

# Wie lange soll die Bisphosphonattherapie bei postmenopausaler Osteoporose dauern?

Ein randomisierter Vergleich nach 3 und 6 Jahren Behandlung mit Zoledronsäure i.v.

Zu Diskussionen Anlass gibt die optimale Dauer einer Bisphosphonattherapie bei postmenopausaler Osteoporose, da hier zwischen den Wirkstoffen Unterschiede beim Fortdauern der Effekte festgestellt wurden und Sicherheitsüberlegungen hinzukommen. Einen in die Praxis umsetzbaren Hinweis gibt die Verlängerung der HORIZON-PFT-Studie mit Zoledronsäure.

## JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH

Langfristige plazebokontrollierte Studien zur Bisphosphonatwirksamkeit über lange Zeiträume gibt es bisher nur wenige. Eine Verlängerungsstudie mit Alendronsäure fand, dass der Behandlungsnutzen bei Fortführung der Therapie bis auf 10 Jahre anhielt, während ein Therapieende nach 5 Jahren zu einem gewissen Verlust an Knochenmineral-

dichte führte (die aber immer noch bei diesem oder über diesem Wert von 10 Jahren zuvor blieb). Klinische Wirbelfrakturen, nicht aber nicht vertebrale Knochenbrüche, waren bei Fortführung der Therapie seltener. Hinsichtlich der Sicherheit einer Langzeit-Bisphosphonattherapie bestehen gewisse Bedenken. In gewissen Studien wurden Kieferosteonekrosen, Ösophaguskarzinome oder atypische (subtrochantere) Hüftfrakturen beschrieben. Die hier vorgestellte Studie hat die Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Zoledronsäure (Aclasta®) über 3 oder 6 Jahre miteinander verglichen.

### Methodik

Der Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly-Pivotal Fracture Trial (HORIZON-PFT) hatte seinerzeit 7765 Frauen mit Osteoporose entweder zu jährlichen Infusionen (i.v.) mit 5 mg Zoledronsäure oder mit Placebo randomisiert und über 3 Jahre verfolgt. In der doppelblinden, plazebokontrollierten Verlängerungsstudie wurden 1233 Frauen entweder zu weiteren 3 Jahren Zoledronsäure- oder zu Placeboinfusionen randomisiert. 616 Frauen erhielten somit Zoledronsäure über 6 Jahre (Z6-Gruppe) und 617 Frauen nur über 3 Jahre (Z3P3-Gruppe). Primärer Endpunkt war die prozentuale Veränderung der Knochenmineraldichte (BMD) von Jahr 3 bis Jahr 6 in der Intention-to-Treat-Population. Sekundäre Endpunkte waren die BMD an anderen Messorten, Frakturen, Marker für den Knochenumbau sowie die Sicherheit.

### Resultate

Während der Verlängerungszeit blieb die Hüft-BMD in der Z6-Gruppe konstant und fiel in der Z3P3-Gruppe nur leicht (Unterschied 1,04%, 95%-Konfi-

denzintervall [KI] 0,4–1,7;  $p = 0,0009$ ), verharnte aber in beiden Gruppen über dem Niveau vor der Bisphosphonatbehandlung. Andere Messorte zeigten ähnliche BMD-Differenzen. Die biochemischen Marker blieben in der Z6-Gruppe konstant und stiegen in der Z3P3-Gruppe leicht an, blieben aber in beiden Gruppen deutlich unter den Vorbehandlungsspiegeln.

Die neuen morphometrischen Frakturen waren in der Z6-Gruppe seltener ( $n = 14$ ) als in der Z3P3-Gruppe ( $n = 30$ ), was einer Odds Ratio von 0,51 entspricht ( $p = 0,035$ ). Bei den anderen Frakturen ergab sich hingegen kein Unterschied.

Signifikant mehr Patientinnen in der Z6-Gruppe hatten einen vorübergehenden Serumkreatininanstieg  $> 0,5$  mg/dl (2,94% vs. 0,65%;  $p = 0,002$ ) nach den einmal jährlichen Infusionen. In der Z6-Gruppe wurden zudem nicht signifikante Unterschiede in der Häufigkeit von Vorhofflimmern (2,0% vs. 1,1%;  $p = 0,26$ ) und von Stroke (3,1% vs. 1,5%) gesehen. Die Symptome im Zusammenhang mit der Infusion (Fieber, Myalgie, Kopfweg, Arthralgien) waren in den beiden Gruppen ähnlich häufig. Meldungen zu Hypertonie waren hingegen in der Z6-Gruppe signifikant seltener (7,8% vs. 15,1%;  $p < 0,001$ ).

### Diskussion

Die kleinen Unterschiede bei Knochenmineraldichte und Knochenbauparametern zwischen den Patientinnen, die die Therapie fortsetzten, und denjenigen, die sie beendeten, lassen auf eine anhaltende Residualwirkung schliessen. Daher können viele Patientinnen nach 3 Jahren mit jährlichen Zoledronsäureinfusionen die Therapie für bis zu 3 Jahre unterbrechen. Die Reduktion morphometrischer vertebraler Frakturen legt aber nahe, dass gewisse Patientinnen, vor allem solche mit hohem Wirbelfrakturnisiko, doch von einer Fortführung der Therapie profitieren können. ❖

### Halid Bas

Dennis M Black et al.: The Effect of 3 Versus 6 Years of Zoledronic Acid Treatment of Osteoporosis: A Randomized Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *Journal of Bone and Mineral Research* 2012; 27 (No. 2): 243–254. DOI: 10.1002/jbmr.1494

Interessenlage: Die Studie wurde von der Firma Novartis gesponsert.

## Merksätze

- ❖ Die randomisierte Verlängerung des HORIZON-Pivotal-Fracture-Trials nach 3 Jahren um weitere 3 Jahre zeigt, dass eine Therapie der postmenopausalen Osteoporose mit einmal jährlichen Infusionen von Zoledronsäure bei vielen Patientinnen nach 3 Jahren beendet werden kann, da die günstigen Effekte auf die Knochenmineraldichte und die Knochenbauparameter nahezu unverändert anhalten.
- ❖ Reduktionen bei den morphometrischen Wirbelfrakturen legen aber nahe, dass bei Patientinnen mit hohem Frakturnisiko eine Verlängerung der Therapie Nutzen bringen kann.