

REPORT

Calcitonin (Miacalcic®) bei Osteoporose

PROOF-Studie beweist den Langzeitnutzen von Calcitonin Nasalspray

Die PROOF-Studie (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures) – nomen est omen – lieferte den Beweis, dass nasal appliziertes Calcitonin (Miacalcic®) bei postmenopausalen Frauen mit vorbestehenden Wirbelfrakturen zu einer signifikanten Senkung der Frakturinzidenz vs. Placebo führt. Damit konnte ein physiologisches Konzept etabliert und das therapeutische Arsenal bei Osteoporose

Bei der PROOF-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Doppelblindstudie, die mit dem Ziel durchgeführt wurde, neue osteoporotische Wirbelfrakturen bei postmenopausalen Frauen mit vorbestehenden Frakturen zu verhüten. Diese erste gross angelegte Untersuchung hatte hohe Standards gesetzt, was die Beurteilung der Wirksamkeit anbelangt. Durch die zentralisierte Auswertung sämtlicher Röntgen- und Laborbefunde (vor allem biochemische Marker des Knochenstoffwechsels) wurden Fehlinter-

pretationen auf ein absolutes Minimum reduziert. Da darüber hinaus eine statistisch signifikante Senkung der Frakturinzidenz (nicht der Frakturrate) verlangt wurde, erfüllt diese Studie auch diesbezüglich die EBM-Kriterien.

Durchführung der Studie

An der Studie, die 1991 begonnen wurde, waren insgesamt 47 Zentren (USA und UK) beteiligt. Das Patientenkollektiv bestand aus 1255 postmenopausalen Frauen mit einem Durchschnittsalter von 68 Jahren, bei

um eine attraktive Alternative erweitert werden. Weitere Pluspunkte der Calcitonin-Therapie: sehr gute Verträglichkeit und ein beachtliches analgetisches Potential. Dass die PROOF-Studie die Kriterien der EBM (Evidence-based Medicine) in jeder Hinsicht erfüllt, erscheint besonders bemerkenswert, da die Konzeption der Langzeitstudie bereits Ende der achtziger Jahre entwickelt wurde.

denen man ein bis fünf osteoporotische Wirbelfrakturen diagnostiziert hatte. Es wurden vier Behandlungsgruppen gebildet, die randomisiert einmal täglich entweder ein Placebo-Nasalspray erhielten oder ein Spray mit 100 E, 200 E oder 400 E Calcitonin. Als Basismedikation war für alle 1255 Frauen die tägliche Gabe von 1000 mg Calcium und 400 E Vitamin D vorgeschrieben. Die Behandlungsdauer lag bei fünf Jahren.

Resultate der PROOF-Studie

Mit täglich 200 E Calcitonin kam es zu einer statistisch signifikanten Abnahme (p= 0.03) des Risikos für neue Wirbelfrakturen um 36% bei Frauen mit 1 – 5 vorbestehenden Wirbelbrüchen. Ein statistisch signifikanter Effekt hinsichtlich einer Verminderung des Frakturrisikos im Sinne einer Langzeitwirkung war auch zwischen dem 3. und 5. Behandlungsjahr objektivierbar. Bemerkenswert ist die 45%ige Reduktion des Risikos für multiple Frakturen, da die Beeinträchtigung mit jeder zusätzlichen neuen Fraktur annähernd exponentiell zunimmt. Obwohl im Studiendesign die Wirksamkeit

von Calcitonin im Hinblick auf die Verminderung des Risikos einer Hüftfraktur nicht vorgesehen war, kam es zu einer beachtlichen, wenn auch nicht signifikanten, Abnahme um 48%. Bemerkenswert ist die günstige NNT (number needed to treat): um eine Wirbelfraktur zu verhüten, müssen 11 Frauen mit Calcitonin behandelt werden.

Knochendichte und Remodeling-Marker

Nach einem Jahr war es mit allen drei Calcitonin-Dosierungen zu einer hochsignifikanten Verbesserung der Knochendichte gekommen. Auch im 2. Jahr war der Unterschied zu Placebo signifikant. Im 3. Jahr wurde nur mit 400 E eine Überlegenheit vs. Placebo erreicht. Unter der Behandlung mit 200 E und 400 E Calcitonin gaben die Remodeling-Marker jedoch klare Hinweise auf eine verminderte Knochenresorption, die über 5 Jahre anhielt. Dies erscheint bedeutsam, da ein exzessives Remodeling als entscheidender Risikofaktor für die Beeinträchtigung der Knochenqualität angesehen wird, auch wenn sich die Knochendichte nur geringfügig ändert.

Wussten Sie schon, dass...

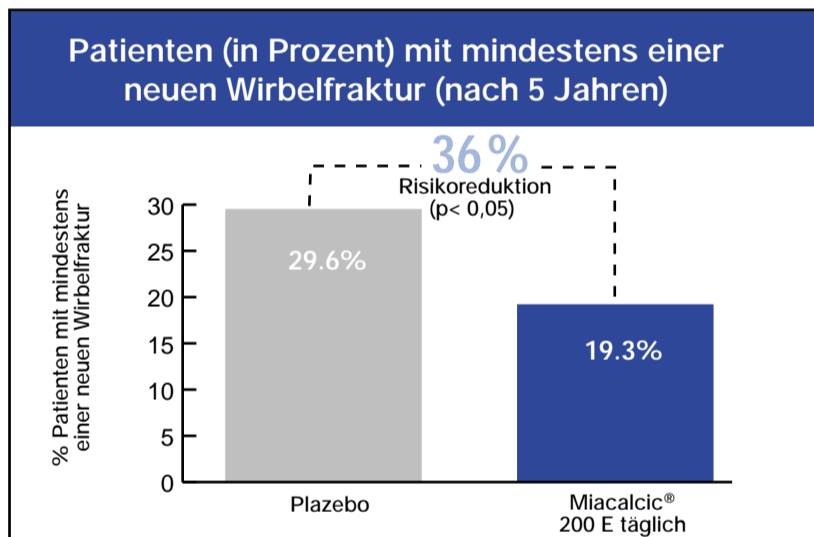
... der Begriff Osteoporose erst 1929 geprägt wurde, obwohl das Krankheitsbild schon lange bekannt war. Viel zu lange interpretierte man den Knochenschwund als Preis für das hohe Lebensalter und nicht als therapeutisch beeinflussbares Krankheitsbild.

... das in der Schilddrüse gebildete Hormon Calcitonin erst vor vierzig Jahren entdeckt wurde.

... das Lachs-Calcitonin über eine wesentlich höhere biologische Aktivität verfügt als Calcitonin von anderen Spezies.

... die Aufklärung der Aminosäuresequenz von Calcitonin bereits in den 60er Jahren gelang.

... seit 1969 das in Miacalcic® verwendete Lachs-Calcitonin totalsynthetisch hergestellt wird, und die anfängliche parenterale Anwendung schon 1987 durch den Calcitonin Nasalspray ergänzt wurde.



Knochendichtemessung – das Mass aller Dinge?

Interview mit Herrn Dr. Wimpfheimer, Luzern, Konsiliararzt für Endokrinologie, Diabetologie und Osteoporose

? Mit täglich 200 E Calcitonin nasal erzielte man – ganz ähnlich wie mit Raloxifen – eine mässiggradige Zunahme der Knochendichte um 1 – 2%. Trotz dieser eher bescheidenen Verbesserung konnte das Frakturrisiko vs. Placebo um 36% gesenkt werden. Wie ist das zu verstehen?

Dr. Wimpfheimer: Der Zusammenhang zwischen Knochendichte und Frakturrisiko ist unbestritten: So verdoppelt sich das Risiko einer Schenkelhalsfraktur, wenn die Knochendichte um eine Standardabweichung (entsp. 10 – 12%) abnimmt. Allerdings wurde bisher noch kein Nachweis dafür erbracht, dass das verminderte Frakturrisiko unter der antiresorptiven Therapie tatsächlich (nur) auf die densi-

tometrisch ermittelte Zunahme der Knochendichte zurückzuführen ist. Die Erfahrungen mit Fluor haben uns das Gegenteil gelehrt.

? Wenn die hohe Knochendichte allein nicht gleichbedeutend ist mit guter Knochenqualität, welche Parameter kommen dann zusätzlich ins Spiel?

Dr. Wimpfheimer: Heute geht man davon aus, dass die Frakturrate unter antiresorptiver Therapie abnimmt, wenn die Resorptionslakunen infolge der gebremsten Osteoklastenaktivität weniger tief werden, wenn die mechanisch am meisten beanspruchten Trabekel durch Osteoklastenhemmung dicker werden, und wenn die Mineralisation vollständig erfolgen kann. Möglicherweise wird

man künftig vermehrt die biochemischen Marker des Knochenbaus berücksichtigen müssen. Die zur Zeit noch laufende QUEST-Studie (Qualitative Effects of Salmon Calcitonin Therapy) nimmt genau diese Aspekte unter die Lupe und untersucht den Calcitonin-Effekt anhand von Knochendichtemessung, MRI und Knochenbiopsie.

? Dass man mit 100 E Calcitonin hinsichtlich der Frakturrate weniger gute Erfolge hat als mit 200 E, leuchtet ein – schwer zu verstehen ist hingegen, dass 400 E keine dem Placebo überlegene Wirkung zeigten?

Dr. Wimpfheimer: Die fehlende Wirkung von Calcitonin in der 400 E-Dosierung könnte auf der

hohen Frakturinzidenz im ersten Behandlungsjahr beruhen, die sich ab dem 2. Jahr zwar reduziert hat, aber nicht mehr wettgemacht werden konnte. Denkbar wäre auch ein hyperkalziurischer Effekt des hochdosierten Calcitonins, verursacht durch die für diese Dosis zu geringe Zufuhr von Calcium und Vitamin D. Daher sollte immer wieder darauf hingewiesen werden, dass Calcitonin – wie auch alle anderen Medikamente zur Osteoporose-Therapie – nur mit ausreichend hohen Dosen an Calcium (1000 mg) und Vitamin D (800 E) verordnet werden sollten.

Fazit von Dr. Wimpfheimer:

Die PROOF-Studie hat bewiesen, dass die Frakturrate –

auch ohne starken Anstieg der Knochendichte – signifikant um 36% abnimmt und die Therapie mit einer NNT von 11 wirksam und wirtschaftlich vertretbar ist. Es darf davon ausgegangen werden, dass auch der kortikale Knochen des Schenkelhalses mit seinem 5 – 6mal langsameren Umbau von der Calcitonin-Wirkung profitiert. Ein nicht zu unterschätzender Vorteil ist die Tatsache, dass es sich bei Calcitonin um ein physiologisch vorkommendes Hormon mit kurzer Halbwertszeit und nur sehr geringem Nebenwirkungspotential handelt. Für die Compliance unter einer Langzeittherapie ist es von Bedeutung, dass weder schwerwiegende Nebenwirkungen noch Langzeitriskiken zu befürchten sind.

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Information: Novartis Pharma Schweiz AG
Redaktion: Renate Weber, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner, Gisela Koller
Produktion: Patricia Stachniss