

Leserbrief

Nebenwirkungen einer Bisphosphonat-Therapie

Leserbrief zu Rizzoli R: Nebenwirkungen einer Bisphosphonat-Therapie. Schweiz Medizin Forum. 2012;12(16):323–6.

In seinem Fortbildungsartikel über mögliche Nebenwirkungen einer Bisphosphonat-Therapie beschreibt René Rizzoli die gastrointestinalen Symptome nach oraler Verabreichung, das flu-like-syndrome (insbesondere nach Erstapplikation), die kutane Überempfindlichkeitsreaktion, die (Verschlimmerung einer) Niereninsuffizienz, die Kieferosteonekrose und die atypischen subtrocantären Femurfrakturen [1].

Eine im Zusammenhang mit der intravenösen Applikation von Bisphosphonaten zu verzeichnende Besonderheit ist, dass im Gegensatz zu den oralen Tages-, Wochen- und Monatspräparaten unmittelbar post injectionem maximale Plasmaspiegel erreicht werden. Bei neu entdeckten Osteoporosepatienten besteht häufig eine Unterversorgung mit Vitamin D; so werden je nach Jahreszeit und Kollektiv in einem bis zwei Dritteln der Fälle 25-OH-Vitamin-D₃-Spiegel im osteomalazischen Bereich gefunden [2]. Wird bei diesen Patienten eine (empfohlene) Therapie mit 1 g Kalzium und 800 E Cholecalciferol pro Tag begonnen, so vergehen drei bis sechs Monate, bis die Zielspiegel (d.h. über 75 nmol/l 25-OH-Vitamin-D₃) erreicht werden, falls dies überhaupt eintritt. Wird in dieser Situation nun unmittelbar eine Therapie mit Bisphosphonaten begonnen, so wird nicht beachtet, dass bei Osteomalazie und bei Vitamin-Mangelzuständen bis zu deren Behebung eine Therapie mit diesen Mitteln kontraindiziert ist.

Hierbei dürfte es sich um einen Substanzklasseneffekt handeln, der sowohl die peroral als auch die intravenös verabreichten Bisphosphonate betrifft, wenngleich letztere aufgrund des rascheren Wirkungseintritts häufiger Beschwerden verursachen dürften. Wird in eine bestehende Osteomalazie hinein therapiert, so fällt die natürliche Mineralisation des Osteoids nach Vitamin-D-Repletion weg, womit der Behandlungserfolg im Sinne einer Steigerung der mineralischen Knochendichte unmittelbar gefährdet ist [3].

Auch die generalisierten Knochenschmerzen nach i.v.-Applikation verlaufen bei einem Vitamin-D-Mangel möglicherweise aggraviert. Und schliesslich muss nach intravenöser Gabe des Bisphosphonats auch mit vermehrten hypokalzämischen Krisen gerechnet werden, die ein lebensbedrohliches Ausmass erreichen können, da der Organismus bei Vitamin-D-Mangel hinsichtlich seiner Gegenregulation erheblich eingeschränkt ist [4]. Zum Beispiel empfiehlt die Fachinformation von Aclasta®

zwar, dass vor der Anwendung das Kalzium (und das Kreatinin) gemessen werden sollte. Ein (tief-)normales Kalzium schliesst aber eine Osteomalazie keineswegs aus.

Eine korrekte Information von Ärzten und Patienten müsste nach unserer Ansicht lauten: «Eine Osteomalazie und Vitamin-D-Mangel-Zustände, definiert durch einen Serumspiegel von 25-OH-Vitamin-D₃ unter 25 nmol/l, sind eine *absolute Kontraindikation* für den Einsatz von Bisphosphonaten.» Vor Beginn einer Bisphosphonat-Behandlung muss zwingend eine Vitamin-D-Messung im Serum erfolgen, auch bei Patienten, die bereits Vitamin D erhalten. Bei Patienten mit Osteomalazie oder Vitamin-D-Mangel sollte eine rasche Normalisierung mittels Gabe einer «loading dose» angestrebt werden. Nach sicherer und anhaltender Normalisierung der Spiegel (≥ 75 nmol/l) kann dann unter fortgesetzter Gabe von Vitamin D und einer adäquaten Kalziumzufuhr mit der Bisphosphonat-Therapie begonnen werden.

Der Grat zwischen einer unerwünschten Arzneimittelwirkung einerseits und Ignoranz oder gar Malpraxis andererseits ist mitunter schmal und die Grenze dazwischen unscharf. Die Herstellerfirmen werden von uns aufgefordert, ihren Teil zur erfolgreichen Bisphosphonat-Therapie und zur Eindämmung vermeidbarer Nebenwirkungen derselben beizusteuern.

Markus Gnädinger,
Hans-Ulrich Mellinghoff

Korrespondenz:

Dr. med. Markus Gnädinger
Birkenweg 8
CH-9323 Steinach
[markus.gnaedinger\[at\]hin.ch](mailto:markus.gnaedinger[at]hin.ch)

Literatur

- 1 Rizzoli R: Nebenwirkungen einer Bisphosphonat-Therapie. Schweiz Medizin Forum. 2012;12(16):323–6.
- 2 Adami S: Vitamin D Status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. Osteoporosis Int. 2009;20(2):239–44.
- 3 Melville N: The 25(OH) D Level Associated With a Favorable Bisphosphonate Response is >33 ng/ml. ASBMR Meeting 2011, Abstract 1137.
- 4 Clifford J. Rosen: Severe Hypocalcemia after Intravenous Bisphosphonate Therapy in Occult Vitamin D Deficiency. N Engl J Med. 2003;348:1503.

Réplique

Je remercie nos collègues Gnädinger et Mellinghoff d'avoir rappelé deux aspects cliniquement très importants à prendre en compte lors d'un traitement par des inhibiteurs de la résorption osseuse. Une carence en vitamine D est très fréquente dans la population concernée. En effet, 60% des patients avec fracture de hanche dans

la région de Zurich avaient des taux de 25 hydroxy vitamine D inférieurs à 30 nmol/l [1]. Non seulement, une telle carence est accompagnée d'un cortège de manifestations osseuses et musculaires, mais il semble que la réponse aux bisphosphonates soit également atténuée. D'où la nécessité absolue de corriger une carence en vitamine D comme étape initiale.

A proprement parler, une réponse atténuée n'est pas considérée comme un effet indésirable. En revanche, une hypocalcémie fait partie de la liste des effets indésirables associés à un traitement antirésorbant. Certes rare (0,2% avec l'acide zolédronic administré en cas d'ostéoporose [2]), cette altération électrolytique peut atteindre 5,5% des cas avec le Denosumab administré pour métastases osseuses [3] (la dose est ici 20 fois supérieure à celle reconnue pour l'ostéoporose). Une carence en vitamine D, une altération de la fonction rénale (y compris la prise d'aminoglycosides), une hypoparathyroïdie, une carence en magnésium, voire une maladie cœliaque, sont des facteurs de risque de développer une hypocalcémie en cas de traitement antirésorbant.

Correspondance:

Professeur René Rizzoli
Médecin-Chef de Service
Service des Maladies Osseuses
Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine de Genève
Rue Gabrielle Perret-Gentil 4
CH-1205 Genève
[Rene.Rizzoli\[at\]hcuge.ch](mailto:Rene.Rizzoli[at]hcuge.ch)

Références

- 1 Bischoff-Ferrari HA, et al. Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. *Bone*. 2008;42(3):597-602.
- 2 Black DM, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809-22.
- 3 Stopeck AT, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010;28(35):5132-9.