

Fluorid-Therapie der Osteoporose nicht voreilig über Bord werfen

Johann D. Ringe

lichen Röntgenaufnahmen von Brust- und Lendenwirbelsäule. Riggs und Mitarbeiter fanden unter Fluorideinnahme einen signifikanten Anstieg des Knochenmineralgehaltes der Lendenwirbelsäule um 35 Prozent und weniger Wirbelfrakturen als in der Gruppe mit Kalziummonotherapie, letzteres aber nicht signifikant verschieden. Als negativ wurde herausgestellt, daß in der Fluoridgruppe vermehrt extravertebrale Frakturen auftraten.

Diese beiden Studien sollten sicher ernstgenommen und gründlich analysiert werden, sobald sie publiziert sind. Die Frage ist, ob sie unter anderem mit Dosis, Galenik und An-

wendungsdauer mit europäischen Fluoridtherapien vergleichbar sind. Vorläufige Mitteilungen auf der Basis der unvollständig mündlich übermittelten Daten aus Montreal sind inzwischen in der deutschen Laienpresse und Fachpresse erschienen und haben zu einer erheblichen Verunsicherung von Patienten und Ärzten geführt.

Auf Grund der eigenen Notizen aus Montreal, Rücksprache mit verschiedenen europäischen Kollegen und des mir inzwischen vorliegenden kompletten Manuskriptes von Riggs (5) erscheinen einige klärende Aussagen zum jetzigen Zeitpunkt möglich:

1. Dosierung und Galenik

Zur Dosierung und Art der Anwendung der Medikamente findet sich die Angabe, daß die Patientinnen mit täglich 75 mg NaF und 1500 mg Kalzium in Form von Kalziumkarbonat behandelt wurden. Das eingesetzte Fluoridpräparat bestand aus einer nicht magensaftresistenten Kapsel mit sofortiger Freisetzung des Wirkstoffes.

Nicht erwähnt wird, daß die NaF-Dosis pro Kapsel 30 mg betrug und die Anwendung nach einem unüblichen täglich alternierenden Schema erfolgen mußte: erster Tag 2 Kapseln, zweiter Tag 3 Kapseln, dann wieder 2 Kapseln usw. Es wurden also alternierend 60 und 90 mg NaF entsprechend 27 und 40,5 mg Fluorid gegeben.

Damit lag die verabreichte Dosis erheblich über der von einem internationalen Expertengremium (1) empfohlenen Dosis von täglich 15 bis 25 mg Fluorid. Auf eine zu hohe Fluoriddosis weist auch der von Riggs berichtete mittlere Anstieg der alkalischen Phosphatase auf etwa

das Doppelte hin. Nagant de Deuxchaisnes (Brüssel) hält ein Ansteigen dieses Enzyms über die obere Grenze des Normalwertes hinaus als Warnzeichen für eine zu hohe Fluoriddosis und drohende osteoartikuläre Nebenwirkungen auf Grund einer Überstimulation der Osteoblasten (3).

In Deutschland werden neben magensaftresistenten NaF-Dragees mit meist verzögerter Freisetzung vorwiegend Fluoridpräparate auf der Basis von Natriumfluorophosphat eingesetzt. Diese Präparate unterscheiden sich also ganz wesentlich von dem von Riggs und Kleerekoper verwendeten. Dies muß sicher bei der weiteren Analyse berücksichtigt werden. Von uns wurde immer betont, daß eine kontinuierliche Fluoridtherapie maximal drei Jahre durchgeführt werden sollte, in den genannten Studien waren es vier Jahre. Schließlich ist klar, daß ein galenisch völlig unzureichend aufbereitetes NaF-Präparat keine besonders gute gastrointestinale Verträglichkeit haben kann, was die Häufigkeit derartiger Nebenwirkungen erklärt. ▶

Auf der gemeinsamen Konferenz der ICCRH und ASBMR in Montreal vom 9. bis 14. September 1989 wurden die Ergebnisse von zwei langzeitigen Doppelblindstudien zur Behandlung der Osteoporose in der Menopause mit Natriumfluorid und Kalzium vorgetragen. Die erste Studie von Kleerekoper und Mitarbeitern kam zu dem Schluß, daß die kontinuierliche Gabe von 75 mg NaF plus 1500 mg Kalzium im Vergleich zur alleinigen Gabe von 1500 mg Kalzium keinen Vorteil bietet. Kontrollparameter waren insbesondere Wirbelhöhenmessungen in seit-

2. Wirbelfrakturen

Die neuen Ergebnisse von Riggs, das heißt eine nicht signifikante Reduzierung der vertebraalen Frakturen um nur 15 Prozent in der Fluoridgruppe, stehen in deutlichem Widerspruch zu seinen früher publizierten Daten. In einer offenen kontrollierten Studie boten die damals vermutlich sinnvollerweise nur mit 50 bis 60 mg NaF plus Kalzium behandelten Patienten einen signifikanten Rückgang der vertebraalen Frakturrate um 27 Prozent gegenüber der nur mit Kalzium behandelten Gruppe (4). Diese Verringerung gleicht der, die in einer großen kontrollierten und randomisierten multi-zentrischen Untersuchung aus Frankreich berichtet wurde: 257 Patienten, die mit täglich 50 mg NaF behandelt worden waren, zeigten gegenüber einer Kontrollgruppe von 209 Patienten unter verschiedenen anderen Behandlungsschemata einen Rückgang vertebraaler Frakturen um 25 Prozent. Auch das Risiko, nach einer bestimmten Zeit eine neue Fraktur zu erleiden, war in der NaF-Gruppe signifikant niedriger (2).

Erwähnt werden sollte in diesem Zusammenhang, daß in Montreal eine dritte große Studie vorgestellt wurde (Buckle, Southampton), die in den meisten Kongreßberichten verschwiegen wird. In dieser wurde an 124 Patienten bei dreijähriger Gabe von 50 mg NaF plus 1000 mg Kalzium eine signifikante Senkung von Wirbelfrakturen gegenüber einer alleinigen Kalziumtherapie gezeigt.

3. Extravertebrale Frakturen

Als eigentlicher negativer Befund der Studie von Riggs werden die vermehrten peripheren Frakturen genannt. Diese dreimal häufigeren peripheren Frakturen unter NaF schließen entgegen allen bisherigen Gewohnheiten sogenannte „hot spots“ auf Knochenszintigrammen als „incomplete fractures“ mit ein. Diese fluoridtypischen Umbauzonen sind jedoch völlig harmlos und nicht

mit einem höheren Frakturrisiko verbunden. Sie klingen ohne weitere Maßnahmen während einer Therapiepause ab. Da diese Nebenwirkungen naturgemäß nur in der Fluoridgruppe vorkommen können, müssen sie natürlich die Statistik einseitig belasten. Vergleicht man die echten peripheren Frakturen, so findet man in der NaF-Gruppe eine um das 1,6fache höhere Rate. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant. Die Begleitumstände dieser peripheren Brüche sind nicht analysiert und nicht berücksichtigt. Es ist immerhin denkbar, daß zum Beispiel der Zuwachs an axialer Knochenmasse die Patienten wieder subjektiv mobiler gemacht hat und sie sich dann eher risikoreichen Situationen ausgesetzt haben.

4. Bewertung

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß die Untersuchungen von Riggs und Kleerekoper in den frühen achtziger Jahren konzipiert worden sind und so nicht neue Erkenntnisse und publizierte Ergebnisse des letzten Jahrzehnts berücksichtigt wurden. Europäische Befunde werden ohnehin in den USA häufig ignoriert. Die Rigidität des Protokolls erlaubte andererseits keinerlei Nachbesserungen am Design dieser Untersuchungen, die sich über sechs Jahre hingen.

Den ursprünglichen Anspruch, die Frage der therapeutischen Wirksamkeit der Fluoride ein für alle Mal definitiv beantwortet zu haben, können diese Untersuchungen unseres Erachtens nicht erfüllen. Riggs selbst räumt ein: „We cannot exclude the possibility that induction of a more gradual therapeutic response by using a lower dosage would have reduced the incidence of side effects and of nonvertebral fracturing.“

Den nur teilweise negativen Ergebnissen der zwei amerikanischen Untersuchungen steht eine große Zahl positiver Erfahrungen mit der Fluoridtherapie überwiegend aus dem deutschen Sprachraum und anderen europäischen Staaten aus 20 Jahren entgegen (6). Wir sehen deshalb zum gegenwärtigen Zeitpunkt

keine Veranlassung, auf die Therapie mit Fluoriden, deren Nutzen und Risiken wir gut beurteilen können, zu verzichten, zumal kein praxisreifes anderes Therapieschema in Sicht ist, mit dem die axiale Knochendichte konsistent und kontinuierlich über Jahre wieder angehoben werden kann.

Die Forderung, Fluoride nicht mehr zu verwenden und begonnene Therapien unverzüglich abzusetzen, halten wir für übereilt. Die dadurch bei Patienten und behandelnden Ärzten entstehende Verunsicherung sollte vermieden werden.

Sicher muß die Therapie mit Fluorid neu überdacht werden, und neue europäische Studien nach heutigem wissenschaftlichen Standard sind zu fordern. Derartige Studien werden zur Zeit intensiv vorbereitet und staatlich gefördert.

Literatur

1. Heaney, R. P.; Baylink, D. J.; Johnston, C. C.; Melton, L. J.; Meunier, P. J.; Murray, T. M.; Nagant de Deuxchaisnes, C.: Fluoride therapy for the vertebral crush fracture syndrome. A Status Report. *Ann. Intern. Med.* 111 (1989) 678-680
2. Mamelle, N.; Meunier, P. J.; Dusan, R.; Guillaume, M.; Martin, J. L.; Gaucher, A.; Post, A.; Zeigler, G.; Netter, P.: Risk-benefit ratio of sodium fluoride treatment in primary vertebral osteoporosis. *Lancet* II (1988) 361-365
3. Nagant de Deuxchaisnes, C.; Devogelaer, J.-P.; Depresseux, G.; Malghem, J.; Mالدague, B.: Treatment of the vertebral crush fracture syndrome with enteric-coated sodium fluoride tablets and calcium supplements. (unveröffentlichtes Manuskript)
4. Riggs, B. L.; Seeman, E.; Hodgson, S. F.; Taves, D. R.; O'Fallon, W. M.: Effect of the Fluoride/Calcium Regimen on Vertebral Fracture Occurrence in Postmenopausal Osteoporosis: Comparison with Conventional Therapy. *New Engl. J. Med.* 306 (1982) 446-450
5. Riggs, B. L.; Hodgson, S. F.; O'Fallon, W. M.; Chao, E. Y. S.; Wahner, H. W.; Muhs, J. M.; Cedel, S. L.; Melton, L. J.: Fluoride treatment in osteoporotic women: Effect on fracture rate in 4-year controlled clinical trial. Submitted to "New England Journal of Medicine"
6. Ringe, J. D.: Fluoridtherapie der Osteoporose. *Arzneimitteltherapie* 7 (1989) 276-286

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. J. D. Ringe
Medizinische Klinik IV (Geriatric)
Städt. Krankenhaus Leverkusen
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Universität zu Köln
Dhünnberg 60
5090 Leverkusen 1