

Therapie der postmenopausalen Osteoporose

Bisphosphonate bleiben erste Wahl

Bisphosphonate sind Mittel erster Wahl in der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose und auch die am häufigsten dafür verschriebenen Medikamente. Die antiresorptiven Substanzen haben eine hohe Affinität zum Knochenmineral und binden an Hydroxyapatitkristalle auf der Knochenoberfläche, wo sie die osteoklasteninduzierte Knochenresorption verhindern.

JAMA

Das Ziel einer Osteoporosetherapie ist die Verhinderung von Knochenbrüchen. In den vielen dazu existierenden Guidelines besteht Einigkeit darüber, dass eine entsprechende Therapie bei postmenopausalen osteoporotischen Frauen begonnen werden sollte, wenn die Knochendichte an Hüfte oder Wirbelsäule, gemessen als T-Score, $\leq -2,5$ liegt oder eine Frakturvorgeschichte, radiografisch oder klinisch, an Hüfte oder Wirbel besteht. Manche Organisationen empfehlen auch einen Therapiebeginn bei T-Scores zwischen $-2,5$ und $-1,0$, wenn das Frakturrisiko, kalkuliert mit dem FRAX-Rechner, eine Intervention impliziert. Der Nutzen einer auf dieser Basis gestarteten Therapie wurde allerdings nicht in klinischen Studien untersucht.

Eine Therapie mit den Bisphosphonaten Alendronat, Risedronat oder Zoledronat reduziert das Risiko für vertebrale, nicht vertebrale und Hüftfrakturen. Die Unterschiede in der Wirksamkeit dieser drei Präparate scheinen klein zu sein. Bei Ibandronat dagegen gibt es keine Evidenz für eine Risikosenkung von nicht vertebrale Frakturen.

Alendronat oder Risedronat sind die Therapie erster Wahl bei den meisten Patienten, die eine orale Therapie beginnen. Kontraindiziert sind sie bei Achalasie, ösophagealen Strikturen sowie bei Barrett-Ösophagus, werden aber nach zurückliegenden medikamentös behandelten peptischen Ulzera oder gastroösophagealem Reflux oft gut vertragen. Patienten mit gastrointestinalen Kontraindikationen oder gastrointestinalen Nebenwirkungen auf orale Bisphosphonate sind Kandidaten für das intravenös zu verabreichende Zoledronat. Weil Bisphospho-

nate bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion akkumulieren können, ist deren Verabreichung bei einer Kreatininclearance von unter 30 bis 35 ml/min nicht mehr empfohlen. Vor Beginn der Therapie sollten eine allfällige Hypokalzämie und ein Vitamin-D-Mangel korrigiert werden.

Potenzielle Gefahren

Kieferosteonekrosen und atypische Hüftfrakturen sind zwar seltene, aber sehr schwere Nebenwirkungen der Bisphosphonattherapie. Die Häufigkeit von Kiefernekrosen bei Patienten, die im Rahmen einer Malignomtherapie hoch dosierte intravenöse Bisphosphonate erhalten, liegt bei 1 bis 15 Prozent. Die Inzidenz einer Kiefernekrose bei Patienten mit Osteoporose unter einer oralen oder intravenösen Bisphosphonattherapie ist mit Werten zwischen 1/10 000 und 1/100 000 pro Jahr viel tiefer.

Atypische, das heisst subtrochanterische oder Schenkelhalsfrakturen, entstanden durch Niedrigenergietraumata, können sich durch Schmerzen in der Hüftbeuge ankündigen und auch beidseitig auftreten. Diese Frakturen erfordern einen chirurgischen Eingriff und können eine verzögerte Heilung aufweisen. Obwohl das Risiko für atypische Frakturen mit einer Bisphosphonattherapie um den Faktor 1,7 erhöht ist, ist das absolute Risiko bei einer Bisphosphonattherapie von 5 Jahren oder weniger sehr tief. Die Behandlung von 10 000 Frauen während 3 Jahren verhindert 130 Hüftfrakturen zum Preis von 1 atypischen Fraktur. Die altersbereinigte jährliche Inzidenz steigt jedoch mit zunehmender Einnahmedauer von 1,8/100 000 nach 2 Jahren auf

113/100 000 nach 8 bis 10 Jahren Therapie. Während also der Nutzen einer Bisphosphonattherapie das Risiko einer atypischen Fraktur in der Regel überwiegt, ist das bei einer Langzeitanwendung weniger klar.

Wie lange soll eine Bisphosphonattherapie dauern?

Weil Bisphosphonate eine lange Halbwertszeit haben, reißt die Wirkung unmittelbar nach Absetzen nicht sofort ab. Wann und ob eine Bisphosphonattherapie abgesetzt werden soll, darüber herrscht Unsicherheit. Zwei Studien untersuchten den Effekt einer Weiterbehandlung versus Therapiestopp bei behandlungsnaiven Frauen nach 3 Jahren Zoledronat beziehungsweise 5 Jahren Alendronat. Im Vergleich zum Therapiestopp reduzierte die Weiterbehandlung nur inkonsistent vertebrale Frakturen, nonvertebrale Frakturen gar nicht. Diese wenigen Daten zeigen, dass die Risikoreduktion einer Bisphosphonattherapie noch Jahre nach Absetzen anhält. Das American College of Physicians empfiehlt in seiner Guideline eine Bisphosphonattherapie für 5 Jahre bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, eine längere Dauer bei Patientinnen mit hohem Risiko. Andere Gesellschaften schlagen «drug holidays» von 2 bis 3 Jahren bei ausgewählten Patientinnen ohne Ermüdungsbrüche und mit einem T-Score über $-2,5$ nach Therapiebeginn vor. Für eine generelle Empfehlung zur Therapiedauer oder zu «drug holidays» ist die vorhandene Evidenz jedoch nicht ausreichend.

Antiresorptive Alternativen

Bei Patienten mit Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegen Bis-

phosphonate stellt das Biologikum Denosumab eine Alternative dar. Denosumab reduziert das Risiko für vertebrale, non-vertebrale und Hüftfrakturen. Vor Therapiebeginn sollte eine etwaige Hypokalzämie oder ein Vitamin-D-Mangel korrigiert werden. Auch Denosumab kann, ähnlich wie Bisphosphonate, in seltenen Fällen zu Kiefernekrosen oder atypischen Frakturen führen. Im Unterschied zu Bisphosphonaten geht die mit der Therapie erworbene zusätzliche Knochendichte nach Absetzen von Denosumab wieder verloren, was sich in höheren Wirbelfrakturraten äussern kann. Eine Denosumabtherapie sollte demnach von unbestimmter Dauer sein oder nach deren Ende durch eine alternative antiresorptive Therapie ersetzt werden. Ob das Risiko für atypische Frakturen mit zunehmender Dauer der Denosumabtherapie steigt, ist nicht klar. Der behandelnde Arzt muss jedenfalls das Nutzen-Risiko-Verhältnis ei-

ner Langzeittherapie mit Denosumab kennen und die Patientin vor abruptem Absetzen der Therapie warnen.

Eine weitere Alternative zur antiresorptiven Therapie ist Raloxifen, ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator (SERM). Dieses Präparat reduziert das Risiko für Wirbelfrakturen, ist aber nicht Mittel der ersten Wahl. Eine Langzeittherapie mit Raloxifen vermindert das Brustkrebsrisiko bei Frauen mit diesbezüglich erhöhtem Risiko, steigert aber auch das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse.

Östrogen plus Progestin oder Östrogen allein sind für diese Indikation nicht zugelassen. Ein möglicher frakturpräventiver Nutzen wiegt die Risiken nicht auf.

Fazit

Aufgrund ihrer Wirksamkeit in der Frakturprävention, der langjährigen Erfahrung mit Langzeittherapien und

des günstigen Preises bleiben Bisphosphonate Mittel der ersten Wahl in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose. Die Gefahr von potenziellen Nebenwirkungen kann durch eine gute Patientenselektion (hohes Frakturrisiko), eine fortwährende Kommunikation mit den Patientinnen und eine Beschränkung der Therapiedauer auf maximal 5 Jahre, bei Patientinnen ohne Ermüdungsbrüche und mit einem T-Score von über $-2,5$ nach Therapiebeginn, minimiert werden. ▲

Valérie Herzog

Referenzen:

Ensrud K et al.: Bisphosphonates for Postmenopausal Osteoporosis. JAMA 2019, Oct 17; doi: 10.1001/jama.2019.15781. Epub ahead of print.

Interessenlage: Die Autorin deklariert keine Interessenkonflikte.