

Bisphosphonate: Argumente für eine Begrenzung der Therapiedauer

Donnerstag, 10. Mai 2012

Rockville/San Francisco – Der Nutzen einer Therapie der Osteoporose mit Bisphosphonaten über einen Zeitraum von 3 bis 5 Jahren hinaus ist aus Sicht der US-Arzneibehörde FDA ungewiss. Im New England Journal of Medicine (NEJM) erläutern Mitarbeiter der Behörde die Datenlage. In einem weiteren Beitrag geben Experten Hinweise, welche Patientinnen am ehesten von einer längeren Therapie profitieren könnten.

Die Osteoporose ist eine fortschreitende Erkrankung, die viele ältere Frauen über einen längeren Zeitraum begleitet. Die Therapie der Wahl besteht in der Gabe von Bisphosphonaten, die in klinischen Studien nachweislich die Rate von Knochenbrüchen gesenkt haben. Die Laufzeit dieser Studien war jedoch auf 3 bis 4 Jahre begrenzt.

Ursprünglich gingen die meisten Experten davon aus, dass die Medikamente ohne Gefahr über einen längeren Zeitraum gegeben werden können. In den letzten Jahren wurden dann jedoch, wenn auch seltene, schwere Komplikationen entdeckt. Dazu gehören eine Osteonekrose des Kiefers sowie atypische Frakturen des Femurschafts.

Seit kurzem untersucht die FDA zudem, ob die Rate von Ösophaguskarzinomen erhöht ist. Die Debatte dreht sich jedoch nicht nur um die Sicherheit der Wirkstoffe. Auch die Notwendigkeit einer dauerhaften Therapie wird infrage gestellt. Die Bedenken hängen mit der komplexen Pharmakologie der Bisphosphonate zusammen. Die Wirkstoffe werden in den Knochen eingebaut und sind dort auch über das Ende der Therapie hinaus nachweisbar. Es könnte deshalb sein, dass die Therapie nach einer gewissen Zeit ohne Nachteile für die Patienten abgesetzt werden kann.

Argumente für ein Absetzen der Therapie ergeben sich aus den Nachbeobachtungsdaten den Zulassungsstudien FLEX mit Alendronsäure, HORIZON-PFT mit Zoledronsäure und VERT-MN mit Risedronsäure. Für die Bewertung der FDA hatte die FLEX-Studie die größte Aussagekraft, wie Marcea Whitaker und Mitarbeiter der Behörde schreiben (NEJM 2012: doi: 10.1056/NEJMp1202619).

In der vierjährigen Laufzeit der randomisierten „Kernstudie“ hatte Alendronsäure die Rate der osteoporotischen Frakturen von 21,0 Prozent unter Placebo auf 10,6 Prozent unter Alendronsäure gesenkt. In der „Extension“-Phase der Studie bot dann die Fortsetzung der Bisphosphonattherapie gegenüber einem Wechsel auf Placebo keinen Vorteil mehr: Die Rate der osteoporotischen Frakturen sank nur marginal von 17,7 auf 16,9 Prozent.

Auch aus den beiden anderen Studien lässt sich ablesen, dass die Therapie nach einer gewissen Zeit beendet werden kann. Die FDA weist aber auch darauf hin, dass die

Auswertung der Nachbeobachtungsdaten retrospektiv erfolgte und deshalb fehleranfällig ist. Nach Ansicht der FDA ist die Frage einer optimalen Dauer der Therapie weiterhin ungeklärt. Auch in den deutschen Fachinformationen wird mittlerweile darauf hingewiesen, dass „die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung in regelmäßigen Abständen auf Grundlage des Nutzens und potenzieller Risiken für jeden Patienten individuell beurteilt werden sollte, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre“ (Fachinfo Fosamax).

Das Team um Dennis Black von der Universität von Kalifornien in San Francisco (UCSF), das seinerzeit die FLEX-Studie geleitet hatte, versucht in einem weiteren Perspektivartikel eine differenzierte Antwort zum Nutzen einer Therapie über den Zeitraum von 5 Jahren hinaus zu geben (NEJM 2012; doi: 10.1056/nejmp1202623).

Endpunkt ihrer Berechnungen ist die Number Needed to Treat (NNT), also die Zahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um eine vertebrale Fraktur zu verhindern. Günstig ist hier ein besonders niedriger Wert. Am aussichtsreichsten ist demnach die langfristige Therapie für Frauen, deren T-Score von minus 2,5 oder schlechter in der Knochendichtemessung (im Femurhals) bereits eine deutliche Osteoporose anzeigt.

Wenn diese Frauen bereits eine vertebrale Fraktur erlitten hatten betrug die NNT 17, ohne vertebrale Fraktur lag er bei 24. Der Nutzen der Therapie nimmt bei Frauen mit besseren Werten in der Knochendichtemessung ab. Bei einem T-Score von mehr als minus 2 oder besser betrug die NNT bei Frauen mit vertebraler Fraktur in den Anamnese nur noch 51, bei Frauen ohne vertebraler Fraktur in der Anamnese stieg er sogar auf 102 an.

Black sieht deshalb für Frauen mit einer ausgeprägten Osteoporose und früheren Frakturen am ehesten Vorteile für eine Therapie. Diese Ansicht ist allerdings derzeit nicht Teil der offiziellen FDA-Linie.