

Postmenopausale Frauen mit Osteopenie

Frakturprävention mit Zoledronat

Bisphosphonate werden bei Patienten mit Osteoporose zur Frakturprävention eingesetzt. Häufig ereignen sich Frakturen jedoch bereits bei postmenopausalen Frauen mit einer Knochendichte im osteopenischen Bereich. Die Wirkung von Zoledronat in diesem Feld ist jedoch nicht belegt. Diese Wissenslücke wird mit vorliegender Studie nun geschlossen.

NEJM

Bei postmenopausalen Patientinnen mit Osteoporose besteht die Erstlinientherapie zur Frakturprävention in der Gabe von Bisphosphonaten. Frakturen können jedoch bei postmenopausalen Frauen nicht erst im Stadium einer Osteoporose, definiert durch den T-Score von $-2,5$, auftreten, sondern häufig auch schon bei Osteopenie, definiert durch den T-Score $-1,0$ bis $-2,5$. Um die Frakturereignisse zu reduzieren, reicht es daher nicht, nur die Patientinnen mit manifester Osteoporose zu behandeln, sondern es braucht eine effiziente Präventivtherapie bereits im Osteopeniestadium. Weil dazu jedoch bisher die Evidenz fehlte, prüfte nun eine Studie die frakturpräventive Wirksamkeit von Zoledronat bei osteopenen, postmenopausalen Frauen. Das Bisphosphonat wird in mindestens jährlichen Intervallen intravenös verabreicht und verfügt über ein zufriedenstellendes Sicherheitsprofil.

Studie dauerte sechs Jahre

In die doppelblinde, randomisierte und plazebokontrollierte Studie wurden 2000 Frauen über 65 Jahre aufgenommen, die einen T-Score zwischen $-1,0$ und $-2,5$ in der Hüfte oder in beiden Oberschenkelhalsknochen aufwiesen. Sie erhielten vier Infusionen mit Zoledronat 5 mg oder physiologischer Kochsalzlösung als Plazebo im Abstand von 18 Monaten. Jede Teilnehmerin wurde während sechs Jahren nachverfolgt. Teilnehmerinnen, die nicht schon Vitamin D supplementierten, erhielten mindestens eine Woche vor der ersten Infusion 2,5 mg Cholecalciferol (100 000 IE), dann monatlich 1,25 mg während der ganzen Studiendauer. Die Patientinnen wurden angehalten, täglich 1 g Kalzium über die Nahrung aufzunehmen, es wurden jedoch keine Kalziumsupplemente zur Verfügung gestellt. Als primärer Endpunkt war die Zeitdauer bis

zum ersten nicht vertebrealen oder vertebrealen Ermüdungsbruch definiert. Als sekundäre Endpunkte waren das Auftreten von symptomatischen Frakturen, vertebrale Frakturen, Veränderung der Körpergrösse ≥ 20 Prozent oder ≥ 4 mm und Mortalität definiert. Nicht vertebrale Ermüdungsbrüche, Hüftfrakturen, Brüche an Unterarm und Handgelenk waren vordefinierte Endpunkte, Frakturen pathologischer Ursache wurden ausgeschlossen. In der Zoledronatgruppe beendeten 936 Patientinnen das Follow-up (5940 Patientenjahre), in der Plazebogruppe 925 (5899 Patientenjahre).

Weniger Frakturen

Bis zum Studienende waren in der Plazebogruppe bei 190 Frauen 227 Ermüdungsfrakturen aufgetreten, in der Zoledronatgruppe bei 122 Frauen 131 Frakturen (Hazard Ratio [HR] für Zoledronat: 0,63; 95%-KI 0,50 bis 0,79; $p < 0,001$). Das ergibt eine Number Needed to Treat (NNT) von 15 für eine Therapie während sechs Jahren, um Ermüdungsbrüche bei einer Frau zu vermeiden. Um einem einzelnen Ermüdungsbruch vorzubeugen, ergibt sich eine NNT von 10.

Verglichen mit der Plazebogruppe hatten die Frauen unter Zoledronat ein signifikant niedrigeres Risiko für

- ▲ symptomatische Brüche (HR: 0,73; $p = 0,003$)
- ▲ nicht vertebrale Frakturen (HR: 0,66; $p = 0,001$)
- ▲ vertebrale Brüche (Odds Ratio [OR]: 0,45; $p = 0,002$)
- ▲ Unterarm- und Handgelenkbrüche (HR: 0,56; $p = 0,001$)
- ▲ einen Körpergrössenverlust ($p < 0,001$).

Das Risiko für Hüftfrakturen war auch reduziert, jedoch nicht signifikant (HR: 0,66; 95%-KI: 0,27 bis 1,16).

Über die Studiendauer wurden in der Plazebogruppe 1017 schwere Neben-

wirkungen bei 443 Teilnehmerinnen registriert, in der Zoledronatgruppe traten 820 schwere Ereignisse bei 400 Teilnehmerinnen auf (OR: 0,84; 95%-KI: 0,70 bis 1,00). Zu diesen Ereignissen zählten auch Frakturen, die zu Spitalweisungen führten. Die Analyse von vordefinierten Nebenwirkungen wie Tod und Neoplasien ergab für Zoledronat eine OR von 0,65 (95%-KI: 0,40 bis 1,05) beziehungsweise 0,67 (95%-KI: 0,50 bis 0,89). Es traten in beiden Gruppen weder atypische Knochenbrüche auf noch Fälle von Kiefernekrosen.

Intervall könnte noch länger sein

Gemäss diesen Resultaten vermag eine Zoledronattherapie, verabreicht alle 18 Monate während sechs Jahren, bei postmenopausalen Frauen mit Knochendichtewerten im osteopenen Bereich das Risiko für vertebrale und nicht vertebrale Ermüdungsbrüche signifikant zu reduzieren. Die Risikoreduktion bei nicht vertebrealen Frakturen ist dabei ähnlich hoch, wie dies bereits in früheren Studien bei Frauen mit Osteoporose gezeigt wurde. Damit schliesst sich eine wichtige Wissenslücke, die für die pharmakologische Behandlung von Frauen über 65 Jahre mit Osteopenie bestand. In Bezug auf die Dosierung unterscheidet sich diese Studie mit einem 18-Monats-Intervall von den Zulassungsstudien mit jährlicher Verabreichung. Die Frakturrisikoreduktion trotz längeren Intervalls legt jedoch nahe, dass es nicht unbedingt eine jährliche Verabreichung braucht und eventuell noch längere Intervalle erwogen werden könnten, so der Kommentar der Autoren. Fünf Jahre nach einer ersten Verabreichung seien die Knochenumsatzmarker noch immer fast um die Hälfte supprimiert. **VH ▲**

Referenz:

Reid IR et al.: Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med* 2018; 379: 2407-2416.