

Kernaussagen des «30th American Society for Bone and Mineral Research»¹

Bérengère Aubry-Rozier^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

Vitamin D: mangelnde Wirksamkeit hoher oraler Dosen und Kontroversen

Vitamin D stand ein weiteres Mal im Mittelpunkt bei zahlreichen Vorträgen und Posterpräsentationen. Die umgekehrt proportionale Beziehung zwischen Vitamin D und Parathormon (PTH) ist bereits bekannt. Zahlreiche Arbeitsgruppen berichteten diesmal über den Zusammenhang zwischen Vitamin D und Knochenumbau, unabhängig von Parathormon. Demzufolge scheint ein Mangel an Vitamin D die Knochenresorption anzuregen. Im Gegensatz zu PTH, das kontinuierlich umgekehrt proportional zur Abnahme von Vitamin D ansteigt, sind die Marker der Knochenresorption bei sehr niedrigen Vitamin-D-Spiegeln stark erhöht, bleiben aber auf einem bestimmten Niveau bei einer Untergrenze an Vitamin D von 20 µg/l (50 nmol/l).

Derzeit gibt es viele Daten zur uneinheitlichen Wirksamkeit der Vitamin-D-Substitution, egal, ob sie über die Nahrung, eine tägliche oder eine wöchentliche Substitution oder über eine Ladungsdosis erfolgt. So liegen die einzelnen oralen Dosen zwischen 150 000 und 600 000 IE in Abhängigkeit vom Ausmass des Vitamin-D-Mangels, wobei nach 1 Monat oder nach 3 Monaten der Behandlung nur 15 bis 50% der Patienten den idealen Schwellenwert (≥ 30 µg/l oder 75 nmol/l) erreichen. Warum sprechen die Patienten nicht auf die gleiche Weise auf die Vitamin-D-Substitution an? Manche Arbeitsgruppen diskutieren eine genetische Variabilität, die zu einer Resistenz gegenüber der Absorption von Vitamin D führt. Andere vermuten eine Heterogenität in der Aktivität des Transportproteins von Vitamin D.

Der Nutzen von Vitamin D gegen Knochenbrüche ist klar etabliert, jedenfalls in Studien, die tägliche Dosierungen von mindestens 735 IE/Tag verwenden, dies gemäss einer neuen Metaanalyse. Wenig überzeugend war eine australische Studie, die von einer Zunahme an Stürzen (und Frakturen) nach einer oralen Dosis von 500 000 IE Vitamin D berichtete. Bis heute haben wir noch immer keine eindeutigen Dosierungsvorschläge für die klinische Routine, aber vieles spricht dafür, dass eine tägliche Dosis von Vitamin D (zwischen 800 und 2000 IE/Tag) die Knochen- und Muskelfunktion verbessert.

Analysen von Untergruppen (oder Wie man Zahlen bis in die Unendlichkeit manipuliert!) zur potentiellen Beziehung zwischen Kalzium, Vitamin D und dem kardiovaskulären Risiko und Kohortenstudien lieferten diametral entgegengesetzte Ergebnisse. Letztendlich liegt die Antwort vielleicht in der amerikanischen Studie VITAL, die anhand prinzipieller Beurteilungskriterien

eine Antwort auf die Frage der kardiovaskulären und onkologischen Prävention finden will, mit je 10 000 Patienten pro Gruppe, die mit 2000 Einheiten Vitamin D oder ohne pro Tag behandelt werden. Es dauert zweifellos noch einige Jahre, bis wir die Antwort erhalten.

Vertebrales Frakturassessment (VFA)

Das VFA (oder auch IVA für *Instant Vertebral Fracture*) ermöglicht in der gleichen Zeit wie eine Knochendichtemessung bei unerheblicher Strahlenbelastung eine rasche Beurteilung der Wirbelkörpermorphologie. Zahlreiche Studien unterstreichen die Wichtigkeit, das VFA systematischer durchzuführen, um eine Osteoporose besser erfassen und die Diagnose der Osteoporose bei einer Wirbelfraktur stellen zu können. Diese Methode wird sogar angewendet, um den FRAX-Score (potentielle Wirbelbrüche, die mit dem VFA ermittelt wurden, werden als eine bereits vorliegende osteoporotische Fraktur in die Berechnung eingegeben) besser berechnen zu können oder mögliche Wirbelfrakturen bei Patienten mit Tumorerkrankungen zu erfassen.

Osteoporotische Frakturen und Netzwerkarbeit

Darüber hinaus wird die Zusammenarbeit in einem Netzwerk sehr begrüsst, die dem Allgemeinarzt bei Patienten zugute kommt, die eine osteoporotische Fraktur erlitten haben. Damit könnte langfristig eine signifikant bessere Behandlung der Osteoporose erreicht werden.

Therapieoptionen der Osteoporose

Denosumab (Prolia®): belegte Wirksamkeit und Sicherheit bei Anwendung über 5 Jahre

Über einen Zeitraum von 5 Jahren zeigte sich in der Studie Freedom (randomisiert und kontrolliert über die ersten 3 Jahre) ein konstanter Zuwachs der Knochendichte von 14% an der Lendenwirbelsäule und von 7% an der Hüfte ohne Abflachung der Kurve. Die Inhibition der Marker für den Knochenumbau lag zwischen -60 und -80%. Das jährliche Frakturrisiko während des vierten und des fünften Jahres betrug 1,5% für radiologisch ermittelten Wirbelfrakturen (zwischen 0,7 und

¹ Toronto, 15.–19. Oktober 2010.

1,1% pro Jahr während der ersten drei Jahre) und zwischen 1,1 und 1,2% für nicht vertebrale Frakturen (zwischen 1,0 und 2,6% pro Jahr während der ersten drei Jahre). Die Anwendungssicherheit erscheint gut.

Zoledronat (Aclasta®): Wirksamkeit gegen Knochenbrüche mit nur einer Infusion

Die vorgetragene Analyse, die sich auf zwei grosse veröffentlichte Studien (Horizon PFT zu 3 Infusionen pro Jahr und Horiron RFT zu 2 Infusionen pro Jahr) bezog, schloss 1367 Patienten ein, die eine einzige Infusion erhalten hatten und über 3 Jahre beobachtet wurden. Das Risiko einer Fraktur war nach 3 Jahren bei Patienten, die eine einzige Infusion erhalten hatten, signifikant erniedrigt: HR 0,68 versus HR 0,66 bei Patienten, die 3 Infusionen erhalten hatten. Diese Effektivität bestätigt den positiven Einfluss einer einzigen Zoledronat-Infusion auf die Marker über mindestens 3 Jahre. Ein erfreuliches Resultat für betagte Patienten mit einer kurzen Lebenserwartung oder für Patienten mit einem vorübergehend erhöhten Frakturrisiko!

Zoledronat (Aclasta®): Sind 6 Infusionen besser?

Eine Verlängerung des Untersuchungszeitraums auf 6 Jahre ermöglichte in der Studie Horizon PFT (randomisiert und kontrolliert über 3 Jahre) den Vergleich von Frauen, die 6 Jahre lang Zoledronat erhalten hatten, mit denen, die 3 Jahre lang behandelt wurden. Zwischen dem vierten und dem sechsten Jahr war das Risiko für radiologische Wirbelfrakturen bei Patienten, die 6 Jahre lang behandelt wurden, viel niedriger (3,0 versus 6,2%). Bezüglich klinischer nicht vertebraler Frakturen (8,2 versus 7,6%) und Hüftfrakturen (1,3 versus 1,4%) wurde kein Unterschied festgestellt.

Wie soll man nun zwischen 1 und 6 Jahren Behandlungsdauer wählen? Anhand der Marker? Anhand des Risikoprofils des Patienten? Aufgrund von Befürchtungen hinsichtlich Nebenwirkungen oder Befürchtungen der Ärzte?

Ibandronat (Bonviva®): bestätigte renale Sicherheit bei intravenöser Zufuhr

Bei den Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >35 ml/min hatte eine intravenöse Zufuhr von Ibandronat über 15 bis 30 Sekunden oder über 15 Minuten keine negativen Auswirkungen auf die Nierenfunktion. Die schnelle Behandlungsvariante könnte somit bevorzugt werden.

Teriparatid (Forséo®): bald als Pflaster?

Eine transdermale Applikation (als Pflaster über 8 Stunden) hatte denselben Effekt auf die Marker des Knochenstoffwechsel wie die subkutane Verabreichung. Das wäre für die Patienten angenehmer.

Nebenwirkungen der Bisphosphonate: auf dem Weg zum Konsens

Nebenwirkungen treten selten auf, und der Nutzen der Behandlung überwiegt bei weitem das Risiko für unerwünschte Wirkungen bei Patienten mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko. Die ununterbrochene Behandlung sollte eine Dauer von 4 bis 5 Jahren nicht überschreiten.

Kieferosteonekrosen. In den Studien mit den höchsten Osteoporose-Prävalenzen traten Kieferosteonekrosen im Rahmen einer oralen Behandlung bei einer Dauer von <4 Jahren bei 1/2000 Patienten und bei einer Behandlung ≥ 4 Jahre bei 1/500 Patienten auf. Für Patienten, die unter Bisphosphonaten ein Implantat erhalten, lag das Risiko zwischen 1/300 und 1/1000, obwohl bei zwei Serien, in denen insgesamt 600 Implantate unter Bisphosphonaten eingesetzt wurden, keine Osteonekrose beobachtet wurde. Hier ist allerdings die bei Osteoporosepatienten bessere Prognose der Osteonekrose zu erwähnen.

Die Querfraktur des Femurs (sogenannte atypische Fraktur). Der Zusammenhang mit der Dauer (und nicht der Dosis) der Bisphosphonat-Exposition ist mittlerweile bekannt. Die Diagnose muss in Betracht gezogen werden bei Patienten, die über unspezifische Schmerzen im Oberschenkel klagen. Die radiologischen Kennzeichen bestehen in einem verdickten Kortex und einer deutlichen Bruchlinie, die gerade oder mit einer Neigung von <30% verläuft. Die Inzidenz beträgt etwa 1/1000 pro Jahr, und die Assoziation mit den Bisphosphonaten zeigt sich nach einer Behandlungsdauer von mehr als 7 Jahren. Kortikoide könnten ein weiterer begünstigender Faktor sein.

Korrespondenz:

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