

Übersicht in der Praxis relevanter Formen

Sekundäre Osteoporosen

Für die sekundäre Osteoporose gilt die gleiche Definition wie für die primäre. Bei den sekundären Osteoporoseformen lassen sich jedoch Grunderkrankungen (z.B. Hypercortisolismus, Hyperparathyreoidismus) oder den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussende Faktoren (z.B. Medikamente) nachweisen, die für die Entstehung verantwortlich sind.

Die Häufigkeit der sekundären Osteoporose beträgt bei Frauen 20–30%, im Gegensatz dazu ist sie viel häufiger bei Männern, in ca. 50% der Fälle liegt bei den letzteren eine sekundäre Osteoporose vor. Die Osteoporose kann die erste Manifestation einer Grunderkrankung sein (z. B. Plasmazytom), daraus ergibt sich auch die Empfehlung bei Diagnose einer Osteoporose auch Laboruntersuchungen vorzunehmen (s. Beitrag „Aus dem Labor“ auf S. 36). Die Diagnose einer primären Osteoporose ist eine Ausschlussdiagnose. Es gibt eine Vielzahl von Erkrankungen und auch Medikamente die zu einer sekundären Osteoporose führen können. Im Folgenden sollen einige, Praxis-relevante Formen sekundärer Osteoporose dargestellt werden.

Effekt einer Glukokortikoid-Therapie auf Knochenmasse und Frakturrisiko

Eine Behandlung mit Glukokortikoiden ist eindeutig als Risikofaktor für Frakturen anzusehen. Eine Schwellendosis, unter welcher eine systemische Glukokortikoid-Behandlung keinen Einfluss auf die Knochendichte ausübt, existiert nach derzeitiger Datenlage nicht. Es gibt wohl eine klare Dosisabhängigkeit des Frakturrisikos, selbst aber unter Tagesdosen von 2.5 mg Prednisolon-Äquivalent ist das relative Risiko für Wirbelfrakturen bereits signifikant erhöht. Die Frakturen treten bei Glukokortikoidtherapie mit höheren Knochendichtewerten auf im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Dies bedeutet, dass nicht nur die Knochenmasse sondern auch eine Verschlechterung der Mikroarchitektur wahrscheinlich eine wesentliche Rolle spielt.

In mehreren Studien konnte aufgezeigt werden, dass der Knochendichteverlust in den ersten 3-12 Monaten unter einer systemischen Glukokortikoid-Therapie am stärksten ist und dass danach eine Phase mit deutlich langsamer verlaufender Abnahme stattfindet. Das Frakturrisiko steigt aber bereits innerhalb der ersten 3 Einnahmemonate an. Im klinischen Alltag wird oftmals aufgrund von Krankheitsexazerbationen ein Glukokortikoid-Stoss verabreicht. Über die Wirkung von kurzzeitigen Glukokortikoid-Stosstherapien auf die Knochendichte liegen widersprüchliche Daten vor. Auch zur Auswirkung von intramuskulär oder intraartikulär verabreichten Glukokortikoiden auf die Knochendichte oder Frakturrate liegen derzeit keine validen Daten vor. Ein erhöhtes Frakturrisiko unter häufigen Zyklen hoher Glukokortikoid-Dosen ist anzunehmen, derzeit aber nicht belegt. Unsicherheit besteht auch darüber, inwieweit inhalative Glukokortikoide eine negative Auswirkung auf den Knochen ausüben können.



Prof. Dr. med. Marius E. Kraenzlin
Basel

Die Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien und Kohortenstudien lassen aber darauf schliessen, dass übliche Dosierungen (bis 2000 µg Beclamethason-Äquivalent täglich) zumindest über eine Dauer von 2-3 Jahren nicht zu einer Verminderung der Knochendichte oder erhöhtem Frakturrisiko führen. Bei mehrjähriger Anwendung höherer Dosen erhöht sich das Frakturrisiko aber leicht.

Empfehlungen zum praktischen Vorgehen im Alltag

Aufgrund der Glukokortikoid-Therapie ergibt sich für alle Patienten die Indikation für eine Knochendichtemessung (Pflichtleistung). Als Messverfahren der Wahl hat sich die Doppel-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) etabliert. Ein konventionelles Röntgenbild ist zu erwägen bei Auftreten von akuten schweren Rückenschmerzen oder im Falle einer Grössenabnahme von mehr als 2-3 cm zwischen 2 Untersuchungsterminen. Bei erniedrigter Knochendichte müssen weitere Erkrankungen, die mit einer Osteoporose einhergehen (z.B. Osteomalazie, Myelom und anderes) ausgeschlossen werden.

Zur Abschätzung des individuellen Frakturrisikos sollten aber neben der Grunderkrankung und der Glukokortikoid-Therapie weitere Risikofaktoren erfasst und bewertet werden. Als zusätzliche Risikofaktoren gelten: vorbestehende Frakturen nach inadäquatem Trauma, niedriges Körpergewicht (BMI <20), Alter über 70 Jahre, weibliches Geschlecht, Nikotin- und Alkoholkonsum).

Allgemeine Prophylaxe

Eine genügende Versorgung mit Calcium und Vitamin D sollte generell bei allen Patientinnen/Patienten mit einer Glukokortikoid-Therapie empfohlen werden. Eine Calciumzufuhr von 1000–1200 mg täglich und die Vitamin D-Zufuhr von 800–1200 IE täglich sollte gewährleistet sein. Gleichzeitig ist auch regelmässige körperliche Aktivität zu empfehlen. Bei Patientinnen im Alter von über 70 Jahren ist das Sturzrisiko zu evaluieren und allenfalls sind Massnahmen zur Verringerung desselben angezeigt. Zur Minimierung des bereits durch die Grunderkrankung bedingten Knochendichteverlustes bzw. Frakturrisikos ist, wo irgend möglich, die geringste mögliche Glukokortikoid-Dosis einzusetzen.

Indikation zur medikamentösen Therapie

Eine prävalente vertebrale oder nicht-vertebrale Fraktur nach inadäquatem Trauma stellt eine Indikation für eine medikamentöse Therapie dar. Bei Patienten ohne prävalente Fraktur wird in Anbetracht der Tatsache, dass mehrere Studien gezeigt haben, dass unter Glu-

Glukokortikoid-Therapie ein erhöhtes Frakturrisiko nicht allein auf die erniedrigte Knochendichte zurückzuführen ist und damit im Vergleich zu anderen Osteoporose-Formen die Frakturen bereits unter einer leicht reduzierten Knochendichte auftreten können, ab einem DXA T-Wert von -1.5 eine medikamentöse Therapie zur Frakturprophylaxe empfohlen.

Aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit stellen die Bisphosphonate Zoledronat (Aclasta) Alendronat (Fosamax und Generika), und Risedronat (Actonel) die 1. Wahl bei der Behandlung dar. Neuere Studien haben auch eine gute Wirksamkeit einer anabolen Behandlung mit Teriparatid (Forsteo) gezeigt. Im Vergleich zu Alendronat wurde mit Teriparatid auch eine bessere Wirksamkeit im Hinblick auf vertebrale Fraktursenkung gezeigt. Der Einsatz von Teriparatid ist bei schweren Verlaufsformen oder Intoleranz von Bisphosphonaten zu erwägen.

Beim Einsatz aller oben erwähnten Therapeutika gilt es auch die Limitation der Präparate zu berücksichtigen, die bei manchen Präparaten nicht der Empfehlung des Einsatzes bei einem DXA T-Score von -1.5 entspricht.

Primärer Hyperparathyreoidismus

Der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) zählt zu den häufigsten endokrinen Erkrankungen (Inzidenz von 1:500 bis 1:1000) und stellt die häufigste Ursache einer Hyperkalzämie dar. Häufig wird die Hyperkalzämie zufällig entdeckt. Damit stellt sich die Frage der klinischen Bedeutung und therapeutischen Konsequenz einer zufällig diagnostizierten, meist asymptomatischen Hyperkalzämie.

Anamnese und Klinik

Die Ausprägung der Symptome hängt ab vom Ausmass der Hyperkalzämie und zeigt eine grosse individuelle Variabilität. Mehr als die Hälfte der Betroffenen ist asymptomatisch, die Hyperkalzämie ist häufig ein Zufallsbefund und Hinweise für Organveränderungen fehlen meist. Die klassische Trias des primären Hyperparathyreoidismus („Stein-, Bein- und Magenpein“) wird heute nur noch selten beobachtet. Die Patienten können sich mit gastrointestinalen Beschwerden wie vermindertem Appetit und Übelkeit, mit renalen Symptomen wie Polyurie, Polydipsie (ca. 20% der Patienten) und Nephrolithiasis bzw. Nephrokalzinose, mit neuromuskulären Symptomen (Myopathie), sowie selten mit kardiovaskulären Symptomen oder Pankreatitiden (nur bei sehr hohen Kalziumspiegel) präsentieren.

Die ossäre Beteiligung mit der typischen Osteitis fibrosa cystica ist heute selten, es kommt viel mehr zu einem generalisierten Knochensubstanzverlust (Osteoporose), welcher mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht.

Behandlungsindikation und -optionen

Mit einem operativen Eingriff kann der pHPT in der Regel definitiv geheilt werden. Die Operationsindikation ist bei Patienten mit klassischer Manifestation klar gegeben, während bei asymptomati-

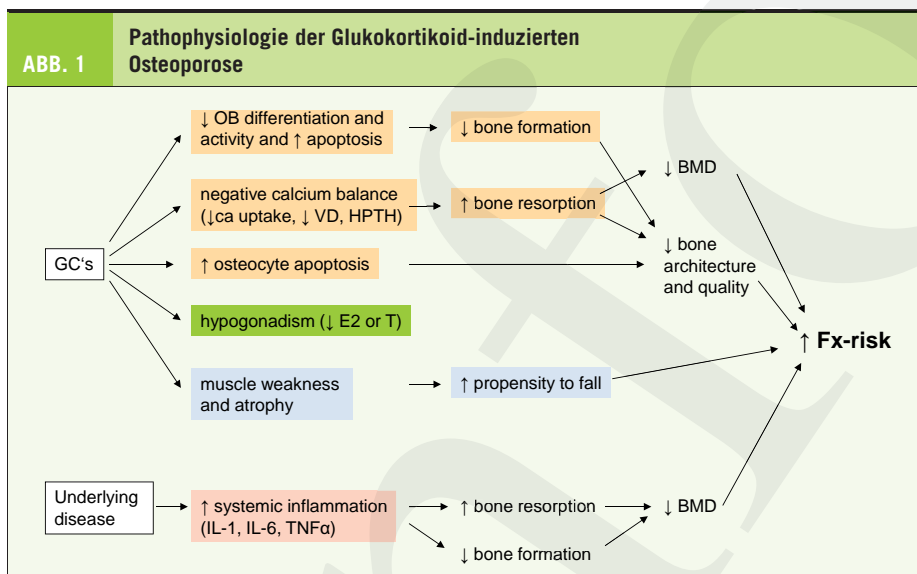
schen Patienten das ideale Vorgehen kontrovers diskutiert wird. Eine Nebenschilddrüsenresektion ist heute empfohlen bei symptomatischen Patienten mit klassischer Manifestation. Bei asymptomatischen Patienten ist ein operatives Vorgehen bei unter 50 jährigen, bei fortgeschrittener Hyperkalzämie (Serumkalzium ≥ 0.25 mmol über oberem Referenzbereich), bei eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min) sowie bei Vorliegen einer Osteoporose (T-score < -2.5 SD und/oder prävalente Fraktur) empfohlen (NIH Consensus Conference 2009).

Die Nebenschilddrüsen sind bezüglich der Lokalisation sehr variabel, in 6-10% liegen sie ektop, d.h. im Thymus, der Schilddrüse, dem Perikard, retroösophageal oder mediastinal. Daher soll die Parathyreoidektomie geübten Händen mit Expertise in endokriner Chirurgie vorbehalten sein. Mittels Lokalisationsdiagnostik (Technetium-99m-Szintigraphie und Ultraschall) wird präoperativ die Adenom verdächtige Nebenschilddrüse dargestellt. CT und MRT sollten nicht zur Lokalisationsdiagnostik verwendet werden, da sie eine zu geringe Sensitivität haben.

Ein heute zunehmend angewandtes operatives Verfahren bei Vorliegen eines solitären Nebenschilddrüsenadenoms stellt die minimal invasive Parathyreoidektomie dar. Bei erfolgreicher präoperativer Lokalisationsdiagnostik kann über einen kleinen Zugang die betroffene Nebenschilddrüse reseziert werden, ein Abfall des intraoperativ gemessenen PTH-Spiegels (Abfall um mindestens 50%) bestätigt die erfolgreiche Entfernung des Nebenschilddrüsenadenoms.

Nach erfolgreicher Parathyreoidektomie normalisieren sich die biochemischen Parameter rasch. Die präoperativ verminderte Knochenmasse verbessert sich ebenfalls innerhalb der nachfolgenden 1-3 Jahre (Zunahme der Knochendichte um bis zu 12% an LWS und Schenkelhals) ohne zusätzliche medikamentöse Therapie. Der Einsatz von Bisphosphonaten ist in dieser Phase meist nicht notwendig. In Fällen von präoperativ ausgeprägtem pHPT entwickelt sich postoperativ ein „hungry bone-Syndrom“, bei dem durch Beruhigung des Knochenbaus und Wiedereinlagerung von Kalzium in das Skelett passager eine substitutionsbedürftige Hypokalzämie auftreten kann.

Patienten, welche gemäss den NIH-Empfehlungen nicht für ein operatives Vorgehen qualifizieren, zeigen einen meist über Jahre stabilen Verlauf mit stationärer Hyperkalzämie und unveränderter Knochendichte. Bei expektativem Vorgehen sind regelmässi-



ge Nachkontrollen zu empfehlen (Kalzium und Kreatinin jährlich, Osteodensitometrie 2 bis 3-jährlich). Das konservative Management umfasst das Vermeiden von Thiaziddiuretika, eine genügende Hydrierung, sowie die Einhaltung einer ausreichenden enteralen Kalziumzufuhr (800-1000mg tgl.) Bei allfälliger Vitamin D-Insuffizienz ist eine vorsichtige Substitutionsbehandlung z.B. mit Vitamin D-Tropfen zu empfehlen (800-1000 IU/d), höherdosierte Vitamin D-Präparate bzw. aktive Vitamin D-Metabolite sind aufgrund der Gefahr einer hyperkalzämischen Stoffwechsellage zu vermeiden.

Der Einsatz von anti-resorptiven Substanzen (Östrogene, Raloxifen, Bisphosphonate) begründet sich in der Suppression der durch das PTH induzierten Knochenresorption, wodurch der Knochenmineralverlust bei pHPT aufgehalten werden kann. Bei postmenopausalen Frauen ist der Einsatz von Östrogenen oder Raloxifen zu erwägen, wobei durch beide Substanzen eine nur geringe Abnahme der Serumkalziumwerte (um ca. 0.1 mmol/l) erzielt werden kann.

Eine medikamentöse Kontrolle der Hyperkalzämie ist nur durch die Anwendung von Cinacalcet möglich. Cinacalcet ist eine kalziummimetisch wirkende Substanz, welche die Funktion des extrazellulären „calcium-sensing“ Rezeptors in den Nebenschilddrüsenzellen verändert. Dabei wird die Affinität von PTH-sezernierenden Zellen auf Kalzium erhöht was zu einer verminderten Sekretion von PTH, und letztlich zu einer Absenkung der Serumkalziumspiegel führt. Kontrollierte Studien konnten einen günstigen Effekt von Cinacalcet über einen Behandlungszeitraum von bis zu 5 Jahren mit Normalisierung der Serumkalziumspiegel bei ca. 70% der Patienten zeigen. Im Gegensatz zu anti-resorptiven Substanzen übt Cinacalcet jedoch keinen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel aus. Da es sich bei der Behandlung mit Cinacalcet nicht um eine kausale Behandlung des primären Hyperparathyreoidismus handelt, bleibt diese kostenintensive medikamentöse Therapie für spezielle klinische Situationen reserviert (inoperable Patienten, rezidivierende bzw. postoperativ persistente Hyperkalzämie, zeitliche Überbrückung bis zur Parathyreoidektomie bei klinisch schwerer Hyperkalzämie).

Ablative Hormontherapie bei Prostatakarzinom

Im Rahmen der Tumornachsorge bei inoperablem Prostatakarzinom stellt die ablativ Hormontherapie (Orchiektomie, medikamentös-induzierte Kastration) eine wichtige palliative Massnahme dar. Die rasche und nahezu komplette Abnahme der zirkulierenden Testosteronspiegel führt in Analogie zur Menopause oder Aromatasehemmerbehandlung beim Mammakarzinom zu einem akze-

lierten Knochenumbau mit Überwiegen der Knochenresorption was letztlich in einem signifikanten Knochenmassenverlust resultiert. Der durch die Androgendefizienz bedingte Knochenstoffverlust betrifft insbesondere die Wirbelsäule mit einer Abnahme der lumbalen BMD um 5-10% im ersten Jahr nach Beginn der Hormonblockade.

Mehrere Studien konnten aufzeigen, dass die ablativ Hormontherapie mit einem erhöhten Risiko Osteoporose-bedingter Frakturen assoziiert ist, wie dies auch der Fall ist bei Männern mit weniger ausgeprägtem Hypogonadismus. Die kumulative Inzidenz einer ersten osteoporotischen Fraktur bei Männern mit ablativ Therapie ist um das 5-fache erhöht verglichen zu einer eugonadalen Kontrollpopulation. Bei Männern, welche nach Diagnose eines Prostatakarzinoms mindestens über 5 Jahre untersucht wurden, konnte gezeigt werden, dass bei denjenigen mit einer ablativ Therapie in 19.4% eine Fraktur auftrat, wohingegen Männer ohne Orchiektomie in nur 12.6% eine Fraktur erlitten. Es besteht auch eine Beziehung zwischen der Dauer der ablativ Hormontherapie und der Frakturinzidenz: Männer mit mehr als neun Dosen eines GnRH-Agonisten hatten eine signifikant höhere Frakturinzidenz (NNH, number needed to harm: 10-20) als Männer mit bis zu vier Dosen eines GnRH-Agonisten (NNH 60-70).

TAB. 1 Klinische Risikofaktoren die in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht mit einem signifikant erhöhten Frakturrisiko assoziiert sind:			
Frauen	<50 Jahre	50–60 Jahre	> 60 Jahre
Männer	<60 Jahre	60–70 Jahre	>70 Jahre
Wirbelfraktur(en)	+ (D)	+ (A)	+ (A)
Orale Glukokortikoide >5.0 mg/d Prednisolonäquivalent >3 Monate	+ (A)	+ (A)	+ (A)
Cushing-Syndrom	+ (B)	+ (B)	+ (A)
Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)	+ (B)	+ (B)	+ (B)
Hypogonadismus (auch vorzeitige Menopause <42 Jahre)	+ (D)	+ (B)	+ (B)
Therapie mit Glitazonen bei Frauen		+ (D)	+ (A)
Nichtvertebrale Fraktur(en) nach dem 50. Lebensjahr		**	+ (A)
Therapie mit Aromatasehemmern		**	+ (A)
Antiandrogene Therapie		**	+ (A)
Rheumatoide Arthritis		**	+ (A)
Proximale Femurfraktur eines Elternteils			+ (A)
Untergewicht (BMI <20)			+ (A)
Nikotinkonsum			+ (A)
Multiple Stürze (mehr als 1x in letzten 12 Monaten)			+ (A)
Immobilität (kann ohne fremde Hilfe nicht ins Freie)			+ (A-B)
Diabetes mellitus Typ 1			+ (A)
TSH-Werte <0,3 mU/l			+ (B)
** Einzelfallentscheidung; siehe www.SVGO.ch + Indikation für diagnostische Intervention (DXA, evt. zusätzliche Laboruntersuchungen) A, B, C, D: Evidenzgrade			

Mehrere Interventionsstudien belegen einen protektiven Effekt von Bisphosphonaten (Alendronat, Pamidronat, Neridronat, Zoledronat) auf den durch die ablative Hormontherapie induzierten Knochenmassenverlust. Eine kürzlich durchgeführte Studie bei 40 Männern mit nicht-metastasierendem Prostatakarzinom hat in einem randomisierten, placebo-kontrollierten Studiendesign den Effekt einer einmaligen Dosis von Zoledronat (4 mg IV) über 12 Monate untersucht. Sowohl an der LWS als auch am Schenkelhals konnte der unter Placebo beobachtete Knochenmassenverlust signifikant verhindert werden. Auch bei einer bereits länger dauernden ablativen Behandlung kann durch Bisphosphonate ein weiterer Verlust, bzw. eine Zunahme des Knochenmineralgehaltes erreicht werden. Neuere Arbeiten weisen aber auch auf einen protektiven Effekt anderer Therapieoptionen, wie der Einsatz von selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (Toremifen) oder Denosumab (RANKL-Antikörper, Prolia®) hin. In der HALT-Studie (Hormone Ablation Bone Loss Trial) wurde mit Denosumab im Vergleich zu Placebo ein signifikanter Anstieg der Knochendichte im Bereich der Wirbelsäule, proximalen Femur und Radius gezeigt. Gleichzeitig war das relative Risiko für neue Frakturen unter Denosumab im Vergleich zu Placebo um 62 Prozent reduziert. Signifikante Abnahme der Frakturrate wurde bereits nach 12 Monaten beobachtet.

Empfehlungen zum praktischen Vorgehen im klinischen Alltag

Aufgrund des zu erwartenden Knochenmassenverlustes stellt eine ablativ Hormonbehandlung bei Prostatakarzinom gemäss den evidenzbasierten Leitlinien des „Dachverbandes Deutschsprachiger Wissenschaftlicher Gesellschaften für Osteoporose (DVO)“ einen Risikofaktor für osteoporotische Frakturen dar (Evidenzgrad A). Bei Männern mit Prostatakarzinom, insbesondere nach Orchiektomie bzw. länger dauernder (über ein- bis zweijähriger) ablativer Hormontherapie, ist daher im Rahmen der Tumornachsorge die Erfassung zusätzlicher Risikofaktoren für ein erhöhtes Frakturrisiko (Tab. 1) und eine densitometrische Abklärung, allfällig auch eine konventionell radiologische Abklärung (Ausschluss vertebraler Frakturen) zu empfehlen.

Neben präventiven Massnahmen (körperliche Aktivität, genügende Zufuhr von Kalzium- und Vitamin D, Sturzprophylaxe) ist insbesondere bei bereits erniedrigter Knochendichte (T-score <-2.5 SD) bzw. prävalenten Frakturen die Indikation zu einer antiresorptiven Behandlung mit Bisphosphonaten oder Denosumab grosszügig zu stellen.

Ablative Hormontherapie bei Mammakarzinom

Aufgrund der Ergebnisse mehrerer grosser randomisierter Studien haben sich die Aromatasehemmer zunehmend in der adjuvanten Behandlung postmenopausaler Frauen mit Hormonrezeptorpositivem Brustkrebs etabliert. Die sog. „Aromatasehemmer der 3. Generation“ haben anders als Tamoxifen weniger Nebenwirkungen bei gleichzeitig hoher klinischer Wirksamkeit. In der Schweiz sind heute die drei Aromatasehemmer Anastrozol (Arimidex®), Exemestan (Aromasin®) 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. Obwohl die Aromatasehemmer verglichen mit Tamoxifen nebenwirkungsarm sind, muss v.a. bei einer Lang-

zeitbehandlung durch die Östrogendefizienz ein ungünstiger Effekt auf den Knochenstoffwechsel mit Auftreten osteoporotischer bedingter Frakturen erwartet werden. Dies ist insbesondere von Bedeutung als dass das Spontanfrakturrisiko altersbedingt bei postmenopausalen Frauen ansteigt und im Rahmen einer Tumorbehandlung durch eine vorangegangene Chemotherapie oder Steroidtherapie zusätzlich erhöht ist.

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). Entsprechend ihrem Wirkmechanismus werden die Aromatasehemmer in steroidale Inaktivatoren (irreversible Wirkung; Exemestan) oder nicht-steroidale Inhibitoren (reversible Wirkung; Aminoglutethimid, Anastrozol, Letrozol) eingeteilt. Die neueren Aromataseinhibitoren der 3. Generation wirken durch eine fast vollständige (>96%) Suppression der endogenen Östrogenproduktion. Exemestane ist strukturell verwandt mit Androstendion und übt durch Bindung an den Androgenrezeptor eine partiell androgene Wirkung aus. Die nicht-steroidalen Aromatasehemmer interferieren reversibel mit Cytochrom P450. Ihre Hemmung bleibt nur so lange bestehen wie ausreichend hohe Wirkstoffkonzentrationen aufrechterhalten werden.

Aromatasehemmer und ihre Wirkung auf den Knochen

Während der Behandlung mit Aromatasehemmern ist durch die Östrogendefizienz eine Zunahme der Knochenresorption zu erwarten, wobei – bedingt durch die Koppelung zwischen Knochenresorption- und formation – auch ein Anstieg der Knochenformationsmarker beobachtet werden kann. Im Rahmen der ATAC Studie wurde in einer Subpopulation bei Brustkrebspatientinnen der Effekt von Anastrozol bzw. Tamoxifen auf den Knochenstoffwechsel nach einem Jahr untersucht und mit 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 Knochenresorptionsmarker beobachtet werden. Eine ähnliche Zunahme des Knochenumbaus konnte auch bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom beobachtet werden. Hierbei ist aber zu bedenken, dass eine Zunahme 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. Eine Zunahme der Knochenresorption wurde auch unter der Behandlung mit Letrozol beobachtet. Kontrovers bleibt die Datenlage bzgl. des Effektes von Exemestan auf den Knochenumbau aufgrund des partiell androgenen Effektes. Klinische Studien konnten letztlich keinen eindeutigen osteoprotektiven Effekt von Exemestan bei Brustkrebspatientinnen bestätigen. Eine Studie, in der bei gesunden postmenopausalen Frauen in einem „head-to-head“ Vergleich der Effekt von Anastrozol, Letrozol oder Exemestan auf den Knochenstoffwechsel während 24 Wochen untersucht wurde, bestätigt den vergleichbaren Effekt.

Direkte Vergleichsstudien zur Überprüfung des Knochenmassenverlustes verschiedener Aromatasehemmer liegen nicht vor. Bei den meisten Arbeiten wurde der Effekt eines Aromatasehemmers auf die Knochendichte mit Tamoxifen verglichen, bzw. wurde einen Aromatasehemmer nach vorgängiger Behandlung mit Tamoxifen

eingesetzt. Durch den osteoprotektiven Effekt von Tamoxifen wird der Knochenmineralgehalt unter der Therapie gehalten bzw. ausgebaut, sodass in direkten Vergleichsstudien die ungünstige Wirkung der Aromatasehemmer überschätzt werden kann.

Verglichen mit Tamoxifen konnte in der ATAC Studie nach 2-jähriger 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. Placebo-kontrollierte Studien bestätigen den ungünstigen Effekt von Letrozol und Exemestan mit signifikanter Abnahme der Knochendichte an der Wirbelsäule und am Schenkelhals.

Empfehlungen zum praktischen Vorgehen im klinischen Alltag

Aufgrund des zu erwartenden Knochenmassenverlustes stellt eine adjuvante Therapie mit Aromataseinhibitoren gemäss den evidenzbasierten Leitlinien des „Dachverbandes Deutschsprachiger Wissenschaftlicher Gesellschaften für Osteoporose (DVO)“ ein Osteoporoserisikofaktor dar (Evidenzgrad A). Entsprechend ist bei allen Frauen, welche eine Behandlung mit Aromatasehemmern beginnen, die Durchführung einer Densitometrie zu empfehlen.

Sowohl bei postmenopausaler Osteoporose als auch bei Patientinnen mit Chemotherapie-induziertem Knochenmassenverlust zeigten sich antiresorptive Therapeutika wirksam in der Verhinderung eines weiteren Knochenmassenverlustes. Mehrere Studien belegen einen protektiven Effekt von Zoledronat, Risedronat und Denosumab bei Patientinnen mit adjuvanter Aromatasehemmer-Behandlung.

Literatur: beim Verfasser

Take-Home Message

- ◆ Die Diagnose einer primären Osteoporose ist eine Ausschlussdiagnose
- ◆ Im Gegensatz zu Frauen sind sekundäre Ursachen für eine Osteoporose deutlich häufiger als bei Männern
- ◆ Die Glukokortikoidbehandlung ist eine der häufigsten sekundären Ursachen für eine Osteoporose
- ◆ Bei einer Glukokortikoidtherapie besteht eine Dosisabhängigkeit des Frakturrisikos, aber auch geringe Dosen sind mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert
- ◆ Der primäre Hyperparathyroidismus stellt die häufigste Ursache einer Hyperkalzämie dar und die meisten Patienten sind asymptomatisch
- ◆ Aromatasehemmer senken die Oestrogenspiegel und führen im Gegensatz zur adjuvanten Behandlung mit Tamoxifen zu einem vermehrten Knochensubstanzverlust und erhöhtem Frakturrisiko
- ◆ Bei Männern mit Prostatakarzinom erhöht eine ablative Hormontherapie in Abhängigkeit der Therapiedauer das Frakturrisiko
- ◆ Antiresorptive Therapeutika (Bisphosphonate und Denosumab) verhindern den vermehrten Knochensubstanzverlust einer adjuvanten Behandlung mit einem Aromatasehemmer bei Frauen mit Mammakarzinom und einer antiandrogener Therapie bei Männern mit einem Prostatakarzinom

Prof. Dr. med. Marius Kraenzlin

Missionsstrasse 24, 4055 Basel
marius.kraenzlin@unibas.ch

Dr. med. Isabelle Suter, PD Dr. med. Christian Meier

Universitätsspital Basel, 4031 Basel