DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 41, S. 19b; Ausgabe 03 / 2007

Osteoporosetherapie mit Alendronat über das fünfte Jahr hinaus meist nicht wirksamer als Plazebo

Die neuesten Therapierichtlinien des Dachverbandes osteologischer Fachgesellschaften Deutschlands, Österreichs und der Schweiz (1) sehen bei gegebener Indikation wegen Osteoporose eine Therapiedauer mit zugelassenen Medikamenten für mindestens 3-5 Jahre vor, da erst nach dieser Zeit in Langzeitstudien die Inzidenz neuer osteoporotischer Frakturen signifikant verringert wurde. Danach sollen die Patienten hinsichtlich einer möglichen Fortsetzung der Therapie erneut evaluiert werden.

Im JAMA wurde jetzt über die Ergebnisse der multizentrischen FLEX-Studie (2) berichtet, mit der ermittelt werden sollte, ob die Fortsetzung der Therapie mit Alendronat (5 oder 10 mg/d) über im Mittel fünf Jahre hinaus zu einer weiteren klinisch bedeutsamen Reduktion der Inzidenz von Schenkelhals- und Wirbelfrakturen führt. FLEX ist eine Fortsetzung der FIT-Studie (3, 4), die aus zwei plazebokontrollierten Teilstudien bestand: Ca. 2000 „Vertebral Fracture"-Patientinnen im Alter von 55-81 Jahren hatten bereits mindestens eine osteoporotische Wirbelkörper-Deformität bei Studieneinschluss, während ca. 4400 „Clinical Fracture"-Patientinnen im gleichen Altersbereich eine niedrige Knochendichte, aber noch keine Frakturen gehabt hatten.

Für FLEX war der primäre Endpunkt die Knochendichte (BMD). Sie wurde mit der DXA-Methode (Dual energy X-ray Absorptiometry) und Hologic QDR-2000-Geräten an der Hüfte gemessen. Sekundäre Endpunkte waren BMD-Werte in anderen Regionen des Skeletts (LWS, Unterarm), Marker des Knochenstoffwechsels und die Inzidenz neuer Frakturen. Die Intervention bestand in der weiteren Einnahme von 5 mg/d (30% der Patientinnen) oder 10 mg/d (30%) Alendronat oder Plazebo (40%) für weitere fünf Jahre. Die mitgeteilten Ergebnisse beziehen sich auf die Endauswertung. Die Frauen waren im Mittel 73 Jahre alt, und alle Gruppen erhielten ein tägliches Supplement von 0,5 Gramm Kalzium und 250 I.U. Vitamin D oral.

Unter Alendronat (beide Dosisgruppen zusammengefasst) blieb die BMD an der Hüfte etwa im gleichen Bereich wie am Ende der FIT-Studie, während sie unter Plazebo etwas abnahm, im Mittel aber über dem Ausgangswert zu Beginn der FIT-Studie lag. Hierbei ist zu bedenken, dass die Patientinnen inzwischen um zehn Jahre älter geworden sind. An der LWS nahm die BMD unter Alendronat in der FLEX-Studie weiter etwas zu und blieb unter Plazebo gegenüber dem Ende der FIT-Studie unverändert (im Vergleich mit dem Beginn von FIT plus ca. 10%).

Das C-terminale Telopeptid und das N-Propeptid von Typ-1-Kollagen im Serum stiegen in der Plazebo-Gruppe signifikant etwas an und blieben unter Alendronat im niedrigen Bereich wie am Ende der FIT-Studie. Zwischen Alendronat und Plazebo ergab sich kein Unterschied in der Inzidenz nicht-

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

vertebraler Frakturen (inklusive Schenkelhals), während die Inzidenz klinisch relevanter Wirbelkörper-Frakturen unter Plazebo mit 5,3% etwa doppelt so hoch war wie unter Alendronat (2,4%). Morphometrisch erkannte vertebrale Frakturen waren aber unter Plazebo nur insignifikant etwas häufiger als unter Verum (11,3% vs. 9,8%). Die Inzidenz von UAW bei diesen Patientinnen (die alle bereits ca. fünf Jahre lang das Bisphosphonat gut vertragen hatten), war in den Alendronat-Gruppen und in der Plazebo-Gruppe nicht unterschiedlich. Bei keiner Patientin trat eine Osteonekrose im Kiefer auf (5).

Die Abnahme der BMD in der FLEX-Plazebo-Gruppe war deutlich langsamer als man es bei Frauen dieses Alters, die niemals mit Bisphosphonaten behandelt wurden, innerhalb von fünf Jahren erwarten würde. Sie war auch deutlich langsamer als in Studien, in denen die BMD nach Beendigung einer Therapie mit Östrogenen, Raloxifen oder Parathormon gemessen wurde. Die Autoren schließen daraus, dass die lange Verweildauer des Bisphosphonats im Knochen und die erneute Bindung rezirkulierender Moleküle an den Knochen die Abnahme der BMD nach Beendigung der Therapie verlangsamt. Sie betonen, dass in der FLEX-Studie die Inzidenz von Wirbelfrakturen bei Frauen mit früheren Wirbelfrakturen und mit besonders niedriger Knochendichte höher war als bei anderen Patientinnen. Sie empfehlen deshalb, die Therapie mit Bisphosphonaten bei Frauen mit solchen Voraussetzungen und gegebenenfalls weiteren Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen auch über das fünfte Jahr hinaus fortzusetzen, bei anderen aber die Therapie zu beenden und sie weiter zu beobachten.

Fazit: Diese wichtige Studie zeigt, dass bei Frauen, die wegen Osteopenie oder manifester Osteoporose bereits fünf Jahre lang mit gutem Erfolg (BMD-Zunahme, keine oder keine weiteren Frakturen) mit Alendronat behandelt wurden, die Therapie nach längstens fünf Jahren beendet werden kann, bei weiterer klinischer Beobachtung und Verordnung von Kalzium-Tabletten und Vitamin D. Bei Patientinnen mit neuen oder erneuten Wirbelfrakturen unter der Therapie, sehr niedriger Knochendichte und gegebenenfalls weiteren Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen kann eine Fortsetzung der Therapie (oder der Wechsel auf ein anderes Medikament) indiziert sein.

Literatur

1. Pfeilschifter, J., et al.: Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 2006, **114**, 611. Link zur Quelle
2. Black, D.M., et al. (FLEX = **F**racture Intervention Trial **L**ong-term **EX**tension): JAMA 2006, **296**, 2927. Link zur Quelle
3. Black, D.M., et al. (FIT = **F**racture **I**ntervention **T**rial): Lancet 1996, **348**, 1535 Link zur Quelle ; s.a. AMB 2004, **38**, 33. Link zur Quelle
4. Levis, S., et al.: (FIT = **F**racture **I**ntervention **T**rial): J. Am. Geriatr. Soc. 2002, **50**, 409 . Link zur Quelle
5. AMB 2007, **41**, 15. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.