

Die Kombination Parathormon/Alendronat versus Einzelsubstanzen bei Osteoporose ist kein Vorteil

Parathormon (PTH) wird als intaktes Hormon (PTH 1-84, NPS Pharmaceuticals) oder als Fragment (PTH 1-34, Beecham) synthetisch hergestellt und steigert als osteoanabole Substanz die Knochendichte und vermindert neue Wirbelkörperfrakturen bei Frauen in der Postmenopause mit Osteoporose (1). Da PTH den Knochenumsatz (d.h. Knochenbildung und -resorption) global steigert, war anzunehmen, daß durch die Kombination von PTH mit einem antiresorptiv wirksamen Bisphosphonat der osteoanabole Effekt insgesamt gesteigert werden kann. Dieser Hypothese wurde jetzt in zwei Studien aus den USA nachgegangen (2, 3).

Black et al. (2) untersuchten in einer multizentrischen Studie an 238 Frauen in der Postmenopause mit Osteoporose (mit und ohne vorbestehende Frakturen, mittleres Alter 70 Jahre, Knochendichte-T-Score mindestens 2,0) den Effekt von PTH (1-84, 100 mg/d s.c.) plus Plazebo (Gruppe 1), PTH plus Alendronat (Fosamax; 10 mg/d = Gruppe 2) und Alendronat plus Plazebo (Gruppe 3) auf die Dichte des trabekulären und kortikalen Knochens (Wirbelkörper L1-L4, Schenkelhals und gesamte Hüfte). Der erste, jetzt veröffentlichte Teil der Studie reflektiert einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten. Die Studie war doppelblind und randomisiert. Wesentliches Ergebnis war ein nahezu identischer Zuwachs der Knochendichte (Lendenwirbelsäule) in der PTH/Plazebo- und in der Kombinations-Gruppe (6,3% vs. 6,1%). Der Effekt von Alendronat alleine unterschied sich nicht signifikant von der Kombination. Die Knochendichte an Skelettabschnitten mit vorwiegend kortikalem Knochen (Radiusschaft, Schenkelhals) nahm unter PTH ab; dieser Effekt konnte durch Alendronat vermindert werden. Frakturraten waren nicht Endpunkt der Studie. Die insgesamt acht neu aufgetretenen Frakturen waren gleich verteilt.

Finkelstein et al. (3) untersuchten dieselbe Frage an 83 Männern (mittleres Alter 58 Jahre, Knochendichte 2 SD, keine Frakturen) über 30 Monate randomisiert in drei Gruppen. Gruppe 1: Alendronat 10 mg/d; Gruppe 2: PTH (1-34) 40 mg/d s.c.; Gruppe 3: PTH (1-34) plus Alendronat. Die Studie wurde nicht verblindet durchgeführt; primärer Endpunkt war die Knochendichte in der Lendenwirbelsäule. Bemerkenswert ist die hohe Abbruchrate (n = 20; Schmerzen bei der Injektion). PTH (1-34) alleine (Gruppe 2) steigerte die Knochendichte der Lendenwirbelsäule signifikant stärker als die Kombination (Gruppe 3) und als Alendronat alleine (Gruppe 1; +18,1% vs +14,8% vs +7,9%; p 0,001). Auch am Schenkelhals war der Unterschied zwischen PTH und der Kombinationstherapie signifikant (+9,7% vs +6,2%, p 0,001). Am Radiusschaft kam es, wie in der Arbeit von Black, zu einer Abnahme der Knochendichte unter PTH; unter der Kombination fand sich eine geringe Steigerung (-0,8% vs +1,0%, p 0,009). In beiden Studien traten erstaunlich wenig relevante Hyperkalzämien (> 2,75-2,80 mmol/l) unter PTH auf (Black: n = 5, Finkelstein: n = 1). Die Männer gaben signifikant häufiger

Rücken- und Gelenkschmerzen unter PTH im Vergleich zu Alendronat an.

Die beiden Studien zeigen einmal mehr, daß pathophysiologisch plausible Hypothesen klinisch überprüft werden müssen. Das antiresorptiv wirksame Bisphosphonat Alendronat kann den osteoanabolen Effekt von PTH nicht steigern. Ferner wird klar, daß die Knochenphysiologie und -pathophysiologie viel komplexer ist als es die Einteilung der Therapeutika in Osteoanabolika und Antiresorptiva vorzugeben scheint. Khosla aus Rochester weist in seinem Editorial in derselben Ausgabe des N. Engl. J. Med. (4) darauf hin, daß PTH bei kontinuierlicher Wirkung die Knochenresorption steigert (primärer und renaler Hyperparathyreoidismus), Bisphosphonate auch die Knochenneubildung hemmen und PTH an trabekulärem und kortikalem Knochen unterschiedlich wirkt. Während am trabekulären Knochen die anabole Wirkung (Zunahme der Knochendichte) überwiegt, nimmt am kortikalen Knochen zwar die Dicke der Kompakta zu, der Knochen wird aber poröser, und die messbare Knochendichte nimmt ab. Erst prospektive Studien, in denen die Frakturraten verglichen werden, können Aussagen über die klinisch relevante Knochenstabilität machen.

Fazit: Die zusätzliche Gabe des Bisphosphonats Alendronat kann den nach Parathormon zu beobachtenden Zuwachs der Knochendichte an der Wirbelsäule nicht steigern. Parathormon steht in zwei synthetischen Präparaten zur s.c. Applikation zur Verfügung. Es ist in Deutschland aber noch nicht für die Therapie der Osteoporose zugelassen.

Literatur

1. Neer, R.M., et al.: N. Engl. J. Med. [2001, 344, 1434](#).
2. Black, D.M., et al.: N. Engl. J. Med. [2003, 349, 1207](#).
3. Finkelstein, J.S., et al.: N. Engl. J. Med. [2003, 349, 1216](#).
4. Khosla, S.: Engl. J. Med. [2003, 349 1277](#).
- 5.