Kernaussagen des «37th European Symposium on Calcified Tissues»[1]

Delphine Stoll[a], Olivier Lamy[a, b]
CHUV, Lausanne
[a] Centre des Maladies Osseuses, Département de l'Appareil Locomoteur
[b] Service de Médecine Interne, Département de Médecine

Diagnostik

Knochendichte bei Aszites unterbewertet – Bei 20 Patienten wurde jeweils vor und nach Parazentese von durchschnittlich 6,6 Litern Aszites die Knochendichte (KD) gemessen. Nach der Parazentese wurden in der LWS 4,9%, in der gesamten Hüfte 2,2% höhere KD-Werte gemessen. Am Oberschenkelhals waren die KD-Werte unverändert.

Vitamin D

Prävalenz: Ob in der Ukraine, in Dänemark, Irland, England oder Saudi-Arabien, ob in ausgewählten Populationen (ältere Patienten, ethnische Minderheiten) oder in der Allgemeinbevölkerung – Vitamin-D_3-Mangel ist weit verbreitet. Mit einer Zufuhr von 800 IE/Tag ist lediglich im Sommer damit zu rechnen, dass ein Spiegel von >30 µg/l (>75 nmol/l) erreicht wird. Insofern sollten wir alle zumindest im Winter Vitamin D zu uns nehmen …
Testosteron: Es zeigte sich eine Assoziation zwischen Testosteron- und Vitamin-D-Spiegel mit ähnlichen saisonalen Schwankungen (Minimum im März und Maximum im August) bei über 3000 Männern kaukasischer Abstammung. Die Querschnittsstudie sagt jedoch nichts über die Bedeutung von Vitamin D für die Fortpflanzung oder die Wirkung einer Vitamin-D-Supplementierung auf den Androgenspiegel aus.

Bisphosphonate

Epidemiologische Daten

Atypische Frakturen: Berichtet wurde von zahlreichen Fällen von Femurschaft- und subtrochantären Frakturen. Radiologisch wird eine Verdickung der Kortikalis beschrieben. Vermutete prädisponierende Faktoren: Dauer der antiresorptiven Therapie, Glukokortikoide, Vitamin-D-Mangel, chronische Polyarthritis, Diabetes, Protonenpumpeninhibitoren. In einer gross angelegten Kohortenstudie (31 834 Anwender von Bisphosphonaten und 63 668 gepaarte Kontrollpersonen) betrug das Risiko für subtrochantäre Frakturen 4,7/1000 für die Gruppe in der untersten Quartile der kumulierten Bisphosphonatdosis und 3,1/1000 für die in der obersten Quartile. Im Vergleich zur Kontrollgruppe betrug das RR 1,5. Das Risiko für klassische Hüftfrakturen war jedoch vergleichbar erhöht (RR = 1,29). Die Ergebnisse belegen vor allem das erhöhte Frakturrisiko der behandelten Gruppe. Die Vorsicht gebietet jedoch Therapien von kurzer Dauer (≤5 Jahre).
Kolonkarzinom: Senkung des Kolonkarzinomrisikos (HR 0,75; 0,77–0,80) und der kolonkarzinombedingten Mortalität (HR 0,61; 0,51–0,73), beobachtet bei einer Kohorte von über 30 000 mit Alendronat behandelten Patienten (im Vergleich zu nach Alter, Geschlecht und Komorbidität gepaarten Kontrollpersonen). Eine kürzlich erschienene Studie scheint einen Rückgang des Mammakarzinomrisikos unter Bisphosphonaten zu belegen. Die Ergebnisse müssen allerdings noch bestätigt und erklärt werden,

Zoledronsäure: eine Dosis für das ganze Leben?

Morbus Paget: Langfristig (50 Monate) bessere Kontrolle der Krankheit nach einer Einzeldosis Zoledronat 5 mg i.v. als unter Risedronat 30 mg/Tag oral über 60 Tage. Primärer gemessener Parameter: Serumspiegel der alkalischen Phosphatase. Signifikante Steigerung der Lebensqualität durch Zoledronat.
Verlängerte Wirkung bei Osteopenie: Wie lange hält die knochenresorptionshemmende Wirkung einer Einzeldosis Zoledronat 5 mg i.v. an? In dieser doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Studie bei 50 postmenopausalen Frauen mit Osteopenie wurden in der Zoledronatgruppe drei Jahre nach der einmaligen Infusion rund 40% niedrigere Knochenumbaumarker und eine rund 5% höhere Knochendichte gemessen. Bis eine Studie vorliegt, in der die Wirksamkeit von Zoledronat zum Schutz vor Frakturen zu unterschiedlichen Zeitpunkten verglichen wird, ist bei ausgewählten Patienten die Gabe einer Einzeldosis mit anschliessender Beobachtung der Marker wahrscheinlich zu rechtfertigen.

Neue und im Zulassungsverfahren befindliche Therapien

Teriparatid (Forsteo®) ist ein hochwirksames Osteoanabolikum. In die Beobachtungsstudie wurden 1581 postmenopausale Frauen eingeschlossen, von denen die meisten bereits mit Bisphosphonaten vorbehandelt waren. Sie wurden 18 Monate lang mit Teriparatid behandelt und danach weitere 18 Monate nachbeobachtet. Über die gesamten 36 Monate hinweg hatten die Frauen weniger Rückenschmerzen und eine höhere Lebensqualität. Das Frakturrisiko war in den ersten sechs

1 Glasgow, 26.–30. Juni 2010.

Monaten erhöht und ging danach immer weiter zurück. Eine kleine Beobachtungsstudie an 98 Patienten ergab, dass das Vorhandensein von Knochenumbaumarkern niedrig (P1NP) und nach dreimonatiger Behandlung mit Teriparatid ein Prognosefaktor für ein schlechtes Ansprechen der LWS-Knochendichte war.

Für **Strontiumranelat (Protelos®)** wird die Zulassung in der Schweiz demnächst erwartet. Sein Wirkungsmechanismus ist noch wenig bekannt; die Wirkung umfasst eine Kombination aus antiresorptiven und osteoanabolen Effekten. In einer Studie wurde seine Wirksamkeit bei bereits mit Bisphosphonaten vorbehandelten Patientinnen mit der bei hierfür therapienaiven Patientinnen verglichen. Nach einjähriger Behandlung mit Strontiumranelat war der Zugewinn an Knochendichte bei den Frauen, die bereits zuvor Bisphosphonate erhalten hatten, weniger gross. Nach dem zweiten Jahr der Behandlung war kein Unterschied mehr zwischen den beiden Gruppen festzustellen. Die Zunahme der Knochendichte korrelierte mit dem Wert des Knochenaufbaumarkers P1NP.

Denosumab (Prolia®), ein monoklonaler Antikörper, der auf das RANK/RANK-Ligand-System einwirkt, dürfte ebenfalls demnächst auf den Schweizer Markt kommen. Seine Wirksamkeit zum Schutz vor Wirbel- und anderen Frakturen wurde in einer dreijährigen Studie mit über 7500 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose nachgewiesen. Das Präparat wird alle sechs Monate als subkutane Injektion verabreicht. Ergänzende Analysen haben gezeigt, dass die Behandlung nicht die Konsolidierung von Frakturen verzögert (n = 386 in der Denosumab-Gruppe vs. 465 in der Plazebogruppe), selbst wenn die Injektion kurz vor einer Fraktur erfolgt. Die Wirksamkeit gegen Frakturen ist weitgehend unabhängig von der Nierenfunktion (in einem Clearancebereich von 15 bis >80 ml/min).

Bazedoxifen (Conbriza®) ist wie Raloxifen (Evista®) ein SERM *(Selective Estrogen Receptor Modulator)*; seine Marktzulassung in der Schweiz wird in Kürze erwartet. Die Wirksamkeit zum Schutz vor Wirbel- und anderen Frakturen wurde in einer dreijährigen Studie mit 7500 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose nachgewiesen. Die Fünfjahresergebnisse belegen ein vergleichbares Sicherheitsprofil und anhaltende Schutzwirkung: –35% Wirbelfrakturen im gesamten Kollektiv, –37% nicht-vertebrale Frakturen in einer Hochrisiko-Untergruppe.

Ausblick

Selektive Cathepsin-K-Inhibitoren. Odanacatib bewirkte in einer zweijährigen Dose-Response-Studie eine Erhöhung der Knochendichte und einen Rückgang der Resorptionsmarker. In der Verlängerung auf drei Jahre zeigte sich auf die drei Jahre bezogen und im dritten Jahr ein signifikanter Anstieg der Knochendichte in der LWS (8% und 2%), der Hüfte insgesamt (6% und 2%) sowie im Femurhals (5% und 2%). Nach Absetzen der Therapie wird an allen Lokalisationen eine Abnahme der Knochendichte gemessen, insbesondere in den ersten sechs Monaten. Die Knochenabbaumarker steigen rasch auf höhere Werte als vor der Behandlung. Es ist noch zu früh zu sagen, ob dieser Rebound-Effekt mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergehen könnte.

Kalzilytika sind Kalzium-Rezeptorantagonisten, die die Ausschüttung von PTH stimulieren. Exogenes PTH (Teriparatid) ist ein hochwirksames Osteoanabolikum. Die vorübergehende tägliche Erhöhung des endogenen PTH dürfte die Knochenbildung begünstigen. Kurz wirksame Kalzilytika führen zum vorübergehenden Anstieg des PTH und stellen potentielle neue orale, anabol wirkende Therapieoptionen bei Osteoporose dar.

Selektive Androgenrezeptormodulatoren (SARM) – Die anabole Wirkung von Testosteron auf die Muskelmasse ist wohlbekannt; seine Wirkung auf die Muskelfunktion und/oder das Sturz- und Frakturrisiko hingegen ist umstritten. Bei Männern höheren Alters treten häufig Nebenwirkungen auf (Ödem, Erythrozytose). Vor dem Hintergrund drohender Komplikationen in der Prostata und im kardiovaskulären System wurden selektive Androgenrezeptormodulatoren entwickelt, die die Muskelfunktion verbessern könnten, ohne auf die Prostata einzuwirken.

Korrespondenz:
PD Dr. Olivier Lamy
Service de Médecine Interne
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CH-1011 Lausanne
olivier.lamy@chuv.ch