

# Bisphosphonate zur Prävention und Therapie der Osteoporose

**Bisphosphonate verhindern den Verlust von Knochenmasse und senken das Frakturrisiko. In einem Review haben amerikanische Wissenschaftler den aktuellen Wissensstand hinsichtlich Anwendung von Bisphosphonaten bei Osteoporosepatienten und anderen Personen mit erhöhtem Frakturrisiko zusammengefasst.**

## British Medical Journal

Die Skeletterkrankung Osteoporose ist durch einen Verlust der Knochenmasse, eine Verminderung der mineralischen Knochendichte und eine Zerstörung der Knochenmikroarchitektur gekennzeichnet. Dadurch erhöht sich das Frakturrisiko. Osteoporosebedingte Knochenbrüche können zwar vollständig ausheilen, sind jedoch bei vielen Betroffenen mit chronischen Schmerzen, Behinderungen und vorzeitigem Tod verbunden.

Zur Prävention und zur Behandlung der Osteoporose werden in den USA derzeit am häufigsten die Bisphosphonate Alendronat, Ibandronat, Risedronat und Zoledronsäure verschrieben (Tabelle).

### Wirkmechanismen

Bisphosphonate können oral oder intravenös zugeführt werden. Sie binden an die Knochenoberfläche und hemmen dort die osteoklastenvermittelte Knochenresorption. Anschließend werden sie in den Knochen eingelagert und erst durch den Knochenabbau wieder freigesetzt. Die Bisphosphonate

mit der ausgeprägtesten Bindungsaffinität (Zoledronsäure > Alendronat > Ibandronat > Risedronat) können daher lange im Knochen verbleiben, sodass ihre pharmakologische Wirkung noch mehrere Jahre nach Absetzen des Medikaments anhält. Bisphosphonate bewirken den Erhalt oder eine Zunahme der Knochenmasse sowie eine Verbesserung der Mikroarchitektur. Diese Veränderungen senken innerhalb von sechs Monaten das Frakturrisiko.

### Relative Wirksamkeit

Die relative Wirksamkeit der Bisphosphonate wurde bis anhin noch nicht in direkten Vergleichsstudien untersucht, sodass keine Aussage zur Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen getroffen werden kann.

In einer Metaanalyse reduzierten Alendronat, Ibandronat, Risedronat und Zoledronsäure bei postmenopausalen Frauen die Frakturrate signifikant im Vergleich zu Placebo. Die relativen Risiken (RR) lagen bei vertebralem Frakturen im Bereich von 0,4 bis 0,6 und reichten bei nicht vertebralem Knochenbrüchen von 0,6 bis 0,8.

### Unerwünschte Wirkungen

Zu den häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen oraler Bisphosphonate gehören Reizungen der Speiseröhre, Dysphagie und Sodbrennen. Das Risiko für diese unerwünschten Wirkungen kann durch eine ausreichende Wasserzufuhr und eine aufrechte Haltung während der Einnahme vermindert werden.

Intravenöse Bisphosphonate sind eine Alternative für Patienten, die orale Formulierungen nicht vertragen oder nicht einnehmen können. Bei intravenöser Applikation kann es vorübergehend zu systemischen Entzündungssymptomen wie Fieber, Myalgien, Arthralgien und Kopfschmerzen kommen. Diese Beschwerden treten innerhalb von 72 Stunden nach der ersten Infusion auf und gehen innerhalb von 4 Tagen wieder zurück. Bei nachfolgenden Injektionen werden diese Akute-Phase-Reaktionen dann meist immer seltener beobachtet.

Bisphosphonate vermindern über die Hemmung der osteoklastischen Knochenresorption die Kalziumfreisetzung aus den Knochen. Dies führt mitunter zu einem geringfügigen, klinisch unbedeutenden Absinken des Serumkalziumspiegels. Bei Patienten mit zu niedrigen Vitamin-D-Serumspiegeln kann es jedoch zu einer ausgeprägteren und länger andauernden Hypokalziämie kommen. Vor Behandlungsbeginn sollte daher eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung sichergestellt werden.

## MERKSÄTZE

- ❖ Bisphosphonate sind Medikamente der ersten Wahl zur Behandlung von Osteoporosepatienten und anderen Personen mit erhöhtem Frakturrisiko.
- ❖ Bisphosphonate können oral oder intravenös appliziert werden.
- ❖ Bisphosphonate können nach Beendigung der Behandlung jahrelang im Knochen verbleiben und ihre pharmakologische Wirkung entfalten.

Tabelle:

**Dosierung und Applikation von Bisphosphonaten zur Prävention und Behandlung der Osteoporose**

Bisphosphonat	Applikation/Dosierung	Nebenwirkungen
Alendronat (Fosamax® und Generika)	Prävention: oral, 5 mg täglich; 35 mg wöchentlich Behandlung: oral, 10 mg täglich; 70 mg wöchentlich; 70 mg wöchentlich mit 2800 oder 5600 IE Vitamin D <sub>3</sub> ; Brausetablette mit 70 mg Alendronat	Hypokalzämie (< 1%) Nephrotoxizität (0–0,6%)
Risedronat (Actonel® und Generika)	Prävention/Behandlung: oral, 5 mg täglich; 35 mg wöchentlich; 35 mg wöchentlich mit verzögerter Freisetzung; 35 mg wöchentlich mit 6 Tabletten Kalzium- karbonat (500 mg); 75 mg an 2 aufeinanderfolgenden Tagen im Monat; 150 mg monatlich	Beschwerden des oberen Gastrointestinaltrakts (7–47%) Kieferosteonekrose (0,001–0,067%)
Ibandronat (Bonviva® und Generika)	Behandlung*: oral, 150 mg monatlich Behandlung*: intravenös, 3 mg alle 3 Monate	Akute-Phase-Reaktionen (12–42% bei der ersten Infusion) Atypische Femurfrakturen (selten, genaue Inzidenz unbekannt)
Zoledronsäure (Aclasta®, Zometa® und Generika)	Prävention: intravenös, 5 mg alle 2 Jahre Behandlung: intravenös 5 mg 1-mal jährlich	

\* Von der FDA nicht zur Behandlung von Männern mit Osteoporose zugelassen.

(nach Maraka und Kennel 2015)

Um Nierenschädigungen zu vermeiden, sind Risedronat und Ibandronat bei einer Kreatinin-Clearance von  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kontraindiziert, Alendronat und Zoledronsäure bei einer Kreatinin-Clearance  $\leq 35$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Bei Patienten mit besserer Kreatinin-Clearance sind orale Bisphosphonate nicht mit renalen Nebenwirkungen verbunden. Da unter intravenös verabreichte Zoledronsäure schwere Nephrotoxizitäten beobachtet wurden, hat die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) einen entsprechenden Warnhinweis herausgegeben.

Bei der Kieferosteonekrose handelt es sich um eine seltene behandlungsbedingte Komplikation, die mit beträchtlicher Morbidität verbunden sein kann. Die meisten Fälle wurden bei Krebspatienten beobachtet, die hohe Dosen intravenöser Bisphosphonate zur Prävention skeletaler Komplikationen erhalten hatten. Das Risiko für eine Kieferosteonekrose scheint bei einer Behandlungsdauer von mehr als drei Jahren zuzunehmen. Als wichtigste Risikofaktoren gelten chirurgische Eingriffe im Mundbereich und Zahnextraktionen. Des Weiteren erhöht sich das Risiko durch eine unzureichende Mundhygiene, schlecht haltenden Zahnersatz, eine Diabetes-erkrankung oder eine Glukokortikoidbehandlung.

In seltenen Fällen kann es bei der Langzeitbehandlung mit Bisphosphonaten auch zu atypischen Femurfrakturen kommen.

**Vor Behandlungsbeginn**

Vor Behandlungsbeginn ist eine körperliche Untersuchung des Patienten erforderlich. Nicht diagnostizierte metabolische Knochenerkrankungen wie Hyperparathyroidismus, eine Osteomalazie oder eine Knochenstoffwechselstörung im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung können ebenfalls mit einer verminderten mineralischen Knochendichte einhergehen. In diesen Fällen kann eine Behandlung mit Bisphosphonaten nutzlos oder sogar schädigend sein (siehe *Kasten*).

Des Weiteren sind sekundäre Ursachen einer Osteoporose vor Behandlungsbeginn auszuschliessen. Dazu gehören Vitamin-D-Mangel, Hyperparathyroidismus, Zöliakie, Hyperthyroidismus, eine idiopathische Hyperkalziurie, multiple Myelome und das Cushing-Syndrom. Auch hier sind Bisphosphonate meist nicht von Nutzen.

Zur Prävention einer Kieferosteonekrose sollte sich der Arzt nach geplanten zahnärztlichen Eingriffen erkundigen, damit sie möglichst noch vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden können. Ausserdem ist eine gute Mundhygiene sicherzustellen.

**Patientenauswahl**

Randomisierte Studien zeigen, dass Bisphosphonate osteoporosebedingte Frakturen verhindern können. Ein Nutzen für die Prävention klinischer Frakturen zeigte sich in Pivostudien jedoch nur bei Patienten, die bereits Wirbelbrüche oder Hüftfrakturen erlitten hatten oder einen T-Score von -2,5 oder darunter aufwiesen. Bei postmenopausalen Frauen ohne Fragilitätsfrakturen kann ein Screening der mineralischen Knochendichte zum Nachweis von Osteoporose durchgeführt werden. Der Nutzen von Screening und Behandlung wurde jedoch noch nicht im Hinblick auf Frakturen untersucht.

Bei Patienten mit einer Osteopenie (T-Score von -1,0 bis -2,5) am Oberschenkelhals und an der Wirbelsäule sowie einer 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit von  $\geq 3$  Prozent für eine Hüftfraktur oder von  $\geq 20$  Prozent für eine osteoporosebedingte Fraktur kann ebenfalls eine Behandlung mit Bisphosphonaten in Betracht gezogen werden.

Bisphosphonate wurden von der FDA auch zur Prävention von Osteoporose bei menopausalen Frauen zugelassen, es ist aber nicht bekannt, ob dadurch das Frakturrisiko sinkt.

Patienten mit einer Osteopenie, deren medikamentöse Behandlung mit einem Knochenverlust verbunden ist – wie eine

Kasten (nach Maraka und Kennel 2015):

**Überlegungen und Massnahmen vor der Behandlung**

- ❖ Anamnese und körperliche Untersuchung
- ❖ Evaluierung von Faktoren, die das Frakturrisiko erhöhen oder die Dosierung oder die Applikation der Bisphosphonate beeinflussen
- ❖ Evaluierung des Sturzrisikos und Behandlung modifizierbarer Risikofaktoren
- ❖ Bestimmung der mineralischen Knochendichte und Evaluierung des Frakturrisikos
  - Bestimmung von Kalzium und Vitamin D, Evaluierung der Nierenfunktion
  - Ausschluss metabolischer Knochenerkrankungen – ausser Osteoporose
  - Ausschluss sekundärer Ursachen der Osteoporose
- ❖ Evaluierung des Risikos für osteoporosebedingte Frakturen und Entscheidung über einen Behandlungsbeginn anhand der klinischen Beurteilung unter Berücksichtigung der Patientenwünsche
- ❖ Sicherstellung einer optimalen Mundhygiene
- ❖ Beratung des Patienten zu einer Kalzium- und Vitamin-D-Ergänzung
- ❖ Beratung des Patienten zur Beendigung des Rauchens und zur Vermeidung übermässigen Alkoholkonsums

**Überlegungen und Massnahmen während der Behandlung**

- ❖ Evaluierung unerwünschter Wirkungen und der Therapietreue
- ❖ Klinische Evaluierung bezüglich neuer Frakturen oder neuer Risikofaktoren für einen Knochenverlust
- ❖ Bildgebung der Wirbelsäule bei Patienten mit Verminderung der Körpergrösse, neu aufgetretenen Rückenschmerzen oder Veränderungen der Körperhaltung
- ❖ Eventuell erneute Bestimmung der mineralischen Knochendichte nach 2 Jahren
- ❖ Erwägung der Bestimmung von Knochenumsatzmarkern
  - keine routinemässige Durchführung
  - kann zur Evaluierung der Wirksamkeit oder der Compliance von Nutzen sein, wenn Basisdaten vorhanden sind
- ❖ Erwägung eines Wechsels zu einem anderen Medikament bei Behandlungsfehlschlag:
  - 2 oder mehr Frakturereignisse während der Behandlung
  - Marker des Knochen-Remodellings werden durch Bisphosphonate bei seriellen Messungen nicht reduziert
  - mineralische Knochendichte nimmt weiterhin ab
- ❖ Erwägung einer Behandlungspause nach umfassender Risikoevaluierung inklusive einer Bestimmung der mineralischen Knochendichte am Oberschenkelhals
  - bei Patienten mit geringem Frakturrisiko können Bisphosphonate nach 3 bis 5 Jahren abgesetzt werden
  - bei Patienten mit höherem Frakturrisiko wird die Behandlung fortgesetzt
  - Wechsel zu anderen Osteoporosemedikamenten kann überlegt werden

**Überlegungen und Massnahmen nach Beendigung der Behandlung**

- ❖ Klinische Evaluierung bezüglich neuer Frakturen oder neuer Risikofaktoren für einen Knochenverlust
- ❖ Erwägung einer Beendigung der Behandlungspause. Zur Entscheidung werden verschiedene Faktoren berücksichtigt:
  - Wirksamkeit des initialen Bisphosphonats
  - Dauer der Behandlungspause
  - Knochendichte am Oberschenkelhals zu Baseline
  - Vorhandensein weiterer klinischer Risikofaktoren für Frakturen
  - kurzfristige Veränderungen der mineralischen Knochendichte und Erhöhung der Knochenumsatzmarker (limitierte Aussagekraft)

Behandlung mit Glukokortikoiden oder Aromatasehemmern oder eine Androgendeprivation –, können ebenfalls von Bisphosphonaten profitieren.

Bei Patienten mit mittlerem Frakturrisiko sollten weitere Untersuchungsergebnisse und Informationen zusammengetragen werden, damit man eine Entscheidung für oder gegen die Behandlung treffen kann.

**Monitoring**

Die Leitlinienexperten der National Osteoporosis Foundation (NOF) empfehlen nach zwei Jahren Behandlungsdauer

eine erneute Evaluierung der mineralischen Knochendichte. Bei Patienten mit deutlicher Verminderung der Körpergrösse, neu aufgetretenen Rückenschmerzen oder Veränderungen der Körperhaltung sollten bildgebende Untersuchungen der Wirbelsäule durchgeführt werden.

Bisphosphonate erhöhen in den meisten Fällen die mineralische Knochendichte. In Studien senkten diese Substanzen das Frakturrisiko allerdings auch signifikant, wenn die Knochendichte nicht zugenommen oder sogar leicht abgenommen hatte. Dies weist darauf hin, dass auch andere Mechanismen im Hinblick auf die Bruchfestigkeit des Knochens eine Rolle

spielen. Bei einer signifikanten Abnahme der mineralischen Knochendichte sollte dennoch immer nach Auslösern wie einer schlechten Compliance, einer unzureichenden Medikamentenabsorption, einer unzureichenden Kalzium- und Vitamin-D-Versorgung oder nach einer Erkrankung gesucht werden, die mit Knochenverlust einhergeht.

Eine Bestimmung der Knochenumsatzmarker prädiziert bei bekanntem Ausgangswert das Ansprechen auf die Behandlung, wenn sie 3 bis 6 Monate nach Behandlungsbeginn wiederholt wird. Allerdings ist nicht bekannt, welches Ausmass der Unterdrückung des Knochenabbaus zur Senkung des Frakturrisikos erforderlich ist. Aufgrund mangelnder Evidenz wird die routinemässige Bestimmung der Knochenumsatzmarker derzeit nicht empfohlen.

### **Beendigung oder Unterbrechung der Behandlung**

Bis anhin liegen nur wenige Daten zur Wirksamkeit über eine längere Behandlungsdauer als 3 bis 5 Jahre vor. Die Entscheidung über eine Fortführung, eine Beendigung oder eine Unterbrechung der Behandlung muss daher individuell getroffen werden.

Patienten mit hohem Frakturrisiko, die T-Scores am Oberschenkelhals von  $-2,5$  oder darunter aufweisen, können über weitere 3 bis 5 Jahre behandelt werden. Dabei kann auch von einem oralen zu einem intravenösen Bisphosphonat (meist Zoledronsäure) oder auf ein anderes Medikament wie Denosumab (Prolia®, Xgeva®) oder Teriparatid (Forsteo®) gewechselt werden.

Bei T-Scores über  $-2,5$  am Oberschenkelhals sollten vor der Fortsetzung der Behandlung Faktoren evaluiert werden, die eine Unterbrechung der Osteoporosebehandlung ausschliessen könnten. Dazu gehören Frakturen während der Behandlung, neu aufgetretene chronische Erkrankungen oder die Einnahme von Medikamenten, die mit Knochenverlust einhergehen (Kortikosteroide, Aromatasehemmer, Androgen-deprivation).

Bei Patienten mit geringerem Frakturrisiko wird zu einer Beendigung der Behandlung nach 3 bis 5 Jahren geraten. ❖

### **Petra Stöltzing**

Quelle: Maraka S, Kennel KA: Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. BMJ 2015; 351: h3783.

Interessenkonflikte: Die Autoren deklarieren, dass keine Interessenkonflikte vorhanden sind.