

AMB 2014, **48**, 53b

Osteoporosetherapie mit Bisphosphonaten über 4-5 Jahre hinaus?

Zu diesem Thema haben wir erstmals und ausführlich 2007 berichtet (1). Der Dachverband deutschsprachiger osteologischer Fachgesellschaften hatte damals empfohlen, eine medikamentöse Therapie der Osteoporose (OP) mit zugelassenen Arzneimitteln (zusätzlich zu Kalzium und Vitamin D) über mindestens 3-5 Jahre durchzuführen, da Frakturen erst nach längerer Therapie signifikant und klinisch bedeutsam abnehmen im Vergleich mit Plazebo.

Mit der FLEX-Studie wurde damals versucht, die Frage zu klären, ob die Fortsetzung einer Therapie bei Frauen mit dem Bisphosphonat (BP) Alendronat über 5 Jahre hinaus im Vergleich mit Plazebo die Knochendichte weiter verbessert und die Frakturrate senkt (2). Bei weiterer 5-jähriger Alendronat-Therapie zeigte sich, dass die Ergebnisse hinsichtlich symptomatischer vertebraler Frakturen (2,4% vs. 5,3%) besser waren als in der Vergleichsgruppe, in der 0,5 g Kalzium/d und 250 I.U. Vitamin D/d eingenommen wurde. Das sprach dafür, dass 5 Jahre Therapie mit Alendronat weiter wirken. BP werden nachhaltig in den Knochen eingebaut und kleine Mengen, die freigesetzt werden, können möglicherweise rezirkulieren, d.h. erneut eingebaut werden. Hingegen nimmt die Knochendichte nach Absetzen einer Therapie mit einem Östrogen oder mit Raloxifen schneller ab als nach Absetzen von BP.

Die damalige Studie berücksichtigte Mittelwerte der Verläufe bei einer großen Zahl von Frauen mit Osteoporose. Eine Therapiepause mit BP („therapeutic holiday“) ist inzwischen bei vielen Patient(inn)en üblich, zumal es bei langer Therapiedauer zum „frozen bone“ (weitgehender Stillstand des Knochenstoffwechsels) mit atypischen Frakturen kommen kann, vor allem am Femurschaft (3).

In einer neuen Post-hoc-Analyse der FLEX-Studie (4) wurde nun untersucht, ob es in der *Plazebo-Gruppe* im Zeitraum nach der 5-jährigen Alendronat-Therapie Marker gibt, die das Frakturrisiko in den nächsten 5 Jahren anzeigen. Bei den Patientinnen wurde am Ende der Therapie und erneut nach 1-3 Jahren die Knochendichte an der Hüfte und an der LWS gemessen (DXA; Geräte der Hologic Inc.) und außerdem die

knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP; als Marker für den Knochenaufbau) im Serum und das Typ-1-Kollagen cross-linked N-Telopeptid (NTX) im Morgenurin (als Marker für den Knochenabbau). Alle 3 Monate wurden die Patientinnen aufgefordert, über klinisch relevante Frakturen zu berichten (außer am Schädel oder durch Karzinom bedingt). Die Angaben wurden ggf. durch Anforderung von Röntgenaufnahmen verifiziert und mit Befunden nach 4-5 Jahren BP-Behandlung verglichen.

Ergebnisse: Während der 5 Jahre Plazebo-Einnahme ereigneten sich bei den 437 in diese Studie eingeschlossenen Frauen insgesamt 94 Frakturen (22%), davon 82 (!) bereits im ersten Jahr der BP-Pause. Weder Änderungen der DXA-Messergebnisse nach 1-3 Jahren gegenüber den Ergebnissen bei Therapieende noch die untersuchten Marker des Knochenstoffwechsels ließen das Risiko für neue Frakturen in der therapiefreien Zeit erkennen. Hingegen korrelierten die DXA-Ergebnisse an der Hüfte zum Zeitpunkt des Therapieendes signifikant mit der Inzidenz von Frakturen in den nächsten 5 Jahren. Bei Frauen in der unteren Terzile der Knochendichte am Schenkelhals war das Relative Risiko (RR) für eine Fraktur mit 2,17 (95%-Konfidenzintervall = CI: 1,38-3,41) signifikant erhöht im Vergleich mit der mittleren und höchsten Terzile zusammengenommen. Für die Knochendichte an der Hüfte insgesamt betrug das RR in der unteren Terzile 1,87 (CI: 1,2-2,92). Ältere Patientinnen mit geringer Knochendichte (im Vergleich mit jüngeren im Kollektiv) hatten ein besonders hohes Frakturrisiko. DXA-Messungen an der Lendenwirbelsäule bei Therapieende hatten keinen signifikant prädiktiven Wert. Die Autorinnen eines Kommentars zu dieser Veröffentlichung haben auch keine Erklärung für die so früh aufgetretenen Frakturen nach Beendigung der BP-Therapie und fordern weitere Studien mit intermittierender oder abnehmender Dosierung des BP (5).

Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, dass bei einer sehr niedrigen Knochendichte, besonders bei älteren Frauen, eine Therapiepause mit BP nach 4-5 Jahren vermutlich nicht sinnvoll ist – gute Verträglichkeit vorausgesetzt. Alternativ kann auch zu anderen Therapieformen gewechselt werden. Hingegen haben Messungen der Knochendichte oder von BAP und NTX 1-3 Jahre nach Ende der Therapie keine wesentliche prädiktive Aussagekraft im Hinblick auf Frakturen.

Bei der Entscheidung, ob die BP-Therapie weitergeführt werden soll, erscheint uns auch wichtig, die Adhärenz in der Arzneimitteltherapie und (erneut) die Risikofaktoren zu bedenken wie Alter, Mangelernährung, Untergewicht, Raucherstatus, Alkoholmissbrauch und Familienanamnese.

Fazit: Bei älteren Frauen mit Osteoporose und weiterhin besonders niedriger Knochendichte an der Hüfte nach 4-5 Jahren Alendronat-Therapie ist es vermutlich nicht sinnvoll, eine Therapiepause einzulegen, denn das Frakturrisiko ist weiterhin hoch. Alternativ kommt ein Wechsel zu einer anderen Therapieform infrage. Messungen der Knochendichte 1-3 Jahre nach Ende der Therapie oder von Parametern des Knochenstoffwechsels (BAP, NTX) sind für die Vorhersage neuer Frakturen nicht aussagekräftig.

Literatur

1. AMB 2007, **41**, 19.
2. Black, D.M., et al. (FLEX = Fracture intervention trial Long-term **EX**tension): JAMA 2006, **296**, 2927.
3. Edwards, M.H., et al.: Osteoporosis Int. 2010, **21**, 701.
4. Bauer, D.C., et al. (FLEX = Fracture intervention trial Long-term **EX**tension): JAMA Intern. Med. 2014, **174**, 1126.
5. Gourlay, M.L., und Ensrud, K.E.: JAMA Intern. Med. 2014, **174**, 1134.