

turen werden jedoch nicht signifikant beeinflusst. Das Risiko an einem Brustkrebs zu erkranken, nimmt unter Raloxifen allerdings deutlich ab (54–74%). Damit eröffnen sich neue Therapieansätze zur Osteoporose-Prophylaxe und zur Verminderung des Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, ohne sich zugleich den risikobehafteten und manchmal lästigen Nebenwirkungen eines Hormonersatzes aussetzen zu müssen. Eine Therapie mit Raloxifen erscheint gegenwärtig insbesondere bei erhöhtem Mammakarzinomrisiko und Zustand nach Mammakarzinom geeignet. Empfehlenswert ist Raloxifen auch bei anderen Kontraindikationen gegen die klassische Hormonsubstitution. Zugelassen ist das Medikament für die Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose, bei Männern wurde es noch nicht erprobt.

Info

Die Rolle natürlicher Östrogene in der Prävention und Langzeit-Therapie der Osteoporose ist wegen der Nebenwirkungen an Uterus, Brust und kardiovaskulärem System deutlich eingeschränkt. Hinzu kommt, dass postmenopausale Frauen mit zunehmendem Abstand zur Menopause vermindert auf Östrogen ansprechen. Die von der FDA zugelassenen SERMs wie z. B. Raloxifen zeigen zwar nicht die negativen Effekte von Östrogen auf Uterus und Brust, haben in der Therapie der Osteoporose jedoch nicht die Effektivität moderner Bisphosphonate oder des RANKL-Antikörpers Denosumab. Ein weiterer Nachteil der SERMs sind thromboembolische Komplikationen.

4.4.4 Testosteron

Tritt bei einem jungen Mann ein auffallender Knochenschwund auf, so muss immer an eine sekundäre Osteoporose gedacht werden. Infrage kommen die Osteogenesis imperfecta und der **Hypogonadismus**. Die Therapie der Wahl beim Hypogonadismus ist der frühe Beginn der Behandlung mit Testosteron. Sie kann kombiniert werden mit anderen Medikamenten zum Wiederaufbau der Knochendichte. Folgende Substanzen und Dosierungen sind zu empfehlen:

- Testosteron (Androderm), 2,5 mg-Pflaster täglich
- Testosteron (Testoviron-Depot), 50/100/250 mg Injektionslösung i. m. alle 3–4 Wochen
- Testosteron (Testosteron Gel Jenapharm), 25–50 mg Gel täglich

Info

Vor Einsatz einer Testosteron-Ersatztherapie muss mittels PSA-Bestimmung und Prostata-Untersuchung (Palpation, Sonografie) ein Prostatakarzinom ausgeschlossen werden.

4.4.5 Anabolika

Der mögliche Nutzen von Anabolika bei Osteoporose ist seit langem bekannt und auf den anabolen Effekt auf die Muskulatur zurückzuführen. Auch eine direkte Wirkung auf die knochenbauenden Zellen ist beschrieben. Sinnvoll ist die Anwendung der Anabolika bei muskelschwachen bis hin zu kachektischen Patienten. Die Behandlungszeit sollte auf 3 Jahre begrenzt bleiben. Bekannte Nebenwirkungen wie Virilisierung der Frau oder Leberschäden müssen bedacht werden. Bei Männern muss mit einer Beeinträchtigung der Sexualfunktion gerechnet werden. Vor Therapiebeginn muss bei Männern ein Prostatakarzinom ausgeschlossen sein, da dieser Tumor durch Anabolika aktiviert werden kann.

Empfohlen werden

- Nandrolondecanoat (Deca-Durabolin), 25/50 mg Injektionslösung i. m. alle 3 Wochen,
- Metenolonenantat (Primobolan), 100 mg Injektionslösung i. m. alle 3 Wochen.

4.5 Bisphosphonate (BP)

Reiner Bartl, Emmo von Tresckow

4.5.1 Übersicht und Indikationen

Eine neue Ära der Behandlung von Knochenkrankheiten begann vor 30 Jahren mit der Einführung der Bisphosphonate (BP). Diese Substanzen werden exklusiv auf der Oberfläche des Knochens angereichert, hemmen dort die Osteoklasten und damit den Knochenabbau (antiresorptives Prinzip). BP werden daher bereits seit langem beim **Morbus Paget** und in der Onkologie bei der **Hyperkalzämie**, bei **Knochenschmerzen** und bei Patienten mit **Knochenmetastasen** eingesetzt. Sie stoppen nicht nur die Knochenzerstörung, sondern hemmen auch das Tumorstadium im Knochen und Knochenmark. Bei der **Osteoporose** hemmen sie den Knochenabbau und sind – zumindest die Aminobisphosphonate – ohne überschießend negativen Einfluss auf den Knochenaufbau und führen damit zu einer kontinuierlich positiven Knochenbilanz über viele Jahre, auch eine Zeit nach Absetzen des BP. BP werden erfolgreich eingesetzt bei allen Formen der Osteoporose. Spongiöse und kompakte Knochen nehmen gleichermaßen an Dichte zu. Der langjährige Einbau von BP in den Knochen – es handelt sich dabei nur um einen minimalen Anteil – hat nach den bisherigen Erfahrungen keinen klinisch relevanten negativen Einfluss auf die Knochenqualität. Nur das auf der Oberfläche des Knochens abgelagerte BP ist klinisch wirksam und hemmt die Osteoklasten. Das Argument eines „eingefrorenen“ Knochens unter der Gabe von BP ist schlichtweg falsch, da immer noch ein Basisumbau von 40–50% erfolgt. Dies trifft v. a. auf die i. v. Applikation zu, da sich der Umbau

bereits 3–6 Monate nach Gabe wieder normalisiert. Mineralisationsstörungen wurden nur bei Etidronat wegen der notwendigen hohen Dosierung von etwa 1 g täglich beobachtet.

Die stickstoffhaltigen BP gehören neben Denosumab zu den effektivsten Medikamenten in der Behandlung aller Formen der Osteoporose, sowohl bei Frauen als auch bei Männern, bei jungen und alten Menschen, bei angeborenen und erworbenen, primären und sekundären, „High-“ und „Low Turnover“- prä-, peri- und postmenopausalen Osteoporosen. Bei Kindern wurden BP ebenfalls eingesetzt, diese Therapie sollte aber pädiatrischen Zentren mit strenger Indikationsstellung vorbehalten bleiben.

Info

Zugelassen sind derzeit in Deutschland orale und i. v. BP:

- Alendronat (Generikum, 70 mg oral wöchentlich)
- Risedronat (Generikum, 35 mg wöchentlich)
- Etidronat (Generikum, 400 mg oral zyklisch 14 Tage, alle 3 Monate)
- Ibandronat (Bonviva, Generikum, 150 mg oral monatlich, oder 3 mg-Fertigspritze vierteljährlich, und Bondronat, Generikum 6 mg)
- Zoledronat (Aclasta, Generikum 5 mg Jahresinfusion, und Zometa, Generikum 4 mg)

Kürzlich haben 2 Studien belegen können, dass Frauen, die über mindestens 5 Jahre BP zur Behandlung der Osteoporose eingenommen haben, ein um etwa 30% reduziertes **Brustkrebsrisiko** aufwiesen. Zudem zeigten die Mammakarzinome unter BP-Gabe auch ein prognostisch günstigeres Profil. BP werden inzwischen für den adjuvanten Einsatz (brustkrebspräventiver Effekt) empfohlen, auch wenn derzeit noch keine Zulassung für diese Indikation besteht.

Eine weitere erfolgversprechende Indikation für den Einsatz moderner intravenöser BP stellt das **Knochenmarködem-Syndrom** dar. Bei der Entstehung des schmerzhaften Knochenmarködems spielen aktivierte Osteoklasten mit Ausschüttung von entzündungsauslösenden Zytokinen eine zentrale Rolle in der Pathogenese. Die dreimalige i. v. Applikation eines BP wird ambulant durchgeführt. Als Nebenwirkung wird lediglich eine 2-tägige „Akute-Phase-Reaktion“ bei der ersten Infusion und nur in ca. 10–20% der Patienten beobachtet.

4.5.2 Chemie und Wirkmechanismen

BP sind **Analoga des Pyrophosphats**, bei denen der Sauerstoff der P–O–P-Bindung durch Kohlenstoff ersetzt wird (P–C–P-Bindung) (► Abb. 4.6). Dies macht sie resistent gegenüber einer enzymatischen Hydrolyse. Durch Substitution der beiden Hydrogen-Atome auf dem C-Atom ist es

möglich, verschiedene BP zu synthetisieren. Diese unterscheiden sich nach biologischen Eigenschaften, Aktivität, Pharmakokinetik und Toxizität. Die Dynamik dieser Substanzgruppe zeigt sich darin, dass die neuesten BP der 3. Generation 20 000-mal potenter sind als Etidronat, das BP der 1. Generation (► Abb. 4.7).

► **Affinität zur Knochenoberfläche.** BP haben eine hohe Affinität zu Strukturen der Knochenoberfläche (► Abb. 4.8). Der Großteil der resorbierten Menge wird innerhalb von Stunden auf der Oberfläche des Knochens abgelagert, v. a. im Bereich der Resorptionslakunen, also auf der arrodieren Knochenoberfläche unter den Osteoklasten. Dies führt zu einer wirksamen Hemmung der Osteoklasten mit Verminderung der Knochenresorption, zu einer Reaktivierung der supprimierten Osteoblasten und damit insgesamt zu einer positiven Bilanz der Knochenmasse. Das abgelagerte BP wird Wochen bis Monate später in nur geringem Maße in den Knochen eingebaut und bleibt dort über viele Jahre bis Jahrzehnte nachweisbar, jedoch solange inaktiv, bis es im Rahmen des Remodelling des alternden Knochens wieder an die Knochenoberfläche kommt. Eine messbare Wirksamkeit des „recyclten“ BP ist schon aufgrund der extrem niedrigen Konzentration unwahrscheinlich.

Die BP zeigen unterschiedlich starke Affinitäten zur Knochenoberfläche. In vitro werden folgende relative Affinitätswerte gemessen: Clodronat 0,6, Etidronat 1,1, Risedronat 2,1, Ibandronat 2,3, Alendronat 2,8 und Zoledronat 3,4.

► **Wirkmechanismen.** Auch wenn die Wirkmechanismen noch nicht vollständig geklärt sind, so sind doch folgende experimentell nachgewiesen:

- verminderte Auflösbarkeit der Knochensubstanz und Veränderungen des Mineralisationsprozesses durch Einbau der BP in die Hydroxylapatit-Kristalle und Knochenmatrix (physikalisch-chemischer Effekt)
- verminderte Rekrutierung und Fusionierung der Osteoklastenvorläufer (Einwirkung auf das Monozyten-Makrophagen-System)
- Hemmung der Osteoklastenaktivität, insbesondere durch Hemmung der Protonen-ATPase (direkter toxischer Effekt, bei den Aminobisphosphonaten möglicherweise auch rezeptorabhängig)

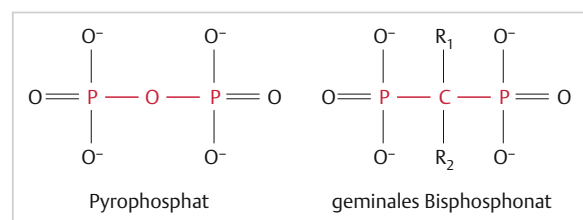


Abb. 4.6 Chemische Struktur von Pyrophosphat und Bisphosphonaten.

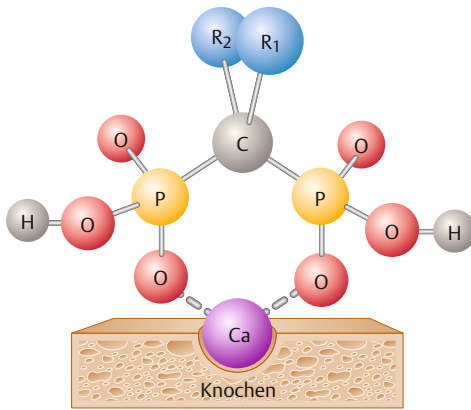




Abb. 4.7 Molekulare Struktur der BP und Auflistung der in der Klinik verwendeten BP. Die verschiedenen BP unterscheiden sich nur durch die beiden Liganden R1 und R2. Während der P-C-P-Kopf hydrophil ist, zeigt zumindest eine der Seitenketten lipophile Eigenschaften – ein Grund für die eingeschränkte Membrandurchgängigkeit und Resorption der BP. Das BP-Molekül geht eine feste Verbindung mit den Kalziumatomen auf der Oberfläche des Knochens ein, bevorzugt in den Resorptionslakunen. Der Ligand R2 ist für die unterschiedliche Knochenaffinität verantwortlich.

Bisphosphonate	R ₁	R ₂	relative Potenz
Substanz Handelsname			
Etidronat Didronel	OH	CH ₃	1
Clodronat Ostac, Bonefos	Cl	Cl	10
Pamidronat Aredia	OH	CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	100
Alendronat Fosamax, Fosavance	OH	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	1 000
Risedronat Actonel	OH	CH ₂ - 	5 000
Ibandronat Bonviva, Bondronat	OH	CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)-C ₅ H ₁₁	10 000
Zoledronat Aclasta, Zometa	OH	CH ₂ - 	20 000

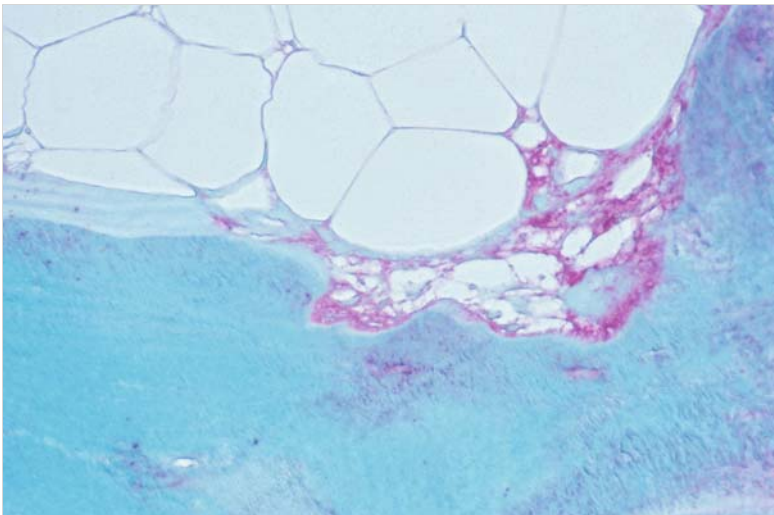


Abb. 4.8 Immunhistologischer Nachweis von Ibandronat auf der Knochenoberfläche in einer Resorptionslakune und im Osteoklast.

- Hemmung der Enzyme des Mevalonsäure-Stoffwechsels durch die stickstoffhaltigen BP (► Abb. 4.9)
- Verkürzung der osteoklastären Lebensdauer durch Induktion der Apoptose, wahrscheinlich verbunden mit einer Verlängerung der osteoblastären Lebensdauer (zeitliche Verschiebungen im Ablauf des Knochenumbauzyklus)
- indirekte Wirkung über die Osteoblasten, die über Hemmfaktoren die osteoklastäre Knochenresorption inhibieren (Interaktionen im „Coupling“ des Osteoblasten-Osteoklasten-Systems)
- Steigerung der osteoblastären Synthese von Kollagen Typ1

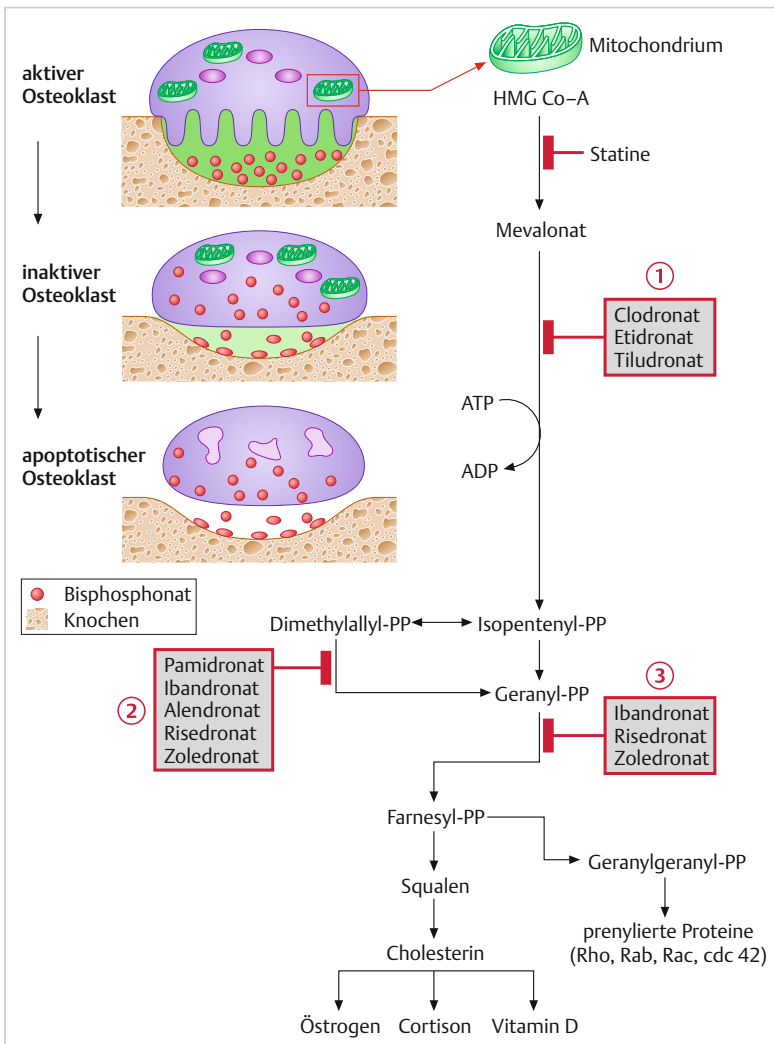


Abb. 4.9 Zelläre und biochemische Wirkmechanismen stickstoffhaltiger BP (z. B. Alendronat, Risedronat, Pamidronat, Ibandronat und Zoledronat) im Osteoklasten. Links: BP lagern sich auf der Knochenoberfläche in den Resorptionslakunen unter den Osteoklasten ab. Sie werden von den Osteoklasten resorbiert und führen zu einer Zellinaktivierung und Schwund des „Ruffled Border“. In höheren Dosen kommt es zusätzlich zu einer gesteigerten Apoptose der Osteoklasten. Rechts: Angriffspunkte der 3 BP-Generationen im Mevalonsäurestoffwechsel.

- Hemmung der Produktion von Prostaglandin E₂, von proteolytischen Enzymen, Interleukin 1 und 6 sowie zahlreicher anderer Zytokine (daher Einsatz bei Knochenmarködemen!)
- Hemmung der Adhäsion der Tumorzellen an die Knochenoberfläche
- Beeinflussung afferenter Nervenfasern im Knochen, mit Hemmung der Freisetzung von Neuropeptiden und Neuromodulatoren an den Nervenendigungen

Laborchemisch führt die Osteoklastenhemmung zur verminderten Ausscheidung von Abbauprodukten des Kollagens im Urin und bei Vorliegen einer Hyperkalzämie zur Senkung des Serumkalziumspiegels.

Info

Über einen längeren Zeitraum bewirkt die Hemmung der Resorption eine positive Kalziumbilanz mit kontinuierlicher Erhöhung der Knochenmasse, am stärksten nachweisbar am trabekulären Knochen mit seiner extrem großen Oberfläche. Die Erhöhung der Knochenmasse ist mit einer Zunahme der mechanischen Resistenz des Knochens verbunden (Reduktion des Frakturrisikos).

Bei den BP der 1. Generation wurden bei Gabe über einen längeren Zeitraum Mineralisationsstörungen (Osteomalazie) beobachtet. Dagegen konnte bei den Aminobisphosphonaten (BP mit einer Aminogruppe in einer Seitenkette) über einen Behandlungszeitraum von bis zu 8 Jahren kein Hinweis für eine Osteomalazie oder eine schwere Beeinträchtigung des Knochenumbaus gefunden werden.

Die feingewebliche Struktur der Knochenbälkchen bleibt auch nach langjähriger Therapie mit den potenteren BP lamellär.

Neuere Untersuchungen belegen einen **antiproliferativen Effekt der BP** auf das Tumorwachstum. Die Osteoklastenhemmung führt zu einer verminderten Produktion von IL-6 und zu einer verminderten Freisetzung von Wachstumsfaktoren aus der Knochenmatrix. Es gibt inzwischen auch Hinweise, dass BP die Entstehung von osären und wahrscheinlich auch viszeralen Metastasen negativ beeinflussen, möglicherweise über Interaktionen mit Adhäsionsmolekülen der Tumorzellen und/oder Beschichtung der Knochenoberfläche mit einem BP-Film. Eine weitere, 2010 publizierte Studie konnte zeigen, dass Osteoporose-Patienten unter Therapie mit BP ein geringeres Brustkrebsrisiko aufwiesen.

4.5.3 Pharmakokinetik

Die P-C-P-Bindung ist völlig resistent gegenüber enzymatischer Hydrolyse. Die derzeitig verwendeten BP werden demzufolge unverändert aufgenommen, im Knochen abgelagert und wieder ausgeschieden. Eine Metabolisierung im Körper findet nicht statt. Eine Interaktion mit anderen Medikamenten ist daher nicht bekannt.

Die intestinale Resorption ist gering und beträgt zwischen <1 und 10%. Die neueren Aminobisphosphonate werden nur zu weniger als 1% resorbiert. Die Resorption im Darm wird weiter vermindert mit gleichzeitiger Nahrungsaufnahme, speziell mit zweiwertigen Salzen wie Kalzium und Magnesium. Für die Resorption und damit für die Wirkung der BP ist v. a. die Einnahme im nüchternen Zustand wichtig, da sie mit dem Kalzium der Nahrung eine unlösliche Verbindung eingehen würden. Für Alendronat und Risedronat wird die Einnahme der Tablette mit Leitungswasser 30 min vor dem Frühstück in aufrechter Position empfohlen, um die Resorption sicherzustellen und etwaige Nebenwirkungen sicher zu vermeiden. Die Tablette darf nicht mit Magensäure zurück in die Speiseröhre gelangen und dort verbleiben, da sie sonst die Schleimhaut schädigen könnte. Bei Schluckstörungen oder bei bestehender Refluxösophagitis sollte von Beginn an eine i.v. Therapie erfolgen und damit der Magen-Darm-Trakt umgangen werden. 20–50% der resorbierten Menge wird auf der Knochenoberfläche gespeichert, der Rest innerhalb des Tages im Urin oder Stuhl ausgeschie-

den. Im Gegensatz zur kurzen Verweildauer im Blut (Halbwertszeiten von 1–15h) beträgt die Halbwertszeit im Skelett viele Jahre, ähnlich wie bei anderen Substanzen mit hoher Affinität zum Knochen (z.B. Tetracyclin). Für die Wirkung der BP ist aber nur die Menge auf der Oberfläche des Knochens entscheidend, eine Zeitdauer von etwa 3–6 Monaten.

BP der dritten Generation (Risedronat, Ibandronat, Zoledronat) unterscheiden sich hinsichtlich des pH-Wertes, bei dem sie in die aktive Form übergehen, d.h. bei dem die Protonierung erfolgt und es zur strukturellen Ähnlichkeit mit Geranyl-PP kommt (► Abb. 4.10).

Wie alle BP reichert sich Ibandronat am Hydroxylapatit der Knochenoberfläche an und wird erst im sauren Milieu der Osteoklasten (Salzsäuresekretion) ab einem pH-Wert von 3,7 aktiviert. Bei Zoledronat dagegen beginnt die Aktivierung bereits im physiologischen Bereich von pH 7,0. Eine Aktivierung dieses BP ist daher bereits im entzündlichen Gewebe, in Makrophagen und im Nierengewebe möglich, mit Begünstigung von Nebenwirkungen wie Kiefernekrosen oder Nierenfunktionsstörungen. Wegen des sauren pH-Wertes der Haut, der damit einhergehenden möglichen BP-Aktivierung und aufgrund entzündlicher Hautreaktionen ist daher auch eine Pflasterapplikation von BP gescheitert.

4.5.4 Nebenwirkungen

BP sind gut verträglich, wenn die Einnahmевorschriften genau eingehalten werden. Nebenwirkungen sind gering und nur sehr selten schwerwiegend. ► Tab. 4.15 zeigt die Häufigkeit der wichtigsten Nebenwirkungen im klinischen Alltag.

► **Gastrointestinale Beschwerden.** Bei oraler Gabe wurden gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall dosisabhängig bei 2–10% der Patienten berichtet, sind aber in großen placebokontrollierten Studien gleich häufig unter Verum und Placebo. Die vereinzelt berichteten Entzündungen und Ulzerationen der Speiseröhre lassen sich durch ein genaues Umsetzen der Einnahmевorschriften zuverlässig vermeiden. Diese Schleimhautläsionen sollen in 2 Schritten ablaufen: Die Regurgitation der Magensäure verursacht eine Schädigung der Schutzschicht des Speiseröhrenepithels. Stickstoffhaltige BP diffundieren in die

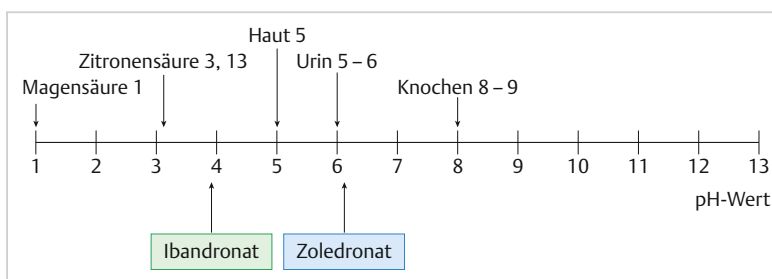


Abb. 4.10 pH-abhängige Protonierung der Bisphosphonate der 3. Generation (Zoledronat und Ibandronat)

Tab. 4.15 Wichtige Nebenwirkungen unterschiedlicher Bisphosphonate und deren Häufigkeit in Klinik und Praxis..

Bisphosphonat	Renale Nebenwirkungen	Gastrointestinale Nebenwirkungen	Kieferosteonekrosen	Akut-Phase-Reaktionen
Clodronat oral	–	+	–	–
Pamidronat i. v.	++	–	+	+
Zoledronat i. v.	+++	–	++	++
Ibandronat oral	–	+	?	–
Ibandronat i. v.	–	–	+	++

angrenzenden Epithelzellen und hemmen die Cholesterinsynthese (Hemmung des Mevalonsäure-Stoffwechsels). Dadurch wird die cholesterinabhängige Reparatur der geschädigten Zellen gehemmt. Patienten mit Reflux-ösophagitis oder bettlägerige Patienten sollen daher keine stickstoffhaltigen BP einnehmen bzw. strengstens überwacht werden.

► **Akut-Phase-Reaktion.** Eine Akute-Phase-Reaktion kann 24h nach erstmaliger i. v. Gabe eines Aminobisphosphonats auftreten, mit Temperaturerhöhung, Gliederschmerzen, Myalgien und Knochenschmerzen. Serologisch finden sich Erhöhungen des IL-6 und des C reaktiven Proteins. Veränderungen der Lymphozytenzahlen belegen den Einfluss der BP auf das Immunsystem, besonders nach der ersten Infusion. Ein kausaler Zusammenhang mit dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen konnte bisher nicht belegt werden.

Akut-Phase-Reaktionen sind eine ausschließliche Nebenwirkung der Amino-Bisphosphonate. Sie sind bedingt durch deren Wirkmechanismus im Mevalonatstoffwechsel. Nicht-Amino-Bisphosphonate (Clodronat/Etidronat) haben einen hiervon unterschiedlichen Wirkmechanismus und verursachen keine Akut-Phase-Reaktionen. In Studien wurde die gleichzeitige Clodronat-Einnahme sogar zur Vermeidung von Akut-Phase-Reaktionen erfolgreich eingesetzt. Auch die gleichzeitige Einnahme eines HMG-CoA-Reduktase-Hemmers konnte die Akut-Phase-Reaktionen wirksam verhindern. Ursache für die Nebenwirkung ist eine Kumulation von Zwischenprodukten des Mevalonatstoffwechsels, die wiederum mit γ/δ -T-Zellen interagieren und hierüber zu einer grippeähnlichen (flu-like) Symptomatik führen.

► **Atypische Femurschaftfrakturen.** In den letzten Jahren wurden Fallberichte von atypischen Femurfrakturen unter Langzeittherapie mit BP publiziert. Häufig gehen prodromale Oberschenkelerschmerzen voraus (vorausgehende Ermüdungsfrakturen?). Die Frakturen können bilateral auftreten mit verzögerter Frakturheilung. Dieser Frakturtyp ist aber mit 1% aller Femurfrakturen selten und wird bei Patienten unter Langzeit-BP häufiger beobachtet, ein kausaler Zusammenhang ist aber bis heute nicht nachgewiesen.

► **Hautallergie.** Ganz selten muss die Therapie wegen Hautallergie abgebrochen werden.

► **Augentzündungen.** Uveitis, Skleritis und Episkleritis wurden bei Pamidronat vereinzelt (1/1000 Patienten) beobachtet. Nach Absetzen des BP und unter Verwendung von Glukokortikoiden war die Augentzündung wieder rasch reversibel.

► **Hypokalzämie/Hypomagnesiämie.** Etwa 3% der Patienten weisen im Rahmen einer Infusionstherapie eine leichte Hypokalzämie und Hypomagnesiämie auf, die jedoch nach unserer Erfahrung in keinem Fall klinisch relevant waren. Vorsicht ist geboten, wenn BP gleichzeitig mit Aminoglykosiden verabreicht werden, da beide Wirkstoffe zu einer Senkung des Serumkalziumspiegels über längere Zeiträume führen können. Klinisch bedeutsame Hypokalzämien unter BP haben wir nicht beobachtet.

► **Niere.** Vor i. v. Gabe von BP muss die Nierenfunktion geprüft werden, da vereinzelt bei höheren Dosierungen **Nierenschmerzen** und eine leichte, aber klinisch nicht relevante **Albuminurie** beobachtet wurden.

4.5.5 Bisphosphonatinduzierte Kiefernekrose

Bei Langzeitgabe von Pamidronat und Zoledronat bei Tumorpatienten wurde vermehrt das Auftreten von Kiefernekrosen (► Abb. 4.11, ► Abb. 4.12, ► Abb. 4.13, ► Abb. 4.13a, ► Abb. 4.13b) beschrieben. Als Erklärung kann die starke Anreicherung der BP und die Makrophagenhemmung im Kieferknochen (bei vorliegender Osteomyelitis) angeführt werden. Diese schwerwiegende Komplikation tritt aber fast ausschließlich bei immunsupprimierten Tumorpatienten unter hohen i. v. Dosen und bei der Wahl monatlicher Intervalle von Zoledronat oder Pamidronat auf.

Die um das 10-fache niedrigere Dosierung bei Patienten mit Osteoporose verursacht nach den Daten eines Fallregisters aber äußerst selten Kieferprobleme. In Deutschland erhalten ca. 780 000 Patienten ein BP zur Behandlung der Osteoporose. Im Zentralregister finden sich bisher 3 Osteoporose-Fälle, die eine Kiefernekrose entwickelt haben. Dies entspricht einer Prävalenz von 0,00038%, sodass gefolgert wurde, dass bei einer osteo-

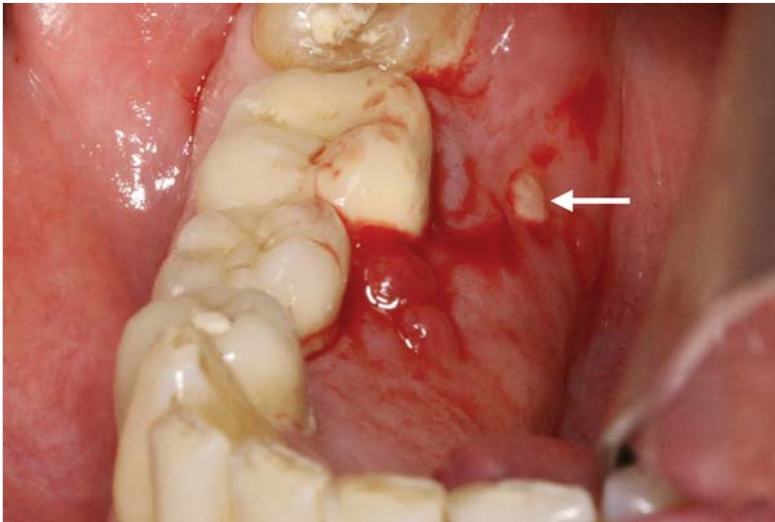


Abb. 4.11 Schleimhautdefekt (Pfeil) mit Fistel zur Kiefernekrose bei einer Patientin mit Mammakarzinom und langjähriger hochdosierter i. v. BP-Therapie.



Abb. 4.12 Röntgenbild einer fortgeschrittenen Kiefernekrose des rechten Unterkiefers.

porosetypischen BP-Dosierung derzeit kein nennenswertes Risiko besteht. Das in den Knochen eingelagerte BP ist dort zwar über Jahrzehnte nachweisbar, spielt aber wegen der extrem niedrigen Konzentration weder therapeutisch noch toxisch eine relevante Rolle. Wirksam ist fast ausschließlich das auf der Oberfläche des Knochens anhaftende BP. Dabei kann es gerade in der Onkologie mit der Verwendung hoher Dosen und kurzer Intervalle zu einer Kumulation des Medikaments mit fatalen Folgen kommen.

Info

Die Gefahr für das Auftreten von **Kiefernekrosen unter BP** ist nach den bisherigen Erkenntnissen bei **Zusammentreffen folgender Risikofaktoren** gegeben:

- immunsupprimierte Tumorpatienten mit schlechter Abwehrlage
- Gabe von Chemotherapeutika und/oder Glukokortikoide
- vorbestehende Osteomyelitis im Kieferbereich oder entzündliche Zahnerkrankungen
- Zahnextraktionen oder kieferchirurgische Eingriffe
- mangelhafte Mundhygiene
- Einsatz von i. v. BP in hoher Dosierung und in monatlichen Intervallen
- Einsatz von BP mit hoher Affinität zum Knochen, mit Aktivierung bereits bei einem neutralen pH-Wert und mit hohen Gewebskonzentrationen (Gefahr der Kumulation!)

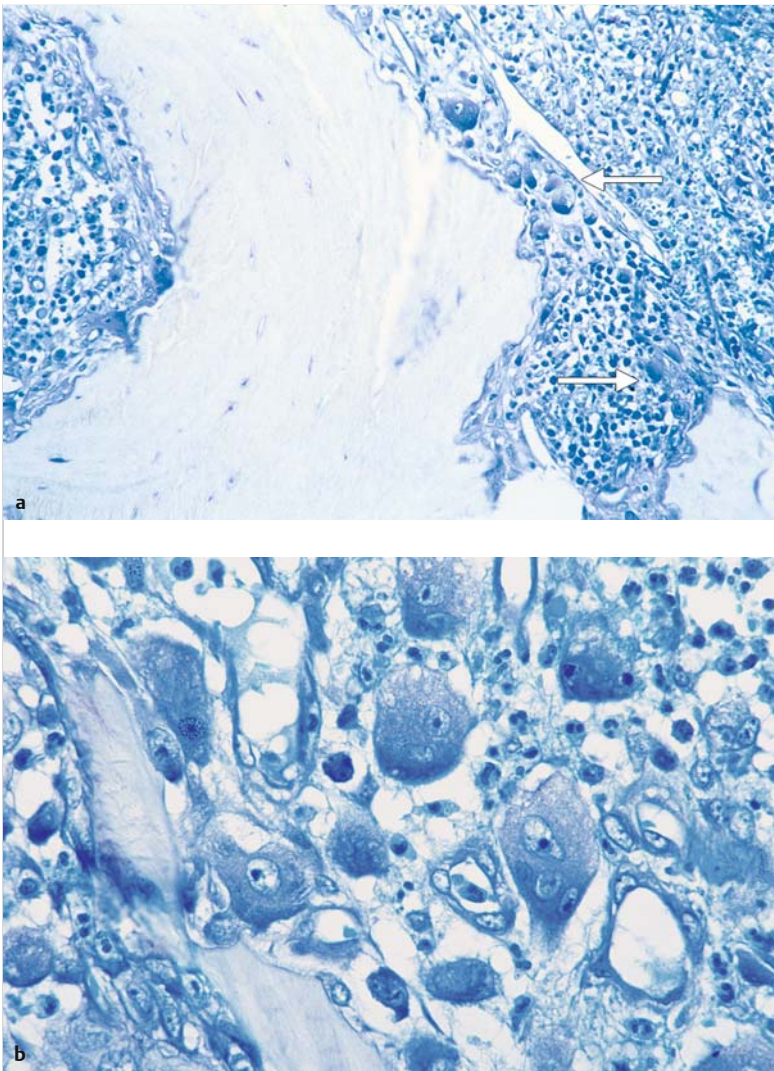


Abb. 4.13 Knochenhistologie der Patientin in ► Abb. 4.12.

- a** Nachweis einer massiven Osteomyelitis mit osteoklastischem Abbau des teilweise nekrotischen Knochens. Beachte zahlreiche große osteoklastenähnliche Makrophagen im Knochenmark (Pfeile).
- b** In der Vergrößerung Nachweis von Osteoklasten (in Resorptionslakune) und osteoklastenähnlichen Makrophagen im benachbarten Knochenraum. Beachte die blasige Auflockerung des Zytoplasmas als Zeichen toxisch/apoptotischer Veränderungen der Makrophagen (Giemsa).

Namhafte Wissenschaftler aus anderen europäischen Ländern kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass die Inzidenz für Kiefernekrosen unter Osteoporose-BP-Therapie unter 1 Fall pro 100 000 Patienten-Behandlungsjahren liegt und daher keine signifikante Auswirkung auf die Risiko-Nutzen-Bewertung für die Therapie der Osteoporose mit BP hat. Der EMEA („European Medicines Agency“) lagen bis Juni 2006 78 Fälle von Kiefernekrosen unter Alendronat vor. Dieser Zahl stehen 12,9 Mio. Patienten gegenüber, die Alendronat einnehmen (Prävalenz von 0,000 006 %).

Es erscheint auch derzeit nicht erforderlich, Osteoporose-Patienten vor einer BP-Therapie eine prophylaktische Zahnsanierung anzuraten. Bei Zahnextraktionen oder Einbau von Implantaten ist es allenfalls aus Sicherheitsgründen ratsam, das BP in diesem Zeitraum auszusetzen. Eine vorausgegangene oder aktuelle BP-Therapie bei einem Osteoporose-Patienten ist jedoch kein Grund, eine notwendige Zahnbehandlung abzulehnen! Demgegen-

über stehen einige Untersuchungen, die die positive Wirkung von Alendronat auf das alveoläre Knochengewebe und das Einwachsen von Implantaten bestätigen.

Von Experten werden daher derzeit folgende **Empfehlungen** gegeben:

- vor Beginn einer oralen oder i. v. BP-Therapie Inspektion und Anamnese des Zahn-/Kieferstatus. Nur bei Auffälligkeiten Überweisung an den Zahnarzt zur Abklärung
- bei bereits laufender Osteoporose-Therapie mit einem oralen BP Fortführung der Therapie bei zahnärztlichen Eingriffen, da das Risiko für die Entwicklung einer Kiefernekrose extrem gering ist
- bei Gabe eines i. v. BP Unterbrechung der Therapie bei zahnärztlichen/kieferchirurgischen Eingriffen (z. B. Implantate) bis zur Abheilung der Wunde

Um Risikopatienten möglichst zuverlässig herausfiltern zu können und Verständigungsschwierigkeiten zwischen