

# Bisphosphonate bei postmenopausaler Osteoporose

## Die Therapiedauer in der Diskussion

Bisphosphonate gehören seit Jahren zu den effektiven Standardmedikamenten in der Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose. Die Knochenresorptionshemmer reduzieren die Frakturhäufigkeit signifikant im Verlauf einer zwei- bis fünfjährigen Therapie, wie in zahlreichen randomisierten, kontrollierten Studien nachgewiesen wurde. Eine verlängerte Therapie lohnt sich laut neueren Hinweisen vermutlich, auch wenn evidenzbasiert keine zuverlässigen Ergebnisse vorliegen.

HANS-JÖRG HÄUSELMANN

Eingesetzt in der Osteoporosetherapie, bewirken Bisphosphonate eine (wenn auch geringe) Zunahme der Knochenmineraldichte und reduzieren die Frakturhäufigkeit signifikant. Der detaillierte Wirkmechanismus der Bisphosphonate auf die Zielzelle, den Osteoklasten, ist bis heute nicht geklärt. Die Bisphosphonate sind «Bone-Seeking-Substanzen»; ihre gastrointestinale Absorption beträgt lediglich 0,5 bis 2%. In *Abbildung 1* sind die wichtigsten Bisphosphonate aufgeführt, die bei der Prävention und Behandlung der postmenopausalen Osteoporose eingesetzt werden.

### **Bekannt und fragliche Wirkmechanismen**

*Abbildung 2* fasst den vermuteten Wirkungsmechanismus der stickstoffhaltigen Aminobisphosphonate (N-BP) zusammen (Green J. et al. 1996):

Die Bisphosphonate können in zwei Gruppen eingeteilt werden: die stickstofffreien Substanzen wie Etidronat und Clodronat und die stickstoffhaltigen und zumeist sehr potenten Substanzen wie Alendronat (Fosamax®), Ibandronat (Bondronat®, Bonviva®), Risedronat (Actonel®) und Zoledronat (Aclasta®, Zometa®), welche hier beschrieben werden. Das Wirkprinzip der stickstoffhaltigen Bisphosphonate beruht auf der Hemmung der osteoklastären Knochenresorption. Wesentlicher Bestandteil des Wirkmechanismus ist anscheinend die Hemmung des Enzyms Farnesyl-Pyrophosphat-Synthase (FPPS) oder des Enzyms FDS. Dies führt zur Hemmung der Prenylierung niedermolekularer GTP-bindender Proteine in den Osteoklasten, was zur Apoptose der Osteoklasten führt.

Da die Wirkung der Bisphosphonate aber auch von deren Bindungsstärke der Seitenkette (z.B. der Aminogruppe) an das Hydroxyapatit des Knochens abhängt (siehe *Abbildung 1*), wird letztlich die Wirkung der verschiedenen Bisphosphonate über zwei verschiedene Mechanismen (Ausmass der Hemmung

der FPPS und Bindungsstärke an das Hydroxyapatit) definiert.

In zahlreichen randomisierten und plazebokontrollierten Studien wurde die Verringerung des Frakturrisikos bei Frauen in der Postmenopause nachgewiesen. Diese Wirkung setzt im Allgemeinen nach 6 bis 12 Monaten ein durch:

- Senkung des Knochenabbaus
- Normalisierung der Knochenumbaurate auf das prämenopausale Niveau
- die rasche Erhöhung der Knochenmineraldichte durch sekundäre Mineralisation.

Da der Zusammenhang von zunehmender Knochenmineraldichte und Senkung der Frakturhäufigkeit weitgehend unklar ist, wird immer wieder darüber spekuliert, ob eine zusätzliche Verbesserung der Mikroarchitektur oder ein Einfluss auf die Osteozyten die Frakturanfälligkeit verringert. Die Rolle des Einflusses der Bisphosphonate auf die Osteozyten ist derzeit Forschungsgegenstand laufender Studien.

### **Evidenz bezüglich Frakturreduktion**

In *Abbildung 3* werden die Wirkungen der verschiedenen in der Schweiz eingesetzten Medikamente auf die wichtigsten Frakturlokalisationen dargestellt, darunter gelb markiert die vier am häufigsten eingesetzten Bisphosphonate. Die Metaanalyse der wichtigsten Studien zeigt, dass Frakturen an Wirbelsäule (WS), Hüfte und nonvertebralen Lokalisationen evidenzbasiert signifikant mit der Bisphosphonattherapie vermindert werden. Calcitonin, SERM Raloxifen und Parathormon (PTH 1-34) erreichen dagegen nicht bei allen Parametern eine signifikante Reduktion der Knochenfrakturen.

### **Kann eine Behandlungsdauer von über 5 Jahren gerechtfertigt sein?**

Diskutiert wird, wie lange eine Aminobisphosphonattherapie eingesetzt werden darf. Hier werfen Neben-

wirkungen und eine möglicherweise gesteigerte Brüchigkeit des Knochens durch vermehrtes Auftreten von «Microcracks» infolge langer Behandlungszeit Fragen auf.

Die hauptsächlichen Nebenwirkungen beziehen sich auf den Gastrointestinaltrakt. In den letzten Jahren wurden zudem bei Patienten unter Bisphosphonattherapie Kiefernekrosen nach zahn- und kieferchirurgischen Eingriffen nachgewiesen. Noch sind Pathogenese und Häufigkeit ungeklärt. Weitere unerwünschte Wirkungen sind Muskel- und Knochenschmerzen sowie – in seltenen Fällen – eine Nierenfunktionsverschlechterung. Klinisch relevant ist Letztere vor allem, wenn Bisphosphonate bei einer Kreatininclearance unter 30 bis 35 ml/min verabreicht werden.

In Bezug auf die immer wieder diskutierte und möglicherweise gesteigerte Brüchigkeit des Knochens durch Microcracks bei langer Behandlungszeit mit Bisphosphonaten zeigen die experimentellen Daten an Hundeknochen und Knochenbiopsien von Patienten immer noch eine kontroverse Situation. Einerseits bestehen klare Hinweise, dass aufgrund des herabgesetzten Knochenumbaus auch die Reparatur von natürlich auftretenden Microcracks reduziert ist, andererseits konnte gezeigt werden, dass trotz dieser Erscheinungen die Knochenstärke bei experimenteller Bruchauslösung beim Hund nicht signifikant reduziert ist. Man vergleicht dabei die Gefahr der Übersuppression mit dem Hypoparathyreoidismus (Chapurlat RD et al. 2008).

Zur Frage, wie lange Aminobisphosphonate eingesetzt werden sollen, sind solide Daten aus randomisierten, plazebo-kontrollierten Studien vorhanden, die je nach Substanz eine dokumentierte Wirksamkeit auf die Frakturhäufigkeit zeigen. Evidenz für die Reduktion der Frakturhäufigkeit besteht für die verschiedenen Substanzen und je nach Verabreichungsform für die folgenden Zeiträume:

- für perorales Risedronat: 5 Jahre
- für perorales Alendronat: 4 Jahre
- für perorales Ibandronat: 3 Jahre
- für parenterales Zoledronat: 3 Jahre
- für parenterales Ibandronat: 2 Jahre.

Weiter dokumentieren diese Studien die erwähnten Nebenwirkungen bei einer Therapiedauer von 2 bis 5 Jahren.



Abbildung 1



Abbildung 2

### Evidenz in Bezug auf Frakturen

|                  | WS Fx | Hüft Fx | nonvert. Fx |
|------------------|-------|---------|-------------|
| Alendronat       | ↓     | ↓       | ↓           |
| Ibandronat po/iv | ↓     | -       | ↓*          |
| Calcitonin in    | ↓     | -       | -           |
| Raloxifen        | ↓     | -       | -           |
| Risedronat       | ↓     | ↓       | ↓           |
| Zoledronat iv    | ↓     | ↓       | ↓           |
| PTH 1-34 sc      | ↓     | -       | ↓           |

\*In Metaanalyse nur für Jahresdosen über 10.8mg i.v., Beurteilung kontrovers

Abbildung 3

Zu beachten ist schliesslich die Eliminierung der Bisphosphonate, welche ausserordentlich komplex ist. Vereinfacht kann man von drei Halbwertszeiten sprechen (Cremers et al. 2004, Rhodan G et al. 2005):

1. Clearance vom Blut nach oraler Dosierung, Dauer: Stunden bis Tage
2. Bisphosphonate lösen sich vom Hydroxyapatit nach erneuter natürlicher Resorption von Knochen im Rahmen des normalen Knochenumsatzes, erscheinen wieder im Blutkreislauf und werden sukzessive ausgeschieden, Dauer: Monate bis Jahre.
3. Aufgrund der stetigen Erneuerung des Knochens wird eine terminale Halbwertszeit von zirka 10 Jahren vermutet (siehe *Abbildung 4*).

**Studienlage und Bewertung**

Für eine Behandlungsdauer von über 5 Jahren existieren bis anhin nur Daten aus der FLEX-Studie mit Alendronat (Black et al. 2006). In dieser Studie wurden 1099 in der FIT-Studie verbliebene Patientinnen nach 5 Jahren neu in zwei Gruppen randomisiert. So entstand in der FLEX-Studie eine «Pseudoplacebogruppe» und eine weiterbehandelte Alendronatgruppe. Alle Patienten wurden über weitere 5 Jahre prospektiv untersucht. Zu den Einschlusskriterien gehörten:

- Aufnahme nur der Patientinnen, die 5 Jahre in der FIT-Studie verblieben sind
- Patientinnen mit mindestens stationärer Knochendichte im Verlauf der 5 Jahre dauernden FIT-Studie
- Patientinnen, deren T-Score nicht unter -3,5 nach diesen 5 Jahren fiel.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde der Knochendichteverlauf und nicht die Frakturhäufigkeit gewählt. Da die FLEX-Studie eine Verlängerungsstudie ist und nur die verbliebenen Patientinnen unter den genannten Voraussetzungen neu randomisiert wurden, ist die zweite Placebogruppe als eine «Pseudoplacebogruppe» anzusehen. Hier wurden Effektivität wie auch Nebenwirkungen der Patientinnen beobachtet, die während zehn Jahren mit Alendronat behandelt wurden. Eine wirkliche, nicht mit Alendronat vorbehandelte Placebogruppe bestand nicht. Somit bleiben bei der Auswertung der Resultate einige Unsicherheiten.



Abbildung 4

Die Hauptergebnisse der FLEX-Studie können wie folgt zusammengefasst werden:

- Abnahme der Knochendichte an Lendenwirbelsäule und Hüfte in der Placebogruppe um 2 bis 3,4% gegenüber der Alendronatgruppe.
- Keine signifikante Zunahme der klinischen vertebrealen Frakturen in der Placebo- gegenüber der Alendronatgruppe: Die Frakturinzidenz in beiden Gruppen betrug 19%, was ungefähr der mittleren Inzidenz der Placebogruppen der früheren Bisphosphonatstudien entspricht.
- Number Needed to Treat (NNT) für die Jahre 6 bis 10 der Alendronatbehandlung: 34. (Diese Zahl basiert auf der nicht signifikanten absoluten Abnahme der klinischen vertebrealen Frakturen in der Alendronatgruppe von 2,9%).

Auf die Frage der Wirksamkeit von Alendronat in den Jahren 6 bis 10 auf nicht vertebrealen Frakturen gibt die Studie keine Antwort.

Es kann somit folgende Konklusion gezogen werden: Sowohl für die Weiterbehandlung von postmenopausalen Frauen mit Alendronat wie auch für den Behandlungsabbruch nach 5 Jahren lassen sich mit der FLEX-Studie gute Gründe finden.

**Ausblick**

Bisphosphonate können wahrscheinlich auch länger als 5 Jahre verabreicht werden. In Bezug auf Wirkung und Nebenwirkungen wurden diesbezüglich aber

keine plazebokontrollierten Studien durchgeführt.

Es bleiben ungelöste Fragen bei der Behandlung mit Aminobisphosphonaten, beispielsweise:

- Wie hoch ist die Inzidenz für Kiefernekrosen bei postmenopausalen Patientinnen mit Osteoporose? Annahme: 1:10 000 bis 1:100 000 – oder höher?
- Ist die Hauptursache der Kiefernekrosebildung eine Veränderung der Vaskularisierung im Knochen oder eine Apoptose von Weichteilzellen?
- Wie hoch ist die Toxizität für den Fetus beim Einsatz der Bisphosphonate bei prämenopausalen Patientinnen?
- Wie ist der Wirkungsmechanismus bei parenteraler Verabreichung?
- Wie wirken Bisphosphonate auf die Osteozyten?
- Wie wirken Bisphosphonate auf den kortikalen Knochen?

Ergebnisse laufender und zukünftiger Forschung sollten Antworten auf diese Fragen geben. Bis dahin ist zu hoffen, dass die Aminobisphosphonate mit ihrer gut dokumentierten Wirkung auf Frakturen möglichst vielen Patientinnen zugutekommen.



Prof. Dr. med.  
Hanjörg Häuselmann  
Zentrum für Rheuma- und Knochenerkrankungen  
Bellariastr. 38  
8038 Zürich  
E-Mail: sekretariatjh@rheumazentrum.ch

Literatur beim Verfasser.