

Osteoporose

Auswirkung von Langzeittherapie und Therapiestopps

Die Behandlung der Osteoporose ist eigentlich auf lange Jahre ausgerichtet. Die meisten Studien untersuchten jedoch nur eine Therapiedauer von drei Jahren. Wie lange weiterbehandelt werden soll und ob ein Therapiestopp mehr Nachteile bringt als eine Weiterbehandlung, so lauteten die Fragestellungen eines systematischen Reviews.

Annals of Internal Medicine

Osteoporose ist eine Skelettstörung mit niedriger Knochenmasse und Verschlechterung der Knochenmikroarchitektur, die zu Knochensprödigkeit und erhöhtem Frakturrisiko führen. Von einigen kurzfristig bis zu 3 Jahren eingesetzten Therapien ist der Nutzen aus Studien gut bekannt: Bisphosphonate, Denosumab, Teriparatid und Abaloparatid reduzieren nicht vertebrale Frakturen sowie klinische und radiografische vertebrale Frakturen. Bisphosphonate und Denosumab senken auch das Hüftfrakturrisiko. Betreffend Nutzen und Risiken einer Langzeittherapie mit und ohne Unterbrüche («drug holiday») gibt es jedoch grosse Unsicherheiten.

Welche Therapien sollen und können wie lange gefahrlos unterbrochen und wieder neu aufgenommen werden?

Vier Fragestellungen

Um diese Unsicherheit zu verringern, haben die Autoren des vorliegenden systematischen Reviews 48 Studien nach vier Fragestellungen durchforstet:

- ▲ Steigert eine Langzeittherapie das Risiko für Frakturen und andere Risiken?
- ▲ Variieren die Langzeiteffekte je nach Patient, Knochenbeschaffenheit oder Medikation?
- ▲ Welche Auswirkungen hat ein Therapiestopp im Vergleich zur Weiter-

behandlung in Bezug auf Frakturen und Schäden?

- ▲ Variieren die Auswirkungen eines Therapiestopps je nach Patient, Knochenbeschaffenheit oder Medikation?

In allen Studien waren nur postmenopausale Frauen eingeschlossen, die meisten mit Osteoporose, manche mit Osteopenie.

Wirkung einer Langzeittherapie

Alendronat reduzierte bei Frauen mit Osteoporose oder Osteopenie radiografische Wirbelfrakturen, nicht aber non-vertebrale oder Hüftfrakturen.

Raloxifen verringerte im Vergleich zu Placebo bei osteoporotischen Frauen

oder Frauen mit vorgängigen Wirbelfrakturen nach 4 Jahren Behandlung radiografische sowie klinische Wirbelfrakturen, aber weder vertebrale noch Hüftfrakturen.

Unter Zoledronsäure sank nach 6 Jahren bei älteren Frauen mit Osteoporose oder Osteopenie im Vergleich zu Plazebo die klinische Frakturrate, inklusive vertebraler und nicht vertebraler Frakturen. Östrogen/Progestin während 5,6 Jahren und Östrogen allein während 7 Jahren reduzierte bei Frauen mit Osteoporose oder Osteopenie im Vergleich zu Plazebo das Risiko für klinische Frakturen inklusive Hüftfrakturen. Für Denosumab reicht die Evidenz für die Langzeittherapie nicht für eine Aussage.

Ausgangswerte und Medikation haben einen unterschiedlichen Einfluss auf den Langzeiteffekt der Osteoporosetherapie: Die Stärke der frakturpräventiven Wirkung ist bei Alendronat abhängig vom Ausgangswert der Knochendichte. Bei Frauen mit Osteoporose war der Effekt grösser als bei solchen mit Osteopenie. Bei Zoledronsäure ist ein Zusammenhang mit der Knochendichte unklar. Auf die Wirkung von Raloxifen hatten weder das Alter noch die Knochendichte oder radiografische Frakturen in der Ausgangssituation einen modifizierenden Einfluss. Auch der Effekt der oralen Hormonersatztherapie blieb bei variierender Knochendichte, Frakturanamnese und -risiko unverändert.

Risiken einer Langzeittherapie

Weil in den randomisierten, kontrollierten Studien nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten sind, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen, ob eine Langzeittherapie mit Alendronat oder Zoledronat zu atypischen Hüftfrakturen, subtrochanterischen oder Femurschaftfrakturen oder zu Kiefernekrosen führen können. Daten von 8 Beobachtungsstudien legen nahe, dass Bisphosphonate als Substanzklasse bei Langzeitgebrauch dieses Risiko erhöhen.

Ein Langzeiteinsatz von Raloxifen steigert das Risiko für eine tiefe Venen-

thrombose sowie für eine Lungenembolie gegenüber Plazebo um das 3- bis 4-Fache. Die Hormonersatztherapie erhöht auf lange Sicht das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, kognitive Einbussen und Brustkrebs. Bei Denosumab fehlt für eine diesbezügliche Aussage die Evidenz.

Risiken in Abhängigkeit von Patientin, Knochen und Medikation ändern sich in unterschiedlichem Ausmass: Aus Beobachtungsstudien zeichnet sich ab, dass das Risiko für atypische Hüftfrakturen, subtrochanterische oder Femurschaftfrakturen bei einem Bisphosphonatgebrauch von über 5 Jahren grösser ist als bei einer Anwendung von 3 bis 5 Jahren. Das Thromboembolierisiko unter Raloxifen blieb durch das Vorhandensein von kardiovaskulären Risiken unbeeinflusst, das Hirnschlagrisiko sank dagegen bei Frauen mit kardiovaskulärem Risiko.

Die Risiken einer Langzeithormonersatztherapie unterliegen einer Vielzahl von Patientencharakteristika. Die Resultate legen aber nahe, dass sich das Brustkrebsrisiko mit zunehmender Dauer der Therapie erhöht.

Folgen eines Therapieabbruchs

Zwei Studien zeigen, dass bei postmenopausalen Frauen nach 5 Jahren Alendronat eine Weiterbehandlung für weitere 5 Jahre im Vergleich zu einem Therapieabbruch zu keiner Reduktion bei nicht vertebrealen Frakturen führt. Bei vertebrealen Frakturen sind die Resultate nicht so eindeutig.

Zoledronat reduzierte nach einer 3-jährigen Therapie plus weiteren 3 Jahren gemäss einer Studie das Risiko für nicht vertebrale oder klinische vertebrale Frakturen nicht weiter, halbierte jedoch dasjenige für radiografische vertebrale Frakturen. Die diesbezügliche Evidenz für Denosumab ist unklar.

Bei der Therapie mit Alendronat hatten die Ausgangswerte der Knochendichte oder radiografische Frakturen keinen Einfluss auf das Frakturrisiko bei Abbruch oder bei Weiterbehandlung. Zu

den anderen Osteoporosetherapien gibt es diesbezüglich keine Daten.

Hinsichtlich schwerer Risiken eines Therapieabbruchs zeigen Studien für Alendronat und Zoledronat keinen Unterschied zu einer Weiterbehandlung. Für eine definitive Aussage bezüglich atypischer Hüftfrakturen, subtrochanterischer oder Femurschaftfrakturen sowie Kiefernekrosen gab es zu wenig Fälle. Auch für Denosumab fehlt die Evidenz für eine diesbezügliche Schlussfolgerung.

Die Ausgangswerte des Patienten oder die Art der Medikation scheinen den Effekt eines Therapieabbruchs versus Weiterbehandlung nicht zu beeinflussen.

Implikationen für die Praxis

Ein Langzeiteinsatz von Raloxifen scheint limitiert, da nur vertebrale Frakturen reduziert wurden, während Alendronat und Zoledronat auch nicht vertebrale Frakturen reduzierten. Bei einer Osteoporosetherapie mit Hormonersatz über längere Zeit überwiegen die Risiken den Nutzen. Bei Patienten ohne vorherige Osteoporosetherapie reduzierte eine Langzeittherapie mit Alendronat oder Zoledronat die Rate nicht vertebraler Frakturen in weit grösserem Ausmass, als sie das absolute Risiko für atypische Hüftfrakturen und Kiefernekrosen erhöht. Deshalb scheinen Alendronat sowie Zoledronat bei Patienten mit Osteoporose und Zoledronat bei älteren Frauen mit Osteopenie eine valable Therapieoption zu sein. Vergleichsdaten gegenüber Plazebo gibt es jedoch nur bis zu einer Therapiedauer von 4 Jahren bei Alendronat beziehungsweise 6 Jahren bei Zoledronat. **VH ▲**

Referenzen: Fink HA et al.: Long-term drug therapy and drug discontinuations and holidays for osteoporosis fracture prevention. *Ann Intern Med* 2019 Apr 23; Epub ahead of print.

Interessenlage: Die Autoren deklarieren, keine Interessenkonflikte zu haben.