, schwerer allergischer oder anaphylaktischer Reaktion. Lipidparameter überwachen. Vor Beginn der Behandlung, Impfstatus aktualisieren. Bei Patienten mit (oder mit erhöhtem Risiko für) Divertikulitis mit Vorsicht anwenden. Bei COVID-19 wird eine VTE-Prophylaxe empfohlen, sollte die Nierenfunktion überwacht werden, sollten die Risiken und Vorteile einer Behandlung bei Patienten mit einer ALC < 0.2 × 10⁹ Zellen/l, einer ANC < 1 × 10⁹ Zellen/l oder einem Hämoglobinwert < 8 g/dl vor Beginn der Therapie abgewogen werden. **IA:** OAT3-Inhibitoren (Probenecid). **Sch/S:** Während der Schwangerschaft nicht anwenden, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich. Während der Behandlung nicht stillen. **UAW:** *Sehr häufig:* Infektionen der oberen Atemwege, erhöhtes LDL-Cholesterin ≥ 3.36 mmol/l. Bei COVID-19, Abnahme der GFR. *Häufig:* Herpes zoster, Herpes simplex, Infektion der Harnwege, Thrombozytose > 600 × 10⁹ Zellen/l, Kopfschmerzen, Übelkeit, Bauchschmerzen, erhöhte ALT > 3 × ULN, Hautausschlag, Akne, erhöhte Kreatinphosphokinase > 5 × ULN. *Andere schwere UAW (gelegentlich):* Neutropenie < 1 × 10⁹ Zellen/l, Divertikulitis, Schwellung des Gesichts, Urtikaria, tiefe Venenthrombose (TVT), Lungenembolie (LE). Bei COVID-19 können Häufigkeiten unterschiedlich sein, siehe FI. P: Olumiant 2 mg und 4 mg, 28 Filmtabletten, Abgabekategorie B. Weitere Informationen finden Sie unter www.swissmedinfo.ch. Eli Lilly (Suisse) SA, ch, des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier (GE), v. 08-2021.

1. Fachinformation Olumiant® (Baricitinib) www.swissmedinfo.ch

2. Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs:

2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.

3. Finckh A et al. Comparative effectiveness of antitumour necrosis factor agents, biologics with an alternative mode of action and tofacitinib in an observational cohort of patients with rheumatoid arthritis in Switzerland. *RMD Open.* 2020 May;6(1):e001174. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001174.

4. Taylor PC et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *NEJM* 2017;376(7):652-662, including supplementary appendix. doi: 10.1056/NEJMoa1608345.

5. Smolen JS, et al. Efficacy of baricitinib in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis with 3 years of treatment: results from a long-term study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(5):2256-2266.

6. Genovese MC et al. Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 3 years of treatment: an updated integrated safety analysis.

Lancet Rheumatol. 2020; 2: e347-e357. doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30032-1.



Abb. 4: Intraoperative Aufnahme nach Präparation eines Mukoperiostlappens und Darstellung des befallenen Alveolarknochens. Zudem Einsicht auf die Entfernung eines Knochensequesters eingebettet in Granulationsgewebe.



Abb. 5: Acht Wochen nach Sequesterektomie und Dekortikation mit vollständiger Abheilung der MRONJ.

angemessene Kenntnis über die verschiedenen Präparate, abhängig von der Einnahmedauer, -frequenz, Applikationsform, den Komorbiditäten und Art der Erkrankung. Dennoch sollte bei einer bereits bestehenden antiresorptiven Therapie auf invasive zahnärztliche Prozeduren wie Zahnentfernungen, Parodontalchirurgie, Implantationen, Knochenaugmentationen und Wurzelspitzenresektionen, wenn möglich verzichtet werden oder dann der Eingriff durch versierte Zahnärzte oder einen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen durchgeführt werden. Der Eingriff wird idealerweise gegen Intervallende oder in einer Therapie-Pause zwischen zwei Therapies-

quenzen durchgeführt. Dabei sind regelmässige antiseptische Mundspülungen wie auch, je nach Ausmass des vorgesehenen Eingriffes, eine präventive antibiotische Behandlung hilfreich. Die Evidenz für letzteres ist jedoch umstritten. Hingegen lohnt sich der primäre Wundverschluss im Falle eines chirurgischen Eingriffes in der Mundhöhle mit entsprechend engmaschig durchgeführter Nachsorge^{1,6}.

Bei manifester MRONJ sollte der Patient umgehend zum Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen überwiesen werden, der die entsprechende Therapie mitunter in Absprache mit dem behandelnden Rheumatologen/Internisten, bzw. Onkologen und anderen ggf. notwendigen Fachdisziplinen durchführt. Je nach vorliegendem MRONJ-Stadium wird heutzutage rascher operativ (Débridement, Dekortikation, Resektion) behandelt, da dies einer konservativen Therapie mit Mundspülungen und Antibiotika bezüglich einer Ausheilung oft überlegen ist. Die Therapie einer Kieferosteonekrose ist in den meisten Fällen erfolgreich, mit langfristigen Erfolgsraten von ungefähr 90%^{5,21}.

Die Therapie einer Kieferosteonekrose ist in den meisten Fällen erfolgreich, mit langfristigen Erfolgsraten von ungefähr 90 %

Stadium nach AAOMS*	Klinische Zeichen
0	Unspezifische radiologische Zeichen oder klinische Symptomatik (Schwellung, Rötung, Schmerz, Zahnlockerung), jedoch kein Nachweis eines freiliegenden, nekrotischen Knochens.
1	Freiliegender, nekrotischer Knochen mit Fistelbildung, ohne lokale Entzündungszeichen
2	Freiliegender, nekrotischer Knochen mit Fistelbildung und lokalen Entzündungszeichen
3	Stadium 2 mit zusätzlich 1. pathologischer Fraktur 2. extraoraler Fistel 3. Mund-Antrum Verbindung oder 4. Osteolyse-Zone überschreitet den Alveolarkamm

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Kieferosteonekrosen

*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (adaptiert nach¹).

Für die behandelnden Internisten und Rheumatologen stellt sich die Frage, wie beim Auftreten einer MRONJ die anti-osteoporotische Behandlung weiter gewährleistet werden kann. Im Falle einer BRONJ ist es in vielen Fällen vertretbar, die Therapie zu pausieren und die Situation nach Abheilen der Kieferosteonekrose zu reevaluierten. Allerdings scheint sich auch eine Weiterführung der Therapie nicht schlecht auf die Abheilung auszuwirken²². Bei hohem Frakturrisiko kann auf Teriparatid umgestellt werden, welches die Heilung einer Kieferosteonekrose zu begünstigen scheint²³.

Im Gegensatz zu den Bisphosphonaten sollte bei der Therapie mit Denosumab aufgrund des Rebound-Effektes keine Drug-Holiday, bzw. Absetzung des Medikaments erfolgen. Ohne Nachbehandlung beträgt das Risiko für Rebound-assoziierte Wirbelbrüche etwa 8–15%^{24,25}. Bereits bei einer Verzögerung der Dosis um ein bis zwei Monate können solche Rebound-assoziierte Frakturen auftreten²⁶. Andererseits kann Denosumab auch nicht ohne Weiteres auf Teriparatid umgestellt werden, da sich diese Therapiesequenz ungünstig auf die Knochen-dichte auswirkt²⁷.

Offizielle Empfehlungen, wie diese Situation gehandhabt werden soll, fehlen zurzeit (noch). In einem re-

zenten Review wird lediglich erwähnt, dass die Fortsetzung der Therapie «erwogen werden kann»²⁸. Wir denken, dass dies in gewissen Situationen in der Tat die beste Option ist. Dies sollte sicherlich in guter Rücksprache und unter engmaschiger Wundkontrolle mit dem involvierten Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen geschehen. Immerhin scheint es, dass Kieferosteonekrosen unter Denosumab schneller abheilen als unter Bisphosphonaten²⁹.

Zusammenfassung

Das Risiko einer Kieferosteonekrose unter einer antiresorptiven Osteoporose-Behandlung ist zwar tief, aber nicht vernachlässigbar. Ärzte und Patienten (und deren Zahnärzte) sollten darüber sprechen und mit Einhaltung einer guten Mundhygiene und weiteren präventiven Massnahmen das Risiko möglichst tief halten. Diese beinhalten insbesondere einen Rauchstopp, möglichst tiefe zusätzliche Glukokortikoidtherapien, eine optimale Therapie eines Diabetes mellitus oder einer entzündlichen Grunderkrankung und, sofern möglich, eine gute Planung eines oralchirurgischen Eingriffes. Bei Manifestation einer Kieferosteonekrose ist die umgehende Zuweisung an den Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen zur entsprechenden Therapie indiziert. Die Osteoporose-Therapie kann, muss aber nicht gestoppt werden. Insbesondere bei längerer Denosumab-Therapie würden wir empfehlen, diese nicht ohne Nachbehandlung abzubrechen.

Referenzen

- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, u. a. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* Oktober 2014;72(10):1938–56.
- Dearden WF. Fragilitas Ossium amongst Workers in Lucifer Match Factories. *BMJ.* 29. Juli 1899;2(2013):270–1.
- Yeo AC-P, Lye K-W, Poon C-Y. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Singapore Dent J.* Dezember 2005;27(1):36–40.
- for the MASCC Bone Study Group, Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, Vardas E, Galiti D, u. a. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review. *Support Care Cancer.* Februar 2019;27(2):383–94.
- Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, u. a. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus: OSTEONECROSIS OF THE JAW: REPORT FROM THE INTERNATIONAL ONJ TASK FORCE. *J Bone Miner Res.* Januar 2015;30(1):3–23.
- Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, u. a. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 19. Juli 2007;22(10):1479–91.
- Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, u. a. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Juli 2017;5(7):513–23.
- Watts NB, Grbic JT, Binkley N, Papapoulos S, Butler PW, Yin X, u. a. Invasive Oral Procedures and Events in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Denosumab for Up to 10 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 1. Juni 2019;104(6):2443–52.
- Limones A, Sáez-Alcaide Lm, Díaz-Parreño Sa, Helm A, Bornstein Mm, Molinero-Mourelle P. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 2020;e326–36.
- Jakob T, Tesfamariam YM, Macherey S, Kuhr K, Adams A, Monsef I, u. a. Bisphosphonates or RANK-ligand-inhibitors for men with prostate cancer and bone metastases: a network meta-analysis. *Cochrane Urology Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 3. Dezember 2020
- Ikesue H, Doi K, Morimoto M, Hirabatake M, Muroi N, Yamamoto S, u. a. Switching from zoledronic acid to denosumab increases the risk for developing medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases. *Cancer Chemother Pharmacol.* Juni 2021;87(6):871–7.
- Voss PJ, Steybe D, Poxleitner P, Schmelzeisen R, Munzenmayer C, Fuellgraf H, u. a. Osteonecrosis of the jaw in patients transitioning from bisphosphonates to denosumab treatment for osteoporosis. *Odontology.* Oktober 2018;106(4):469–80.
- Everts-Graber J, Lehmann D, Burkhardt J, Schaller B, Gahl B, Häuselmann H, u. a. Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* Februar 2022;37(2):340–8.
- Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(15).
- Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(16).
- Ferrari S, Lewiecki EM, Butler PW, Kendler DL, Napoli N, Huang S, u. a. Favorable skeletal benefit/risk of long-term denosumab therapy: A virtual-twin analysis of fractures prevented relative to skeletal safety events observed. *Bone.* Mai 2020;134:115287.
- Fassio A, Bertoldo F, Idolazzi L, Viapiana O, Rossini M, Gatti D. Drug-induced osteonecrosis of the jaw: the state of the art. *Reumatismo.* 22. Mai 2017;69(1):9.
- Pazianas M. Osteonecrosis of the Jaw and the Role of Macrophages. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2. Februar 2011;103(3):232–40.
- Tseng H-C, Kanayama K, Kaur K, Park S-H, Park S, Kozłowska A, u. a. Bisphosphonate-induced differential modulation of immune cell function in gingiva and bone marrow in vivo: Role in osteoclast-mediated NK cell activation. *Oncotarget.* 21. August 2015;6(24):20002–25.
- Boff RC, Salum FG, Figueiredo MA, Cherubini K. Important aspects regarding the role of microorganisms in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Arch Oral Biol.* August 2014;59(8):790–9.
- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* November 2005;63(11):1567–75.
- Ottesen C, Schiodt M, Gotfredsen K. Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A systematic review. *Heliyon.* April 2020;6(4):e03795.
- Sim I-W, Borromeo GL, Tsao C, Hardiman R, Hofman MS, Papatziamos Hjelle C, u. a. Teriparatide Promotes Bone Healing in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 10. September 2020;38(26):2971–80.
- 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.* März 2021;144:115830.
- Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E. Underestimation of Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation. *J Bone Miner Res.* März 2018;33(3):547–547.
- Leaney A, Sztal-Mazer S. Rebound vertebral fracture in the dental chair during a tooth extraction whilst on a treatment holiday from denosumab to avoid ONJ? *Bone.* März 2018;108:43.
- Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, u. a. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *The Lancet.* September 2015;386(9999):1147–55.
- Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, Palermo A, Magopoulos C, Khan AA, u. a. Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 18. Dezember 2021;dgab888.
- Ikesue H, Mouri M, Tomita H, Hirabatake M, Ikemura M, Muroi N, u. a. Associated characteristics and treatment outcomes of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients receiving denosumab or zoledronic acid for bone metastases. *Support Care Cancer.* August 2021;29(8):4763–72.
- Wat W. Current Controversies on the Pathogenesis of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Dent J.* 28. Oktober 2016;4(4):38.

Torsionsfehler in der Praxis erkennen – besteht Handlungsbedarf?

Dr. med. univ. Hannes Manner, Kinder- und Jugendorthopädie Schulthess Klinik, Zürich



Dr. med. univ.
Hannes Manner

Jedem von uns ist in der Sprechstunde schon einmal ein Torsionsproblem der unteren Extremitäten im Gangbild oder in der Untersuchung aufgefallen. In diesem Beitrag wird auf die Erkennung dieser eingegangen und insbesondere darauf, wie sie eingeordnet werden sollten und ob Handlungsbedarf besteht.

Die normale Entwicklung der Torsionen während des Wachstums

Üblicherweise entwickeln und korrigieren sich die Torsionen bis zum Wachstumsabschluss. Kleinkinder, die stark nach innen rotiert gehen, haben meistens noch eine erhöhte Innendrehung der Schienbeine, aber auch der Oberschenkel. Üblicherweise ist ein reines Abwarten der Spontanbegradigung gerechtfertigt. Eigentliche therapeutische Massnahmen sind nicht notwendig. Die Schienbeininnendrehung korrigiert sich meistens bis zum 7. Lebensjahr. Anschliessend überwiegt noch eine Innendrehung der Oberschenkelknochen (femorale Antetorsion), die sich dann im weiteren Wachstum und bis zum Wachstumsabschluss korrigiert. Bei korrekt eingestellter Kniegelenksbewegungsachse mit nach vorne gerichteter Kniescheibe zeigt sich dann in der klinischen Untersuchung ein um etwa 10–15° aussenrotierter Fuss, im Oberschenkelbereich besteht meistens eine ausgeglichene Innen- und Aussendrehung der Hüftgelenke. Selten persistieren Torsionsprobleme ins Erwachsenenalter.

Untersuchungstechniken

Zunächst lässt man den Patient barfuss mehrmals über eine längere Strecke von sich weg und auf sich zu gehen. So bekommt man einen ersten Eindruck, ob die Füsse zu stark nach innen oder aussen zeigen. Ein leichtes Auswärtszeigen der Füsse von etwa zehn Grad ist normal. Zeigen die Füsse zu stark nach aussen, kann als Ursache eine erhöhte tibiale Aus-

sentorsion vorliegen. In diesem Fall zeigen beim Gehen die Kniescheiben nach vorne. Zeigen diese aber auch nach aussen (Kneeing Out), so ist eher davon auszugehen, dass die Aussendrehung aus einer erniedrigten femoralen Rotation resultiert. Die Aussentorsionen können natürlich tibial und femoral kombiniert vorliegen.

Geht der Patient mit den Füßen deutlich nach innen, so liegt dies eher selten an einer isolierten tibialen Innentorsion, sondern viel häufiger an einer erhöhten femoralen Antetorsion (Abb. 1). Dann zeigen beim Gehen auch die Kniescheiben nach innen (Kneeing In).

Wenn ein sogenanntes Torsional Malalignment vorliegt, zeigen die Füße trotz einer erhöhten tibialen Aussentorsion meist nach vorne, während die Kniescheiben stark nach innen zeigen. In diesem Fall liegt eine kompensierende erhöhte femorale Antetorsion vor.

Der zweite Untersuchungsschritt erfolgt im Sitzen auf der Untersuchungsliege. Mit dieser Untersuchung kann die Unterschenkeldrehung gut bestimmt werden (Abb. 2). Die Aussendrehung des Fusses gegenüber dem gebeugten Kniegelenk beträgt normalerweise etwa 10–15° nach aussen. Ist die Aussendrehung deutlich höher, spricht man von einer erhöhten tibialen Aussentorsion, zeigt der Fuss nach innen, von einer tibialen Innentorsion.

In Rückenlage kann anschliessend die Hüftgelenkbeweglichkeit und damit die femorale Torsion bestimmt werden. Die Innen- und Aussendrehung sollte beim 90° gebeugten Hüftgelenk in etwa ausgeglichen sein. Ist die Aussendrehfähigkeit stark erhöht und die Innendrehfähigkeit erniedrigt, kann der Verdacht auf eine aufgehobene femorale Antetorsion bzw., bei einem sehr starken Unterschied, auf eine femorale Retrotorsion gestellt werden.

Der letzte Untersuchungsschritt ist die Untersuchung in Bauchlage, d. h. bei gestreckten Hüftgelenken. Die



Abb. 1: Ausschnitt aus einem Gangbildvideo einer jungen Patientin mit sehr ausgeprägt erhöhter femoraler Antetorsion (Einwärtsdrehung des Oberschenkelknochens). Das ausgeprägte Knieeing-In und Toeing-In ist sehr gut erkennbar.

Abb. 2: Im Sitzen mit hängenden Unterschenkeln kann die tibiale Torsion sehr gut bestimmt werden. Normal ist eine Aussendrehung des Fusses gegenüber der Kniegelenksbewegungsachse von etwa 5–25°.

Kniegelenke werden 90° angewinkelt. So kann nochmals der Fussöffnungswinkel gegenüber der Kniegelenksachse gut bestimmt werden und auch die Hüftrotation (**Abb. 3a und b**). Interessanterweise ist die Drehfähigkeit beim gestreckten Hüftgelenk unterschiedlich zum gebeugten Hüftgelenk, da im gebeugten Hüftgelenk die Pfanne einen grösseren Einfluss auf die Bewegungsamplitude hat. Ist die Innendrehfähigkeit in Bauchlage aufgehoben, kann man relativ sicher von einer femoralen Retrotorsion ausgehen. Ist die Aussendrehfähigkeit aufgehoben und die Innendrehfähigkeit stark erhöht, kann man andererseits von einer stark erhöhten femoralen Antetorsion ausgehen.

Persistierende Torsionsfehlstellungen

In den meisten Fällen besteht eine unklare Ursache der Fehlstellung. Wir gehen davon aus, dass sich aufgrund nicht bekannter Ursachen in Einzelfällen eine Schienbeininnendrehung oder auch eine Oberschenkelinnendrehung nicht ausreichend korrigiert. Dies führt dann über den Wachstumsabschluss hinaus zu einem starken Innendrehgangbild, das einerseits sehr auffällig und andererseits funktionell sehr limitierend ist. Auch werden dann nicht selten Schmerzen in den grossen Gelenken (typischerweise vordecker Knieschmerz) der unteren Extremität angegeben.

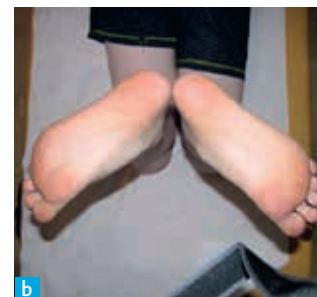
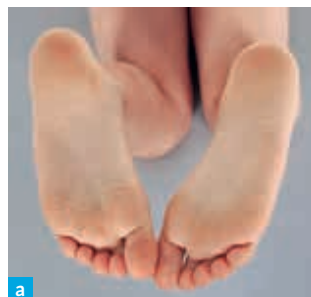


Abb. 3a und b: In Bauchlage kann bei angewinkelten Kniegelenken einerseits die tibiale Torsion und andererseits die femorale Torsion sehr gut eingeschätzt werden.

Abb. 3a zeigt links eine tibiale Innentorsion und rechts eine zu starke tibiale Aussentorsion mit entsprechend pathologischen Fussöffnungswinkeln.

Abb. 3b: zeigt eine deutlich erhöhte Innendrehfähigkeit der Hüftgelenke, was klar für eine erhöhte femorale Antetorsion spricht.

Posttraumatische Fehlstellungen sind heutzutage selten geworden aufgrund der sehr guten primären Traumaversorgung. Sind sie evident, sollten sie aber nicht unterschätzt werden, da sie viel schlechter toleriert bzw. kompensiert werden als angeborene Torsionsprobleme.

Tibiale Innentorsion

Die tibiale Innentorsion ist vor allem im Kindesalter ein Thema und korrigiert sich üblicherweise spontan bis zum 7. Lebensjahr. Im Erwachsenenalter ist sie daher nur noch selten vorhanden oder behandlungs-



Abb. 4: Menschen mit einer erhöhten tibialen Aussentorsion haben häufig Probleme bei Laufsportarten, da die Füße deutlich zu stark nach aussen zeigen und die Kraftentwicklung beeinträchtigt ist. Stellenweise wird diese Torsionsproblematik aus der Hüfte heraus kompensiert, was dann zu einem sekundären Einwärtsschielen der Kniescheiben führt (Kneeing-In). Liegt gleichzeitig eine erhöhte femorale Innentorsion vor, wird dies als Torsional Malalignment bezeichnet.

bedürftig. Üblicherweise wird sie auch sehr gut toleriert, bzw. gut aus der Hüfte heraus kompensiert.

Tibiale Aussentorsion

Die tibiale Aussentorsion besteht meistens schon im Kleinkindesalter und wird während des Wachstums im Gegensatz zur Innentorsion nicht korrigiert, sondern wird häufig noch stärker. Auffällig ist dann meistens ein erhöhtes Aussenrotationsgangbild mit deutlich nach aussen zeigenden Füßen (**Abb. 4**). Menschen mit dieser Problematik haben Schwierigkeiten beim Skifahren, Velofahren mit Clickpedalen und zum Beispiel auch beim Tourengehen – immer dann, wenn korrekte Torsionsverhältnisse vorausgesetzt werden. Manche Menschen kompensieren die Aussendrehung der Schienbeine mit einer Innendrehung der Hüftgelenke. Dann kommt es beim Gehen zu einem sekundären Kneeing-In, einem Einwärtsschielen der Kniescheiben. Stellenweise werden bei dieser Konstellation bei längeren Aktivitäten vordere Knieschmerzen angegeben.

Femorale Retrotorsion

Die femorale Retrotorsion ist die zu starke Aussendrehung der Oberschenkelknochen. Da der Hüftkopf die korrekte Einstellung in die Hüftgelenkspfanne «sucht», ist die untere Extremität dann meistens zu stark aussenrotiert. Klinisch fällt ein Kneeing-Out und ein Toeing-Out auf. Auf der Untersuchungsliege liegen die Beine stark aussenrotiert. Bei der gebeugten Hüftgelenksuntersuchung ist die Innenrotation meist vollständig aufgehoben, stellenweise besteht ein Impingement. Die femorale Retrotorsion ist die symptomatischste und «gefährlichste» Torsionsproblematik, da eine präarthrotische Deformität vorliegt. Eine orthopädische Beratung ist meistens erforderlich.

Femorale Antetorsion

Die erhöhte femorale Antetorsion ist die zu starke Innendrehung der Oberschenkelknochen. Da der Hüftkopf die korrekte Einstellung in die Hüftgelenkspfanne «sucht», ist die untere Extremität dann meistens zu stark innenrotiert. Dies führt zu einem Innenrotationsgangbild mit zeitgleich vorliegendem Kneeing-In und Toeing-In (**Abb. 1 und 3b**). In der Untersuchung ist vor allem auffällig, dass die Beine in Bauchlage deutlich zu stark innenrotiert werden können. Diese Fehlstellung ist meistens benigne und wird gut toleriert. Von einer frühzeitigen Abnutzung der Gelenke muss nicht ausgegangen werden, stellenweise treten aber hartnäckige vordere Knieschmerzen



Pfizer Rheumatology Award
INNOVATION FOR PATIENTS

GRANT FOR **INNOVATIVE PATIENT SOLUTIONS**

Pfizer unterstützt innovative Projekte mit hohem Patientennutzen und erwiesener Nachhaltigkeit in der Rheumatologie zur Verbesserung der Patientenversorgung mit einem Preisgeld von 30'000 CHF.*

Bewerben können sich Einzelpersonen oder Teams, die in der Schweiz tätig sind und in der täglichen Arbeit für die Betreuung von Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen verantwortlich sind. Die Einreichung ist multidisziplinär möglich durch verschiedene Fachgruppen:

- ▶ Praktizierende Rheumatologen
- ▶ Team einer Rheumatologiepraxis
- ▶ Team aus verschiedenen Fachrichtungen unter der Leitung eines Rheumatologen
- ▶ Health Professionals wie Ergotherapeuten, Physiotherapeuten, Schmerztherapeuten und Pflegefachpersonen
- ▶ Mitarbeiter einer Patientenorganisation, die Patienten mit rheumatischen Erkrankungen unterstützt

Weitere Informationen
finden Sie online unter:
www.rheuma-award.ch



Pfizer AG
Schärenmoosstrasse 99
Postfach
8052 Zürich



**REICHEN
SIE JETZT IHR
PROJEKT
EIN!**

* Der Award wird jährlich am SGR-Kongress verliehen.

Der Pfizer Rheumatology Award wird von Pfizer in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie, der Rheumaliga Schweiz und Rheuma Schweiz vergeben.



Abb. 5a, b und c: Bei dieser jungen Frau liegt eine kombinierte tibiale Aussentorsion mit einer ausgeprägten Varusstellung der Kniegelenke vor. Die tibiale Fehlstellung wird im Gang mit einer Innendrehung der Hüftgelenke kompensiert (5a). Besonders deutlich zeigt sich die

Fehlstellung, wenn die Kniegelenke korrekt in die Bewegungsrichtung nach vorne eingestellt werden (5b). Mit einer kniegelenknahen Korrektur des O-Beines und einer supramalleolären Derotationsosteotomie beidseits konnte das Problem behoben werden (5c).

auf, da die Kniegelenksbewegungsachse nicht korrekt in die Gehrichtung eingestellt wird. Ob eine Korrektur durchgeführt werden soll, ist meist eine Einzelfallentscheidung des behandelnden Orthopäden.

Sonderform Torsional Malalignment

Wir gehen davon aus, dass schon frühzeitig eine hohe Schienbeinaussendrehung vorliegt. Das Kind geht aber mit den Füßen geradeaus gerichtet und kann dies aber nur, in dem aus den Hüften heraus eine sehr starke Innendrehung vollführt wird. Dies führt dann zu einem starken nach Innenzeigen der Kniegelenke (sogenanntes Kneeing In). Schlussendlich haben wir es dann meistens mit einer sowohl im Oberschenkel als auch im Unterschenkel vorliegenden Fehlstellung (Torsional Malalignment) zu tun. Ist diese Fehlstellung sehr ausgeprägt, kann es zu funktionellen Störungen kommen und auch zu ausgeprägten, vor allem femoropatellären Beschwerden. Nichtsdestotrotz sehen wir auch teilweise Leistungssportler mit einer Torsional Malalignment Problematik, die keine Probleme verursacht.

Langfristige Bedeutung der Torsionsfehler und die Indikation für eine Korrektur

Ob chirurgisch vorgegangen werden sollte, um eine Torsionsfehlstellung zu korrigieren, ist unserer Meinung nach immer eine Einzelfallentscheidung. Man kann sich hier nicht strikt nach CT Werten richten oder nach einer Ganganalyse, sondern sollte unbedingt das Gangbild sowie die funktionellen Einschränkungen, die der einzelne Patient berichtet, miteinbeziehen. Eine konservative Therapie – im Sinne einer Gangschulung im Rahmen der Physiotherapie – kann initial definitiv probiert werden. Einige Patienten profitieren sehr wohl von einem Achsentraing und lernen dabei, die Gelenke besser in der Belastungsebene zu positionieren. Grundsätzlich muss aber gesagt werden, dass damit der knöchernen Torsionsfehler an sich leider nicht behoben werden kann.

Lediglich von der Auswärtsdrehung des Oberschenkelknochens (aufgehobene femorale Antetorsion beziehungsweise Retrotorsion) wissen wir heute,

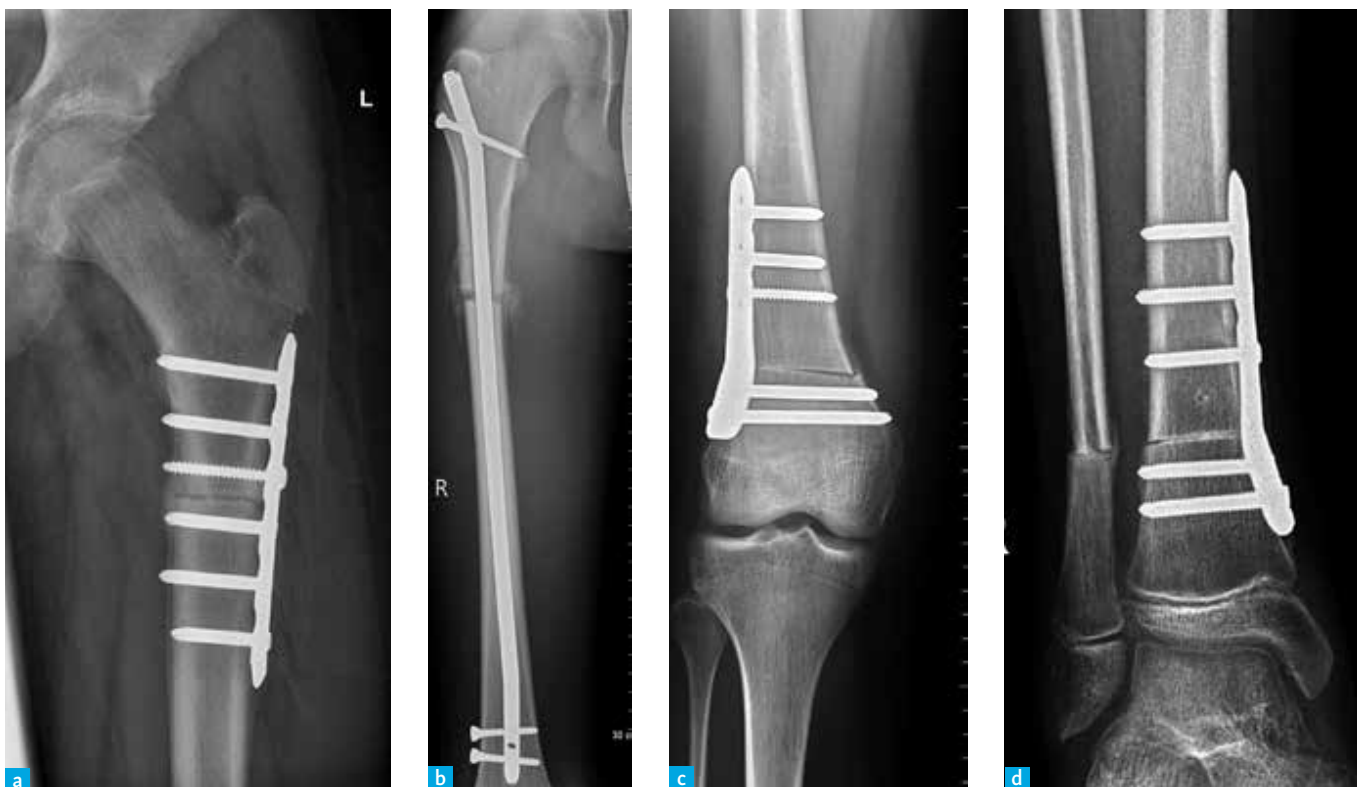


Abb. 6a–d: Derotierende Osteotomien erfordern eine Osteosynthese, die wir meist mit Platten durchführen. Bei langfristigen funktionellen Problemen und Gelenkschmerzen kann die Indikation zur operativen Korrektur gestellt werden.

dass eine arthrosebegünstigende Situation vorliegt, da dadurch ein Impingement der Hüftgelenke begünstigt wird. Von den übrigen Drehproblemen der Beine ist dies bis heute wissenschaftlich nicht eindeutig bewiesen. Nichtsdestotrotz sollte man bei ausgeprägten funktionellen Einschränkungen aufgrund einer extrem erhöhten tibialen Innen- oder Aussentorsion der Unterschenkel oder einer sehr stark erhöhten Innendrehung der Oberschenkelknochen (pathologische femorale Antetorsion) langfristig mit der Indikation zur operativen Korrektur auch nicht zu zurückhaltend sein, wenn starke Einschränkungen im Alltag oder begleitende, dadurch bedingte, Gelenkschmerzen vorhanden sind (Abb. 5a,b und c). Mit einbezogen werden sollten auch kosmetische Probleme aufgrund eines sehr auffälligen Gangbildes.

Wenn eine Operation als notwendig angesehen wird, so muss, um die Drehung im Bein zu korrigieren, entsprechend der Knochen korrigiert werden. Am Oberschenkel wird diese Fehlstellung meistens über eine

Plattenosteosynthese am oberen oder unteren Anteil durchgeführt, am Unterschenkel wird diese Drehfehlstellung meistens oberhalb des Sprunggelenkes ebenfalls mit einer Platte durchgeführt (Abb. 6 a–d). Je nach Korrekturausmass muss dabei auch das Wadenbein durchtrennt werden. Bei kleineren Kindern kann die operative Korrektur minimalinvasiv mit Drähtchen und einer Gipsbehandlung durchgeführt werden. Üblicherweise verheilt der Knochen eines Jugendlichen in 4–6 Wochen so weit, dass eine zunehmende Vollbelastung möglich ist. Zuvor könnte zwar eine stärkere Belastung übernommen werden, ist aber meistens schmerzbedingt nicht sinnvoll. Nach etwa einem Jahr werden die Platten wieder entfernt. Wenn die Indikation zur Korrektur einer Torsionsfehlstellung sorgfältig gestellt wurde, ist von einem sehr guten Behandlungsergebnis auszugehen.

Fortbildung / Kongresse		
<p>04. April 2022 virtuell</p> <p>Live Webinar Sarkoidose – ein Update</p> <p>Prof. Dr. Ludwig Erlacher, Wien</p> <p>KS St. Gallen</p>	<p>28. – 29. April 2022</p> <p>18. Berner Tage für Rheumatologie und Immunologie</p> <p>Inselspital Bern</p>	<p>23. Mai 2022 virtuell</p> <p>Live Webinar Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Kleingefässvaskulitis</p> <p>Prof. Dr. Jens Thiel, Graz</p> <p>KS St. Gallen</p>

Sie finden die aktuellsten Termine auf dem Fortbildungskalender unter www.rheuma-schweiz.ch/fortbildung

Vorschau Rheuma Schweiz Fachzeitschrift Mai 2022



Bildgebung bei Rheuma

In der Diagnostik von Rheumaerkrankungen spielt die Bildgebung eine hervorragende Rolle. Die Weiterentwicklung verschiedener Techniken erlaubt uns heute immer frühere und gezieltere Diagnostik.

Koordination des Schwerpunktes: Prof. Dr. med. Gustav Andreisek, Kantonsspital Münsterlingen

Condrosulf®

Dä 5er und s'Weggli bei Arthrose!



So wirksam wie Celecoxib **und** sehr gut verträglich.^{1,2}

www.condrosulf.swiss



- 6 Monate Mindesttherapiedauer gemäss neuer Fachinformation.
- Medikamentöse 1. Linien- und Basistherapie zur Behandlung der Gonarthrose im ESCEO-Therapiealgorithmus.^{3,4}
- Bei allen Gelenken indiziert.
- 1-mal tägliche Einnahme.
- Wirkstoff (Chondroitinsulfat) mit einzigartiger Molekularstruktur.^{5,6}

1. Bzgl. Schmerzreduktion nach 6 Monaten sowie bzgl. Funktionsverbesserung nach 3 und nach 6 Monaten. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, et al. Pharmaceutical-grade chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis* 2017; 76(9): 1537–1543. 2. www.swissmedicinfo.ch – keine schwerwiegenden oder irreversiblen unerwünschten Wirkungen bekannt. 3. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44(3): 253–263. 4. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49(3): 337–350. 5. Restaino OF, Finamore R, Stellavato A, et al. European chondroitin sulfate and glucosamine food supplements: A systematic quality and quantity assessment compared to pharmaceuticals. *Carbohydr Polym* 2019; 222: 114984. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.114984. Epub 2019 Jun 20. 6. Stellavato A, Restaino OF, Vassallo V, et al. Comparative analyses of pharmaceuticals or food supplements containing chondroitin sulfate: Are their bioactivities equivalent? *Adv Ther* 2019; 36(11): 3221–3237.

Z: chondroitini sulfas natricus. I: Symptomatische Behandlung bei Osteoarthrose. D: 800 mg täglich während mindestens 6 Monaten. KI: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff. UW: Leichte gastrointestinale Beschwerden, selten allergische Reaktionen. IA: Keine bekannt. P: Tabletten zu 800 mg: 30*/90*; Granulat in Beuteln zu 800 mg: 30*/90*; Tabletten zu 400 mg: 60*/180*; Granulat in Beuteln zu 400 mg: 60*/180*; Kapseln zu 400 mg: 60*/180*. Liste B. *Kassenzulässig. Ausführliche Informationen siehe www.swissmedicinfo.ch

 **Tremfya**[®]
(guselkumab)
langanhaltend. wirksam.^{1,2,*}

MEINE LEIDENSCHAFT
**OHNE
LIMIT**



**TREMFYA[®]: ERSTER REINER,
VOLLHUMANER IL-23 INHIBITOR
BEI PSORIASIS-ARTHRITIS³**



www.tremfya.ch

**MEHR ERFAHREN?
EINFACH QR-CODE
SCANNEN!**

janssen  **Immunology**

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

Ein uneingeschränkter Alltag ist für Patienten mit Psoriasis-Arthritis nicht immer selbstverständlich. TREMFYA[®] verbessert Gelenksymptome wirksam und nachhaltig.^{2,4}

Konfektioniert in Schaffhausen. * TREMFYA[®] zeigt eine hohe Wirksamkeit und ein langanhaltendes PASI 90 Ansprechen über 5 Jahre sowie Wirksamkeit auf alle Manifestationen der Psoriasis und Psoriasis-Arthritis über mind. 52 Wochen.
1. Reich K, et al. Five-year maintenance of clinical response and health-related quality of life improvements in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab: results from VOYAGE 1 and VOYAGE 2. Br J Dermatol. 2021 Jun 9. doi: 10.1111/bjd.20568. Epub ahead of print. 2. McInnes IB, et al. Long-term Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19 Subunit of Interleukin-23, Through 2 Years: Results from a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Conducted in Biologic-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2021 Nov 1. doi: 10.1002/art.42010. Epub ahead of print. 3. Fachinformation TREMFYA[®]. 12/2020. www.swissmedinfo.ch. 4. Mease PJ et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2020;395(10230):1126-1136 (inkl. Supplementary).

Tremfya[®] (Guselkumab, humaner IgG1 λ -mAb) I: TREMFYA ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, chronischer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. TREMFYA ist allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorgängige Therapie mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (DMARD) unzureichend angesprochen oder dieses nicht vertragen haben **D:** Anwendung sollte unter Anleitung und Aufsicht eines in der Diagnose und Behandlung der indizierten Therapiegebiete erfahrenen Arztes erfolgen, nach sachgemässer Schulung auch Selbstadministration. Die empfohlene Dosis beträgt 100mg als s.c. Injektion in Woche 0 und 4, dann alle 8 Wochen. Kein Ansprechen bei Plaque-Psoriasis nach 16 Wochen, bzw. bei Psoriasis-Arthritis nach 24 Wochen, Abbruch erwägen. **KI:** Schwere Überempfindlichkeit auf Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe. Klinisch relevante aktive Infektionen (z.B. aktive Tuberkulose). **VM:** Bei einer klinisch bedeutsamen oder schwerwiegenden Infektion, ist der Patient sorgfältig zu überwachen und TREMFYA ist abzusetzen, bis die Infektion abgeklungen ist. Abklärung auf Tuberkulose-Infektion vor Therapiestart, bei latenter TB zunächst antituberkulöse Therapie einleiten. Überwachung auf TB während der Therapie. Keine Lebendimpfstoffe geben während der Behandlung. Bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen Therapie abbrechen. **UAW:** Sehr häufig: Atemwegsinfektionen; Häufig: Kopfschmerzen, Diarrhö, Transaminasen erhöht, Bilirubin erhöht, Arthralgie, Reaktionen an der Injektionsstelle; Gelegentlich: Anaphylaxie; weitere UAW s. FI. **IA:** bisher keine relevanten Interaktionen beobachtet. **Packungen:** Injektionslösung in Fertigspritze oder Fertigpen (100mg/ml). **Abgabekat.:** B. Ausführliche Informationen: www.swissmedic.ch oder www.swissmedinfo.ch; Zulassungsinhaber: Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug (CP-196560)