

Liebe Kolleginnen und Kollegen, liebe SVGO-Mitglieder,

Endlich ist es soweit – Sie halten die erste Ausgabe der „SVGO aktuell“ in ihren Händen! Wir freuen uns Ihnen dieses neue vierteljährlich erscheinende Informationsmedium vorstellen zu dürfen.

Die Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO) wurde 1989 gegründet, um an der Problematik der Osteoporose interessierte Ärzte interdisziplinär zusammenzubringen und über die Krankheit Osteoporose zu informieren. Viel ist in den letzten 20 Jahren gegangen: die Osteoporose ist als chronische Krankheit mit hoher Morbidität und relevanter sozioökonomischer Tragweite zunehmend bekannt, die Densitometrie steht heute als Routineuntersuchung zur Früherkennung zur Verfügung, die medikamentösen Therapieoptionen haben sich in den

letzten Jahren vervielfacht. Trotz diesen Veränderungen und Neuerungen bleiben viel Fragen offen. Insbesondere gilt es im klinischen Alltag individuell die entscheidenden Massnahmen umzusetzen um unseren Patientinnen und Patienten eine bestmögliche und kosteneffiziente Behandlung zu ermöglichen.

Dieser vierteljährliche Newsletter, hat zum Ziel praktisch relevante Informationen zum Thema Osteoporose, ihrer Prävention und Behandlung zu vermitteln. Es ist uns ein Anliegen, viele praktizierende Kollegen und Kliniker verschiedenster Fachrichtungen zu erreichen.

Das Hauptthema dieser Ausgabe befasst sich mit dem Einfluss von Aromatasehemmern auf den Knochenstoffwechsel bei Brustkrebspatientinnen – einem Thema, mit dem nicht nur Gynäkologen und Onkologen zunehmend konfron-

## Inhalt

- Editorial	Seite 1
- Aromatasehemmer und Osteoporose	Seite 1-3
- Journal Watch	Seite 3-4
- Event-Kalender	Seite 4

tiert sind. Neben dem Hauptthema jeder Ausgabe werden im „Journal Watch“ neue wissenschaftliche Arbeiten kurz vorgestellt und ihre Relevanz für unseren klinischen Alltag kurz besprochen. Um eine breite Leserschaft zu erreichen sind alle Ausgaben des „SVGO aktuell“ in deutscher und französischer Sprache auch online ([www.svggo.ch](http://www.svggo.ch)) zugänglich.

Herzlichst, Ihr  
Martin Birkhäuser  
Präsident SVGO/ASCO

## AROMATASEHEMMER UND OSTEOPOROSE

Aufgrund der Ergebnisse mehrerer grosser randomisierter Studien haben sich die Aromatasehemmer zunehmend in der adjuvanten Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs etabliert. Die sog. „Aromatasehemmer der 3. Generation“ haben anders als Tamoxifen weniger Nebenwirkungen bei gleichzeitig hoher klinischer Wirksamkeit. Entsprechend haben mehrere Fachgesellschaften die Aromatasehemmer alternativ oder sequenziell nach einer Behandlung mit Tamoxifen in ihre Therapieempfehlungen aufgenommen [1]. In der Schweiz sind heute die drei Aromatasehemmer Anastrozol (Arimidex), Exemestan (Aromasin) und Letrozol (Femara) zur adjuvanten Behandlung bei postmenopausalen Frauen mit frühem oder fortgeschrittenem Mammakarzinom zugelassen.

Die Suppression der endogenen Östrogenproduktion stellt die Grundlage der adjuvanten Behandlung bei hormonsensitivem Mammakarzinom dar. Dabei wird durch die selektiven Aromatasehemmer bei postmenopausalen Frauen die residuelle Östrogenkonzentration nahezu vollständig gesenkt. Obwohl die Aromatasehemmer verglichen mit Tamoxifen nebenwirkungsarm sind, muss v.a. bei einer Langzeitbehandlung durch die Östrogenmangelzustand ein ungünstiger Effekt auf den Knochenstoffwechsel mit Auftreten osteoporotischer Frakturen erwartet werden. Dies ist insbesondere von Bedeutung als dass das Spontanfrakturrisiko altersbedingt bei postmenopausalen Frauen ansteigt und im Rahmen einer Tumorbehandlung durch eine vorangegangene Chemotherapie oder Steroidtherapie zusätzlich erhöht ist.

Während eine eingeschränkte Östrogenexposition durch eine verkürzte fertile Lebensphase (späte Menarche, frühe Menopause) ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose darstellt, ist der Umstand der kurzen Östrogenexposition ein protektiver Faktor in der Pathogenese des Mammakarzinoms. Mit diesem „Paradox“ scheint es primär befremdend, dass Brustkrebspatientinnen einem erhöhten Osteoporoserisiko ausgesetzt sein sollen. In der Tat können Frauen, welche ein Mammakarzinom entwickeln zum Zeitpunkt der Diagnose eine normale bzw. überdurchschnittliche Knochendichte haben. Im Rahmen der Tumorbehandlung (Chemotherapie, medikamentös oder chirurgisch bedingte Ovarialinsuffizienz, Aromatasehemmerbehandlung) und der sich daraus ergebenden Östrogenmangelzustand resultiert jedoch in Analogie zur Menopause ein beschleunigter Knochenumbau mit akzeleriertem Knochenabbau [2].

### Wirkungsmechanismus der Aromatasehemmer

Die Aromatase ist als Enzym verantwortlich für den letzten Stoffwechselschritt in der Östrogensynthese und katalysiert die Umwandlung von Androgenvorstufen in Estradiol (Ovar) bzw. Estron (Nebenniere). Die Aromatase besteht aus einem Hämprotein und einem Flavoprotein. Unter NADPH-Verbrauch werden Androgene in Östrogene oxidiert. Das Aromatase-Gen (CYP19) wird sowohl im Ovar als auch in extraovariellen Organen (Fett, Muskel, Haut, Leber) exprimiert, dh. Östrogene werden im peripheren Gewebe durch Konversion von zirkulierenden Androgenvorstufen synthetisiert. Diese sogenannte periphere Aromatisierung ist die Haupt-

quelle der bei der postmenopausalen Frau zirkulierenden Östrogene. In vitro Untersuchungen konnten auch im Knochengewebe, dh. in Osteoblasten die Aktivität der Aromatase nachweisen [3, 4]. Dies weist darauf hin, dass die Aromatasehemmer ihren inhibitorischen Effekt auf den Knochenstoffwechsel nicht nur durch Hemmung der systemischen Östrogenspiegel ausüben, sondern durch Hemmung der lokalen Östrogenproduktion im Knochengewebe selbst wirken.

Entsprechend ihrem Wirkmechanismus werden die Aromatasehemmer in steroidale Inaktivatoren (irreversible Wirkung; Exemestan) oder nicht-steroidale Inhibitoren (reversible Wirkung; Anastrozol, Letrozol) eingeteilt [5]. Die neueren Aromataseinhibitoren der 3. Generation wirken durch eine fast vollständige (>96%) Suppression der endogenen Östrogenproduktion durch selektive Hemmung des letzten Syntheseschrittes [6]. Exemestane als irreversibler steroidal Aromataseinaktivator ist strukturell verwandt mit Androstendion und übt durch Bindung an den Androgenrezeptor eine partiell androgene Wirkung aus [7]. Im Gegensatz dazu interferieren die nicht-steroidalen Aromatasehemmer reversibel mit Cytochrom P450. Ihre Hemmung bleibt nur so lange bestehen wie ausreichend hohe Wirkstoffkonzentrationen aufrechterhalten werden. Ob der partiell androgene Effekt von Exemestane knochenprotektiv ist bleibt letztlich unklar; wie nachfolgend weiter ausgeführt scheinen alle im klinischen Alltag angewendeten Aromatasehemmer (Anastrozol, Exemestan, Letrozol) in ihrem Effekt auf den Knochenstoffwechsel vergleichbar zu sein.

aktuell

SVGO  
ASCO



**Aromatasehemmer und ihre Wirkung auf den Knochenstoffwechsel**

Im Laufe der letzten Jahre hat die Isolierung und Charakterisierung zellulärer und extrazellulärer Komponenten der Knochenmatrix zur Entwicklung von biochemischen Knochen-Umbaumarkern, die spezifisch die Knochenformation bzw. die Knochen-resorption widerspiegeln, geführt [8]. In der klinischen Anwendung sollte bei Tumorpatienten beachten werden, dass das Auftreten von Knochenmetastasen ebenfalls zu einer Entkopplung der Knochenumbauprozesse führt, wobei je nach Metastasentyp die resorptive (osteolytische) oder formative (osteoblastische) Komponente überwiegen kann [9].

Während der Behandlung mit Aromatasehemmern ist durch die inhibitorische Wirkung auf die Östrogensynthese vorwiegend eine Zunahme der Knochenresorption zu erwarten, wobei - bedingt durch die enge Stoffwechselbeziehung zwischen Knochenresorption und formation - auch ein Anstieg der Knochenformationsmarker zu erwarten ist. Im Rahmen der ATAC Studie wurde in einer Subpopulation bei 247 Brustkrebspatientinnen der Effekt von Anastrozol bzw. Tamoxifen auf den Knochenstoffwechsel nach einem Jahr untersucht und mit 39 nicht-randomisierten Kontrollpatientinnen verglichen. Während unter der Behandlung mit Tamoxifen durch den östrogenagonistischen Effekt eine Hemmung des Knochenumbaus festzustellen war, konnte bei Patientinnen unter Anastrozol eine signifikante Zunahme der Knochenresorptions- (NTX, CTX) und Knochenformationsmarker (knochenspezifische ALP, PINP) beobachtet werden [10]. Eine ähnliche Zunahme des Knochenumbaus unter Anastrozol konnte auch bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom beobachtet werden [11]. Hierbei ist aber zu bedenken, dass eine Akzelerierung des Knochenumbaus bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom nicht allein durch die Behandlung mit Aromatasehemmern, sondern auch durch den knochenabbau-stimulierenden Effekt skeletaler Metastasen bedingt sein kann. Bei 80-95% aller Tumorpatienten mit manifesten Knochenmetastasen (Mamma-, Prostata- oder Lungenkarzinome) ist eine vermehrte Ausscheidung der Pyridinium-Crosslinks (PYD, DPD) zu beobachten [9, 12].

Eine Zunahme der Knochenresorption wurde auch unter der Behandlung mit Letrozol beobachtet. So konnte sowohl bei gesunden postmenopausalen Frauen in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie [13] als auch bei Patientinnen mit Brustkrebs [14, 15] unter Letrozol eine signifikante Zunahme der Knochenresorptionsmarker beobachtet werden. In der kürzlich publizierten Arbeit von Perez et al. (MA-17 Substudie) wurden 226 Patientinnen nach 5-jähriger adjuvanter Behandlung mit Tamoxifen für weitere 2 Jahre zu einer Behandlung mit Letrozol bzw. Placebo randomisiert. Verglichen zu Placebo konnte nach 12 und 24 Monaten eine signifikante Zunahme des Knochenabbaus (NTX) beobachtet werden [14].

Kontrovers bleibt die Datenlage bzgl. des Effektes von Exemestan auf den Knochenumbau. Basierend auf der Beobachtung einer Abnahme des Knochenumbaus un-

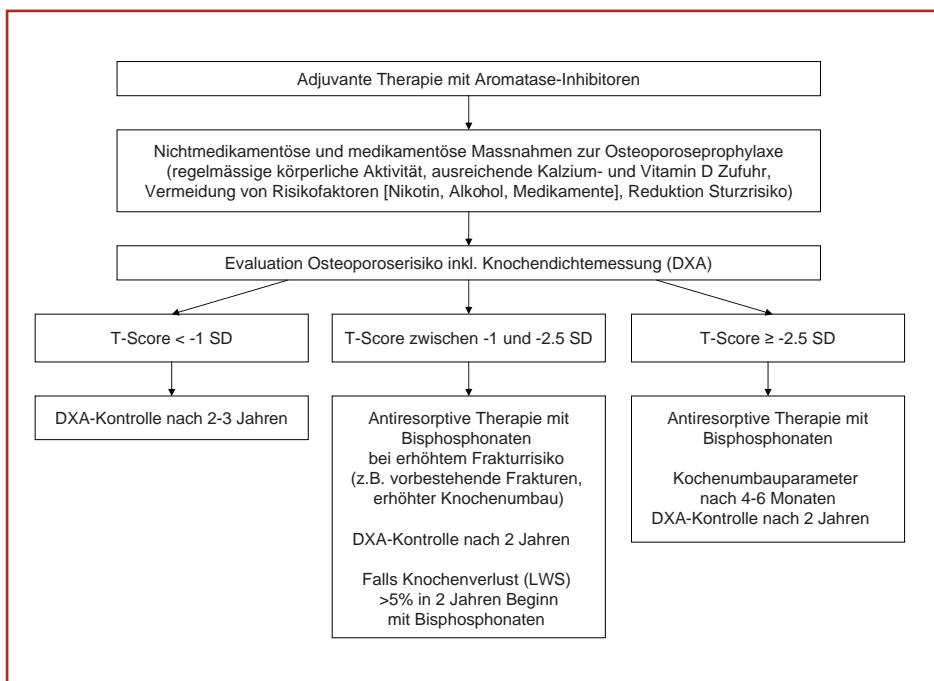
ter Exemestan in tierexperimentellen Untersuchungen [16] wurde postuliert, dass Exemestan durch den partiell androgenen Effekt einen eher knochenprotektiven Effekt ausüben könnte. Ein unterschiedlicher Effekt verschiedener Aromatasehemmer wurde auch in ersten klinischen Untersuchungen bei gesunden Probandinnen vermutet [17, 18]. Klinische Studien konnten letztlich jedoch keinen eindeutigen osteoprotektiven Effekt von Exemestan bei Brustkrebspatientinnen bestätigen. In einer placebo-kontrollierten Studie wurden 147 Patientinnen mit frühem Brustkrebs in einen Behandlungsarm mit Exemestan bzw. Placebo randomisiert. Unter Exemestan konnte nach 2 Jahren verglichen zu Placebo eine signifikante Zunahme sowohl von CTX als Resorptionsmarker als auch von PINP als Formationsmarker beobachtet werden [6]. In der Intergroup Exemestane Study (IES) zeigte sich nach Umstellung von Tamoxifen auf Exemestan eine Akzelerierung des Knochenumbaus mit moderatem Anstieg der Knochenumbauparameter innerhalb der ersten 6-12 Monate [19]. Dieser Effekt ist zumindest teilweise durch einen Wegfall der vorausgegangenen protektiven Effektes von Tamoxifen zu erklären und nicht zwingend als alleinige Wirkung von Exemestan zu verstehen.

Zusammenfassend kann dennoch gefolgert werden, dass steroidale oder nicht-steroidale Aromatasehemmer der 3. Generation unabhängig ihrer Struktur bei Brustkrebspatienten

**Aromatasehemmer und ihre Wirkung auf Knochendichte und Frakturrisiko**

Direkte Vergleichsstudien zur Überprüfung des Knochenmassenverlustes verschiedener Aromatasehemmer liegen nicht vor. Im Weiteren ist zu berücksichtigen dass bei den meisten Arbeiten der Effekt eines Aromatasehemmers auf die Knochendichte (wie auf bei den Knochenstoffwechselmarkern) mit Tamoxifen verglichen wurde, bzw. ein Aromatasehemmer nach vorgängiger Behandlung mit Tamoxifen untersucht wurde. Durch den osteoprotektiven Effekt von Tamoxifen wird der Knochenmineralgehalt unter der Therapie gehalten bzw. ausgebaut, sodass in direkten Vergleichsstudien die ungünstige Wirkung der Aromatasehemmer überschätzt werden kann. Ebenso kann bei „Cross-over“-Studien mit sequentieller Therapie das Absetzen von Tamoxifen selbst zum beschleunigten Knochenabbau beitragen [21].

Verglichen mit Tamoxifen konnte in der ATAC Studie nach 2-jähriger Behandlung mit Anastrozol eine signifikante Abnahme der Knochendichte sowohl an der Wirbelsäule (-4.1% vs. +2.2%) als auch am proximalen Femur (-1.2% vs. +1.2%) beobachtet werden [10]. Gonnelli et al. haben den Effekt von Exemestan nach 2- bis 3-jähriger Vorbehandlung mit Tamoxifen untersucht [22]. Dabei konnte (verglichen zu fortgesetzter Tamoxifentherapie) nach weiteren 2 Jahren ebenfalls eine signifikante Abnahme der Knochenmasse beobachtet werden (Wirbelsäule, -2.9 %; proxi-



tinnen einen ähnlichen Effekt auf den Knochenstoffwechsel ausüben. Dies wird durch eine kürzlich publizierten Studie bestätigt, in der bei gesunden postmenopausalen Frauen in einem „head-to-head“ Vergleich der Effekt von Anastrozol, Letrozol oder Exemestan auf den Knochenstoffwechsel während 24 Wochen untersucht wurde. Dabei zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied im Anstieg der Knochenumbaumarker (knochenspezifische ALP, 1.9 bis 6.6%; PINP, 11.4 bis 23.5%; CTX, 16.6 bis 27.7%) [20].

malen Femur, -1.9%). Neuere Daten aus der IES-Studie weisen interessanterweise darauf hin, dass der Knochenverlust nach Umstellung auf Exemestan zumindest teilweise durch den Wegfall des protektiven Effektes von Tamoxifen zurückgeführt werden kann. So nahm der Knochenmineralgehalt insbesondere in den ersten 6 Monaten nach Beginn von Exemestan ab während der Verlust in den nachfolgenden 12-24 Monate sich markant verlangsamte [19]. Placebo-kontrollierte Studien bestätigen den ungünstigen Effekt von Letrozol und Exemestan mit signifikanter Ab-

nahme der Knochendichte an der Wirbelsäule [14] und am Schenkelhals [6, 14]. Als Folge des gesteigerten Knochenabbaus waren alle neueren Aromatasehemmer mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert. Dennoch kann zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der limitierten Datenlage das Frakturrisiko unter einer Langzeitbehandlung mit Aromatasehemmern nicht abschliessend beurteilt werden. So wurden in den Studien mit Anastrozol [23], Exemestan [24] und Letrozol [25, 26] relative geringe Anzahl Frakturen beobachtet. Zudem muss, wie bereits erörtert, beachtet werden, dass in den meisten Studien Tamoxifen als Vergleichssubstanz untersucht wurde. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten im Tamoxifenarm das Frakturrisiko erniedrigt ist, wobei letztlich die Datenlage bezüglich eines frakturdezierenden Effektes von Tamoxifen nicht konklusiv ist [27].

Nach 5-jähriger adjuvanter Behandlung (ATAC-Studie) war Anastrozol signifikant mit einer erhöhten Rate von osteoporosebedingten Frakturen assoziiert. Dabei betrug die Frakturrate unter Anastrozol 11% verglichen zu 7.7% unter Tamoxifen ( $p < 0.0001$ ). Insbesondere traten gehäuft klinisch diagnostizierte vertebrale Frakturen (OR 1.68; 95%CI, 1.04-2.71) auf, während die Unterschiede bezüglich Schenkelhals- und Radiusfrakturen nur gering waren [23]. Dies ist insofern zu erwarten, als dass durch den Östrogenmangel bedingten gesteigerten Knochenumbau v.a. trabekulärer (Wirbelsäule) und weniger kortikaler (Femur) Knochen abgebaut wird. Studien mit einer radiologischen Erfassung nicht-symptomatischer Frakturen unter einer Aromatasehemmerbehandlung liegen nicht vor.

Für Letrozol liegen zwei Untersuchungen mit dem klinischen Endpunkt einer Fraktur vor. Während in der MA-17-Studie die Frakturrate zwischen Letrozol und Placebo vergleichbar war [28], zeigte sich bei Thürlimann et al. (BIG 1-98) eine signifikante Häufung von Frakturen unter Letrozol verglichen zu Tamoxifen (5.7% vs. 4.0%,  $p < 0.001$ ) [25]. Nach „switch“ von Tamoxifen auf Exemestan wurden tendenziell mehr Frakturen beobachtet (3.1% vs. 2.3%,  $p = 0.08$ ) und bei Exemestan behandelten Patienten wurde häufiger eine densitometrische Osteoporose diagnostiziert als bei Patienten, welche die Behandlung mit Tamoxifen fortgesetzt haben (7.4% vs. 5.7%,  $p = 0.05$ ) [24].

**Empfehlungen zum praktischen Vorgehen im klinischen Alltag**

In der Betreuung von Brustkrebspatientinnen

mit Aromatasehemmern ergeben sich im klinischen Alltag bezüglich der zu erwartenden Veränderungen des Knochenmetabolismus zwei Fragen: Erstens, wann und bei wem ist die Durchführung einer Densitometrie zur Bestimmung der Knochendichte angezeigt, und zweitens, bei welchen Patientinnen ist eine antiresorptive Behandlung mit Bisphosphonaten zur Verhinderung eines akzelerierten Knochenmassenverlustes bzw. zur Senkung des Frakturrisikos zu empfehlen.

Bei rund der Hälfte der postmenopausalen Frauen mit atraumatischen Frakturen liegt der gemessene Knochenmineralgehalt über dem diagnostischen Schwellenwert bei dem gemäss WHO-Definition eine Osteoporose vorliegt (T-Score  $< -2.5$  SD). Da die Densitometrie (DXA) keine ausreichend sensitive und spezifische Untersuchungsmethode zur frühzeitigen Erfassung derjenigen Patientinnen erlaubt, welche ein erhöhtes Frakturrisiko aufweisen, wird heute eine „Case-Finding“-Strategie (und kein generelles DXA-Screening) empfohlen. Eine integrale Beurteilung verschiedener skeletaler und nicht-skeletaler Risikofaktoren erlaubt es, das individuelle Frakturrisiko einer Patientin abzuschätzen. Gemäss den kürzlich publizierten evidenzbasierten Leitlinien des „Dachverbandes Deutschsprachiger Wissenschaftlicher Gesellschaften für Osteoporose (DVO)“ ([www.lutherhaus.de/dvo-leitlinien](http://www.lutherhaus.de/dvo-leitlinien)) ist eine Knochendichtemessung bei allen Frauen über 70 Jahren bzw. bei jüngeren Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren (zB. vorbestehende Frakturen, positive Familienanamnese, BMI  $< 20$  kg/m<sup>2</sup>, Steroidtherapie) zu empfehlen. Aufgrund des zu erwartenden Knochenmassenverlustes stellt eine adjuvante Therapie mit Aromataseinhibitoren ebenfalls ein Osteoporoserisikofaktor dar. Entsprechend ist bei allen Frauen, welche eine Behandlung mit Aromatasehemmern beginnen, die Durchführung einer Densitometrie zu empfehlen (**Abbildung**) [29]. Basierend auf der Knochenmassenreserve und Vorliegen weiterer Risikofaktoren kann das individuelle Frakturrisiko (10-Jahresfrakturrisiko) einer Patientin abgeschätzt und letztlich das weitere therapeutische Vorgehen festgelegt werden [30].

Sowohl bei postmenopausaler Osteoporose [31] als auch bei Patientinnen mit chemotherapie-induziertem Knochenmassenverlust [32-34] zeigten sich Bisphosphonate wirksam in der Verhinderung eines weiteren Knochenmassenverlustes. Mehreren Studien

untersuchen zurzeit den Effekt von Zoledronat, Risedronat und Denosumab bei Patientinnen mit adjuvanter Aromatasehemmer-Behandlung. In der Z-FAST Studie konnten kürzlich Brufsky et al. den protektiven Effekt von Zoledronat (als 6-monatliche Infusion) auf den Knochenmineralgehalt bei 301 mit Letrozol behandelten Brustkrebspatientinnen bestätigen [35]. Aufgrund ihres Wirkmechanismus ist zu erwarten, dass auch andere für die Behandlung der Osteoporose zugelassene Aminobisphosphonate (Alendronat, Ibandronat, Risedronat) einen Aromatasehemmerbedingten Knochenabbau verhindern. Aufgrund der unsicheren Datenlage bezüglich des in Zusammenhang mit der Einnahme von Aromatasehemmern vorliegenden Frakturrisikos bleibt die Indikationsstellung zu einer Bisphosphonatbehandlung kontrovers. Entsprechend den ASCO-Guidelines wird eine antiresorptive Behandlung bei Patientinnen mit osteoporotischen Knochendichtewerten (T-Score  $\leq -2.5$  SD) empfohlen [29]. Prinzipiell sollte die Therapieentscheidung jedoch nicht allein auf die Knochendichte, sondern vielmehr unter Berücksichtigung skeletaler und nicht-skeletaler Risikofaktoren auf das individuelle absolute Frakturrisiko abgestützt werden. In Analogie zur postmenopausalen Osteoporose ist der anhand biochemischer Marker (Serum, Urin) ermittelte Knochenumbau als relevanter Frakturrisikofaktor anzusehen. Unseres Erachtens sollte demnach bei einer Patientin mit osteopenen Knochendichtewerten (T-Score -1 SD bis -2.5 SD) und signifikant erhöhter Knochenresorption eine Bisphosphonatbehandlung (beschränkt auf die Dauer der Aromatasehemmertherapie) durchgeführt werden. Bei dokumentierter Osteoporose ist eine Bisphosphonatbehandlung über 3-5 Jahre, bei deutlich erhöhtem Spontanfrakturrisiko ev. auch länger fortgesetzt werden. Bei Patientinnen mit niedrigem Frakturrisiko sind densitometrische Verlaufskontrollen in 2-jährlichen Intervallen genügend. Unabhängig der medikamentösen Behandlung sind bei allen Patientinnen Massnahmen zur Osteoporoseprävention (regelmässige körperliche Aktivität, genügende Kalzium- und Vitamin D Zufuhr, Sturzprophylaxe) zu beachten.

Christian Meier und Marius E. Kraenzlin  
Basel

Referenzen zu diesem Artikel sind verfügbar auf [www.svggo.ch](http://www.svggo.ch)

**JOURNAL WATCH**

**Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study.**

Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Osteoporos Int. 2007;18:25-34.

Angesichts der vielen Therapiemöglichkeiten, die für die Behandlung der Osteoporose und die Prävention von Frakturen bereits oder demnächst zur Verfügung stehen, ist die

Frage berechtigt, ob eine Behandlungsform der anderen überlegen ist. Bei den Bisphosphonaten hat der behandelnde Arzt die Wahl zwischen Alendronat (ALN), Risedronat (RIS), Ibandronat (IBN) und demnächst Zoledronat (ZOL) – mal abgesehen vom „veralteten“ Etidronat. Patienten können aus der Vielzahl der Präparate die Verabreichungsform mitbestimmen (einmal pro Woche oder Monat oral, oder quartalsweise bzw. jährlich intravenös). Bei den Bisphosphonaten gibt es Unterschiede in Bezug auf Ausmass, Dauer

und Reversibilität der Hemmung des Knochenumbaus. Aus neueren In-vitro-Studien geht hervor, dass sich die verschiedenen Bisphosphonate, bedingt durch ihre chemische Struktur, in der Affinität zur Knochenmineralmatrix (ZOL > ALN > IBN > RIS) und im Inhibitionsvermögen eines für das Überleben der Osteoklasten entscheidenden Enzyms (ZOL > RIS > IBN > ALN) unterscheiden. Aus Besagtem stellt sich für den Kliniker die Frage, ob diese Unterschiede auch für die Reduktion des Frakturrisikos entscheidend sind.



Anstelle einer prospektiven Studie untersuchten die Autoren der REAL-Studie die Inzidenz von nicht-vertebralen und Hüftfrakturen bei über 30'000 Patientinnen unter Alendronat oder Risedronat retrospektiv aus zwei grossen Krankenkassensystemen in den USA. Die Studie ergab, dass die Inzidenz von Hüftfrakturen bei Patientinnen unter Risedronat, verglichen zu jenen unter Alendronat, nach einem Therapiejahr um 43% und jene von nicht-vertebralen Frakturen um 18% niedriger war. Diese beeindruckenden Zahlen sind allerdings wegen der geringen Anzahl erfasster Frakturen einzuschränken: Insgesamt kam es nur zu 109 Hüftfrakturen (Inzidenz <0,6%). Auch hatten die Autoren umsichtigerweise zum Beispiel Patientinnen mit möglicherweise traumatischen Frakturen und/oder Personen ausgeschlossen, bei denen die Krankenkassendaten weniger als ein paar Monate umfassten. Zudem haben sie zahlreiche „Sensitivitätsanalysen“ vorgenommen und im Nachhinein bestimmte Patientengruppen ein- oder ausgeschlossen. Dazu zählten beispielsweise Frauen, die Östrogen oder SERMS erhielten, weil dann die Wirkung von Risedronat auf extravertebrale Frakturen in der Regel nicht zum Tragen kommt, während jene auf die Hüftfrakturen signifikant bleibt. Die klinischen Merkmale bei Studienbeginn sowie die Inzidenz der Frakturen während der ersten drei Monate deuten darauf hin, dass das Profil der Patientinnen unter Alendronat und Risedronat recht ähnlich war. Allerdings ist unbekannt, ob die Knochenmineraldichte und die Anzahl prävalenter Frakturen – zwei wichtige Risikofaktoren für Frakturen – zwischen diesen beiden Gruppen vergleichbar waren. Ebenso wenig weiss man, was aus den 75-80 % Patientinnen geworden ist, die weniger als ein Jahr behandelt wurden (schlechte Compliance-Rate).

Unter diesen Umständen kann gegenwärtig nicht auf die klinische Überlegenheit eines der Bisphosphonate geschlossen werden. Entscheidend ist deshalb für die Therapieeffizienz wohl weniger die Wahl des Moleküls als vielmehr die Therapietreue der Patienten.

Serge Ferrari, Genève

**Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Further Characterization of a New Clinical Phenotyp.**

H. Lowe, D.J. McMahon, M.R. Rubin, J.P. Bilezikian and S.J. Silverberg  
J Clin Endocrinol Metab. 2007;92: 3001-3005

In dieser Arbeit untersuchten die Autoren bei 37 Patienten mit einem normokalzämischen Hyperparathyreoidismus (nHPT) prospektiv den klinischen und radiologischen Verlauf (follow-up 3.3 Jahre). Bei allen Patienten wurde ein sekundärer Hyperparathyreoidismus ausgeschlossen. Die Densitometrie zeigte in 57% eine Osteoporose, wobei diese atypisch nur in 28% an der für den pHPT klassischen kortikalen Lokalisation nachweisbar war. Die Patienten wurden in jährlichen Abständen nachkontrolliert, 19% der Patienten (n=7) wurden während der ersten 3 Jahre hyperkalzämisch. Die im Verlauf hyper- bzw. normokalzämischen Patienten unterschieden sich weder durch die basalen PTH-Werte, noch durch eine initial tiefere Knochendichte oder einen rascheren Knochenmassenverlust. In der Diskussion heben die Autoren hervor, dass beim nHPT häufig nicht der typische Phänotyp des milden asymptomatischen pHPT, sondern bereits die typische Klinik des pHPT beobachtet wird. Sie postulieren das Vorliegen von zwei unterschiedlichen Pathologien: einerseits kann der nHPT wie bisher angenommen eine asymptomatische Frühform des pHPT darstellen, auf der anderen Seite kann er eine bereits symptomatische Form des pHPT mit den entsprechenden diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen sein.

Kommentar:

Der normokalzämische Hyperparathyreoidismus (nHPT) wird in den letzten Jahren immer häufiger beobachtet. Bei einer Screening Untersuchung aus Schweden bei 5200 gesunden postmenopausalen Frauen wurde in 2% ein pHPT und davon immerhin in 30% ein nHPT gefunden [1]. An der Konsensus Konferenz von 2002 wird der nHPT als eigenständige Entität aufgeführt und definiert [2]. Wir haben unter dessen gelernt, dass der asymptomatische pHPT eine benigne Krankheit darstellt, die häufig über viele Jahre keine Intervention notwendig macht [3]. Ganz anders scheint es beim nHPT zu sein. Er kann eine asymptomatische Frühform des pHPT sein, aber auch ein eigenständiges Krankheitsbild mit bereits ossären Komplikationen darstellen. Pathophysiologisch dürfte es sich bei der zweiten Form entweder um eine partielle periphere Kalziumresistenz oder um ein Problem des Kalziumsensors handeln [4]. Therapeutisch gelten die gleichen Richtlinien wie für den pHPT.

Der nHPT muss zumindest beim Vorliegen einer Osteoporose, aber auch bei Nierenstein-

en aktiv durch Bestimmung des intakten PTH gesucht werden. Eigentlich müsste man als Konsequenz aus dieser Arbeit in der Routine neben der Kalziumbestimmung auch eine PTH-Bestimmung fordern. Die Autoren haben wohl berechtigt Bedenken bezüglich der Kosten eines Massenscreening mit PTH und bleiben uns hier eine Empfehlung schuldig.

Claus Wimpfheimer, Luzern

1. Hagstrom, E., et al., Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. Eur J Endocrinol, 2006. 155(1): p. 33-9.
2. Bilezikian, J.P., et al., Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(12): p. 5353-61.
3. Silverberg, S.J., et al., A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. N Engl J Med, 1999. 341(17): p. 1249-55.
4. Maruani, G., et al., Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(10): p. 4641-8.

**EVENTS**

**Women`s Health Congress**

29.-30. November 2007  
im Zentrum Paul Klee, Bern  
(www.svggo.ch)

**SVGO Jahrestagung 2008**

24. April 2008: klinische Tagung in Bern  
13. März 2008: wissenschaftliche Tagung zusammen mit der SBMS in Davos (Informationen und Anmeldung: www.svggo.ch)

**Osteologie 2008**

2.-5. April 2008  
Hannover/D  
(Informationen und Anmeldung: www.osteologie2008.de)

**ECTS 2008**

24.-28. Mai 2008  
Barcelona  
(www.ectsoc.org)

**IMPRESSUM**

**Herausgeber:** SVGO - ASCO

Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose  
Association Suisse contre l`Ostéoporose  
www.svggo.ch

**Redaktion**

Dr. Christian Meier, Basel  
christian.meier@unibas.ch

**Druck**

Universitätskliniken Basel  
4031 Basel

© Nachdruck nur mit Nennung der Quelle

**Vorstand SVGO**

- Prof. Dr.med. Martin Birkhäuser, Bern (Präsident)
- PD Dr. med. Patrick Ammann, Genf
- Prof. Dr. sc. nat. Walter Born, Zürich
- Prof. Dr.med. Hansjörg Häuselmann, Zürich
- PD Dr. med. Marius E. Kraenzlin, Basel
- PD Dr. med. Marc-Antoine Krieg, Lausanne
- Prof. Dr.med. Kurt Lippuner, Bern
- Dr. med. Piero Pancaldi, Muralto
- Prof. Dr.med. René Rizzoli, Genf
- PD Dr. med. Daniel Uebelhart, Zürich
- Dr. med. Claus Wimpfheimer, Luzern