

Aromatasehemmer und Osteoporose bei Brustkrebs

Einfluss auf das Frakturrisiko in der Postmenopause

Aufgrund der Ergebnisse grosser randomisierter Studien haben sich die Aromatasehemmer (AI) in der adjuvanten Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs etabliert. Der Übersichtsartikel fasst die Wirkung der neueren AI auf Knochenumbau und Knochendichte zusammen und geht der Frage nach, inwieweit das Frakturrisiko unter einer Langzeitbehandlung erhöht ist. Abschliessend werden praktische Empfehlungen zur Abklärung und Behandlung einer Osteoporose bei diesen Patientinnen gegeben.

CHRISTIAN MEIER, MARIUS E. KRAENZLIN

Die Aromatasehemmer der dritten Generation haben weniger Nebenwirkungen als Tamoxifen bei gleichzeitig hoher klinischer Wirksamkeit. Entsprechend haben mehrere Fachgesellschaften die Aromatasehemmer alternativ oder sequenziell in ihre Therapieempfehlungen aufgenommen (1). In der Schweiz sind heute die drei Aromatasehemmer Exemestan (Aromasin[®]), Anastrozol (Arimidex[®]) und Letrozol (Femara[®]) zur adjuvanten Behandlung bei postmenopausalen Frauen mit frühem oder fortgeschrittenem Mammakarzinom zugelassen.

Die Suppression der endogenen Östrogenproduktion stellt die Grundlage der adjuvanten Behandlung bei hormonsensitivem Mammakarzinom dar. Durch die selektiven Aromatasehemmer wird die residuelle Östrogenkonzentration bei postmenopausalen Frauen nahezu vollständig gesenkt. Obwohl die Aromatasehemmer verglichen mit Tamoxifen nebenwirkungsarm sind, muss vor allem bei einer Langzeitbehandlung ein ungünstiger Effekt auf den Knochenstoffwechsel mit Auftreten osteoporotisch bedingter Frakturen erwartet werden. Dies ist insbesondere deshalb so bedeutsam, weil das Spontanfrakturrisiko altersbedingt bei postmenopausalen Frauen ansteigt und zusätzlich durch eine vorangegangene Chemo- oder Steroidtherapie erhöht ist.

Postmenopausale Osteoporose

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine geringe Knochenmasse und Verschlechterung der Knochenarchitektur charakterisiert ist und damit mit einer erhöhten Knochenbrüchigkeit einhergeht (2). Die klinische Bedeutung

der Osteoporose ergibt sich aus deren Komplikationen, den osteoporotischen Frakturen. Solche Frakturen schränken die Lebensqualität und Selbständigkeit erheblich ein (ggf. entsteht Pflegebedürftigkeit!), ferner sind sie mit erhöhter Mortalität assoziiert (3–5). Die Knochenmasse in einem bestimmten Alter wird bestimmt durch den Knochenmassenaufbau während der Adoleszenz sowie das Ausmass des anschliessenden Knochenmassenverlustes. Die maximale Knochenmasse, die in der Regel gegen Ende des zweiten Lebensjahrzehntes erreicht wird, ist insbesondere abhängig von genetischen Faktoren, den Sexualhormonen, dem Lebensstil und der körperlichen Aktivität. Neben dem Östrogenmangel in der Menopause stellen der Alterungsprozess per se, der Lebensstil und Umweltfaktoren wesentliche Ursachen für den Knochensubstanzverlust in der zweiten Lebenshälfte und damit für die Entstehung der postmenopausalen Osteoporose dar (6, 7).

Die Bedeutung von Östrogenen für Knochenstoffwechsel, -masse und das Frakturrisiko ist hinlänglich bekannt: Durch direkte und indirekte Effekte der Östrogene auf Knochenvorläuferzellen im Knochenmark (vermittelt über das OPG-RANKL-Zytokinesystem und andere resorptionsfördernde Zytokine) wird die osteoklastenvermittelte Knochenresorption kontrolliert. Durch Wegfall dieser regulatorischen Funktion der Östrogene überwiegt im Rahmen des postmenopausal akzelerierten Knochenumbaus die Knochenresorption der Knochenformation, was beschleunigten Knochenmassenverlust, Störung der Knochenarchitektur und erhöhtes Frakturrisiko zur Folge hat (8–10). Dabei stellt die mit dem Alter abnehmende

Knochenmasse einen kontinuierlichen Risikofaktor für Frakturen dar: Mit jeder Abnahme der Knochendichte um 10% verdoppelt sich das Risiko osteoporosebedingter Frakturen. Die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, beträgt für eine postmenopausale Frau bei normaler Lebenserwartung 40 bis 50% (11).

Während eine verringerte Östrogenexposition im Leben der Frau (durch späte Menarche und frühe Menopause) einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose darstellt, wirkt die kurze Östrogenexposition brustkrebsprotektiv. Mit diesem Paradox scheint es primär befremdend, dass Brustkrebspatientinnen einem erhöhten Osteoporoserisiko ausgesetzt sein sollen. In der Tat können Frauen, welche ein Mammakarzinom entwickeln, zum Zeitpunkt der Diagnose eine normale oder auch überdurchschnittliche Knochendichte haben. Durch die Tumorbehandlung (Chemotherapie, medikamentös oder chirurgisch bedingte Ovarialinsuffizienz, Aromatasehemmerbehandlung) und dem daraus entstehenden Östrogenmangel resultiert jedoch – analog zur Menopause – ein beschleunigter Knochenumbau mit akzeleriertem Knochenabbau (12).

Wirkungsmechanismus der Aromatasehemmer

Die Aromatase ist als Enzym verantwortlich für den letzten Stoffwechselschritt in der Östrogensynthese und katalysiert die Umwandlung von Androgenvorstufen in Estradiol (Ovar) bzw. Estron (Nebenniere) (Abbildung 1). Die Aromatase besteht aus einem Hämoprotein und einem Flavoprotein; unter NADPH-Verbrauch werden Androgene in Östrogene oxidiert. Das Aromatase-Gen (CYP19) wird sowohl im Ovar als auch in extraovariellen Organen (Fett, Muskel, Haut, Leber) exprimiert, das heisst, Östrogene werden im peripheren Gewebe durch Konversion von zirkulierenden Androgenvorstufen synthetisiert. In-vitro-Untersuchungen konnten auch im Knochengewebe (in Osteoblasten) die Aktivität der Aromatase nachweisen (13, 14). Dies weist darauf hin, dass die Aromatasehemmer ihren inhibitorischen Effekt auf den Knochenstoffwechsel nicht nur durch Hemmung der systemischen Östrogen-

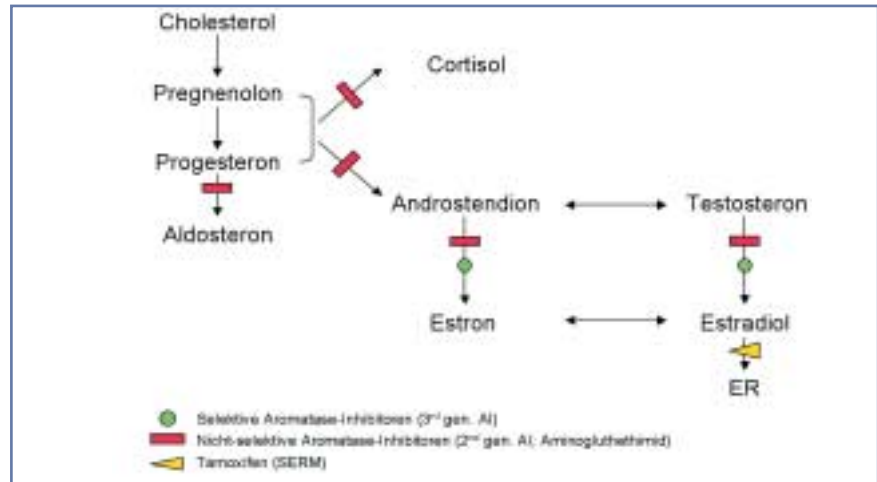


Abbildung 1: Steroidbiosynthese und Wirkweise von Antiöstrogenen (Tamoxifen) und selektiven (Anastrozol, Exemestan, Letrozol) beziehungsweise nichtselektiven (Aminoglutethimid) Aromatasehemmern.

spiegel ausüben, sondern durch Hemmung der lokalen Östrogenproduktion im Knochengewebe selbst wirken.

Entsprechend ihrem Wirkmechanismus werden die Aromatasehemmer in steroidale Inaktivatoren (irreversible Wirkung; Exemestan) oder nichtsteroidale Inhibitoren (reversible Wirkung; Aminoglutethimid, Anastrozol, Letrozol) eingeteilt (15). Aminoglutethimid als erster Aromatasehemmer zeichnet sich durch eine nichtselektive Blockierung mehrerer Stoffwechselschritte in der Steroidsynthese aus und wurde aufgrund des Nebenwirkungsprofils, u.a. NNR-Insuffizienz, weitestgehend verlassen. Die neueren Aromatase-Inhibitoren der dritten Generation wirken durch eine fast vollständige (> 96%) Suppression der endogenen Östrogenproduktion, indem sie selektiv den letzten Syntheseschritt hemmen (16). Exemestan, als irreversibler steroidaler Aromataseinaktivator, ist strukturell verwandt mit Androstendion und übt durch Bindung an den Androgenrezeptor eine partiell androgene Wirkung aus (17). Im Gegensatz dazu interferieren die nichtsteroidalen Aromatasehemmer reversibel mit Cytochrom P450. Ihre Hemmung bleibt nur so lange bestehen, wie ausreichend hohe Wirkstoffkonzentrationen aufrechterhalten werden. Ob der partiell androgene Effekt von Exemestan knochenprotektiv ist, bleibt letztlich unklar.

Die Wirkung auf den Knochenstoffwechsel

Im Laufe der letzten Jahre hat die Isolierung und Charakterisierung zellulärer

und extrazellulärer Komponenten der Knochenmatrix zur Entwicklung von biochemischen Knochenumbau markern, die spezifisch die Knochenformation (alkalische Phosphatase [ALP], Osteocalcin, aminotermiales Propeptid des Typ I Prokollagen [PINP]) bzw. die Knochenresorption (Pyridinium-Crosslinks [DPD, PYD], amino- bzw. carboxyterminales Telopeptid des Typ I Kollagen [NTX bzw. CTX]) widerspiegeln, geführt. Diese Knochenumbau marker sind nichtinvasive, vergleichsweise kostengünstige und bei korrekter Anwendung hilfreiche Parameter in der Beurteilung von Knochenkrankheiten (18). In der klinischen Anwendung sollte beachtet werden, dass diese Stoffwechselmarker nicht ausschliesslich im Knochen, sondern auch in anderen Körpergeweben synthetisiert werden und entsprechend auch durch nicht ossäre Prozesse beeinflusst werden können. Bei Tumorpatienten ist speziell zu beachten, dass das Auftreten von Knochenmetastasen ebenfalls zu einer Entkoppelung der Knochenumbauprozesse führt, wobei je nach Metastasentyp die resorptive (osteolytische) oder formative (osteoblastische) Komponente überwiegen kann (19).

Während der Behandlung mit Aromatasehemmern ist durch die inhibitorische Wirkung auf die Östrogensynthese vorwiegend eine Zunahme der Knochenresorption zu erwarten, wobei – bedingt durch die enge Stoffwechselbeziehung zwischen Knochenresorption- und -formation – auch ein Anstieg der Knochenformationsmarker entsteht. Im Rahmen

der ATAC-Studie wurde in einer Subpopulation von 247 Brustkrebspatientinnen der Effekt von Anastrozol respektive Tamoxifen auf den Knochenstoffwechsel nach einem Jahr untersucht und mit 39 nicht randomisierten Kontrollpatientinnen verglichen. Während unter der Behandlung mit Tamoxifen durch den östrogenagonistischen Effekt eine Hemmung des Knochenumbaus festzustellen war, konnte bei Patientinnen unter Anastrozol eine signifikante Zunahme der Knochenresorptions- (NTX, CTX) und Knochenformationsmarker (knochenspezifische ALP, PINP) beobachtet werden (20). Eine ähnliche Zunahme des Knochenumbaus unter Anastrozol konnte auch bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom beobachtet werden (21). Hierbei ist aber zu bedenken, dass eine Akzelerierung des Knochenumbaus bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom nicht alleinig durch die Behandlung mit Aromatasehemmern, sondern auch durch den Knochenabbau-stimulierenden Effekt skeletaler Metastasen bedingt sein kann. Bei 80 bis 95% aller Tumorpatienten mit manifesten Knochenmetastasen (Mamma-, Prostata- oder Lungenkarzinome) ist eine vermehrte Ausscheidung der Pyridinium-Crosslinks (PYD, DPD) zu beobachten (19, 22). Eine Zunahme der Knochenresorption wurde auch unter der Behandlung mit Letrozol beobachtet. So konnte sowohl bei gesunden postmenopausalen Frauen in einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie (23) als auch bei Patientinnen mit Brustkrebs (24, 25) unter Letrozol eine signifikante Zunahme der Knochenresorptionsmarker beobachtet werden. In der kürzlich publizierten Arbeit von Perez et al. (MA-17-Substudie) wurden 226 Patientinnen nach fünfjähriger adjuvanter Behandlung mit Tamoxifen für weitere zwei Jahre zu einer Behandlung mit Letrozol respektive Plazebo randomisiert. Verglichen mit Plazebo konnte nach 12 und 24 Monaten eine signifikante Zunahme des Knochenabbaus (NTX) beobachtet werden (24).

Kontrovers bleibt die Datenlage bezüglich des Effektes von Exemestan auf den Knochenumbau. Basierend auf der Beobachtung einer Abnahme des Knochenumbaus unter Exemestan in tierexperimentellen Untersuchungen (26) wurde

postuliert, dass Exemestan durch den partiell androgenen Effekt einen eher knochenprotektiven Effekt ausüben könnte. Ein unterschiedlicher Effekt verschiedener Aromatasehemmer wurde auch in ersten klinischen Untersuchungen bei gesunden Probandinnen vermutet (27, 28). Klinische Studien konnten letztlich jedoch keinen eindeutigen osteoprotektiven Effekt von Exemestan bei Brustkrebspatientinnen bestätigen. In einer plazebokontrollierten Studie wurden 147 Patientinnen mit frühem Brustkrebs in einen Behandlungsarm mit Exemestan beziehungsweise Plazebo randomisiert. Unter Exemestan konnte nach zwei Jahren eine signifikante Zunahme sowohl von CTX als Resorptionsmarker als auch von PINP als Formationsmarker beobachtet werden (16). In der Intergroup Exemestane Study (IES) zeigte sich nach Umstellung von Tamoxifen auf Exemestan eine Akzelerierung des Knochenumbaus mit moderatem Anstieg der Knochenumbauparameter innerhalb der ersten sechs bis zwölf Monate (29). Dieser Effekt ist zumindest teilweise durch einen Wegfall der vorausgegangenen knochenprotektiven Tamoxifen-Wirkung zu erklären und nicht zwingend als alleinige Wirkung von Exemestan zu verstehen.

Zusammenfassend kann dennoch gefolgert werden, dass steroidale oder nicht-steroidale Aromatasehemmer der dritten Generation, unabhängig ihrer Struktur, bei Brustkrebspatientinnen einen ähnlichen Effekt auf den Knochenstoffwechsel ausüben. Dies wird durch eine kürzlich publizierte Studie bestätigt, in der bei gesunden postmenopausalen Frauen in einem «Head-to-head-Vergleich» der Effekt von Anastrozol, Letrozol oder Exemestan während 24 Wochen untersucht wurde. Dabei zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied im Anstieg der Knochenumbaumarker (30).

Die Wirkung auf Knochen-dichte und Frakturrisiko

Direkte Vergleichsstudien zur Überprüfung des Knochenmassenverlustes verschiedener Aromatasehemmer liegen nicht vor. Zu berücksichtigen ist, dass bei den meisten Arbeiten der Effekt eines Aromatasehemmers auf die Knochen-

dichte (wie auf die Knochenstoffwechselmarker) mit dem von Tamoxifen verglichen wurde oder dieser Effekt eines Aromatasehemmers nach vorgängiger Behandlung mit Tamoxifen untersucht wurde. Durch den osteoprotektiven Effekt von Tamoxifen wird der Knochenmineralgehalt während der Therapie gehalten oder auch ausgebaut, sodass in direkten Vergleichsstudien die ungünstige Wirkung der Aromatasehemmer überschätzt werden kann. Ebenso kann bei «Cross-over-Studien» mit sequenzieller Therapie das Absetzen von Tamoxifen selbst zum beschleunigten Knochenabbau beitragen (31).

Verglichen mit Tamoxifen konnte in der ATAC-Studie nach zweijähriger Behandlung mit Anastrozol eine signifikante Abnahme der Knochendichte sowohl an der Wirbelsäule (-4,1% vs. +2,2%) als auch am proximalen Femur (-1,2% vs. +1,2%) beobachtet werden (20) (Abbildung 2). Gonnelli et al. haben den Effekt von Exemestan nach 2- bis 3-jähriger Vorbehandlung mit Tamoxifen untersucht (32). Dabei konnte (verglichen mit fortgesetzter Tamoxifen-Therapie) nach weiteren zwei Jahren ebenfalls eine signifikante Abnahme der Knochenmasse beobachtet werden (Wirbelsäule -2,9%; proximaler Femur -1,9%). Neuere Daten aus der IES-Studie weisen interessanterweise darauf hin, dass der Knochenverlust nach Umstellung auf Exemestan zumindest teilweise auf den Wegfall des protektiven Effektes von Tamoxifen zurückgeführt werden kann. So nahm der Knochenmineralgehalt insbesondere in den ersten sechs Monaten nach Beginn von Exemestan ab, während der Verlust in den nachfolgenden 12 bis 24 Monaten sich markant verlangsamte (29). Plazebokontrollierte Studien bestätigen den ungünstigen Effekt von Letrozol und Exemestan mit signifikanter Abnahme der Knochendichte an der Wirbelsäule (24) und am Schenkelhals (16, 24).

Als Folge des gesteigerten Knochenabbaus sind in den relevanten klinischen Studien alle neueren Aromatasehemmer mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert. Dennoch kann zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der limitierten Datenlage das Frakturrisiko unter einer Langzeitbehandlung mit Aromatasehemmern nicht abschliessend beurteilt

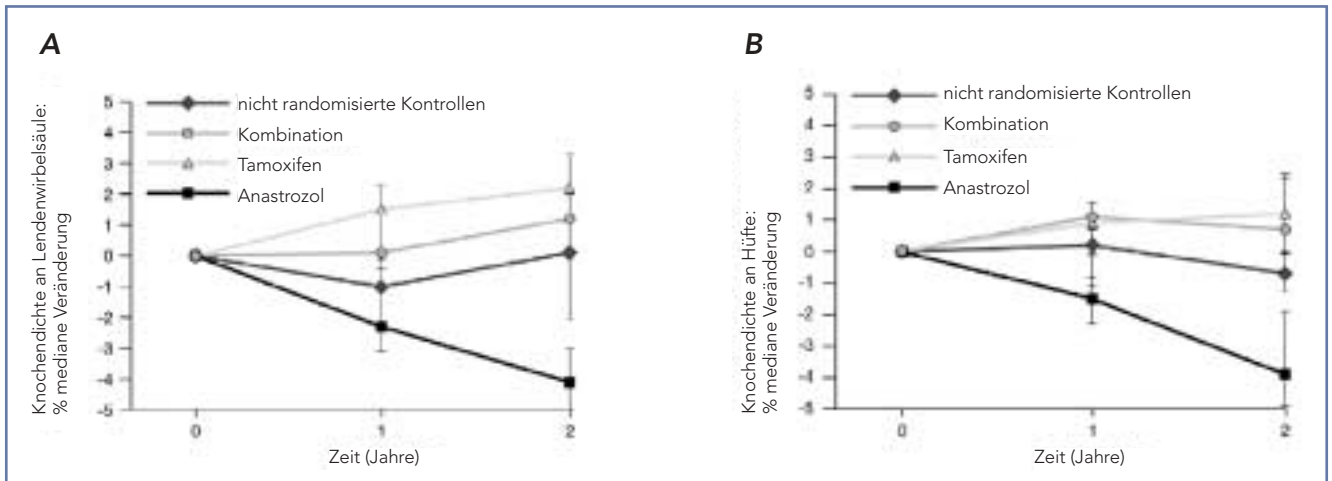


Abbildung 2: Effekt einer zweijährigen Behandlung mit Anastrozol, Tamoxifen bzw. deren Kombination auf den Knochenmineralgehalt an der Wirbelsäule (A) und den Schenkelhals (B) verglichen mit nicht randomisierten Kontrollpatienten (20).

werden. So wurden in den Studien mit Anastrozol (33), Exemestan (34) und Letrozol (35, 36) eine relative geringe Anzahl Frakturen beobachtet. Zudem muss, wie bereits erörtert, beachtet werden, dass in den meisten Studien Tamoxifen als Vergleichssubstanz untersucht wurde. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten im Tamoxifen-Arm das Frakturrisiko erniedrigt ist, wobei letztlich die Datenlage bezüglich eines frakturvermindernden Effektes von Tamoxifen nicht konklusiv ist (37).

Nach fünfjähriger adjuvanter Behandlung (ATAC-Studie) war Anastrozol signifikant mit einer erhöhten Rate von osteoporosebedingten Frakturen assoziiert. Dabei betrug die Frakturrate unter Anastrozol 11% verglichen zu 7,7% unter Tamoxifen ($p < 0,0001$). Insbesondere traten klinisch diagnostizierte vertebrale Frakturen (OR 1,68; 95% CI 1,04–2,71) gehäuft auf, während die Unterschiede bei Schenkelhals- und Radiusfrakturen nur gering waren (33). Erklärt wird dies damit, dass durch den Östrogenmangelbedingten gesteigerten Knochenumbau vor allem trabekulärer (Wirbelsäule) und weniger kortikaler (Femur) Knochen abgebaut wird. Studien mit einer radiologischen Erfassung nicht symptomatischer Frakturen unter einer Aromatasehemmerbehandlung liegen nicht vor.

Für Letrozol liegen zwei Untersuchungen mit dem klinischen Endpunkt einer Fraktur vor. Während in der MA-17-Studie die Frakturrate zwischen Letrozol und Placebo vergleichbar war (38), zeigte sich in

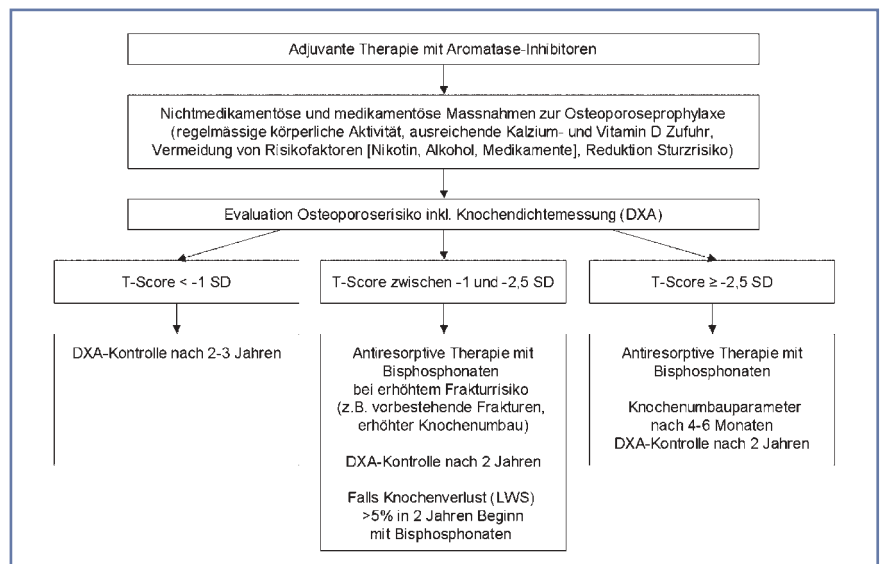


Abbildung 3: Osteoporose-Management bei Brustkrebspatientinnen mit adjuvanter Aromatasehemmerbehandlung (Adaptiert nach 39).

der Studie von Thürlimann et al. (BIG 1-98) eine signifikante Häufung von Frakturen unter Letrozol verglichen mit Tamoxifen (5,7% vs. 4,0%, $p < 0,001$) [35]. Nach der Umstellung von Tamoxifen auf Exemestan wurden tendenziell mehr Frakturen beobachtet (3,1% vs. 2,3%, $p = 0,08$). Bei den mit Exemestan behandelten Patienten wurde häufiger eine densitometrische Osteoporose diagnostiziert als bei Patienten, welche die Behandlung mit Tamoxifen fortgesetzt haben (7,4% vs. 5,7%, $p = 0,05$) (34).

Empfehlungen für den klinischen Alltag

In der Betreuung von Brustkrebspatientinnen mit Aromatasehemmern ergeben

sich im klinischen Alltag bezüglich der zu erwartenden Veränderungen des Knochenmetabolismus zwei Fragen:

1. Wann und bei wem ist die Densitometrie zur Bestimmung der Knochendichte angezeigt?
2. Bei welchen Patientinnen ist eine antiresorptive Behandlung mit Bisphosphonaten zur Verhinderung eines akzelerierten Knochenmassenverlustes respektive zur Senkung des Frakturrisikos zu empfehlen?

Bei rund der Hälfte der postmenopausalen Frauen mit atraumatischen Frakturen liegt der gemessene Knochenmineralgehalt über dem diagnostischen Schwellenwert, bei dem gemäss WHO-Definition eine Osteoporose vorliegt (T-Score

< -2,5 SD). Da die Densitometrie (DXA) keine ausreichend sensitive und spezifische Untersuchungsmethode zur frühzeitigen Erfassung derjenigen Patientinnen erlaubt, welche ein erhöhtes Frakturrisiko aufweisen, wird heute eine «Case-Finding-Strategie» (und kein generelles DXA-Screening) empfohlen. Eine integrale Beurteilung verschiedener skeletaler und nicht skeletaler Risikofaktoren erlaubt es, das individuelle Frakturrisiko einer Patientin abzuschätzen. Gemäss den kürzlich publizierten evidenzbasierten Leitlinien des Dachverbandes Deutschsprachiger Wissenschaftlicher Gesellschaften für Osteoporose (DVO) (www.lutherhaus.de/dvo-leitlinien) ist eine Knochendichtemessung

- ▲ bei allen Frauen über 70 Jahren oder auch
- ▲ bei jüngeren Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren (z. B. vorbestehende Frakturen, positive Familienanamnese, BMI < 20 kg/m², Steroidtherapie) zu empfehlen.

Aufgrund des zu erwartenden Knochenmassverlustes stellt eine adjuvante Therapie mit Aromataseinhibitoren ebenfalls einen Osteoporoserisikofaktor dar. Entsprechend ist bei allen Frauen, welche eine Behandlung mit Aromatasehemmern beginnen, die Durchführung einer Densitometrie zu empfehlen (Abbildung 3) (39). Basierend auf der Knochenmassereserve und dem Vorliegen weiterer Risikofaktoren kann das individuelle Frakturrisiko (10-Jahres-Frakturrisiko) einer Patientin abgeschätzt und damit das weitere therapeutische Vorgehen festgelegt werden (2).

Sowohl bei postmenopausaler Osteoporose (40) als auch bei Patientinnen mit Chemotherapie-induziertem Knochenmassverlust (41–43) zeigten sich Bisphosphonate wirksam zur Verhinderung eines weiteren Knochenmassverlustes. Mehrere Studien untersuchen zurzeit den Effekt von Zoledronat, Risedronat und Denosumab bei Patientinnen mit adjuvanter Aromatasehemmer-Behandlung. In der Z-FAST-Studie konnten kürzlich Brufsky et al. den protektiven Effekt von Zoledronat (als sechsmonatliche Infusion) auf den Knochenmineralgehalt bei 301 mit Letrozol behandelten Brustkrebspatientinnen bestätigen (44). Aufgrund ihres Wirkmechanismus ist zu er-

warten, dass auch andere für die Behandlung der Osteoporose zugelassene Aminobisphosphonate (Alendronat, Ibandronat, Risedronat) einen Aromatasehemmer-bedingten Knochenabbau verhindern.

Aufgrund der unsicheren Datenlage bezüglich des in Zusammenhang mit der Einnahme von Aromatasehemmern vorliegenden Frakturrisikos bleibt die Indikationsstellung zu einer Bisphosphonat-Behandlung kontrovers. Entsprechend den ASCO-Guidelines wird eine anti-resorptive Behandlung bei Patientinnen mit osteoporotischen Knochendichtewerten (T-Score \leq -2,5 SD) empfohlen (Abbildung 3) (39). Prinzipiell sollte die Therapieentscheidung jedoch nicht allein auf die Knochendichte, sondern vielmehr – unter Berücksichtigung skeletaler und nicht skeletaler Risikofaktoren – auf das individuelle absolute Frakturrisiko abgestützt werden. In Analogie zur postmenopausalen Osteoporose ist der anhand biochemischer Marker (Serum, Urin) ermittelte Knochenumbau als relevanter Frakturrisikofaktor anzusehen. Unseres Erachtens sollte demnach bei einer Patientin mit osteopenen Knochendichtewerten (T-Score -1 SD bis -2,5 SD) und signifikant erhöhter Knochenresorption eine Bisphosphonat-Behandlung (beschränkt auf die Dauer der Aromatase-

hemmertherapie) durchgeführt werden. Bei dokumentierter Osteoporose ist eine Bisphosphonatbehandlung über drei bis fünf Jahre, bei deutlich erhöhtem Spontanfrakturrisiko eventuell auch länger fortzusetzen. Bei Patientinnen mit niedrigem Frakturrisiko sind densitometrische Verlaufskontrollen in zweijährlichen Intervallen genügend. Unabhängig von der medikamentösen Behandlung sind bei allen Patientinnen Massnahmen zur Osteoporoseprävention (regelmässige körperliche Aktivität, genügende Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr, Sturzprophylaxe) zu beachten. ▲



Dr. med. Christian Meier
(Korrespondenzadresse)
E-Mail:
christian.meier@unibas.ch



PD Dr. med. Marius E. Kränzlin
Klinik für Endokrinologie, Diabetes und klinische Ernährung
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
4031 Basel

Die Autoren erklären: keine Interessenkonflikte.

Die ausführliche Literaturliste kann bei den Verfassern oder der Redaktion (hirrle@rosenfluh.ch) eingeholt werden.

Merkpunkte

- ▲ Aromatasehemmer der dritten Generation sind unabhängig von ihrer molekularen Struktur mit einem akzelerierten Knochenumbau und Knochenmassverlust vergesellschaftet. Inwieweit dadurch auch das absolute Frakturrisiko erhöht ist, ist aufgrund der limitierten Datenlage offen.
- ▲ Bei allen Frauen, welche eine Behandlung mit Aromatase-Inhibitoren beginnen, ist eine Knochendichtemessung (DXA) zur Beurteilung der Knochenmassereserve indiziert.
- ▲ Eine antiresorptive Behandlung ist bei Patientinnen mit osteoporotischen Knochendichtewerten zu empfehlen. Prinzipiell sollte die Therapieentscheidung jedoch nicht allein die Knochendichte, sondern zusätzlich skeletale (Knochendichte, Knochenbaumerker, Frakturen) und nicht skeletale (Alter, Sturzrisiko, Lifestyle) Risikofaktoren berücksichtigen (= individuelles absolutes Frakturrisiko).
- ▲ Demnach sollte eine Patientin mit osteopenen Knochendichtewerten und signifikant erhöhter Knochenresorption eine Bisphosphonattherapie erhalten – beschränkt auf die Dauer der Aromatasehemmertherapie.
- ▲ Bei Patientinnen mit niedrigem Frakturrisiko reichen densitometrische Verlaufskontrollen in Zwei-Jahres-Intervallen.