



## Teriparatid

Frauen in der Postmenopause sollten Teriparatid nicht als initiale Therapie einer Osteoporose erhalten. Orale Bisphosphonate sind weiterhin First-Line-Präparate für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Eine Indikation für die Verordnung von Teriparatid besteht bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Bisphosphonaten (z. B. ösophageale Ulzera, Erosionen oder Strikturen oder entsprechende schwere gastrointestinale Symptome) sowie bei manifester Osteoporose mit hohem Frakturrisiko (mindestens zwei moderate Wirbelkörperfrakturen Grad 2 oder eine schwere Wirbelkörperfraktur Grad 3<sup>1</sup>).

Teriparatid kann bei Männern mit Osteoporose eine Therapieoption nach Versagen einer Behandlung mit Bisphosphonaten sein.

Patienten mit glukokortikoidinduzierter Osteoporose sollten initial mit einem Bisphosphonat behandelt werden. Für Frauen in der Postmenopause stehen in dieser Indikation Alendronat, Risedronat oder Zoledronat, für Männer Alendronat oder Zoledronat zur Verfügung.

Wenn eine Patientin oder ein Patient bereits mehrere Jahre Glukokortikoide erhält, kann bei schwerer Osteoporose neben Bisphosphonaten auch Teriparatid als initiale Therapie eingesetzt werden.

### Indikation (2)

- Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit einem hohen Frakturrisiko. Bei postmenopausalen Frauen wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz vertebraler und extravertebraler Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen, nachgewiesen.
- Behandlung der mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoidtherapie assoziierten Osteoporose bei Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko.

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (3–20)

- Patienten ohne eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie sollten täglich 1000 mg Kalzium über die Nahrung aufnehmen. Nur wenn die Kalziumzufuhr über die Ernährung nicht erreicht wird, sollte eine Supplementierung mit Kalzium durchgeführt werden. Zusätzlich wird eine Supplementierung mit 800–1000 Einheiten Vitamin D3 täglich empfohlen.
- Bei Patienten mit einer spezifischen medikamentösen Therapie, insbesondere bei der Anwendung von Antiresorptiva, soll eine Versorgung mit 1000 mg Kalzium zur Vermeidung einer Hypokalzämie bei ausreichender Einnahme von Vitamin D sichergestellt werden. Bei der Anwendung von parenteralen Antiresorptiva ist eine Versorgung mit mindestens 1000 mg Kalzium täglich obligat.
- Im Hinblick auf die Verordnungsfähigkeit von Kalzium und Vitamin D zu Lasten der GKV ist die Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu beachten.

#### Allgemeine medikamentöse Therapie

- Indikation für eine medikamentöse antiosteoporotische Therapie sind niedrigtraumatische singuläre (2. oder 3. Grad nach Genant) oder multiple (1. bis 3. Grad nach Genant) Wirbelkörperfrakturen bei einem T-Score < -2,0 an der LWS, dem Schenkelhals oder am proximalen Gesamtfemur. Individuell kann eine Therapie mit Antiosteoporotika auch bei einem T-Score von > -2,0 erfolgen. Eine weitere Indikation liegt bei einem Zehn-Jahres-Frakturrisiko > 30 % für den Schen-

<sup>1</sup> Einteilung der Wirbelkörperfrakturen nach Genant: Wirbelkörperhöhenminderung im Vergleich zur Höhe des darüberliegenden Wirbelkörpers im anterioren, mittleren oder posterioren Wirbelkörperanteile um: 20–25 % = Grad 1, 25–40 % = Grad 2, > 40 % = Grad 3 (1).

kelhals und Wirbelkörper vor. Zudem wird insbesondere bei Männern ohne Frakturen in der Anamnese (T-Score ab  $-2,5$ , Alter  $> 80$  Jahre) und postmenopausalen Frauen mit Osteopenie oder geringer Knochendichte und einer vorhergehenden Fragilitätsfraktur eine medikamentöse Therapie empfohlen. Bei Frauen über 75 Jahren mit Fragilitätsfrakturen außerhalb der Hüft- oder Wirbelregion soll keine Arzneimitteltherapie begonnen werden, ausgenommen eine durch eine DXA-Knochendichtemessung bestätigte Osteoporose.

- Zur Frakturprophylaxe sollten nur zugelassene Wirkstoffe (Bisphosphonate, Denosumab, Raloxifen und Teriparatid) eingesetzt werden. Die Wahl eines Wirkstoffs soll individuell basierend auf der Frakturhistorie, dem T-Score, dem Frakturrisiko, den Komorbiditäten, den Kontraindikationen, der Knochendichte sowie den Neben- und Zusatzwirkungen erfolgen.
- Als First-Line-Therapie werden die Bisphosphonate Alendronat und Risedronat aufgrund ihres positiven Effekts auf die Frakturprophylaxe empfohlen. Auf eine ausreichende Basistherapie mit Vitamin D und Kalzium ist zu achten. Patienten, bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen gegenüber oralen Bisphosphonaten vorliegen, sollten Zoledronat, Denosumab oder Teriparatid erhalten. Bei hohem Frakturrisiko kann Teriparatid auch ohne Vorbehandlung mit einem Bisphosphonat eingesetzt werden. Für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 1–3) können Alendronat, Risedronat, Denosumab oder Teriparatid eingesetzt werden. Bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz sollte Teriparatid mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) kann Denosumab eine Alternative sein.

### Spezifische medikamentöse Therapie der sekundären Osteoporose

- Bei geplanter oder durchgeführter längerer oder hoch dosierter Glukokortikoidtherapie (orale Glukokortikoide  $\geq 7,5 \text{ mg}$  Prednisolonäquivalent täglich für  $> 3$  Monate), wenn T-Score  $\leq -1,5$  an der LWS1 oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur (individuell auch bei T-Score  $> -1,5$ ) oder niedrigtraumatische Wirbelkörperfrakturen oder multiple periphere Frakturen (ein endogenes Cushing-Syndrom ist äquivalent zu bewerten) und wenn niedrigtraumatische Frakturen bereits in der Anamnese zu verzeichnen sind, sollte sobald wie möglich mit der Knochenprotektion in Form einer oralen Gabe von Bisphosphonaten auf der Grundlage einer sichergestellten normalen Kalzium- und Vitamin-D-Versorgung begonnen werden. Vorrangig sollten Alendronat und Risedronat (bei Frauen) per os gegenüber der intravenösen Gabe von Bisphosphonaten oder gegenüber dem Einsatz von Denosumab oder Teriparatid verabreicht werden. Wenn eine Patientin oder ein Patient bereits mehrere Jahre Glukokor-

tikoide erhält, kann bei schwerer Osteoporose neben Bisphosphonaten auch Teriparatid als initiale Therapie eingesetzt werden. Nach Absetzen der Glukokortikoide kann in Erwägung gezogen werden, die knochenprotektive Medikation zu beenden.

- Für Patienten mit geringem Frakturrisiko werden die Optimierung der Kalzium- und Vitamin-D-Aufnahme und eine Lebensstilanpassung gegenüber der Gabe von Bisphosphonaten, Teriparatid, Denosumab oder Raloxifen (Frauen  $> 40$  Jahre) bevorzugt empfohlen.
- Für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mittlerem bis hohem Frakturrisiko sollte die orale Gabe von Bisphosphonaten gegenüber der intravenösen Gabe von Bisphosphonaten, Denosumab oder Teriparatid bevorzugt werden. Bei der Gabe von knochenprotektiven Medikamenten ist auf das potenzielle Risiko für die fetale Entwicklung zu achten.
- Für die durch eine Tumorthherapie induzierte Osteoporose stehen Bisphosphonate und Denosumab zur Verfügung. Für Männer mit Prostatakarzinom kann eine medikamentöse Osteoporosetherapie in Erwägung gezogen werden. In jedem Fall sollten Patienten unter östrogen- beziehungsweise androgensuppressiver Therapie eine antiresorptive Therapie ab einem BMD<sup>1</sup>-Wert von  $< -1,5$  erhalten.

### Antiresorptive Therapie

- Eine antiresorptive Therapie wird bei Patienten mit durch DXA bestätigter Osteoporose empfohlen. Raloxifen und Ibandronat sind eine Therapieoption für Patienten, die eine wirbelsäulenspezifische Wirksamkeit benötigen. Eine Therapiepause wird bei Antiresorptiva aufgrund der fehlenden belastbaren Datengrundlage nicht empfohlen.
- Eine Therapie mit Bisphosphonaten (Alendronat, Risedronat) gilt als die Therapie der ersten Wahl bei Osteoporose und wird zur Risikoreduktion von Wirbelsäulenkörper- und Hüftfrakturen sowie Nichtwirbelsäulenkörperfrakturen empfohlen. Intravenöse Bisphosphonate (Ibandronat, Zoledronat) werden empfohlen, wenn eine orale Medikamentenzufuhr nicht möglich ist. Im Anschluss an eine proximale Femurfraktur soll innerhalb von drei Monaten nach der Operation mit Zoledronat gestartet werden. Bisphosphonate können zur Primärprävention von Wirbelkörperfrakturen bei postmenopausalen Frauen oder bei Frauen mit einer Osteopenie und hohem Frakturrisiko eingesetzt werden.

### Anabole Therapie

- Teriparatid wird zur Prävention von Wirbelkörper- und anderen Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit schwerer Osteoporose, bei glukokortikoidinduzierter

<sup>1</sup> BMD = Bone mineral density (Knochenmineraldichte)

Osteoporose und Männern über 50 Jahren mit Osteoporose, die eine Fraktur unter anti-resorptiver Therapie erworben haben, empfohlen. Teriparatid spielt eine besondere Rolle bei Heimbewohnerinnen und Heimbewohnern mit hohem Frakturrisiko und kann generell bei Patientinnen und Patienten als knochenstimu-

lierende Therapie in Erwägung gezogen werden. Die Behandlung sollte 24 Monate nicht überschreiten. Auf eine Therapie mit Teriparatid soll eine anti-resorptive Therapie folgen, um einer Verringerung der Knochendichte und einer Steigerung des Frakturrisikos vorzubeugen.

## Wirkungsweise (2)

Teriparatid ist das rekombinant hergestellte, biologisch aktive N-terminale Fragment (rhPTH 1-34) des humanen endogenen Parathormons [PTH (1-84)]. Die einmal tägliche subkutane Gabe von Teriparatid erhöht den Anbau von neuem Knochengewebe auf trabekuläre und kortikale Knochenoberflächen (am Endost und am Periost) durch stärkere Stimulation der Osteoblastenaktivität im Vergleich zur Stimulation der Osteoklastenaktivität. Im Gegensatz dazu können kontinuierliche supraphysiologische Spiegel von endogenem Parathormon wie beim Hyperparathyreoidismus zu einer Schädigung des Skelettsystems führen, da

die Knochenresorption stärker stimuliert wird als der Knochenanbau. Beim Menschen führt der anabole Effekt von Teriparatid zu einem Anstieg der Knochenmasse, einem Anstieg der Marker für Knochenanbau und -resorption und einer Zunahme der Knochenstärke. Die Halbwertszeit von Teriparatid beträgt bei subkutaner Applikation etwa eine Stunde. Studien zur Verstoffwechslung und zur Ausscheidung von Teriparatid wurden nicht durchgeführt. Es wird angenommen, dass die periphere Verstoffwechslung des endogenen Parathormons überwiegend in Leber und Niere stattfindet.

## Wirksamkeit (2)

### Postmenopausale Osteoporose bei Frauen mit hohem Frakturrisiko (21-23)

In der zentralen Zulassungsstudie wurden 1637 postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose, d. h. mindestens einer moderaten osteoporotischen Fraktur (25–40 % Abnahme der Wirbelkörperhöhe) oder zwei milden Frakturen (20 % Abnahme) und zusätzlich einer BMD von  $-1$  SD (Standardabweichung) der Hüfte oder des Lumbalbereichs randomisiert. Die Wirbelsäule wurde zur Erfassung von Frakturen bei Studienbeginn und nach zwei Jahren bzw. bei Studienende geröntgt. Extravertebrale Frakturen wurden bei klinischer Symptomatik radiologisch verifiziert. 80 % der eingeschlossenen randomisierten Patientinnen konnten ausgewertet werden. Verglichen wurde mit einer Placebobehandlung. Alle Patientinnen erhielten als Supplement 400–1200 IE Vitamin D und ca. 1000 mg Kalzium. Unter Teriparatid traten während einer mittleren Behandlungsdauer von 19 Monaten 22/444 (5 %) neue Wirbelkörperfrakturen auf gegenüber 64/448 (14 %) unter Placebo ( $p \leq 0,001$ ). Die absolute Risikoreduktion (ARR) liegt bei 9,3 %, das relative Risiko (RR) bei 0,35 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,22–0,55). Es müssten 11 Patientinnen (95 % CI 8–18) 19 Monate behandelt werden, um eine morphometrische Fraktur zu verhindern. Sekundärer Endpunkt war die Auswertung nichttraumatischer nichtvertebraler Frakturen. 30/544 Patientinnen (5,5 %) hatten Frakturen unter Placebo und 14/541 (2,5 %) unter Teriparatid (ARR 3,0 %, RR 0,47 (95 % CI 0,25–0,88)). Um eine nichttraumatische extravertebrale Fraktur zu verhindern müssten 33 Patientinnen 19 Monate lang behandelt werden. Alle

nichtvertebralen Frakturen zusammengenommen beträgt die absolute Risikoreduktion 3,4 % oder es müssten 29 Patientinnen behandelt werden, um eine Fraktur zu verhindern (95 % CI 15–469). Insgesamt zeigt die Auswertung der BMD bis auf den Lumbalbereich keinen größeren Anstieg unter Teriparatid als unter einer Behandlung mit 10 mg Alendronat über 12–24 Monate.

In der VERO-Studie wurde Teriparatid mit Risedronat hinsichtlich der Frakturrisikoreduktion bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose verglichen. Primärer Endpunkt der zweijährigen, randomisierten, doppelblinden Studie war das Auftreten neuer Wirbelkörperfrakturen unter Teriparatid 20 µg s.c. täglich im Vergleich zu Risedronat 35 mg p.o. einmal wöchentlich. Weitere Endpunkte waren das Auftreten klinischer Frakturen, nichtvertebraler Fragilitätsfrakturen (NVFFx), Major NVFFx, Größenabnahme, Rückenschmerzen und Sicherheit in einer Kohorte von 1360 postmenopausalen Frauen mit zumindest zwei prävalenten moderaten Frakturen (SQ2) oder einer schweren (SQ3) Fraktur und niedriger BMD. In präspezifizierten Subgruppenanalysen wurde der Therapieeffekt in Abhängigkeit von Schweregrad und Anzahl prävalenter Frakturen, prävalenter nichtvertebraler Frakturen, Steroidtherapie, klinischer Frakturen im Jahr vor Studieneinschluss, Vortherapie mit Antiosteoporotika, Baseline-T-Score, Alter und kürzlich zurückliegender Behandlung mit einem Bisphosphonat ausgewertet. Die durchschnittliche Zahl der prävalenten vertebrealen Frakturen war 2,7 (2,1), 55,4 % der Patientinnen hatten einen T-Score  $< -2,5$  SD (niedrigster Wert an Hüfte oder Lendenwirbelsäule erhoben),

36,5 % eine kürzlich zurückliegende klinische Fraktur, 42,8 % eine nichtvertebrale Fraktur, 43,2 % wurden noch nicht mit Antiosteoporotika behandelt, 39,3 % wurden mit Bisphosphonaten vortherapiert und 9,3 % erhielten eine Steroiddosis > 5 mg Prednisolon/Tag. Nach zwei Jahren kam es bei 28 (5,4 %) der mit Teriparatid behandelten Patientinnen vs. 64 (12 %) der mit Risedronat therapierten Patientinnen zu neuen Wirbelkörperfrakturen (RR 0,44; 95 % CI 0,29–0,68;  $p < 0,0001$ ). Klinische Frakturen traten bei 30 (4,8 %) vs. 61 (9,8 %) (Hazard Ratio 0,48; 95 % CI 0,32–0,74;  $p < 0,001$ ) und NVFFx bei 4,0 % vs. 6,1 % ( $p = 0,099$ ) der Patientinnen auf. Die Risikoreduktionen für neue vertebrale Frakturen, klinische Frakturen und NVFFx waren für alle Subgruppen vergleichbar ( $p > 0,1$ ). Zusammenfassend kam es bei Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose unter Teriparatid zu einer signifikanten Reduktion des Frakturrisikos hinsichtlich neuer vertebraler Frakturen und klinischer Frakturen – der Unterschied war für die untersuchten Subgruppen vergleichbar. Ein Nutzen in der Prophylaxe von Hüftfrakturen wurde nicht belegt.

### **Osteoporose bei Männern mit hohem Frakturrisiko (24)**

437 Männer (mittleres Alter 58,7 Jahre) wurden in eine klinische Studie für Männer mit hypogonadaler (definiert als niedriger morgendlicher freier Testosteronspiegel oder erhöhtes FSH bzw. LH) oder idiopathischer Osteoporose aufgenommen. Zu Beginn lag die BMD (T-Score) der Wirbelsäule und des Oberschenkelhalses bei durchschnittlich  $-2,2$  bzw.  $-2,1$ . Vor Studienbeginn hatten 35 % der Patienten eine vertebrale Fraktur, 59 % eine extravertebrale Fraktur. Alle Patienten erhielten als Basismedikation täglich 1000 mg Kalzium und mindestens 400 IE Vitamin D. Die BMD an der Lendenwirbelsäule war nach Beendigung der Therapie unter Teriparatid im Vergleich zu Placebo um 5,9 % (20 µg) bzw. um 9,0 % (40 µg) gegenüber dem Ausgangswert signifikant angestiegen (jeweils  $p < 0,001$ ). Der T-Score am Hüftkopf stieg unter der Behandlung mit Teriparatid um 1,5 % (20 µg) bzw. 2,9 % (40 µg) gegenüber Placebo ( $p = 0,029$  bzw.  $p < 0,001$ ). Die BMD am gesamten Skelett war unter Teriparatid um 0,6 % (20 µg) und um 0,9 % (40 µg) im Vergleich zum Ausgangswert signifikant gegenüber Placebo gestiegen ( $p = 0,021$  bzw.  $p < 0,001$ ). Am Radius gab es in der Teriparatid-Gruppe keinen Anstieg der BMD. Eine signifikante Wirkung auf die Frakturhäufigkeit wurde nicht nachgewiesen.

### **Glukokortikoidinduzierte Osteoporose bei Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko (25)**

Die Wirksamkeit von Teriparatid bei Männern und Frauen, die eine längerfristige systemische Glukokortikoid-Be-

handlung erhielten (mindestens 5 mg/Tag Prednison oder Äquivalent über mindestens drei Monate) wurde in der 18-monatigen ersten Phase einer 36-monatigen randomisierten Doppelblindstudie mit aktiver Vergleichssubstanz (Alendronat 10 mg/Tag) gezeigt ( $n = 428$ ). 28 % der Patienten hatten vor Studienbeginn eine oder mehrere radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen. Alle Patienten erhielten 1000 mg Kalzium und 800 IE Vitamin D pro Tag. An dieser Studie nahmen postmenopausale Frauen ( $n = 277$ ) und prämenopausale Frauen ( $n = 67$ ) sowie Männer ( $n = 83$ ) teil. Die postmenopausalen Frauen hatten vor Behandlungsbeginn ein durchschnittliches Alter von 61 Jahren, einen mittleren BMD-T-Score der Lendenwirbelsäule von  $-2,7$  und erhielten eine mittlere Tagesdosis von 7,5 mg Prednison-Äquivalent. 34 % hatten eine oder mehrere radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen. Die prämenopausalen Frauen hatten ein durchschnittliches Alter von 37 Jahren, einen mittleren BMD-T-Score der Lendenwirbelsäule von  $-2,5$  und erhielten eine mittlere Tagesdosis von 10 mg Prednison-Äquivalent. 9 % hatten eine oder mehrere radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen. Die Männer hatten ein durchschnittliches Alter von 57 Jahren, einen mittleren BMD-T-Score der Lendenwirbelsäule von  $-2,2$  und erhielten eine mittlere Tagesdosis von 10 mg Prednison-Äquivalent. 24 % hatten eine oder mehrere radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen.

69 % der Patienten vollendeten die 18-monatige erste Phase der Studie. Nach 18 Monaten war die BMD der Lendenwirbelsäule unter Teriparatid signifikant angestiegen (7,2 %) verglichen mit Alendronat (3,4 %) ( $p < 0,001$ ). Unter Teriparatid fand sich ein BMD-Anstieg an der Gesamthüfte um 3,6 %, unter Alendronat um 2,2 % ( $p < 0,01$ ), die BMD des Oberschenkelhalses war unter Teriparatid um 3,7 %, unter Alendronat um 2,1 % ( $p < 0,05$ ) angestiegen. Bei Patienten, die mit Teriparatid behandelt wurden, nahm die BMD an Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte und Oberschenkelhals zwischen 18 und 24 Monaten um zusätzliche 1,7 %, 0,9 % bzw. 0,4 % zu. Nach 36 Monaten zeigte eine Analyse der Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule bei 13 (7,7 %) von 169 Patienten der Alendronat-Gruppe verglichen mit 3 (1,7 %) von 173 Patienten der Teriparatid-Gruppe eine neue Wirbelkörperfraktur ( $p = 0,01$ ). Extravertebrale Frakturen hatten 15 von 214 Patienten der Alendronat-Gruppe (7,0 %) und 16 von 214 Patienten (7,5 %) der Teriparatid-Gruppe ( $p = 0,84$ ). Bei den prämenopausalen Frauen fand sich zwischen Behandlungsbeginn und dem 18-Monats-Endpunkt der Studie in der Teriparatid-Gruppe ein signifikant höherer Anstieg der BMD an der Lendenwirbelsäule (4,2 % gegenüber  $-1,9$  %;  $p < 0,001$ ) und an der Gesamthüfte (3,8 % vs. 0,9 %;  $p = 0,005$ ) als in der Alendronat-Gruppe. Es wurde jedoch kein signifikanter Einfluss auf die Frakturrate gezeigt.



### □ Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels
- Schwangerschaft und Stillzeit
- vorbestehende Hyperkalzämie
- schwere Niereninsuffizienz
- metabolische Knochenkrankheiten (einschließlich Hyperparathyreoidismus und Paget-Krankheit) mit Ausnahme der primären Osteoporose oder der glukokortikoidinduzierten Osteoporose
- ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase
- vorausgegangene Strahlentherapie mit externer Strahlenquelle oder implantierter Strahlenquelle, bei der das Skelett im Strahlenfeld lag
- Patienten mit malignen Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen dürfen nicht mit Teriparatid behandelt werden

### □ Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Bei normokalzämischen Patienten wurde eine leichte und vorübergehende Erhöhung der Serumkalziumspiegel nach der Injektion beobachtet. Die Serumkalziumspiegel erreichten nach vier bis sechs Stunden ein Maximum und fielen 16–24 Stunden nach jeder Teriparatid-Anwendung wieder auf den Ausgangswert zurück. Deshalb sollte, wenn einem Patienten Blutproben zur Bestimmung des Serumkalziumwertes entnommen werden, dies frühestens 16 Stunden nach der letzten Teriparatid-Injektion geschehen. Eine regelmäßige Überwachung der Kalziumspiegel ist während der Therapie nicht erforderlich.
- Teriparatid kann geringe Anstiege der Urin-Kalziumausscheidung verursachen, die Inzidenz einer Hyperkalziurie unterschied sich in klinischen Studien jedoch nicht von der mit Placebo behandelten Patienten.

- Teriparatid wurde bei Patienten mit einer bestehenden Urolithiasis nicht untersucht. Teriparatid muss bei Patienten mit einer derzeit oder vor kurzem bestehenden Urolithiasis mit Vorsicht angewendet werden, da die Möglichkeit bestehen könnte, dass sich dieser Zustand verschlechtert.
- Erfahrungen bei jüngeren Erwachsenen, einschließlich prämenopausaler Frauen, sind begrenzt. Eine Behandlung darf bei diesen Patienten nur begonnen werden, wenn der Nutzen eindeutig die Risiken überwiegt.
- Die empfohlene maximale Behandlungsdauer von 24 Monaten soll nicht überschritten werden.

### □ Wechselwirkungen

- Während einer Studie mit 15 gesunden Probanden, denen täglich Digoxin bis zum Steady State verabreicht wurde, änderte eine einzelne Teriparatid-Dosis die kardiale Wirkung von Digoxin nicht. Allerdings weisen vereinzelte Fallberichte darauf hin, dass eine Hyperkalzämie Patienten für eine Digitalis-Toxizität prädisponieren kann. Da Teriparatid vorübergehend den Serumkalziumspiegel erhöht, darf Teriparatid bei Patienten, die Digitalis einnehmen, nur mit Vorsicht eingesetzt werden.
- Teriparatid wurde in pharmakodynamischen Studien bezüglich Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid untersucht. Es wurden keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen beobachtet.
- Die gleichzeitige Gabe von Raloxifen oder eine gleichzeitige Hormonersatztherapie zusammen mit Teriparatid änderte weder die Wirkung von Teriparatid auf Serum- oder Urin-Kalziumspiegel noch seine Verträglichkeit.

<sup>1</sup> Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.

### Nebenwirkungen

sehr häufig (≥ 1/10)	Gliederschmerzen
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Anämie, Hypercholesterinämie, Depression, Schwindel, Kopfschmerzen, Ischiasyndrom, Synkope, Vertigo, Herzpalpitation, Hypotonie, Dyspnoe, Nausea, Emesis, Hiatusbruch, Refluxösophagitis, vermehrtes Schwitzen, Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Thoraxschmerzen, Asthenie, leichte und vorübergehende Reaktionen an der Injektionsstelle mit Schmerz, Schwellung, Erythem, lokalem Hämatom, Juckreiz und leichter Blutung an der Injektionsstelle
gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Hyperkalzämie > 2,76 mmol/l, Hyperurikämie, Tachykardie, Emphysem, Hämorrhoiden, Myalgie, Arthralgie, Rückenkrämpfe/-schmerzen, Harninkontinenz, Polyurie, Harndrang, Nephrolithiasis, Erythem an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Gewichtszunahme, kardiale Geräusche, Anstieg der Alkalischen Phosphatase
selten (≥ 1/10.000, < 1/1000)	Anaphylaxie, Hyperkalzämie > 3,25 mmol/l, Nierenversagen/Verschlechterung der Nierenfunktion, mögliche allergische Ereignisse kurz nach der Injektion: akute Dyspnoe, Ödem im Mund- oder Gesichtsbereich, generalisierte Urtikaria, Thoraxschmerz, Ödeme (hauptsächlich peripher)

### Hinweise zu besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung notwendig.
Kinder und Jugendliche	Darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Anwendung bei schwerer Niereninsuffizienz. Bei mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht anwenden.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Von Patienten mit gestörter Leberfunktion liegen keine Daten vor, Anwendung nur mit Vorsicht.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Kontraindiziert.

## Kosten

Antiosteoporotika				
Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup>	Dosis <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>3</sup>
<b>Parathormon-Analogen</b>				
Teriparatid	Forsteo® Injektionslösung in vorgefülltem Injektor <sup>F,M,G</sup>	20 µg	1 x 20 µg s.c. / Tag	6254,15 <sup>4,5</sup>
<b>Bisphosphonate</b>				
Alendronsäure	Generikum 10 mg Tabletten <sup>F,M,G</sup>	10 mg <sup>6</sup>	1 x 10 mg p.o. / Tag <sup>7</sup>	151,15
	Generikum 70 mg Tabletten <sup>F</sup>		1 x 70 mg p.o. / Woche	142,26 <sup>4</sup>
Etidronat-dinatrium	Generikum 200 mg Tabletten <sup>F,GF</sup>	400 mg <sup>8</sup>	1 x 400 mg p.o. / Tag für 14 Tage pro Behandlungszyklus <sup>9</sup>	126,68
Ibandronsäure	Generikum 150 mg Filmtabletten <sup>F</sup>	5 mg <sup>10</sup>	1 x 150 mg p.o. / Monat	135,40
	Generikum 3 mg Injektionslösung, Fertigspritze <sup>F</sup>	33 µg <sup>11</sup>	1 x 3 mg i.v. / alle 3 Monate	322,68
Risedronat-natrium	Actonel® 5 mg Filmtabletten <sup>F,GF</sup>	5 mg <sup>12</sup>	1 x 5 mg p.o. / Tag	230,69 <sup>4</sup>
Risedronat-natrium	Generikum 35 mg Filmtabletten <sup>F,M</sup>	5 mg <sup>12</sup>	1 x 35 mg p.o. / Woche	187,93
	Actonel® 75 mg Filmtabletten <sup>F,13</sup>		1 x 75 mg p.o. / Tag an 2 aufeinanderfolgenden Tagen / Monat	215,96
Zoledronsäure	Aclasta® 5 mg Infusionslösung <sup>F,M,G,13</sup>	14 µg <sup>14</sup>	1 x 5 mg i.v. / Jahr	383,77 <sup>4,15</sup>
<b>Monoklonaler Antikörper (Tumornekrosehemmstoff)</b>				
Denosumab	Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze <sup>F,M,P,M,G</sup>	0,33 mg	1 x 60 mg s.c. / alle 6 Monate	568,98 <sup>4</sup>
<b>Sonstige</b>				
Raloxifen-hydrochlorid	Evista® 60 mg Filmtabletten <sup>F,13</sup>	60 mg	1 x 60 mg p.o. / Tag	312,21 <sup>4</sup>

<sup>F</sup>Indikation: Osteoporose bei postmenopausalen Frauen; <sup>M</sup>Indikation: Osteoporose bei Männern; <sup>MP</sup>Indikation: Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom; <sup>G</sup>Indikation: Knochenschwund/Osteoporose im Zusammenhang mit systemischer Glukokortikoid-Langzeittherapie; <sup>GF</sup>Indikation: glukokortikoidinduzierte Osteoporose bei postmenopausalen Frauen

Stand Lauertaxe: 15.11.2018

<sup>1</sup>Nach (26); <sup>2</sup>Dosierung gemäß Fachinformation; <sup>3</sup>Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup>preisgünstiger Import; <sup>5</sup>Kosten für Nadeln sind nicht enthalten; <sup>6</sup>bezogen auf die Säure der Alendronsäure; <sup>7</sup>Dosisangabe für Osteoporose (postmenopausale Frauen und Männer) und für postmenopausale Frauen ohne Östrogentherapie bei glukokortikoidinduzierter Osteoporose; <sup>8</sup>bezogen auf das Salz der Etidronsäure; <sup>9</sup>Behandlungszyklus: Etidronat-Dinatrium 400 mg/Tag für 14 Tage gefolgt von 500 mg Kalzium für 76 Tage; <sup>10</sup>oral; <sup>11</sup>parenteral, bezogen auf die Säure der Ibandronsäure; <sup>12</sup>bezogen auf das Salz der Risedronsäure; <sup>13</sup>teurere Generika vorhanden; <sup>14</sup>bezogen auf die Säure der Zoledronsäure; <sup>15</sup>Kosten für Spritzen und Nadeln sind nicht enthalten.

Angaben zur zusätzlichen Kalzium- und/oder Vitamin-D-Substitution sind den Fachinformationen zu entnehmen.

Neben den dargestellten Präparaten stehen weitere zur Verfügung. Detaillierte Informationen zum Anwendungsgebiet und zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

1. Genant HK, Li J, Wu CY, Shepherd JA: Vertebral fractures in osteoporosis: a new method for clinical assessment. *J Clin Densitom* 2000; 3: 281-290.
2. Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation "Forsteo®". Stand: November 2017.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.: Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/183-001l\\_S3\\_Osteoporose-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie\\_2018-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/183-001l_S3_Osteoporose-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie_2018-04.pdf) (letzter Zugriff: 21. November 2018). AWMF-Register-Nr: 183/001. AWMF-Leitlinien-Register: 183-001; aktueller Stand: 31. Dezember 2017, gültig bis 30. Dezember 2022.
4. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): IQWiG-Berichte – Nr. 609 – Leitliniensynopse für ein DMP Osteoporose – Rapid Report – Auftrag V17-02 – Version 1.0: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/versorgung/v17-02-leitliniensynopse-zum-dmp-osteoporose-rapid-report.7868.html> (letzter Zugriff: 21. November 2018). Stand 10. April 2018.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: S 3-Leitlinie Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich (DGI): Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva (inkl. Bisphosphonate): [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/083-026l\\_S3\\_Zahnimplantate\\_Knochenantiresorptive\\_Bisphosphonate\\_2016-11.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/083-026l_S3_Zahnimplantate_Knochenantiresorptive_Bisphosphonate_2016-11.pdf) (letzter Zugriff: 21. November 2018). AWMF-Leitlinien-Register Nr. 083-026; aktueller Stand: Juli 2016, gültig bis: Juli 2021.
6. Khan A, M. F, Reid R et al.: Osteoporosis in menopause. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36(9eSuppl C): S1-S15.
7. Buckley L, Guyatt G, Fink HA et al.: 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 1095-1110.
8. Camacho PM, Petak SM, Binkley N et al.: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis – 2016. *Endocr Pract* 2016; 22: 1-42.
9. Committee on Practice Bulletins-Gynecology TACoO, Gynecologists: ACOG Practice Bulletin N. 129. Osteoporosis. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 718-734.
10. Qaseem A, Forciea MA, McLean RM et al.: Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166: 818-839.
11. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG): Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie: supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen; Langversion 1.1.: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-054OLl\\_S3\\_Supportiv\\_2017-05.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLl_S3_Supportiv_2017-05.pdf) (letzter Zugriff: 21. November 2018). Stand: April 2017.
12. Gluszkó P, Lorenc RS, Karczmarewicz E et al.: Polish guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis: a review of 2013 update. *Pol Arch Med Wewn* 2014; 124: 255-263.
13. Rossini M, Adami S, Bertoldo F et al.: Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo* 2016; 68: 1-39.
14. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG): Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis: <https://www.sheffield.ac.uk/NOGG/NOGG%20Guideline%202017.pdf> (letzter Zugriff: 21. November 2018). Published date: March 2017.
15. Papaioannou A, Santesso N, Morin SN et al.: Recommendations for preventing fracture in long-term care. *CMAJ* 2015; 187: 1135-1144, E1450-1161.
16. Royal Australian College of General Practitioners (RACGP): Osteoporosis prevention, diagnosis and management in postmenopausal women and men over 50 years of age, 2nd edition: [www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Musculoskeletal/osteoporosis-guidelines.pdf](http://www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Musculoskeletal/osteoporosis-guidelines.pdf) (letzter Zugriff: 21. November 2018). Published date: 2017.
17. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): SIGN 142: Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures: A national clinical guideline: <https://www.sign.ac.uk/sign-142-management-of-osteoporosis-and-the-prevention-of-fragility-fractures.html> (letzter Zugriff 21. November 2018). March 2015.
18. Gonzalez-Macias J, Del Pino-Montes J, Olmos JM et al.: Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). *Rev Clin Esp* 2015; 215: 515-526.
19. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP et al.: Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1802-1822.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen. Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht). Berlin, 5. Juni 2013 (letzte Änderung in Kraft getreten).
21. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al.: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-1441.
22. Geusens P, Marin F, Kendler DL et al.: Effects of teriparatide compared with risedronate on the risk of fractures in subgroups of postmenopausal women with severe osteoporosis: the VERO trial. *J Bone Miner Res* 2018; 33: 783-794.
23. Kendler DL, Marin F, Zerbinì 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* 2018; 391: 230-240.
24. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S et al.: The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 9-17.
25. Saag KG, Shane E, Boonen S et al.: Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028-2039.
26. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018. Berlin 2018.