

# Osteoporose-Therapie mit Natrium-Fluorid

## Heute möglich, effektiv und sinnvoll?

K. Abendroth

Eine auffallend hohe Knochenmasse besonders im axialen Skelett zusammen mit einer niedrigen Prävalenz von Osteoporosen in Gebieten mit endemischen Fluorosen durch einen erhöhten Fluorgehalt im Trinkwasser waren Anlass für erste Behandlungsversuche der manifesten Osteoporose mit Natrium-Fluorid (NaF). Natrium-Fluorid ist das älteste (seit 1965) [1] spezifische, osteoanabole Osteoporose-Therapeutikum in Europa.

## Was macht Fluor am Knochen

- Stimulation der Osteoblasten-Proliferation und der Matrixbildung = osteoanaboler Effekt. Dieser Effekt ist spezifisch und abhängig von der Fluorkonzentration im Serum [2, 3].
- Einbau des Fluors in das Hydroxyl-Apatit des Knochens – wo

bei das Fluor eine OH-Gruppe ersetzt. Fluorapatit ist etwas größer und scheint schwieriger in die Kollagenmatrix zu passen. Die Bildung von Fluorapatit ist abhängig von der Dosis und der Therapiedauer. Hohe Fluorspiegel im Serum begünstigen die Fluorapatit-Bildung. Fluorapatit ist durch Osteoklasten schwerer abbaubar = Abbau-hemmender Effekt [2, 3] (Abb. 1).

- Das Ergebnis ist eine gesteigerte Knochenmasse durch endostale Anlagerungen an vorbestehende Strukturen vor allem im trabekulären Bereich, zum Teil mit Mineralisationsdefekten [4] (Abb. 2).

## Klinische Studien

Von 1996 bis 2000 versuchten internationale und nationale Beurteilungen und Literatur-Zusammenstellungen

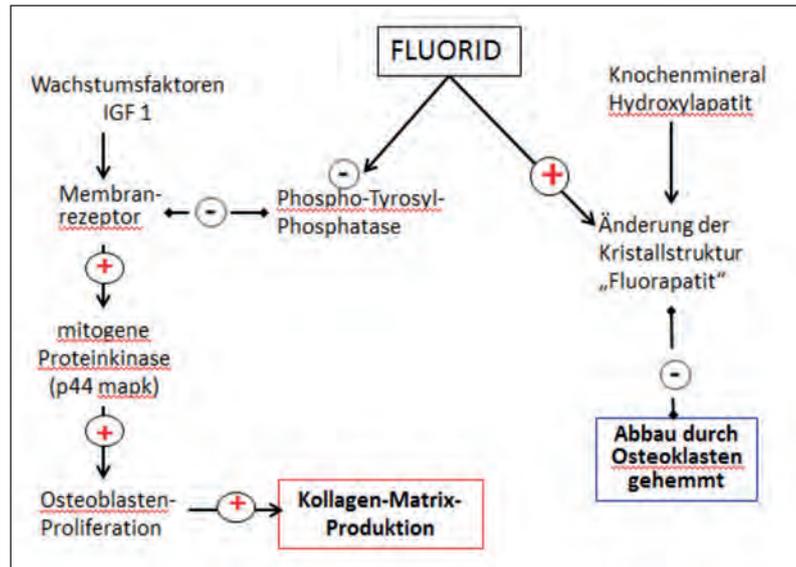


Abb. 1: Duales Wirkungsprinzip von Fluor am Knochen (modifiziert nach Baylink/Ringe)  
© K. Abendroth

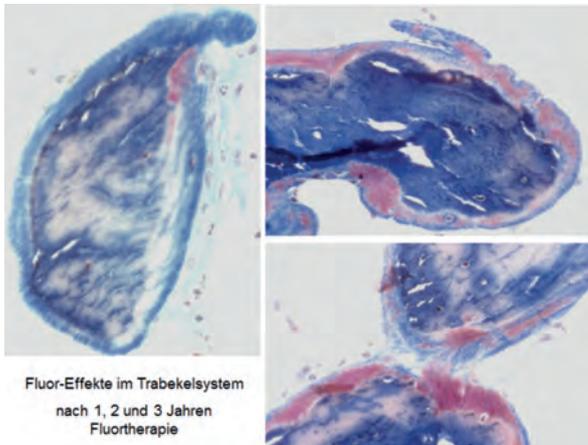


Abb. 2: Vorbestehende Trabekelstrukturen mit neuem angelagertem Faserknochen mit Mineralisationsdefiziten durch Fluorapatit

gen die Fluortherapie der Osteoporose zu werten [5, 6, 7].

Die letzte große Metaanalysen [8] aus 25 klinisch relevanten Studien zur Fluortherapie (2007) umfasste sowohl randomisierte, Placebo-kontrollierte (n=16) als auch randomisierte nicht verblindete (n=9) Studien. Alle analysierten klinischen Studien zusammen schlossen insgesamt 2.348 Patienten ein, davon erhielten 1.281 ein Fluorid und 1.067 waren Kontrollen.

Einschluss-Diagnosen waren in den 25 Studien: Postmenopausale Frauen mit und ohne vorbestehender Wirbelkörper-Fraktur beziehungsweise Osteoporose im Alter von 47 bis < 80 Jahre (n=15), Männer mit idiopathischer Osteoporose [n=1] und sekundäre Osteoporose bei Rheumatoide Arthritis (n=2), entzündlichen Darmerkrankungen (M. Crohn) (n=2), bei primär biliärer Zirrhose (n=1) und

Studien bei Patienten mit einer Kortison-Therapie – Therapie mit >7 mg/d bei sowohl postmenopausalen (n=3) als auch prämenopausalen Frauen und bei Männer von 18 bis 65 Jahren (n=1).

Die Behandlungsdauer variierte von 12/18 Monaten (n=4 Studien) bis 56 Monate (n=1) mit Schwerpunkten bei 24/27 Monaten (n=11), 36 Monaten (n=5) sowie 48 Monaten (n=4 Studien).

Die eingesetzten Dosierungen lagen für Monofluorophosphat (MFP) von 100 mg/d (= 13,2 mg F<sup>-</sup>) bis 200 mg/d (= 26,4 mg F<sup>-</sup>) und für Natrium-Fluorid von 30 mg/d (= 13,6 mg F<sup>-</sup>) bis 75 mg/d (= 33,9 mg F<sup>-</sup>).

Die Knochendichte-Analyse ergab, alle Studien zusammengefasst, einen Anstieg von 7,9 Prozent [95 Prozent CI: 5,4–10,5 Prozent] für die Wirbelsäule und von 2,1 Prozent [95 Prozent CI: 0,9–3,4 Prozent] für die Gesamthüfte pro Behandlungsperiode. In allen Messbereichen bestand eine relativ hohe Heterogenität der Daten.

Der Knochendichte-Anstieg in der Wirbelsäule betrug im Mittel 5,04 ± 2,16 Prozent pro Behandlungsjahr. Der Anstieg der Knochendichte in der Hüftregion war unabhängig von der Behandlungsdauer und der Fluor-Dosis.

Die Frakturraten waren in der Gesamtanalyse der 25 Studien weder vertebral noch nichtvertebral durch die Fluortherapie gesenkt worden.

Aber eine Differenzierung der Studien nach der täglichen Fluordosis zeigte deutliche Unterschiede. Eine in Europa übliche Dosis von ca. 20 mg Fluor/d (ca. 50 mg Natrium-Fluorid) ergab eine signifikante Reduktion sowohl vertebraler als auch non-vertebraler Frakturen. Bei einer höheren Fluoriddosis (wie zum Beispiel in einigen Studien der USA mit 75 mg NaF/d) wurde keine Senkung der Frakturaten beobachtet. Es besteht also eine direkte Abhängigkeit von der eingesetzten Fluormenge.

Analysen der Serum-Fluorspiegel ergaben eine optimale therapeutische Breite zwischen 90 und 190 µg/l. Die hohe Bioverfügbarkeit von Fluor führt nach der Einnahme zu einem Peak, der in etwa zwölf Stunden den Ausgangswert wieder erreicht. Eine verzögerte Fluorfreisetzung durch heute übliche spezifische Präparationen (enteric coated oder slow release) [9] ergaben die besten Ergebnisse in der Frakturaten-senkung und die geringsten Nebenwirkungen (gastrointestinale, arthralgiforme, Fluorose-Zeichen).

Die Kalzium- und Vitamin D-Supplementierung erfolgte mit 0,5 g bis 1,5 g Kalzium/d und in nur sechs Studien wurde dazu Vitamin D zwischen 800 und 1.000 IU/d gegeben

Kombination mit anderen Antiosteoporotika ist in der Literatur mehrfach beschrieben zum Beispiel mit Bisphosphonaten (Etidronat, Alendronat, Ibandronat) und der Hormone Replacement Therapy (HRT).

Nebenwirkungen der Fluortherapie sind einmal Magenbeschwerden nach der Einnahme von NaF-Tabletten. Hier besteht eine enge Beziehung zu Präparat und Dosis. Beim Einsatz von Tabletten mit Magenschutz (Wirkstofffreisetzung erst im Dünndarm) ist dieser Effekt relativ selten. Zum anderen kann es im Laufe der Behandlung in einzelnen Fällen (bis ca. zehn Prozent) zu Gelenkschmerzen und Schwellungen kommen, meist im Sprunggelenksbereich, die nach einer Therapie-Pause von einigen Wochen völlig abklingen und Anlass sind, die The-

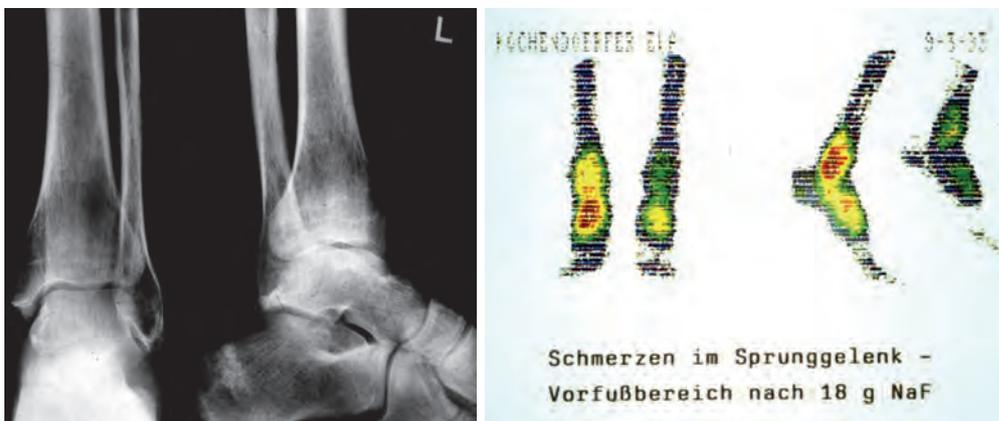


Abb. 3: Verdichtungen im Kalkaneus, im Talus und in der distalen Tibia im Röntgenbild mit Knochenstoffwechsellaktivierungen im Kalkaneus- und Sprunggelenksbereich im Szintigramm

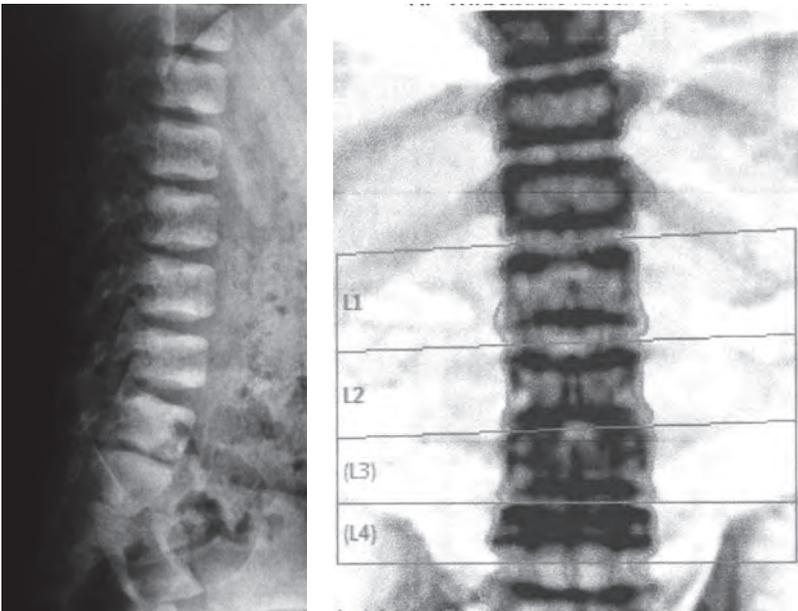


Abb. 4: Röntgenbild der LWS seitlich mit Fluorose-Zeichen und DXA-Scan mit „Rugger Jersey“ Verdichtungen nach >5 Jahren Natrium-Fluorid

rapie dann mit niedriger Dosis fortzusetzen. Sie sind am ehesten Zeichen von Mikrofrakturen bei intensiver Knochenneubildung und nicht optimaler Mineralisation (Abb. 3).

Die Grenze der Fluortherapie bei der Osteoporose ist einmal erreicht mit Entwicklung von röntgenologischen Osteosklerose-Zeichen – klassifiziert nach ROHOLM mit Stadium 1-2. Die deutlichen trabekulären Verdichtungen zum Beispiel im Bereich der Grund- und Deckplattenregionen der Wirbelkörper, beginnende Verkalkungen der Längsbänder, der Muskel- und Bänderansätze im Becken, die bei den jährlichen Röntgenkontrollen der Wirbelsäule auffallen, sind Anlass die Therapie zu beenden (Abb. 4).

Eine Kontraindikation für die Fluortherapie ist eine eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion (GFR <35 ml/min) da Fluor hauptsächlich renal eliminiert wird.

Bis etwa zum Jahr 2000 war die Fluor-Therapie der Osteoporose in Europa Standard, danach haben die von der Pharmaindustrie entwickelten Bisphosphonate diesen Platz eingenommen. Moderne Dosis-Findungs-Studien und randomisierte Doppelblind-Studien mit großen Patientenzahlen, wie sie für das Fluor

fehlen, beweisen neben einer Stabilisierung der Knochendichte eine relative Frakturnatsenkung. Ein deutlich osteoanaboler Effekt ist mit der dominanten Abbauhemmung nicht zu erreichen. Die Steigerung der Knochendichte bei den Abbauhemmenden Therapeutika (Bisphosphonate, Denosumab) ist eine Folge der Verdichtung der Mineralisation in der verbliebenen Struktur.

Mit Natrium-Fluorid dagegen wird eine zum Teil nicht optimal mineralisierte, aber neue zusätzliche Struktur im trabekulären Knochen erreicht. Beide Behandlungsprinzipien könnten sich ergänzen.

### Fluortherapie heute

In den DVO-Leitlinien von 2003, 2006 und 2009 wurde Natrium-Fluorid als Reserve- beziehungsweise zusätzliches Therapeutikum in Bezug auf eine Senkung von Wirbelfrakturen genannt. Das gilt für Frauen und Männer

### Fazit

1) Eine Osteoporose-Therapie mit Natrium-Fluorid ist heute **möglich**. Zur Verfügung stehen dazu Magensaft-resistente NaF-Tabletten zu 25 mg (= 11,3 mg Fluor), die zwei Mal täglich (früh und abends) eingenommen werden sollten. Eine Supplementierung von Kalzium und Vitamin D ist ratsam. Die Behandlungs-

dauer kann mit einem bis drei Jahren geplant werden, optimal sind zwei Jahre. Therapie-Pausen beziehungsweise eine intermittierende Behandlung sind möglich. Wirkungsindikatoren sind der Anstieg der alkalischen Phosphatase/Ostase und die Zunahme der Knochendichte in der DXA-Kontrolle.

2) Nach der internationalen Studienlage ist eine osteoanabole Therapie mit Natrium-Fluorid **effektiv**.

Eine jährliche Knochendichtesteigerung damit ist möglich, um fünf Prozent an der Wirbelsäule und um zwei Prozent in der Hüftregion. Eine Senkung der Frakturnrate kann bei oben angegebener Dosierung erreicht werden, für eine genauere prozentuale Voraussage sind die bisherigen Studien zahlenmäßig nicht ausreichend genug. Die Nebenwirkungen von Natrium-Fluorid sind bei optimaler Dosierung nicht dramatischer als die bei anderen Antiosteoporotika. Es ist eine relativ preiswerte Alternative besonders bei einer dominanten Wirbelsäulen-Osteoporose.

3) Ist aber eine Osteoporose-Therapie bei dem heute zur Verfügung stehenden Präparaten **sinnvoll?**

Bei der aktuell postulierten lebenslangen Osteoporose-Therapie nach Diagnosestellung muss mit einer Behandlungsdauer von insgesamt 15 bis ca. 30 Jahren gerechnet werden. Für alle Antiosteoporotika gibt es aber eine zeitlich begrenzte Therapie-Sicherheit. Hier können auch zwei bis vier Jahre Fluor bei osteoanaboler Zielstellung und einer dominanten Wirbelsäulen-Osteoporose in die frequenzierete Osteoporose-Langzeit-Behandlung eingefügt werden, genauso wie die jetzt wiederbelebte HRT zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr.

Literatur beim Autor

Interessenkonflikte: keine

Doz. Dr. sc. med. Klaus Abendroth  
Tatzendpromenade 2 a, 07745 Jena  
E-Mail: Klaus.Aabendroth@t-online.de