

# Nova Retard: Teriparatid

Kurt Lippuner

Universitätspoliklinik für Osteoporose, Inselspital, Bern

## Indikationen und Erwartungen bei der Markteinführung

Teriparatid (TPTD; rekombinantes PTH 1-34, Forsteo®) wurde 2003 in der Schweiz als erste und bisher einzige knochenanabole Substanz (seit dem Verschwinden der Fluoride vom Markt) zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit manifester Osteoporose und hohem Frakturrisiko sowie bei Männern mit primärer oder hypogonadaler Osteoporose mit hohem Frakturrisiko zugelassen. In der zentralen Phase-III-Studie an 1637 Patientinnen mit durchschnittlich >2 Wirbelfrakturen hatte TPTD über 19 Monate die Inzidenz von Wirbel- und nonvertebralen Frakturen hochsignifikant um 65 bzw. 54% gesenkt [1]. TPTD spielte damit in einer völlig neuen Liga, was die Wirkpotenz betraf, dies bei ausgezeichneter Verträglichkeit und Sicherheit. TPTD erhöht die Trabekeldicke und -konnektivität und damit die Knochenfestigkeit.

Aufgrund seines im Vergleich zu Antiresorptiva deutlich höheren Preises wurde TPTD restriktiv limitiert, d.h. nur als Zweitlinientherapie von postmenopausalen Frauen und Männern mit neuen, radiologisch dokumentierten Wirbelfrakturen als kassenpflichtig akzeptiert, sofern letztere nach einer mindestens sechsmonatigen Therapie mit Calcitonin, SERM oder einem Bisphosphonat auftraten. Maximale Therapiedauer bei Markteinführung: 18 Monate. Zudem musste TPTD vom Osteoporosespezialisten verordnet werden.

## Bisherige Erfahrungen

Zwischen 2004 und 2006 wurden weitere Arbeiten mit Wirksamkeitsdaten publiziert. So wurde u.a. gezeigt, dass 18 Monate nach Absetzen der Behandlung das Wirbelfrakturnisiko immer noch signifikant um 41% vs. Placebo gesenkt war, währenddem das Nicht-Wirbelfrakturnisiko sogar noch 30 Monate nach Sistieren gesenkt blieb. Zudem hatten mit TPTD behandelte Patienten im Vergleich zur Kontrollpopulation bis zu 30 Monate nach Behandlung weniger häufig Rückenschmerzen. Ein weiterer Meilenstein waren die 2007 publizierten 18-Monats-Daten mit TPTD bei Glukokortikosteroid-Osteoporose (GIOP) [2]. TPTD senkt die bei GIOP erhöhte Apoptoserate der Osteoblasten. In einer doppelblinden randomisierten GIOP-Studie an 428 Patienten stellte TPTD Alendronat nicht nur bezüglich primären Endpunkts (% BMD-[bone mineral density-]Zuwachs der LWS) in den Schatten.

Noch eindrücklicher war die signifikant geringere Inzidenz morphometrischer Wirbelfrakturen (2. Endpunkt) unter TPTD (1/171) vs. Alendronat (10/165). Nach 36 Monaten bestätigte sich die Überlegenheit von TPTD vs. Alendronat in der Behandlung der GIOP, und seit 2008 ist TPTD für die Behandlung der GIOP bei Erwachsenen mit erhöhtem Frakturrisiko zugelassen, auch wieder streng limitiert und in zweiter Linie.

Verschiedene jüngere Studien haben die sequentielle Anwendung von TPTD im Anschluss an Resorptionshemmer untersucht. Daten aus der EUROFORS-Studie zeigten, dass eine 24-monatige Behandlungsdauer einer 18-monatigen klar überlegen ist. Die zusätzlichen 6 Monate sind angesichts der bisherigen Limitatio als Zweitlinienbehandlung besonders wichtig, da aufgrund der Residualwirkung der Bisphosphonate nach deren Sistieren die Wirksamkeit von TPTD initial abgeschwächt ist. Dies zeigt sich deutlich im Bereich der Hüfte, wo es bei Vorbehandelten in den ersten 6 (bis 12) Monaten unter TPTD sogar zu einem BMD-Abfall kommt. Danach nimmt BMD zu und verdoppelt sich zwischen dem 18. und 24. Monat.

Seit 2010 ist TPTD über 24 Monate zugelassen. Der Benefit einer TPTD-Behandlung punkto BMD konnte nach dessen Absetzen mittels nachfolgender Alendronatbehandlung aufrechterhalten werden, wogegen ohne Anschlussbehandlung der Gewinn an BMD wieder verloren ging.

Sowohl die zahlreichen klinischen Studien als auch Postmarketingdaten von über einer halben Million Patienten stützen die Sicherheit von TPTD. Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen gehörten in der Neer-Studie Schwindel (9%) und Beinkrämpfe (3%). In der GIOP-Studie waren Nausea und Schlaflosigkeit häufiger unter TPTD als unter Alendronat. Auf Kalzämie und Kalziurie ist unter Behandlung mit TPTD zu achten, um im Falle einer Erhöhung reagieren zu können.

## Aktueller Stellenwert und Ausblick

Zwar kann TPTD heute im Vergleich zu 2003 über 24 statt 18 Monate verschrieben und zusätzlich auch bei GIOP eingesetzt werden, sofern Bisphosphonate ungenügend wirksam oder unverträglich sind. Dennoch bleibt – was in Kenntnis der Datenlage kontraintuitiv ist – die Limitatio als Zweitlinienmedikament. Im März 2011 hat sich ein Schweizer Osteoporose-Experten-Panel zwecks Konsensusfindung hinsichtlich der Indi-

K. Lippuner hat an Advisory Boards von Amgen, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Nycomed und Pfizer teilgenommen.

kation einer TPTD-Behandlung konstituiert. Das Panel gelangte zum Schluss, dass die Limitatio von TPTD angepasst werden sollte, um dieses bis heute nach wie vor einzige knochenanabole Medikament in der Schweiz bei Patienten mit sehr hohem Frakturrisiko auch in erster Linie einsetzen zu können, wie dies z.B. in Frankreich und Deutschland bereits der Fall ist.

---

**Korrespondenz:**

Prof. Kurt Lippuner  
 Direktor und Chefarzt  
 Universitätspoliklinik für Osteoporose  
 Inselspital  
 CH-3010 Bern  
[kurt.lippuner@insel.ch](mailto:kurt.lippuner@insel.ch)

---

**Literatur**

- 1 Neer RM, Arnaud CD, Zarchetta JR, Prince R, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001; 344:1434–41.
- 2 Saag KG, Shane E, Booner S, Marin F, Donley DW, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2028–39.

**Assoziation?** Eine 81-jährige Patientin kommt mit einer ausgedehnten Livedo reticularis der Beine und Füsse und Zyanose der Zehen. Das Hämatologielabor zeigt ein normales rotes und weisses Blutbild, negative antineutrophile Antikörper, Kryoglobuline und normales Komplement. Das Serumkreatinin beträgt 493 µmol/l, Urin und Ultraschall der Niere sind normal. Was ist los?

(Auflösung siehe rechte Spalte)

**Auflösung:** Die Patientin hatte vor 5 Wochen eine unkomplizierte koronare Bypass-Operation durchgemacht. Bei Spitalaustritt lag das Kreatinin bei 106 µmol/l und nun bei 493 µmol/l. Eine Nierenbiopsie ergibt diverse obstruktive Cholesterinkristalle, **Cholesterinemboli** in Nieren und extensiv in den unteren Extremitäten, mutmasslich aus atherosklerotischen, koronaren Plaques. Die Patientin wird hämodialysiert, hat diverse Grand-mal-Anfälle – und stirbt. (*N Engl J Med.* 2011;364:265.)