



Pharmakotherapie der Osteoporose

Neues zur Substitution mit Vitamin D und Kalzium

Abstract: Several drugs such as unfractionated and low-molecular heparins, corticosteroids, and aromatase inhibitors (anastrozole, letrozole, exemestane) can induce clinically significant bone demineralization and/or inhibition of bone remodeling (formation and resorption) which can result in fractures. As recently reported, a similar situation might hold true for imatinib. Moreover, recent data suggested very limited effects of vitamin D/calcium supplements for the prevention of bone loss and overt osteoporosis in healthy postmenopausal women. Other treatment options include bisphosphonates, selective estrogen receptor modulators (SERMs), calcitonine, and strontium ranelate. In view of the personal and economic burden of fractures, antiresorptive drug treatment in addition to vitamin D/calcium might be considered in patients at risk including those taking bone resorptive drugs. Patients at risk must be advised to learn about the importance of osteoporosis and the benefit of appropriate nutrition, physical activity and antiresorptive drug therapy in over the counter consultations in pharmacies (Apothekenmagazin 2006;24(07-08):164-165).

Abstrakt: Einige Arzneistoffe wie Heparine, Kortikosteroide und Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrezol, Exemestan) können eine Verminderung von Knochendichte und physiologischem Knochenumbau auslösen, welche zu Knochenbrüchen führen kann. Ähnliches gilt auch für Imatinib. Darüber hinaus wurde kürzlich berichtet, dass eine Vitamin D/Kalzium Substitution zur Prävention von Knochendichteverlust und Osteoporose bei gesunden postmenopausalen Frauen nur geringe präventive Wirkungen aufweist. Weitere Behandlungsoptionen sind Bisphosphonate, selektive Estrogen Rezeptor Modulatoren, Calcitonin und Strontiumranelat. Angesichts der persönlichen und ökonomischen Belastungen von Knochenbrüchen sollten solche antiresorptiven Pharmaka bei Risikopatienten zusätzlich zu Vitamin D/Kalzium in Betracht gezogen werden. Dies gilt auch für Patienten mit einer knochenresorptiven Pharmakotherapie. Im Rahmen der Beratung in Apotheken sollten Risikopatienten über die Bedeutung der Osteoporose sowie über die Vorteile von entsprechender Ernährung, Bewegung und einer antiresorptiven Pharmakotherapie aufgeklärt werden (Apothekenmagazin 2006;24(07-08):164-165).

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Die Osteoporose ist eine häufige Erkrankung (1), die als symptomloser Knochenschwund verlaufen oder mit schwer wiegenden Knochenbrüchen – z.B. Schenkelhalsbruch – einhergehen kann. Vorwiegend betroffen sind Frauen nach der Menopause und alte Menschen (> 70 Jahre). Allerdings geht diese Erkrankung auch an jüngeren Menschen nicht vorbei. So kann z.B. bereits die erste Schwangerschaft zu starker Knochenentmineralisation und Knochenbrüchen führen, so dass weitere Schwangerschaften unmöglich sind. Auch Erkrankungen wie Sprue, Zöliakie, juveniler Diabetes, Morbus Gaucher (siehe auch (2)), chronisch entzündliche Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Asthma) (3) sowie eine Reihe von Pharmaka (siehe unten) sind mit einer Verminderung der Knochenqualität durch Entmineralisation und Destabilisierung verbunden.

Während bei einem symptomlosen Knochenschwund von Präosteoporose gesprochen wird, gilt der Bruch (z.B. Wirbelbruch) als Manifestation. Dieser Unterschied ist sowohl für die Pharmakotherapie als auch für die Erstattungspraxis der Krankenkassen von Bedeutung. So werden Messungen der Knochendichte meist erst bei Vorliegen eines Knochenbruches erstattungsfähig. Dies lässt sich leicht damit begründen, dass die Messung der Knochendichte nur einen geringen Vorhersagewert für die Manifestation der Osteoporose aufweist. Betrachtet man die altersabhängige Inzidenz von Knochenbrüchen (< 35, > 85 Jahre), wird die Dimension des Problems deutlich. Bei Frauen steigt die Zahl der Knochenbrüche von 2/100.000 auf 3.032/100.000 Personen/Jahr, bei Männer fällt dieser Anstieg (von 4/100.000 auf 1909/100.000 Personen/Jahr) geringer aus (3). Dieser Unterschied lässt sich darauf zurückführen, dass die Mechanismen der postmenopausalen Osteoporose früher auftreten und von den Mechanismen der Altersosteoporose verschieden sind.

Primäre Osteoporose

Altersosteoporose und postmenopausale Osteoporose gelten als primäre Osteoporoseformen. Hauptgrund der **postmenopausalen Osteoporose** ist der Abfall von Estradiol. Während des normalen weiblichen Zyklus schwankt die Estradiolkonzentration zwischen ca. 500 pg/ml (präovulatorisch) und ca. 50 pg/ml (prämenstruell) und liegt somit im Mittel etwa bei 100-150 pg/ml. Nach der Menopause verschwinden die

Zyklussschwankungen und der Estradiolspiegel sinkt auf ca. 20 pg/ml. In der Folge wird die Knochenresorption erhöht, während die Knochenbildung zurückgeht. Grund dafür ist der Wegfall der positiven Wirkungen von Estradiol auf den Knochenstoffwechsel. So hemmt Estradiol die Aktivierung der Osteoklasten (resorbieren Knochensubstanz) und verkürzt deren Lebensdauer durch Förderung der Apoptose. Andererseits fördert Estradiol die Aktivität der Osteoblasten (bauen Knochensubstanz auf) und verlängert deren Lebensdauer durch Apoptosehemmung. Die **Altersosteoporose** beruht auf verschiedenen zusätzlich wirksamen Mechanismen (3). Hierzu gehört auch eine Verminderung der Gonadotropinsekretion mit konsekutivem Sexualhormonmangel. Darüber hinaus kommt es im Alter zu einem generellen Verlust an Wachstumshormonen, zu einem Vitamin D und einem Vitamin D Hormon (Calcitrol) Mangel, zu einer Verminderung von Calcitrolrezeptoren in Knochen, Gastrointestinaltrakt und Nebenschilddrüse sowie zu einem Hyperparathyreoidismus mit erhöhter Knochenresorption (Parathormonwirkung). Weitere altersbedingte Änderungen – z.B. im Hormonstoffwechsel – erhöhen die Gefahr von Frakturen, weil die Sturzgefahr steigt. Hierzu zählen die Verschlechterung von Muskelkraft, Gleichgewichtsgefühl, Reflexen, Beweglichkeit und mentale Status. Viele Arzneimittel mit sedierenden Eigenschaften (z.B. Schlaf- und Schmerzmittel) erhöhen besonders im Alter die Sturzgefahr. Gleiches gilt auch für viele versteckte Unfallgefahren im Haushalt (z.B. nachts).

Arzneimittelinduzierte Osteoporose

Die durch Kortikosteroide induzierte Osteoporose ist die häufigste Form von sekundären Osteoporosen und eine der Hauptursachen der Osteoporose des Mannes. Im Vordergrund steht eine Verminderung der Knochenbildung, die zur Senkung von Knochenmasse und -qualität führt (3,4). Darüber hinaus bewirken Kortikosteroide eine Beeinträchtigung von Muskelkraft und Fähigkeit, was die Sturzneigung erhöht. Diese Effekte komplizieren die Therapie chronisch entzündlicher Erkrankungen, denn sie verstärken die osteoporotischen Effekte der Grunderkrankung. Auch Hemmstoffe der Aromatase wie Anastrozol, Letrezol und Exemestan, die zur Behandlung von Brustkrebs eingesetzt werden, können eine Verminderung der Knochendichte auslösen (5). Dieser Effekt beruht im Wesentlichen auf der Hemmung der Estradiolsynthese, die

die Plasmakonzentration von Estradiol unter das Detektionslimit senkt (6). Im Gegensatz dazu ist nur wenig bekannt darüber, auf welche Weise eine länger dauernde Therapie (>4-5 Monate) mit Standardheparin und niedermolekularen Heparinen das Osteoporoserisiko erhöht. Vermutet wird eine Stimulation der Differenzierung von Osteoklasten sowie eine Erhöhung ihrer knochenresorptiven Wirkung (4). Da diese Nebenwirkung insbesondere in der Schwangerschaft problematisch werden kann, wurde Fondaparinux als therapeutische Alternative vorgeschlagen, wenn eine Antikoagulation, z.B. wegen erhöhtem Risiko einer venösen Thromboembolie, notwendig wird (7). Erwähnenswert erscheint ebenfalls eine kürzlich publizierte Studie, nach welcher der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib zu einer Hemmung des Knochenaufbaues und über vermehrte Ausschüttung von Parathormon zur Hypophosphatämie führt (8). Imatinib gehört zu den wertvollsten Pharmaka zur Behandlung der chronisch-myeloischen Leukämie (9).

Arzneimittel zur Behandlung der Osteoporose

Lange Zeit erhielten postmenopausale Frauen auf der Basis großer epidemiologischer Studien eine Estradiolsubstitution zur Prävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen. Diese Therapie wurde von den meisten Patientinnen gut angenommen, weil sich damit auch akute Symptome während und nach den Wechseljahren (z.B. Hitzewallungen) gut unterdrücken ließen. Prospektive, randomisierte Studien haben jedoch gezeigt, dass die langfristige Estradiolsubstitution mit erheblichen Gefahren wie vermehrt Brustkrebs, Thrombosen und kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht (10). Der selektive Estrogenrezeptormodulator (SERM) Raloxifen verbessert zwar die Knochendichte und reduziert effektiv Wirbelfrakturen, hat aber keinen Effekt auf das Risiko nicht vertebraler Frakturen wie Schenkelhalsbruch und kann darüber hinaus Hitzewallungen auslösen (11). Auch Strontiumranelat, welches die Kalziumaufnahme in den Knochen steigert und die Knochenresorption vermindert, reduziert vornehmlich vertebrale Frakturen (12,13). Ähnliches gilt auch für das endogene Peptid Calcitonin, welches über eine Hemmung der Osteoklastenaktivität antiresorptiv wirksam wird (14). Im Gegensatz dazu senken neuere Bisphosphonate wie Alendronat und Risedronat die Inzidenz von vertebralen und nicht vertebralen Knochenbrüchen um etwa 50 % (15,16). Diese Substanzen haben wegen der Komplexbildung mit Kalziumionen eine hohe Affinität zu Knochen und supprimieren die Knochenresorption durch hemmende Effekte auf die Osteoklasten. Als ähnlich effektiv hat sich das Parathormon-Analogon Teriparatid erwiesen (17), wobei allerdings nach tierexperimentellen Untersuchungen vermutet wird, dass die Möglichkeit der Auslösung von Osteosarkomen bestehen könnte.

Substitution mit Vitamin D und Kalzium

Die Ergebnisse bisheriger klinischer Studien zum Effekt einer als Basistherapie geltenden alleinigen Substitution mit Vitamin D/Kalzium sind uneinheitlich (18). Nun zeigt eine neue große randomisierte Studie an 36.282 postmenopausalen Frauen, dass eine 7-jährige Substitution mit Vitamin D (400 IU/Tag) und Kalzium (1.000 mg/Tag) zu einer geringen Verbesserung der Knochendichte in der Hüfte führte, während die Knochendichte von Wirbelsäule und gesamtem Skelett nicht anstieg und sich in der Gesamtkohorte kein Effekt auf die Inzidenz von Knochenbrüchen feststellen ließ (19). Diese Ergebnisse stärken bisherige Einschätzungen, nach welchen eine solche Substitution bei postmenopausalen Frauen nicht ausreicht, um Knochenbrüchen vorzubeugen. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass die Compliance offensichtlich eine wichtige Rolle spielt, denn die Inzidenz von Hüftfrakturen war bei jenen Frauen um 29 % geringer, die wenigstens 80 % der Studienmedikation eingenommen hatten. Auch Frauen über 60 Jahre profitierten ähnlich von der Substitutionstherapie. Ihr Hüftfrakturrisiko verringerte sich um 21 %, während in der Gesamtkohorte diese Reduktion nur bei 12 % lag ($P > 0,05$). Die Tatsache, dass die Inzidenz von Frakturen der Wirbel, des Unterarms oder des Handgelenks weder in der Gesamtkohorte noch in Subgruppen verändert war, deutet darauf hin, dass sich die Effekte von Vitamin D/Kalzium eher auf die kompakte Knochensubstanz als auf die

Stabilität der Trabekel in den spongiosen Knochenteilen auswirken. Als signifikante Nebenwirkung traten bei 449 Frauen in der Verumgruppe Nierensteine auf (Placebo: 381 Fälle). Obwohl die Autoren einräumen, dass höhere Dosen von Vitamin D (>600 IU/Tag) möglicherweise effizienter sein könnten, kommen sie trotz des insgesamt negativen Ergebnisses zu dem Schluss, dass ihre Daten für eine Substitutionstherapie bei Frauen > 60 Jahre sprechen. Es bleibt jedoch dabei, dass eine alleinige Substitution mit Vitamin D/Kalzium nicht ausreicht, die Knochengesundheit in der Menopause aufrecht zu erhalten.

Was können ApothekerInnen in öffentlichen Apotheken tun?

Angesichts der teilweise positiven Ergebnisse der Studie sowie der möglicherweise zu geringen Studiendosis von Vitamin D wäre es falsch, jetzt „das Kind mit dem Bade auszuschütten“. Patientinnen sollten darüber aufgeklärt werden, dass die neuen Ergebnisse nicht bedeuten, dass möglicherweise positive Effekte der Vitamin D/Kalzium Substitution ignoriert werden können. Weiterhin erscheint es wichtig, Patientinnen bei der Aufrechterhaltung einer bestehenden Substitutionstherapie zu unterstützen und sie darauf hinzuweisen, dass die Compliance eine wichtige Rolle für die Effektivität der Substitutionstherapie spielt. Vitamin D/Kalzium Tabletten sollten wegen der besseren Resorption zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Frauen mit besonderen Risiken (z.B. >60 Jahre, $BMK < 25$, niedrige Knochendichte) benötigen möglicherweise zusätzlich eine evidenzbasierte Pharmakotherapie und sollten mit ihrem Arzt darüber sprechen.

Herzlichst

Ihr



Literatur

- Rosen CJ Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:595-603.
- vom Dahl S, Poll LW, Brill N. Morbus Gaucher - Pharmakotherapie einer seltenen Stoffwechselerkrankung. *Apothekenmagazin* 2006;22(7/8):168-176.
- Hedtmann G, U Götte: Praktische Orthopädie-Osteoporose. Darmstadt, Steinkopff, 2002.
- Gennari C, Martini G, Nuti R. Secondary osteoporosis. *Aging (Milano)* 1998;10:214-224.
- Mackey JR, Joy AA. Skeletal health in postmenopausal survivors of early breast cancer. *Int J Cancer* 2005;114:1010-1015.
- Aapro M Improving bone health in patients with early breast cancer by adding bisphosphonates to letrozole: The Z-ZO-E-ZO-FAST program. *Breast* 2006;15:30-40.
- Hawkins D, Evans J. Minimising the risk of heparin-induced osteoporosis during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:583-590.
- Berman E, Nicolaidis M, Maki RG, et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *N Engl J Med* 2006;354:2006-2013.
- Kojda G Imatinib: Ein neues Wirkprinzip zur Behandlung der Leukämie (CML). *Apothekenmagazin* 2002;20(9):4-5 (www.kojda.de).
- Kojda G Hormonersatztherapie nach den Wechseljahren: Überwiegt der Schaden den Nutzen? *Apothekenmagazin* 2003;21(5):4-5, www.kojda.de.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-645.
- Kojda G Strontium zur Osteoporosetherapie? *Apothekenmagazin* 2004;22(4):68-69, www.kojda.de.
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-468.
- Chesnut CH, III, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevention recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109:267-276.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333-340.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-1541.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-1441.
- Finkelstein JS Calcium plus vitamin D for postmenopausal women—bone appetit? *N Engl J Med* 2006;354:750-752.
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-683.