

Relative Wirksamkeit von neun Osteoporosemedikamenten

In einer Bayes-Analyse plazebo-kontrollierter Studien erwiesen sich Teriparatid, Zoledronsäure und Denosumab als wahrscheinlich wirksamste Medikamente zur Reduzierung nichtvertebraler und vertebraler Frakturen und wiesen zudem die höchsten Effektstärken auf.

BMC MUSCULOSKELETAL DISORDERS

Die Osteoporose ist eine progressive Erkrankung mit hoher Prävalenz. Bis zum Alter von 90 Jahren sind 1 von 3 Frauen und 1 von 8 Männern betroffen. Das Hauptproblem bei einer niedrigen Knochendichte ist das hohe Risiko für Frakturen nicht vertebraler Knochen wie der Hüfte oder dem Handgelenk. Ein Hüftbruch ist häufig mit einem chirurgischen Eingriff, einem langen Krankenhausaufenthalt, einer Rehabilitationstherapie und einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden. Die Osteoporose kann auch zu Wirbelbrüchen führen, die sich in einer Verringerung der Körpergrösse zeigt. Osteoporotisch komprimierte Wirbel sind im Röntgenbild sichtbar.

Merksätze

- ❖ Liegen keine direkten Vergleiche zu zwei Medikamenten vor, können indirekte Vergleiche (ITC-Analysen) eine Option zur Ermittlung der relativen Wirksamkeit darstellen.
- ❖ Teriparatid, Zoledronsäure und Denosumab erwiesen sich als wahrscheinlich wirksamste Medikamente zur Reduzierung vertebraler und nicht vertebraler Frakturen.
- ❖ Teriparatid, Zoledronsäure und Denosumab wiesen zudem die höchsten Effektstärken auf.

Zu den Osteoporose-Medikamenten gehören Bisphosphonate wie Alendronat, Etidronat, Risedronat und Ibandronat, selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren wie Raloxifen und anabolische Agentien wie Teriparatid. Alle Wirkstoffe haben sich im Vergleich zu Plazebo als wirksam zur Reduzierung der Frakturraten erwiesen. Neuere Medikamente sind Denosumab, Strontium und Zoledronsäure. Zur Identifizierung des wirksamsten Medikaments liegen bislang keine direkten Vergleichsstudien vor. Diese direkte Vergleichsevidenz fehlt, weil Phase-III-Studien komplexer und teurer sind als plazebo-kontrollierte Phase-II-Studien und zudem wesentlich höhere Patientenzahlen erforderlich sind. Liegen keine direkten Vergleiche zwischen zwei Medikamenten vor, können indirekte Vergleiche plazebo-kontrollierter Studien eine verlässliche Option zum Vergleich der relativen Wirksamkeit der Medikamente darstellen.

Methoden

In einem systematischen Literatur-Review identifizierten Robert B. Hopkins und sein Team randomisierte plazebo-kontrollierte Studien zu neun Osteoporose-Medikamenten für postmenopausale Frauen. Anhand einer ITC-Analyse nach Bayes (ITC = indirect treatment comparison) ermittelten sie zunächst für jedes Medikament die relative Wirksamkeit zur Reduzierung von Frakturen im Vergleich zu Plazebo (Odds-Ratio, 95%-Credibility [Glaubwürdigkeits]-Intervall) und jeweils im Vergleich untereinander. Zudem führten sie eine ITC-Analyse nach Bucher durch, einer klassischen statistischen Analyse. Alle Analysen wurden getrennt für nichtvertebrale Frakturen, vertebrale Frakturen, Hüftfrakturen und Handgelenksfrakturen durchgeführt. Ein Medikament wurde als das wirksamste eingestuft, wenn es die höchste Odds Ratio a posteriori oder die höchste Effektstärke aufwies.

Osteoporosemedikamente

- ❖ Alendronat (Fosamax® und Generika)
- ❖ Denosumab (Prolia®)
- ❖ Etidronat (nicht im AK der Schweiz)
- ❖ Ibandronat (Bonviva®, Generikum)
- ❖ Raloxifen (Evista®)
- ❖ Risedronat (Actonel®, Generikum)
- ❖ Strontium (nicht im AK der Schweiz)
- ❖ Teriparatid (Forsteo®)
- ❖ Zoledronsäure (Aclasta®)

Ergebnisse

Die Wissenschaftler werteten 30 Studien mit insgesamt 59.209 Patienten aus. Die Datenlage zu den einzelnen Wirkstoffen war unterschiedlich umfangreich. Zu Alendronat lagen 6, zu Denosumab 1, zu Etidronat 8, zu Ibandronat 4, zu Raloxifen 1, zu Risedronat 6, zu Strontium 2, zu Teriparatid 1 und zu Zoledronsäure ebenfalls 1 Studie vor.

Das durchschnittliche Alter der Patienten variierte zwischen 52 und 72 Jahren. Die seit der Menopause vergangene Zeit betrug zwischen 2,7 und 31,9 Jahren. Die Studien wurden über einen durchschnittlichen Zeitraum von 1 bis 4 Jahren durchgeführt. Die Knochendichte in der Hüfte zu Studienbeginn variierte zwischen 0,28 bis 1,08 und der Prozentsatz von Patienten mit vorherigen Wirbelbrüchen von 0 bis 100 Prozent.

Die Medikamente mit der höchsten Wahrscheinlichkeit zur Reduzierung nichtvertebraler Frakturen waren Etidronat (0,41) und Teriparatid (0,41). Die Medikamente mit der höchsten Effektstärke waren Risedronat (16,4) und Alendronat (16,1). Diese Effektstärken waren jedoch geringer als die bei vertebralen Frakturen (*Tabelle*).

Als Medikamente mit der höchsten Wahrscheinlichkeit zur Reduzierung vertebraler Frakturen erwiesen sich Teriparatid (0,30), Zoledronsäure (0,40) und Denosumab (0,20). Die Medikamente mit der höchsten Effektstärke

Tabelle:

Odds-Ratios und ITC-Ergebnisse für Medikament vs. Plazebo nach Bayes (modifiziert nach Hopkins et al.)

Bayes-Analyse Medikament vs. Plazebo	nichtvertebrale Fraktur			vertebrale Fraktur			Hüftfraktur			Handgelenksfraktur		
	OR (95%-Cr I)	Prob.	Effekt- grösse	OR (95%-Cr I)	Prob.	Effekt- grösse	OR (95%-Cr I)	Prob.	Effekt- grösse	OR (95%-Cr I)	Prob.	Effekt- grösse
Alendronat	0,81 (0,66, 0,96)	0,01	16,1	0,51 (0,37, 0,68)	< 0,01	25,3	0,59 (0,29, 0,99)	0,10	9,49	0,93 (0,30, 2,64)	0,10	1,80
Denosumab	0,80 (0,60, 1,06)	0,03	10,7	0,31 (0,21, 0,44)	0,20	53,6	0,67 (0,24, 1,47)	0,12	4,76	NR	NR	NR
Etidronat	0,64 (0,31, 1,27)	0,42	6,4	0,61 (0,29, 1,08)	0,01	8,3	1,02 (0,12, 3,91)	0,19	1,01	2,42 (0,25, 10,54)	0,06	0,16
Ibandronat	0,90 (0,69, 1,16)	< 0,01	9,3	0,50 (0,29, 0,78)	0,01	16,1	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Raloxifen	0,91 (0,69, 1,20)	< 0,01	8,4	0,63 (0,43, 0,90)	0,00	13,4	1,29 (0,45, 2,88)	0,01	1,25	1,76 (0,09, 8,22)	0,15	0,27
Risedronat	0,77 (0,60, 0,91)	0,04	16,4	0,60 (0,45, 0,79)	0,00	19,3	0,78 (0,44, 1,32)	0,01	5,71	0,91 (0,13, 3,27)	0,22	1,37
Strontium	0,86 (0,69, 1,07)	< 0,01	12,0	0,59 (0,45, 0,76)	< 0,01	21,8	0,98 (0,39, 2,01)	0,01	2,47	3,25 (0,17, 14,89)	0,06	0,08
Teriparatid	0,62 (0,38, 1,02)	0,41	9,9	0,32 (0,17, 0,57)	0,30	29,8	0,71 (0,04, 2,90)	0,44	1,93	1,23 (0,05, 5,64)	0,41	0,57
Zoledronsäure	0,74 (0,56, 0,97)	0,08	12,9	0,28 (0,19, 0,40)	0,40	66,2	0,65 (0,25, 1,34)	0,11	5,53	NR	NR	NR

OR (95%-CrI): Odds Ratio (95%-Credibility [Glaubwürdigkeits]-Intervall); Prob.: Probability (Wahrscheinlichkeit), dass das Medikament am wirksamsten ist; Effektgrösse beurteilt als Odds Ratio geteilt durch den entsprechenden Standardirrtum; NR: nicht rapportiert.

bei vertebralen Frakturen waren ebenfalls Zoledronsäure (66,2), Teriparatid (29,8) und Denosumab (53,6).

Bei Hüftfrakturen ermittelten die Wissenschaftler Teriparatid (0,44) und Etidronat (0,19) als wahrscheinlich wirksamste Medikamente. Die Medikamente mit der höchsten Effektstärke waren hier Alendronat (9,49) und Risedronat (5,71).

Zur Reduzierung von Handgelenksfrakturen erwiesen sich Teriparatid (0,41) und Risedronat (0,22) als wahrscheinlich wirksamste Substanzen. Die Medikamente mit den höchsten Effekt-

stärken waren Alendronat (1,80) und Risedronat (1,37). Allerdings waren die Effektstärken im Hinblick auf das Handgelenk wesentlich geringer ausgeprägt als bei allen anderen Frakturen.

Die Ergebnisse der ITC-Analyse nach Bayes und der klassischen ITC-Analyse nach Bucher waren vergleichbar.

Fazit

Insgesamt erwiesen sich Teriparatid, Zoledronsäure und Denosumab in der Bayes-Analyse als wahrscheinlich wirksamste Medikamente zur Reduzierung nichtvertebraler Frakturen (in-

klusive Hüft- und Handgelenksfrakturen) und vertebraler Frakturen und wiesen zudem bei allen untersuchten Frakturtypen die höchsten Effektstärken auf. ❖

Petra Stölting

Hopkins Robert B. et al.: The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women, BMC Musculoskeletal Disorders. 2011, 12, 209.

Interessenkonflikte: Drei der sieben Autoren haben Gelder von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten.