

# Nebenwirkungen einer Bisphosphonat-Therapie

René Rizzoli

## Quintessenz

- Bisphosphonate werden seit langem als Therapie erster Wahl zur Reduktion des Frakturrisikos bei Osteoporose eingesetzt.
- Alendronat, Risedronat, Ibandronat und Zoledronsäure haben sich zur Prävention von Wirbelfrakturen als wirksam erwiesen, Zoledronsäure und Risedronat haben in zentralen Studien das Risiko für nicht die Wirbel betreffende Frakturen signifikant reduziert. Eine Reduktion des Risikos für Oberschenkelhalsfrakturen wurde für Alendronat, Risedronat und Zoledronsäure gezeigt.
- Bisphosphonate wurden mit einer Reihe von Nebenwirkungen in Verbindung gebracht. Bei kurzfristiger Therapie sind Zusammenhänge zwischen einer Einnahme und gastrointestinalen Nebenwirkungen und zwischen einer intravenösen Gabe und Akutphasereaktionen, Schmerzen in der Skelettmuskulatur, kutanen Überempfindlichkeitsreaktionen und Niereninsuffizienz hinreichend belegt.
- Subtrochantere Frakturen und eine Osteonekrose des Kiefers scheinen eher mit einer langfristigen Anwendung oder hohen Dosen von Bisphosphonaten assoziiert zu sein.
- Insgesamt ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis dennoch sehr günstig.

## Einleitung

Eine Reduktion des Frakturrisikos sowohl von Wirbelfrakturen als auch von nicht die Wirbel betreffenden Frakturen ist der einzige Endpunkt, der in Arzneimittelzulassungsstudien akzeptabel ist.

Bisphosphonate werden seit langem als Therapie erster Wahl bei Osteoporose und anderen Erkrankungen wie Glukokortikoid-induzierter Osteoporose, Morbus Paget, maligner Hyperkalzämie und Knochenmetastasen eingesetzt [1, 2]. Bei PMO reduzieren Alendronat und Risedronat das Risiko für Wirbelfrakturen bei Patientinnen mit Osteoporose, die vor der Therapie bereits eine Wirbelfraktur hatten, und bei Patientinnen, die vor der Therapie noch keine Wirbelfraktur hatten. Alendronat und Risedronat reduzieren zudem das Risiko für nicht die Wirbel betreffende Frakturen einschliesslich Frakturen des Oberschenkelhalses bei Patientinnen mit vorhergehender Wirbelfraktur. Ein ähnliches klinisches Profil wurde für Zoledronsäure gezeigt. Ebenso hat sich gezeigt, dass Ibandronat Patientinnen mit vorhergehender Wirbelfraktur vor weiteren Wirbelfrakturen schützt. Die Evidenz für Ibandronat für einen Schutz vor nicht

die Wirbel betreffenden Frakturen ist auf Untergruppen der Population begrenzt und wurde in *Post-hoc*-Analysen vermutet. Differenzen der Sicherheit von Bisphosphonaten können bei langfristiger Therapie ebenfalls eine Rolle spielen [3, 11–14]. Als Stoffgruppe gehen Bisphosphonate tatsächlich mit einer Reihe von Nebenwirkungen einher.

## Prävalenz

Zwar werden die häufigsten Arzneimittelnebenwirkungen in randomisierten klinischen Studien (RCTs) mit einer relativ geringen Anzahl von Patienten beobachtet, die seltenen oder sehr seltenen Arzneimittelnebenwirkungen lassen sich jedoch nur in grossen Pharmakovigilanz-Umfragen oder Fallberichten nachweisen. In diesem Zusammenhang werden für die Substanzen, die am längsten klinisch angewendet werden, mit grösserer Wahrscheinlichkeit Fälle von seltenen Arzneimittelnebenwirkungen berichtet als für diejenigen, die erst kürzlich dem therapeutischen Arsenal hinzugefügt wurden. Nebenwirkungen können sehr häufig (betreffen mehr als 1 von 10 Patienten), häufig (betreffen 1 bis 10 Patienten von 100), gelegentlich (betreffen 1 bis 10 Patienten von 1000), selten (betreffen 1 bis 10 Patienten von 10000) oder sehr selten (betreffen weniger als 1 Patienten von 10000) sein.

## Zeitlicher Zusammenhang

Es kann schwieriger sein, Ereignisse nachzuweisen, die erst nach vielen Jahren der Therapie auftreten, als Ereignisse, die rasch nach der Therapieeinleitung auftreten und bei denen ein Zusammenhang deutlicher ist.

## Biologische Wahrscheinlichkeit

Bei einigen Arzneimittelnebenwirkungen entspricht der Mechanismus der durch das Arzneimittel induzierten Toxizität den bekannten physiologischen Wirkungen der Substanz, andere hingegen sind komplett unerwartet, und es ist schwierig, den tatsächlichen kausalen Zusammenhang zu ermitteln.

## Kurzfristige Nebenwirkungen

### Gastrointestinale Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen, die nach einer Einnahme auftreten können, sind unter anderem Dysphagie, Ösophagitis und ösophageale oder gastrale Ulzera. All dies wurde nach einer Einnahme von Alendronat, Risedronat und Ibandronat gemeldet. In klinischen Studien mit Alendronat wurden ähnliche Raten von Nebenwirkungen

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

kungen im oberen Gastrointestinaltrakt berichtet wie nach einer Einnahme von Plazebo. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen, die in Verbindung mit einer Anwendung von Bisphosphonaten gemeldet wurden, stehen möglicherweise mit der Fähigkeit dieser Arzneimittel im Zusammenhang, das Enzym Farnesylpyrophosphat-synthase (FPPS) zu hemmen, ein Enzym, das an der Cholesterinbiosynthese beteiligt ist. Bei allen oralen Bisphosphonaten besteht eine wichtige Möglichkeit zur Minimierung des Risikos gastrointestinaler Nebenwirkungen darin, ein stringentes Therapieschema zu verwenden. Im Rahmen des üblichen Dosierungsschemas wird angegeben, dass die Tabletten auf leeren Magen mit 200 ml Wasser einzunehmen sind, und, wie bereits zuvor beschrieben, dass die Patienten mindestens 30 Minuten lang (60 Minuten mit Ibandronat) nüchtern und in aufrechter Haltung bleiben müssen, um epigastrische Schmerzen zu vermeiden.

#### **Akut-Phase-Reaktionen**

Eine Akut-Phase-Reaktion ist gekennzeichnet durch Myalgien, Arthralgien, Fieber, grippeähnliche Symptome und leichte Kopfschmerzen. Sie ist nach einer i.v.-Injektion von Bisphosphonaten sehr häufig und tritt mit Zoledronsäure in bis zu 30% der Fälle auf. Eine Hemmung von FPPS führt zu einer Akkumulation von Isoprenoidlipiden, die im Mevalonatweg FPP vorgelagert sind. Diese stimuliert dann die Proliferation und Aktivierung von  $\gamma/\delta$ -T-Zellen [4]. Die Symptome der Akut-Phase-Reaktion lassen sich mit frei verkäuflichen Antiphlogistika lindern und legen sich normalerweise innerhalb von 3 Tagen nach deren Beginn. Alle Aspekte einer Akut-Phase-Reaktion werden nach der ersten Dosis erheblich seltener.

Sehr seltene Fälle kutaner Überempfindlichkeitsreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse) wurden mit allen Bisphosphonaten gemeldet (<1/10000 Patienten) [5], sie treten innerhalb von 5 bis 10 Tagen nach Therapiebeginn auf. Die Prognose ist gut, wenn die Reaktion frühzeitig erkannt wird und mit sofortigem und dauerhaftem Therapieabbruch und entsprechender Behandlung (je nach Bedarf Klinik-einweisung, Rehydrierung und systemische Kortikoide) behandelt wird [5].

#### **Kardiale Nebenwirkungen**

In der Studie HORIZON-PFT war schwerwiegendes Vorhofflimmern bei Patienten häufiger, die Zoledronsäure i.v. erhielten, als bei denjenigen, die Plazebo erhielten (1,3 vs. 0,5%). In der Studie Horizon-recurrent fracture (RFT, *Horizon-Frakturrezidiv*) zeigte sich kein Anstieg des Risikos für Vorhofflimmern. Bei 47 von 50 Patienten, die mit Zoledronsäure behandelt wurden und denen ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis in Form von AF zugeordnet wurde, trat das Ereignis mehr als 30 Tage nach der Infusion auf. Nach diesem Zeitraum ist Zoledronsäure im Kreislauf nicht mehr nachweisbar. Dem potenziellen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Bisphosphonaten und dem Risiko eines Vorhofflimmerns konnte kein überzeugender Mechanismus zugrunde gelegt werden, und es wurden keine Dosis-Wirkungs-Beziehung und kein Einfluss der Therapie-

dauer auf die Inzidenz von Vorhofflimmern nachgewiesen. Die Food and Drug Administration (FDA) der USA zog 2008 den Schluss, dass es keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Gesamtexposition mit Bisphosphonaten und der Rate von schwerwiegendem oder nicht schwerwiegendem Vorhofflimmern gibt.

#### **Knochenschmerzen**

Knochenschmerzen können ebenfalls eine Nebenwirkung einer Bisphosphonat-Anwendung sein. Derartige Knochenschmerzen können als Teil der Akut-Phase-Reaktion auftreten, die bei manchen Patienten nach einer i.v.-Injektion von Bisphosphonaten auftritt. Sie können auch gelegentlich als isoliertes Symptom nach einer Einnahme von Bisphosphonaten auftreten. Die Inzidenz dieses unerwünschten Ereignisses ist variabel. Schmerzen in der Skelettmuskulatur treten als Arzneimittelnebenwirkung sowohl nach einer Einnahme als auch nach einer i.v.-Injektion von Bisphosphonaten auf und wurden für Alendronat, Ibandronat, Risedronat und Zoledronsäure gemeldet. Diese Reaktion kann jederzeit im Therapieverlauf auftreten. Was die Häufigkeit betrifft, so tritt sie mit Alendronat zum Einnehmen gelegentlich bis selten auf ( $\geq 1/100$  bis  $\geq 1/10000$ ) und gelegentlich ( $\geq 1/100$ ) mit Zoledronsäure i.v. als Teil einer Akut-Phase-Reaktion. Die zugrundeliegenden physiologischen Mechanismen sind unbekannt, es wurde jedoch ein Zusammenhang mit erhöhten PTH-Spiegeln vermutet. Eine vollständige Symptomlinderung lässt sich durch einen Therapieabbruch erzielen, es gab jedoch auch Fälle einer unvollständigen Linderung.

#### **Niereninsuffizienz**

Die Niereninsuffizienz ist ein bekannter Klasseneffekt der Bisphosphonate, sowohl eine orale als auch eine i.v.-Anwendung ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert. Patienten mit einer Kreatininclearance von <30 ml/min werden normalerweise von klinischen Studien mit Bisphosphonaten ausgeschlossen, und die Wirkungen von Bisphosphonaten in dieser Gruppe wurden bislang nicht quantifiziert. In Studien mit Zoledronsäure wurde ein vorübergehender Anstieg der Kreatininspiegel im Serum innerhalb von 10 Tagen nach Arzneimittelgabe bei 1,8% der Patienten vermerkt. Neuere Daten der FDA für den Zeitraum nach der Markteinführung zeigen, dass bei 17 von 24 auswertbaren Patienten im Zusammenhang mit einer Anwendung von Zoledronsäure bei Osteoporose und Morbus Paget des Knochens eine Niereninsuffizienz oder ein akutes Nierenversagen gemeldet wurde. Vierzehn der 24 Patienten hatten Grunderkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko einer Niereninsuffizienz oder eines akuten Nierenversagens im Zusammenhang standen, oder hatten nephrotoxische Arzneimittel erhalten. Auf Grundlage dieser Berichte wurde die Fachinformation von Zoledronsäure in den USA überarbeitet und enthält nun Daten zu akutem Nierenversagen und Empfehlungen für Ärzte, das Serumkreatinin bei Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung oder sonstigen Risikofaktoren wie begleitenden nephrotoxischen Arzneimitteln oder diuretischer Therapie vor und nach jeder Infusion zu kontrollieren.

## Langfristige Nebenwirkungen

### Osteonekrose des Kiefers (ONJ)

Die meisten Fälle (exponierter Knochen in der Mandibula, Maxilla oder in beiden  $\geq 8$  Wochen lang bei fehlender Strahlentherapie oder Kiefermetastasen) sind bei onkologischen Patienten aufgetreten, die im Rahmen ihrer Chemotherapie hohe Dosen Bisphosphonate i.v. erhalten hatten. Die Veränderung wurde jedoch auch bei Patienten mit benignen Knochenkrankungen wie PMO oder Morbus Paget gemeldet [6]. Momentane Risikoschätzungen für eine mit Bisphosphonaten im Zusammenhang stehende ONJ bei Osteoporose-Patienten liegen bei  $< 1$  je 100 000 Patientenjahre [6]. Die geringe Inzidenz dieses Ereignisses zeigt sich in den Ergebnissen einer systematischen Übersichtsarbeit des Jahres 2009. Darin wurden 1850 Fälle von ONJ in 92 Veröffentlichungen zwischen 1966 und dem 26. Januar 2008 ermittelt. Nur 59 dieser Fälle (3,2%) betrafen die Einnahme von Bisphosphonaten (Alendronat, Clodronat oder Risedronat). Die Inzidenz einer ONJ bei Patienten, die wegen einer Osteoporose Bisphosphonate einnehmen, ist sehr gering. Die meisten Fälle von ONJ treten nach einer Zahnextraktion auf, und das zugrundeliegende Risiko der Entwicklung einer ONJ kann bei Patienten mit Osteoporose durch Begleiterkrankungen und die Anwendung von Immunsuppressiva erhöht sein. Die Erkrankung tritt nach einer Einnahme von Bisphosphonaten mit einer Häufigkeit von etwa 1/15 000 Patientenjahren im Vergleich zu einer jährlichen Gesamtinzidenz der Osteonekrose von 2 bis 3/100 000 sehr selten auf [6]. Die niedrigeren Dosierungen von Bisphosphonaten, die im Vergleich zur Onkologie bei Osteoporose angewendet werden, scheinen unbedenklich zu sein, obwohl die sehr geringen Raten es erschweren, die Daten für einzelne Bisphosphonate zu beurteilen. Beispielsweise gab es in der Gruppe mit Zoledronsäure in der HORIZON-Studie einen Fall, jedoch auch in der Placebogruppe (geschätzte Rate 0,9/100 000 Patientenjahre). Schätzungen für Ibandronat und Risedronat liegen bei 0,9/1 000 000 und  $< 2/100 000$  Patientenjahre für exponierte Patienten mit Osteoporose. Die EMA hat daraus den Schluss gezogen, dass bei Patienten, die Bisphosphonate anwenden, ein erhöhtes Risiko einer Osteonekrose des Kiefers besteht, und weitere Studien gefordert, um Risikofaktoren und Präventivmassnahmen besser zu identifizieren. Im Rahmen einer Prävention von Knochenmetastasen wurde eine Osteonekrose des Kiefers auch mit Denosumab gemeldet (1,8 vs. 1,3% bei mit Zoledronsäure behandelten Patienten) [7]. Die Mechanismen, die dem Auftreten einer Osteonekrose des Kiefers zugrunde liegen, sind nach wie vor unklar, Entzündung und Infektion spielen jedoch möglicherweise eine wichtige Rolle [6, 8]. Präventionsstrategien in der Onkologie sind unter anderem Mundhygiene, Abschluss von zahnärztlichen Massnahmen vor Therapiebeginn und dreimonatiger Abbruch der Therapie bei zahnchirurgischen Eingriffen [6]. Ähnliche Empfehlungen könnten bei Osteoporose Anwendung finden: Eine dreiwöchige prophylaktische Antibiotika-Therapie reicht bei zahnchirurgischen

Eingriffen möglicherweise anstelle eines Therapieabbruchs aus (obwohl diese Empfehlung auf einer klinischen Einschätzung beruht und nicht durch Evidenzbasierte Medizin gestützt wird). Fälle einer Osteonekrose des Kiefers werden mit Analgesie und Therapie von Sekundärinfektionen sowie mit Therapieabbruch behandelt.

### Atypische subtrochantere Frakturen

Dabei handelt es sich um Femurschaftfrakturen, vor allem nach einer langfristigen Anwendung von Alendronat [9]. Es gibt einen Zusammenhang zwischen atypischen Belastungsfrakturen und einer langfristigen Anwendung von Alendronat. Mögliche Mechanismen, über die Alendronat für atypische Femurfrakturen prädisponieren kann, sind unter anderem Akkumulation von Mikroschädigungen/Mikrofrakturen, verminderte Reparatur und gestörte Heilung des Knochens, Suppression des Knochen-Turnovers, verstärkte Mineralisierung, die zur Entwicklung von Glasknochen führt, und unzureichende Mineralisierung. Es gab eine Reihe von Fallberichten, in denen das Auftreten subtrochanterer Frakturen und eine verzögerte Frakturheilung mit einer langfristigen Therapie mit Alendronat, Risedronat oder Ibandronat im Verbindung gebracht wurden, hierfür gibt es jedoch keine Evidenz aus RCTs [2]. In einer neueren Kohortenanalyse gab es Hinweise auf einen geringen absoluten Anstieg des Risikos. Es wurde jedoch darauf hingewiesen, dass viele Patienten mit subtrochanteren Frakturen Bisphosphonate anwenden und dass die Dauer der Bisphosphonat-Anwendung das Risiko zu steigern schien. Die EMA zog kürzlich den Schluss, dass subtrochantere Frakturen ein Klasseneffekt sind, und hat eine engmaschige Überwachung des Sachverhalts und bessere Informationen für Patienten gefordert. Der einer atypischen Fraktur zugrundeliegende Mechanismus steht möglicherweise im Zusammenhang der langfristigen Suppression des Knochen-Turnovers und einer verminderten Qualität der knöchernen Struktur mit einem höheren Risiko für den kortikalen Knochen. Weitere Risikofaktoren (Alter bei Therapiebeginn oder gleichzeitige Therapie mit Kortikosteroiden, Protonenpumpenhemmern oder sonstige antiresorptive Therapien) können ebenfalls eine Rolle spielen. Die Erstellung eines kausalen Zusammenhangs wird zudem wegen der geringen Rate von Ereignissen und der Schwierigkeit der Definition von Risikopatienten komplizierter. Momentan wird keine Veränderung der Managementstrategie empfohlen, eine präventive Massnahme besteht jedoch möglicherweise darin, die kontinuierliche Anwendung von Bisphosphonaten bei Patienten zu überprüfen, die bereits langfristig damit therapiert wurden, besonders nach fünfjähriger oder länger dauernder Anwendung oder bei einer Anwendung bei jüngeren Patienten mit Osteopenie. Besteht Verdacht auf eine subtrochantere Fraktur in einem Bein, sollte das andere Bein ebenfalls untersucht werden. Klagt ein Patient unter Bisphosphonaten über Schmerzen in den Oberschenkeln, sollte die Therapie abgebrochen werden, und das Bein sollte geröntgt werden.

## Karzinome

### Ösophaguskarzinom

23 Fälle von Ösophaguskarzinomen nach Alendronat-anwendung wurden der FDA zwischen Oktober 1995 und Mai 2008 gemeldet. Die mediane Zeitspanne bis zur Diagnostizierung des Ösophaguskarzinoms betrug ab Beginn der Alendronattherapie 2,1 Jahre. Weitere 31 Fälle – von denen 6 tödlich endeten – wurden in Europa und Japan nach einer Alendronatanwendung gemeldet. Ärzte sollten Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Ösophaguskarzinome wie Barrett-Ösophagus keine oralen Bisphosphonate verschreiben. Kürzlich wurde in zwei Studien der Zusammenhang zwischen einer langfristigen Einnahme von Bisphosphonaten (bis zu 5 Jahren) und der Inzidenz von Ösophaguskarzinomen in der UK General Practice Research Database (GPRD, *Forschungsdatenbank allgemeinärztlicher Praxen in Grossbritannien*) untersucht. Die Ergebnisse sind unklar und wurden widersprüchlich beurteilt. In einer der Studien zeigte sich tatsächlich eine Rate von 2 Fällen von Ösophaguskarzinom pro 1000 Patienten über 5 Jahre mit einer Hintergrundrate von 1/1000, in der anderen zeigten sich bei Patienten, die Bisphosphonate erhielten, ähnliche Raten von Ösophagus- und Magenkarzinom wie bei Personen, die keine Bisphosphonate erhielten. In einer dritten Analyse mit über 15000 Patienten fand sich keine Differenz der Rate von Ösophaguskarzinomen zwischen behandelten und unbehandelten Personen, die Inzidenz betrug  $<1/1\,000\,000$  Patientenjahre mit Exposition. Als Reaktion auf diese Ergebnisse wurde empfohlen, orale Bisphosphonate nicht bei Patienten mit Barrett-Ösophagus einzusetzen, obgleich weitere Forschungsarbeiten eindeutig erforderlich sind. Es ist möglich, dass einige oder alle betroffenen Patienten eine vorbestehende Erkrankung hatten. Im Gegensatz hierzu wurde bei Anwendern von Bisphosphonaten eine geringere Inzidenz von Mammakarzinomen und Kolorektalkarzinomen gemeldet.

### Nutzen hinsichtlich der Mortalität

Die mit einem effektiven Management der Osteoporose einhergehende Senkung des Frakturrisikos steht mit

einer Reduktion der Mortalität im Zusammenhang. Eine einjährige Anwendung von Zoledronsäure stand im Zusammenhang mit einer signifikanten Reduktion der Mortalität aus jeglicher Ursache um 28% bei Patienten, die vor Therapiebeginn wegen einer Oberschenkelhalsfraktur operiert worden waren. In einer neueren Metaanalyse randomisierter, plazebokontrollierter Studien, in denen Patienten mit Osteoporose zugelassene Dosen von Arzneimitteln mit belegter Wirksamkeit zur Prävention sowohl von Wirbelfrakturen als auch von nicht die Wirbel betreffenden Frakturen erhielten, zeigte sich ein Zusammenhang mit einer Reduktion der Mortalität um 11% [10].

## Schlussfolgerungen

Bisphosphonate sind Therapie erster Wahl bei Patienten mit Osteoporose, in erster Linie wird hierbei eine Reduktion der Anzahl osteoporotischer Frakturen angestrebt. Die Vor- und Nachteile jeder Möglichkeit sollten immer mit dem Patienten besprochen werden, und die bedeutende Rolle der Vorlieben des Patienten sollte gewürdigt werden. Die Wirksamkeit und das günstige Nutzen-Risiko-Profil sowie der mögliche Vorteil hinsichtlich der Mortalität haben hohe Standards in diesem Bereich gesetzt, so dass neue Arzneimittel für PMO den gleichen oder einen höheren Nutzen haben müssen.

---

### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. René Rizzoli  
Service des maladies osseuses  
Département des spécialités  
de médecine  
Hôpitaux universitaires et faculté  
de médecine de Genève  
CH-1211 Genève 14  
[Rene.Rizzoli\[at\]unige.ch](mailto:Rene.Rizzoli[at]unige.ch)

---

### Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).