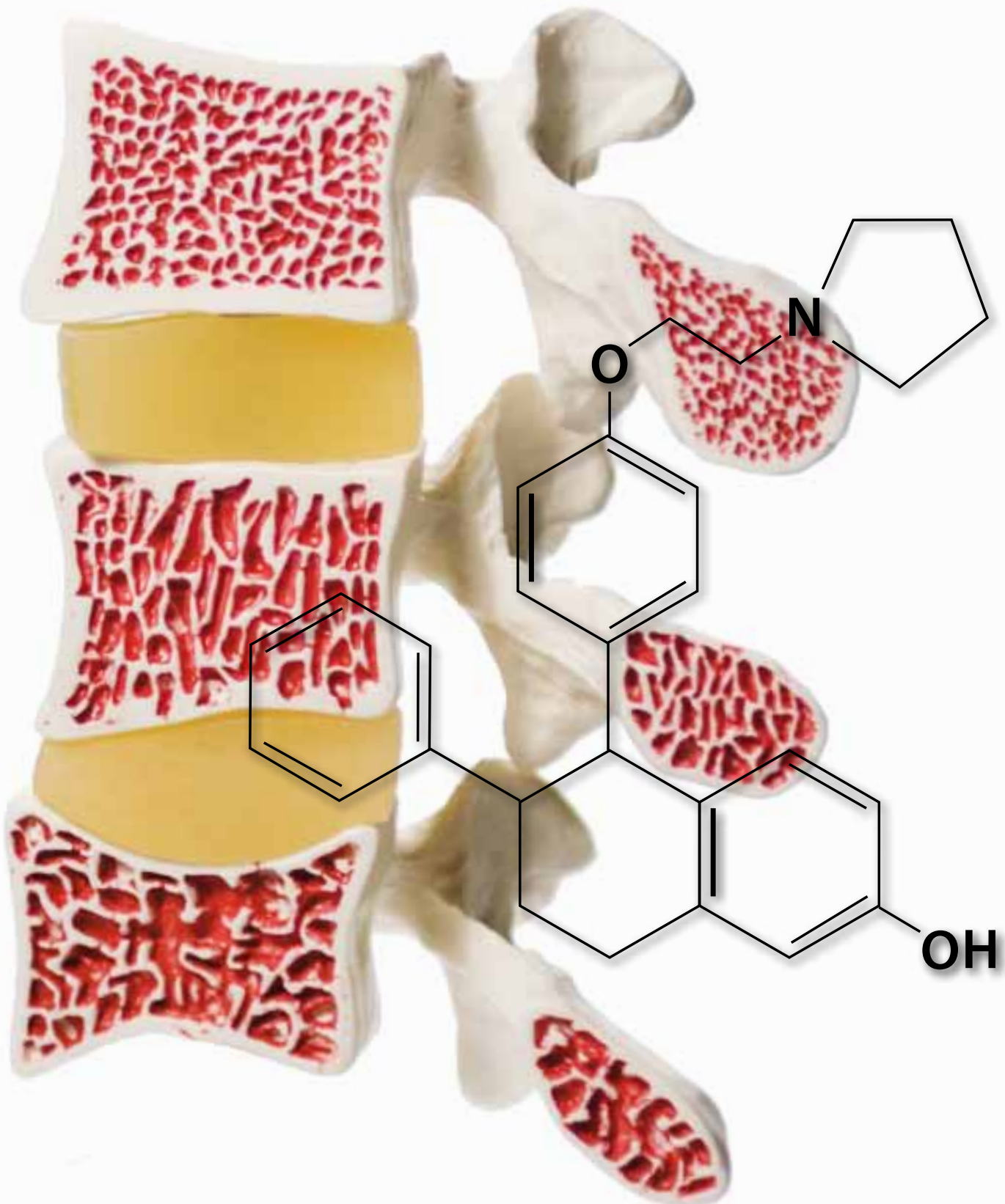


ZERTIFIZIERTE FORTBILDUNG

Neue Option zur Behandlung der Osteoporose

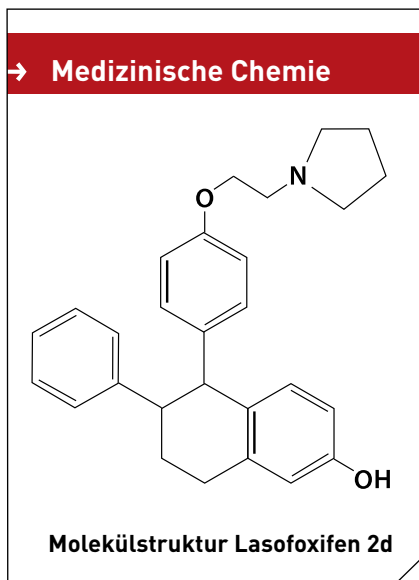
Der Wirkstoff Lasofoxifen



Unter CME.springer.de können Leser von APOTHEKE + MARKETING Fortbildungspunkte sammeln: dazu einfach online die Fragen zu dem folgenden, praxisrelevanten Beitrag beantworten. Detaillierte Hinweise zur – kostenlosen – Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung finden Sie auf Seite 50, in den Fragebogen einlesen können Sie sich auf Seite 51.



Osteoporose gehört laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu den zehn wichtigsten Krankheiten. In Deutschland leben sechs bis acht Millionen Menschen mit Osteoporose, aber nur zehn Prozent werden adäquat behandelt. Noch immer wird die Krankheit von Laien wie Fachleuten oft unterschätzt. Inzwischen steht für eine Behandlung des gestörten Knochenstoffwechsels eine ganze Palette an Arzneistoffen zur Verfügung, die sich kürzlich um einen neuen selektiven Estrogenrezeptor-Modulator erweitert hat.



→ **Historie:** Lasofoxifen ist ein selektiver Estrogenrezeptor-Modulator (SERM), der zur Behandlung von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko zugelassen worden ist. Der Begriff SERM tauchte das erste Mal in den 90er-Jahren auf und umschreibt Wirkstoffe, die eine hohe Affinität zum Estrogenrezeptor besitzen und dadurch in einigen Geweben estrogenagonistische und in anderen estrogenantagonistische Aktivität entfalten. Abhängig von den spezifischen Merkmalen und damit Reaktionen des SERMs im Körper haben sie ein breites Anwendungsspektrum, weisen allerdings auch immer eine Reihe estrogenähnlicher Nebenwirkungen auf.

1967 kam der erste Wirkstoff dieser Klasse auf den Markt: Clomifen zur Stimulation der Follikelreifung bzw. der Ovulationsinduktion. Der wohl bekannteste SERM Tamoxifen wird seit den 70er-Jahren zur Behandlung des hormonabhängigen Mammakarzinoms eingesetzt. Bei postmenopausalen Frauen mit metastasierendem Brustkrebs steht außerdem Toremifen als SERM zur Behandlung zur Verfügung. Andere Wirkstoffe dieser Gruppe sind noch in der klinischen Erprobung für den Einsatz bei verschiedenen Tumorerkrankungen. Zum breiten Anwendungsspektrum der SERM gehört auch die Osteoporose: Neben Raloxifen, welches seit 1998 in Deutschland verfügbar ist, wurde nun auch für Lasofoxifen* nach erfolgreichen klinischen Studien die europaweite Zulassung erteilt.

Medizinische Chemie

Die SERMs sind zwar aufgrund ihrer verschiedenen Anwendungsgebiete eine recht heterogene Gruppe, lassen allerdings wegen ihrer chemischen Struktur auf eine gewisse Verwandtschaft schließen. Obwohl sie keine Steroidstruktur wie die Estrogene besitzen, müssen sie bestimmte Merkmale erfüllen, um an den Estrogenrezeptor binden zu können. Dazu zählt eine lipophile Grundstruktur, die außerdem eine Estrogen-ähnliche Raumfüllung aufweist. Während dies bei den meisten SERMs durch eine Triphenyl-

→ **SERM**

In der Osteoporosetherapie wird bereits der SERM Raloxifen eingesetzt.

→ **Knochenstoffwechsel**

Estrogene wirken auch auf den Knochenstoffwechsel. Nach der Menopause sind der Knochenab- und -aufbau beschleunigt.



→ **Lasofloxifen**

Der neue SERM wirkt am Knochengewebe Estrogen-agonistisch, auf die Brust vermutlich antagonistisch.

→ **Bioverfügbarkeit**

Lasofloxifen zeigt eine gute Bioverfügbarkeit und kann zu jeder Tageszeit, unabhängig von Mahlzeiten, eingenommen werden.



ethylgruppe gelöst wird, wird bei Lasofloxifen die Ethylenstruktur in einen rigiden Cyclohexanring eingebunden. Für die agonistische Wirkung ist zudem ein tertiäres Amin nötig, das über eine Oxyethylgruppe an einen Aromaten in para-Stellung geknüpft ist.

Wirkmechanismus

Wie der Name **SERM** schon sagt, modulieren diese Substanzen den Estrogenrezeptor, so dass je nach chemischer Struktur sowie dem Zielgewebe (Herz, Gehirn, Haut, Gefäßsystem, Knochen u. a.) agonistische, aber auch antagonistische Effekte in den Geweben ausgelöst werden können. Estrogene selbst sind an vielen Prozessen im Körper beteiligt, allen voran an der Differenzierung, Homöostase, Entwicklung und Aufrechterhaltung der reproduktiven Funktionen. Auch der Lipid- und Cholesterinstoffwechsel wird durch die körpereigenen Hormone beeinflusst.

Bei Frauen spielen Estrogene auch für den **Knochenstoffwechsel** eine wichtige Rolle, indem sie die Umbauprozesse im Knochen verlangsamen und so indirekt hemmend auf den Knochenabbau wirken. Nach der Menopause, also mit dem Wegfallen der körpereigenen Estrogenproduktion, ist die Gefahr für Frauen groß, an einer postmenopausalen Osteoporose zu erkranken. Die Zyklen des Knochenab- und -aufbaus werden mit größerer Geschwindigkeit abgewickelt. Die Steigerung der Knochenresorption kann meist nicht mehr mit einer adäquaten Knochenneubildung ausgeglichen werden, wodurch es langsam zu einem Verlust an Knochenmasse kommt. Lasofloxifen wirkt mittels Bindung an den Estrogenrezeptor hemmend auf diese Umsatzsteigerung und verhindert so den beschleunigten Knochenverlust.

Klinische Pharmakologie

Pharmakodynamik

Lasofloxifen hat eine sehr hohe Affinität zum Estrogenrezeptor. Über eine Konfigurationsänderung der Ligandenbindungsdomäne des Rezeptors wird der estrogene Effekt ausgelöst, da die Substanz im Knochengewebe agonistisch wirkt. Auf die Brust hat die Substanz vermutlich einen Estrogen-antagonistischen Effekt.

Pharmakokinetik

Lasofloxifen hat eine sehr gute **Bioverfügbarkeit**. Es wird recht langsam über den Gastrointestinaltrakt resorbiert, wodurch es nach etwa sechs Stunden seine maximale Plasmakonzentration erreicht. Da Nahrung die Aufnahme nicht beeinträchtigt, kann es zu jeder Tageszeit unabhängig von Mahlzeiten oder Getränken eingenommen werden.

Die Plasmaeiweißbindung an Albumin und an α 1-Säureglykoprotein beträgt über 99 Prozent, wodurch ein scheinbares Verteilungsvolumen von 1350 Litern entsteht. Eine Untersuchung zwischen Lasofloxifen und den Substanzen Warfarin oder Propranolol, die ebenfalls eine sehr hohe Eiweißbindung aufweisen, zeigte keine Verdrängung aus deren Bindung und damit keine Gefahr von Wechselwirkungen mit diesen Wirkstoffen.

Der Großteil des eingenommenen Wirkstoffs wird in Form von Metaboliten über den Fäzes ausgeschieden und nur ein geringer Teil über den Harn. Die wichtigsten Metabolisierungsreaktionen sind direkte Glucuronidierungen und Sulfatierungen sowie Oxidationsreaktionen über die CYP3A4/5- und CYP2D6-Isoenzyme der Leber. Obwohl einige Metabolite im Plasma nachweisbar sind, wird aufgrund der geringen Bindungsaffinität an den Estrogenrezeptor davon ausgegangen, dass sie nicht zur pharmakologischen Wirkung beitragen. Die Halbwertszeit von Lasofloxifen beträgt sechs Tage.

Nach Untersuchungen des Präparates an postmenopausalen Frauen bis 80 Jahre ergaben sich keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bei älteren Patientinnen, so dass hier keine Dosisanpassung nötig wird. Auch bei leichten bis mäßigen Leber- sowie Nierenfunktionsstörungen muss das Einnahmeregime nicht angepasst werden.

Dosierung

Lasofloxifen ist in einer Dosierung von 500 μ g in dreieckigen, pfirsichfarbenen Filmtabletten erhältlich. Diese tägliche Dosis hat sich in klinischen Studien zur Behandlung der Osteoporose als effektiver herausgestellt als niedrigere Dosierungen.

Wechselwirkungen

Untersuchungen mit Hemmstoffen verschiedener CYP-Enzyme (Ketoconazol, Fluconazol, Paroxetin) sowie dem Anionenaustauschharz Cholestyramin zeigten keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Lasofoxifen. CYP-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate und Johanniskraut) können dagegen dazu führen, dass der Wirkstoff zu schnell abgebaut wird und nicht seine volle Wirksamkeit erreicht.

Der Metabolismus von Substraten der CYP-Isoenzyme hat sich unter der Kombination mit Lasofoxifen nicht verändert, so dass nicht davon ausgegangen wird, dass es als Induktor oder Inhibitor dieser Enzyme wirkt. Auch Digoxin als MDR1-P-Glykoproteinsubstrat wurde in seiner Pharmakokinetik nicht beeinflusst.

Da keine Studien vorliegen, die die gleichzeitige Einnahme von Lasofoxifen mit Protonenpumpenblockern untersuchen, sollte diese Kombination nur mit Vorsicht erfolgen.

Nebenwirkungen

Als SERM wirkt Lasofoxifen zwar positiv auf das Knochengewebe, weist allerdings auch einige andere „estrogenartige“ Effekte auf, die sich bei den Patienten als Nebenwirkungen bemerkbar machen können. Neben Muskelkrämpfen, die sehr häufig auftreten können, erschweren oftmals Hautrötungen mit Hitzegefühl (Flush) sowie übermäßiges Schwitzen die Therapie. Auch Verstopfungen, Druck im Unterbauch und Scheidenausfluss sind unter der Behandlung möglich.

Venöse thrombotische Ereignisse wie tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien und Retina-Venenthrombosen sind mit einer Inzidenz von 1,3 Prozent zwar nicht häufig, können aber für die Patienten schwerwiegende Folgen haben. Aus diesem Grund sollte die Therapie mindestens drei Wochen vorher unterbrochen werden, wenn bekannt ist, dass eine lange Zeit der Immobilisation (Krankenhausaufenthalt usw.) bevorsteht. Patienten sollten außerdem auf das erhöhte Thromboserisiko bei langen Reisen hingewiesen werden.

Gegenanzeigen

Auch die Kontraindikationen ergeben sich aus den estrogenagonistischen und -antagonistischen Wirkungen von Lasofoxifen. So darf es nicht bei Frauen angewendet werden, die in der Anamnese Probleme mit venösen thrombotischen Ereignissen hatten. Ungeklärte Gebärmutterblutungen müssen vor der Therapie mit diesem SERM abgeklärt und gegebenenfalls behandelt werden.

Eine aktuelle oder frühere Brustkrebserkrankung ist zwar keine Kontraindikation für die Therapie mit Lasofoxifen, allerdings sollte eine genaue Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, um die Patientinnen nicht unnötig zu gefährden. Auch unerklärliche Veränderungen der Brust sollten vorher untersucht werden. Studienergebnisse für die Behandlung bei schweren Leber- und Nierenerkrankungen liegen nicht vor, so dass hier Lasofoxifen nur mit größter Vorsicht angewendet werden sollte.

Schwangerschaft und Stillzeit

Das Medikament ist nur für die Anwendung bei postmenopausalen Frauen bestimmt. In Tiertests zeigte Lasofoxifen eine Reproduktionstoxizität und darf deshalb nicht bei gebärfähigen Frauen angewendet werden. Für die Anwendung in der zugelassenen Indikation stellt dies allerdings keine Einschränkung für Lasofoxifen dar.

Pharmaökonomische Aspekte

Es wird angenommen, dass die Osteoporose heutzutage eine der teuersten Volkskrankheiten ist. In Deutschland werden die Kosten zur Behandlung von Osteoporose-Patienten auf ca. zehn Milliarden Euro geschätzt, wobei vor allem die osteoporotischen Folgefrakturen für diese hohen Zahlen verantwortlich sind.

Problematisch ist, dass die Erkrankung meist erst beim Eintreten von Ereignissen wie nichttraumatischen Frakturen diagnostiziert wird. Umso wichtiger ist eine zielgerichtete und erfolgreiche Therapie nach Diagnosestellung. Die Wirksamkeit der Behandlung sowie deren Kosten bestimmen neben dem absoluten Frakturrisiko des Patienten die Kosteneffektivität von Osteoporosetherapien.

→ Wechselwirkungen

Lasofoxifen kann mit Induktoren der CYP-Enzyme interagieren, so dass die Wirksamkeit vermindert ist.

→ Nebenwirkungen

Als häufigste Nebenwirkung treten unter der Therapie Muskelkrämpfe auf.



→ Schwangerschaft

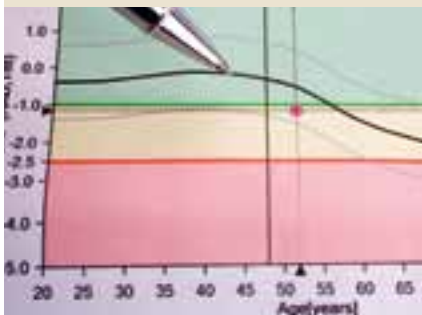
Der neue SERM ist nur für die Therapie der postmenopausalen Osteoporose zugelassen.





→ **Osteoporose**

Die Osteoporose ist eine Volkskrankheit, die nicht nur die Lebensqualität der Patienten sehr einschränkt, sondern auch mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist und zudem volkswirtschaftlich hohe Kosten verursacht.



→ **Knochendichtemessung**

Die Diagnose einer Osteoporose wird in erster Linie über eine Knochendichtemessung gestellt.

→ **T-Score**

> -1 SD	Normalbefund
-1 bis -1,5 SD	Osteopenie
< -2,5 SD	Osteoporose, messtechnisch
mit Frakturen	Osteoporose, manifest

Für Standardtherapien wie Bisphosphonate konnten Einsparungen im Gesundheitssystem durch Frakturrisikoreduktion und geringere Behandlungskosten nachgewiesen werden. Auch die Behandlung mit Raloxifen ist kosteneffektiv, wobei hier vor allem die Risikoreduktion für das Auftreten von Mammakarzinomen entscheidenden Einfluss auf die Gesundheitskosten hat. Pharmakoökonomische Studien werden zeigen müssen, ob auch Lasofoxifen zu Einsparungen im Gesundheitssystem führt.

Klinik

Osteoporose wird laut der WHO als „eine systemische Skeletterkrankung mit einer Verminderung der Knochenmasse und einer Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit entsprechend reduzierter Festigkeit und erhöhter Fraktur­neigung“ definiert. Die Prävalenz der Erkrankung wird in Deutschland auf sechs bis acht Millionen Menschen geschätzt, wobei 80 Prozent der Betroffenen Frauen sind.

Außerdem verursacht die Osteoporose jährlich ca. 2,7 Mio. Frakturen in ganz Europa. Diese klinischen Manifestationen ohne erkennbares Trauma treten dabei allerdings oft erst nach Jahren der schwindenden Knochenmasse auf, die bis dato von den Patienten nicht wahrgenommen wird. Knochenbrüche schränken nicht nur die Lebensqualität der Patienten stark ein, sondern sind mit einer erhöhten Mortalität verbunden – es sterben immer noch bis zu 30 Prozent der Patienten nach einer Hüftfraktur, meist in den ersten sechs Monaten danach. Die typischsten osteoporotischen Ereignisse sind Oberschenkelhals- und Wirbelkörperfrakturen sowie distale Radiusfrakturen.

Die Osteoporose kann in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilt werden. Als primäre Osteoporose bezeichnet man die idiopathische Osteoporose junger Menschen, die postmenopausale sowie die senile Osteoporose. Nur fünf Prozent der Erkrankten leiden an einer sekundären Osteoporose, die auf eine Grunderkrankung (hormonelle oder gastroenterologische Störungen) oder andere Ursachen wie Medikamente (z. B. Glukokortikoide, Heparin) zurückzuführen ist.

Diagnostik

Da die Osteoporose eine schleichende Erkrankung ist und anfangs oft für den Patienten noch ohne Beschwerden verläuft, nimmt die zeitige Diagnose einen wichtigen Stellenwert in der erfolgreichen Therapie der Osteoporose ein. Verschiedene Risikofaktoren, wie Alter, weibliches Geschlecht, vorausgegangene Frakturen, Sturzneigung, Rauchen, Untergewicht, Größenabnahme, Visusminderung, Kortison, Pflegebedürftigkeit und Bewegungsmangel, können zur Entstehung, vor allem jedoch zum Fortschreiten einer Osteoporose beitragen. Auch die familiäre Vorbelastung sowie Komorbiditäten wie Rheuma oder Diabetes mellitus spielen bei der Erkrankung eine wichtige Rolle.

Neben solchen anamnestischen Befunden wird die Diagnose mittels **Knochendichtemessung** (Osteodensitometrie) gestellt. Die beste Messmethode und deshalb diagnostischer Goldstandard ist hierbei die DXA-Methode (dual energy x-ray absorptiometry), bei der mit einer sehr geringen Strahlenbelastung vor allem Hüftknochen und Wirbelsäule untersucht werden. Weitere Möglichkeiten sind die sehr exakte (periphere) quantitative Computertomografie sowie die quantitative Ultraschallmessung, die eher als Screeningmethode für das Frakturrisiko als zur Diagnosestellung geeignet ist. Ergebnis dieser Messungen ist der sogenannte **T-Score**, der die gemessenen Dichtewerte mit denen eines gesunden jungen Erwachsenen vergleicht.

Röntgenaufnahmen können zum Nachweis von osteoporotischen Frakturen dienen sowie andere Ursachen für Rückenschmerzen usw. ausschließen. Auch Ergebnisse anderer bildgebender Verfahren, Labordiagnostik und Knochenbiopsien werden mitunter zum Ausschluss anderer Erkrankungen und zur Diagnose von sekundären Osteoporosen herangezogen.

Therapie

Je nach Krankheitsstadium der Osteoporose werden verschiedene Strategien verfolgt, um den Krankheitsverlauf aufzuhalten. Dazu gehören zunächst Maßnahmen zur Ver-

hinderung der Krankheitsentstehung (Primärprävention), dann Maßnahmen zur Verhinderung von Frakturen (Sekundärprävention) sowie zur Verhinderung von Folgefrakturen (Tertiärprävention).

Auf eine ausreichende Zufuhr an Calcium (ca. 1000 mg/d) und Vitamin D (ca. 800 IE/d) sollte in allen Stadien der Erkrankung geachtet werden. Eine gewisse körperliche Aktivität sowie gezielte Übungen können dazu beitragen, die Muskulatur zu stärken und Stürze zu vermeiden.

Ab einem T-Score von ca. -2 haben medikamentöse **Therapien** ihre Wirkung in verschiedenen Studien nachweisen können. Zu den Medikamenten der ersten Wahl gehören bisher Bisphosphonate, Raloxifen, Strontium-Ranelat und Peptide der Parathormonfamilie. Andere Therapien wie die Hormonersatztherapie bei Frauen oder Kalzitinin werden nur noch in Ausnahmefällen angewandt.

Für die individuelle Auswahl der Therapie sollten die möglichen Neben- und Zusatzwirkungen sowie die Einnahmemodalität der Medikamente in die Überlegungen einbezogen werden. Darüber hinaus besitzen die Wirkstoffe teilweise unterschiedliche Wirkungen auf verschiedene Frakturarten (vertebral/nicht-vertebral).

Bisphosphonate, wie Alendronat, Risedronat, Ibandronat und Zoledronat, die hemmend auf die Osteoklasten wirken, stellen heute den **Goldstandard** der Osteoporosetherapie dar. Sie senken das Frakturrisiko innerhalb von drei Jahren um durchschnittlich 50 Prozent. Außerdem müssen sie maximal einmal wöchentlich eingenommen werden und weisen bei richtiger Anwendung nur wenige Nebenwirkungen auf (z. B. gastrointestinale Beschwerden, Kiefernekrosen).

Aktivierend auf die knochenbauenden Osteoblasten wirken die Peptide der Parathormonfamilie (z. B. Teriparatid). Sie sind zugelassen für die Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit einem hohen Frakturrisiko. Obwohl sie wie Bisphosphonate die Inzidenz vertebraler und extraverbraler Frakturen senken, konnte keine Wirkung bei Hüftfrakturen nachgewiesen werden. Für Strontiumranelat wird ein dualer Wirkmechanismus mit Hemmung des Knochenabbaus und Aktivierung des Knochenaufbaus diskutiert.

Raloxifen war der bisher einzige SERM, der in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose zugelassen war. Das Risiko vertebraler Frakturen kann unter der Therapie um 30 bis 50 Prozent gesenkt werden. Aufgrund des Estrogen-ähnlichen Effektes ist das Risiko thrombotischer Ereignisse erhöht, allerdings konnte das Brustkrebsrisiko um etwa 60 Prozent gesenkt werden. Neben dem neuen SERM Lasofoxifen, von welchem geringere estrogenartige Nebenwirkungen, aber eine bessere Wirkung auf die Knochendichte erhofft werden, gibt es auch noch eine Reihe weiterer Arzneimittel, die in der Entwicklungsphase sind, z. B. Osteoprotegerin, RANKL-Antikörper, Kathepsin-K-Inhibitoren, Parathormon-like compounds und ANGEL („activators of non-genomic estrogen ligands“).

Klinische Pharmazie

Der Zulassung von Lasofoxifen liegt eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte und multinationale **Studie** an 8556 postmenopausalen Frauen (T-Score $\geq -4,5$ und $\leq -2,5$) zugrunde. Die Frauen wurden neben einer Basistherapie aus Calcium und Vitamin D entweder mit Placebo oder 0,25 bzw. 0,5 mg Lasofoxifen behandelt. Primärer Endpunkt war das Auftreten neuer oder die Verschlechterung bestehender Wirbelkörperfrakturen im Zeitraum von drei Jahren. Die Frauen wurden außerdem noch zwei weitere Jahre beobachtet und untersucht. Es kam zu einer statistisch signifikanten Hemmung der Knochenresorption und Knochenbildung sowie zur Senkung des Frakturrisikos, die auch nach weiteren zwei Jahren Beobachtung anhielten.

Während keine Unterschiede in der Inzidenz von Endometriumkarzinomen und Endometriumhyperplasien zu Placebo bestehen, senkte Lasofoxifen in den Studien das Risiko für das Auftreten von Mammakarzinomen. +

* Lasofoxifen – Handelsname Fabyln®

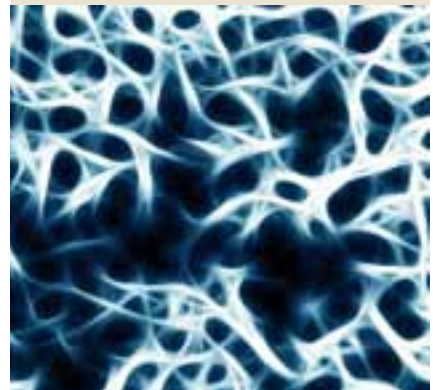
Korrespondierende Autorin: Sophie Lochner | Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Fakultät, Technische Universität Dresden, Fiedlerstrasse 27, 01307 Dresden | Kontakt: sophie.lochner@mailbox.tu-dresden.de

→ Therapie

Die wichtigsten Wirkstoffe in der Osteoporosetherapie neben SERMs sind Bisphosphonate, Strontium-Ranelat und Parathormonpeptide.

→ Goldstandard

Bisphosphonate, die den Knochenabbau hemmen, sind heute Goldstandard in der Osteoporosetherapie.



→ Studie

Die Zulassung des neuen SERM stützt sich auf eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie.

→ Online punkten

Den Fragebogen zu diesem Text finden Sie online zur Beantwortung unter CME.springer.de bzw. zum Einlesen auf Seite 51. Genaue Hinweise zur Teilnahme: Seite 50.