

# Therapiepause bei Osteoporose?

Bei vielen Frauen kann anscheinend nach fünf Jahren das Bisphosphonat abgesetzt werden

**Die meisten Frauen mit postmenopausaler Osteoporose können die Behandlung mit einem Bisphosphonat nach fünf Jahren gefahrlos absetzen – zumindest für die folgenden fünf Jahre. Das zeigt eine amerikanische Studie, die im «Journal of the American Medical Association» publiziert wurde.**

**JAMA**

Bisphosphonate gehören zu den Medikamenten der Wahl in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose. Wann die medikamentöse Behandlung indiziert ist, darüber gehen die Meinungen zwar teilweise auseinander; in aller Regel aber wird der Einsatz von Bisphosphonaten erwogen, wenn sich bereits eine osteoporotische Fraktur ereignet hat. Weitgehend unklar ist bis heute jedoch, wie lange diese Behandlung dann fortgeführt werden soll. Auch die meisten Richtlinien schweigen sich hierüber aus.

Licht in das Dunkel hat eine im «JAMA» publizierte Studie gebracht. Sie hält in erster Linie eine positive Nachricht bereit: Für viele Frauen scheint es möglich, die Behandlung ohne grosses Risiko nach etwa fünf Jahren abzusetzen beziehungsweise eine mehrjährige Therapiepause einzulegen. Die Rede ist von der FLEX-Studie (Fracture Intervention Trial Long-term Extension). Es handelt sich

dabei um eine Follow-up-Studie mit 1099 Patientinnen, die zuvor bereits am Fracture Intervention Trial (FIT) teilgenommen und das Bisphosphonat Alendronat (Fosamax®) über fünf Jahre eingenommen hatten. Ausgeschlossen waren dabei Frauen, die eine extreme Osteoporose aufwiesen (T-Score < -3,5) oder die im Laufe der (FIT-)Studie an Knochen-dichte eingebüsst hatten.

Wie war die Studie konzipiert? Bei der einen Hälfte der Patientinnen wurde die Behandlung mit Alendronat über weitere fünf Jahre fortgeführt, die andere Hälfte erhielt ein Placebo. Alle Teilnehmerinnen wurden zudem mit 500 mg Kalzium plus 250 IU Vitamin D täglich behandelt. Die Frauen unterzogen sich regelmässigen Untersuchungen. Dabei zeigte sich schliesslich, dass die Knochen-dichte bei den Frauen unter Placebo stärker abnahm als bei Patientinnen, die das Medikament letztlich zehn Jahre eingenommen hatten. Der Unterschied war statistisch signifikant, aber – nach übereinstimmender Auffassung von Studienautoren und JAMA-Kommentatorin – klinisch kaum bedeutsam. In beiden Therapiegruppen blieben die Frauen jedenfalls deutlich über den Knochen-dichtewerten, die bei Aufnahme in die FIT-Studie gemessen worden waren.

Insgesamt wurde Alendronat gut vertragen. Mit Erleichterung nahm man zur Kenntnis, dass eine Knochennekrose in keinem einzigen Fall aufgetreten war. Die Autoren sehen dies als deutlichen Hinweis, dass die Therapie auch über lange Zeit sicher ist.

Bei 18 Patientinnen wurden zudem Knochenproben entnommen. Sie gaben keinen Anhaltspunkt dafür, dass der Knochen- turnover durch Alendronat zu stark

## Merksätze

- ❑ Bei Frauen, die nach 5 Jahren das Bisphosphonat Alendronat absetzten, sank die Knochen-dichte geringfügig stärker als bei denen, die die Behandlung fortführten.
- ❑ Die Frakturrate war nach Absetzen der Therapie insgesamt nicht signifikant erhöht. Lediglich klinisch diagnostizierte Wirbelbrüche traten häufiger auf.
- ❑ Fazit der Autoren: Viele Frauen können wahrscheinlich unbeschadet eine Bisphosphonat-Therapie-Pause einlegen. Bei Hochrisikopatientinnen sollte aber eine Dauertherapie erwogen werden.

gehemmt wurde. Allerdings scheint die Stichprobe zu gering, um daraus weitreichende Schlussfolgerungen ziehen zu können. Der durch Bisphosphonate gebremste Knochenumbau wird einerseits mit dem geringeren Frakturrisiko in Zusammenhang gebracht. Es gibt allerdings auch Autoren, die bei Langzeitbehandlung mit Bisphosphonaten Gefahren für die Knochenstabilität sehen. Die klinischen Resultate der FLEX-Studie liefern dafür allerdings keine Hinweise.

### Kaum Frakturen in beiden Gruppen

Die betroffenen Frauen und auch die Kliniker interessieren sich im Übrigen vor allem für die Frage, inwieweit sich die Therapie auf das Frakturrisiko auswirkt. Knochenbrüche zu verhindern, ist schliesslich das eigentliche Ziel der Behandlung. Trotz der (geringfügigen) Unterschiede in der Knochen-dichte gab es insgesamt – unter Einschluss aller vertebrealen und nichtvertebralen Frakturen – keine Unterschiede in der Frakturhäufigkeit. Lediglich klinisch diagnostizierte Vertebrafrakturen waren häufiger in der Placebogruppe, insgesamt aber auch

selten: Nur 5,3 Prozent in der Placebogruppe erlitten eine Wirbelfraktur, 2,4 Prozent in der Alendronat-Gruppe. Anders gerechnet: 34 Frauen müssten demnach weiterbehandelt werden, um 1 klinisch evidente Wirbelfraktur zu vermeiden. Hinsichtlich der morphometrisch bestimmten Frakturen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Für die meisten Frauen, so das Fazit der Autoren, dürften fünf Jahre Therapie also genug sein. Ausgenommen davon sind nach Auffassung der Autoren Frauen, die ein sehr hohes Frakturrisiko aufweisen, die also bereits eine Fraktur hinter sich haben oder densitometrisch einen T-Score  $< -2,5$  aufweisen. Allerdings war die Bestimmung der Frakturrate nur «explorativ», das heisst, die statistische Power war nicht gross genug, um geringe

oder moderate Unterschiede zwischen Behandlungs- und Placebogruppe sicher auszumachen. Zudem weisen sie darauf hin, dass das mittlere Alter der Teilnehmerinnen 73 Jahre betrug, mithin könne nicht mit Gewissheit gesagt werden, dass die Erkenntnisse auch für jüngere Frauen oder Hochbetagte gelten.

Nach Auffassung der JAMA-Kommentatorin Catherine Colón-Emeric verbessert sich die Kosten-Nutzen-Effizienz von Bisphosphonaten deutlich, rechnet man die offenbar mögliche Therapiepause hinzu. Allerdings, betont sie, seien weiterhin und womöglich verstärkt Knochendichtemessungen erforderlich. Bei Frauen, die schnell an Knochenmasse verlören, müsste dann die Therapie wiederaufgenommen werden. Eine Alternative zur Densitometrie sei die Bestimmung von Knochenmar-

kern. Allerdings ist deren Einsatz bis anhin nicht validiert. Unklar ist zurzeit auch, wann die Therapiepause tatsächlich beendet werden soll: nach fünf Jahren, wie in der FLEX-Studie willkürlich festgelegt, oder doch einfach nach Unterschreitung bestimmter Knochendichtewerte? ■

Dennis W. Black et al.: Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The fracture Intervention Trial Long-term extension (FLEX): a randomised trial. *JAMA* 2006; 296: 2927-2938.

Cathleen S. Colón-Emeric: Ten vs. 5 years of bisphosphonate treatment for postmenopausal osteoporosis. Enough of a good thing. *JAMA* 2006; 296: 2968.

Interessenlage: Die Studie wurde von Merck finanziert. An der Konzeption waren auch Firmenangehörige beteiligt. Die Autoren der Studie geben diverse Verbindungen zu verschiedenen Firmen an, die Interessen auf dem Gebiet der Osteoporose haben.

**Uwe Beise**