

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Für Sie gelesen: Treatment with
once-weekly Alendronate 70 mg
compared to once-weekly Risedronate
35 mg in women with postmenopausale
Osteoporosis: a randomized
double-blind study.**

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen
2004; 11 (Sonderheft 4), 1-4*

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



TREATMENT WITH ONCE-WEEKLY
ALENDRONATE 70 MG
COMPARED TO ONCE-WEEKLY
RISEDRONATE 35 MG IN WOMEN
WITH POSTMENOPAUSALE
OSTEOPOROSIS: A RANDOMIZED
DOUBLE-BLIND STUDY

Rosen CJ, et al. *J Bone Mineral Res* 2004; 19: Online Publication Date: September 27, 2004; DOI: 10.1359/JBMR.040920

Einleitung: Die Bisphosphonat-Therapie hat sich im letzten Jahrzehnt als Eckpfeiler der Osteoporosetherapie herauskristallisiert. Die beiden Bisphosphonate Alendronat und Risedronat sind zur Therapie und Prävention der postmenopausalen Osteoporose zugelassen und als einmal-wöchentliche Dosierung erhältlich. Randomisierte, prospektive Vergleichsstudien bieten den höchsten Grad an Evidenz zur Beurteilung der relativen Wirksamkeit zweier Behandlungsoptionen [1]. In dieser 12monatigen direkten

Vergleichsstudie (FACT = Fosamax Actonel Comparison Trial) wurden die beiden Bisphosphonate Alendronat und Risedronat hinsichtlich ihrer Wirksamkeit in Bezug auf die Standardparameter Knochendichte (BMD) und Knochenstoffwechsel untersucht.

Methodik: FACT wurde als doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Multicenterstudie in den USA durchgeführt. 1053 postmenopausale Patientinnen mit einem BMD unter 2,0 wurden in die Studie eingeschlossen und in eine Gruppe mit Alendronat 70 mg einmal wöchentlich (n = 520) und eine Gruppe mit Risedronat 35 mg einmal wöchentlich (n = 533) randomisiert aufgeteilt. Die Medikation wurde am Morgen nüchtern eingenommen. Die Knochendichte wurde zu Beginn, nach 6 und 12 Monaten am Trochanter, Gesamthüfte, proximalen Femur und LWS mittels Hologic- oder Lunar-Densitometern gemessen. Die Knochenmarker wurden zu Beginn, nach 3, 6 und 12 Monaten gemessen und umfaßten N-Telopeptid (NTx) und Serum-C-Telopeptid (CTX) im Harn und die knochenspezifische Alkaline-Phosphatase (BSAP) und N-terminales

Propeptid von Typ-1-Prokollagen (P1NP) im Serum. Alle Meßwerte wurden in einem zentralen Labor erfaßt und ausgewertet. Der primäre Endpunkt umfaßte die mittlere prozentuelle Änderung der BMD vom Ausgangswert bis nach 12 Monaten am Trochanter. Die sekundären Endpunkte beinhalteten die mittlere prozentuelle Veränderung der BMD an der Gesamthüfte, LWS und Oberschenkelhals nach 12 Monaten sowie die mittlere prozentuelle Veränderung in allen BMD-Endpunkten nach 6 Monaten, aber auch die Veränderungen der biochemischen Parameter des Knochenstoffwechsels nach 3, 6 und 12 Monaten. Die Sicherheitsparameter wurden während der Studie durch Berichten von klinischen und labormedizinisch festgestellten unerwünschten Wirkungen erfaßt.

Ergebnisse: Unter der Therapie mit Alendronat konnte ein um 62 % signifikant höherer Anstieg der BMD am Trochanter, verglichen mit Risedronat, festgestellt werden (3,4 vs. 2,1 %, $p < 0,001$); der Behandlungsunterschied betrug 1,5 % (95 % CI 0,8–1,9 %) (Abb. 1). Unter Alendronat wurde auch ein rascherer BMD-Zuwachs beobachtet, der Unterschied

Abbildung 1: Zunahme der Knochendichte am Trochanter, der Hüfte gesamt, Schenkelhals und LSW über die Zeit

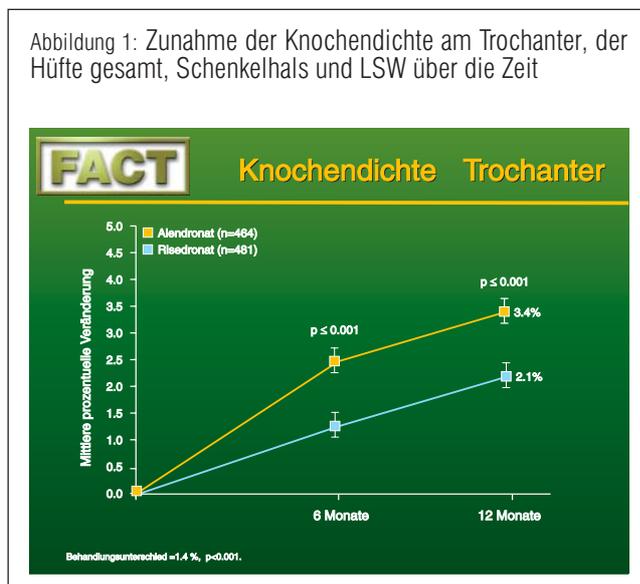


Abbildung 2: Veränderung der Knochendichte am Trochanter nach 12 Monaten (% der Patienten mit $< -3\%$, $> 0\%$, $> 3\%$, $> 5\%$ Änderung BMD)

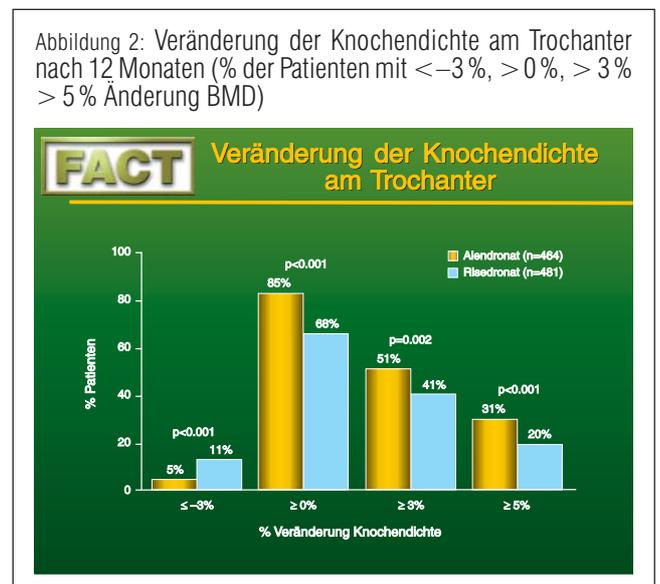


Tabelle 1: Unerwünschte Ereignisse

Patientenanzahl (%)	Alendronat 70 mg EW (n = 515)	Risedronat 35 mg EW (n = 527)
≥ 1 klinische Ereignisse	394 (76,5)	399 (75,7)
Schwerwiegende Ereignisse	45 (8,7)	41 (7,8)
Abbruch aufgrund von Ereignissen	33 (6,4)	33 (6,3)

war bereits nach 6 Monaten signifikant. Auch bei den sekundären Endpunkten ergab sich nach 12 Monaten ein signifikant größerer Anstieg der BMD unter Alendronat als unter Risedronat bei Gesamt-Hüfte, Oberschenkelhals und LWS, der auch bereits nach 6 Monaten signifikant war (Abb. 1). Doppelt soviele Patienten (32 % vs. 15 %, $p < 0,001$) wiesen eine negative BMD-Bilanz am Trochanter nach 12 Monaten Therapie auf (Abb. 2). Bei den biochemischen Knochenstoffwechselfparametern ergaben sich signifikant größere Reduktionen unter Alendronat, verglichen mit Risedronat, bereits nach 3 Monaten (Abb. 3). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Inzidenz von unerwünschten

Wirkungen oder Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Wirkungen festgestellt werden (Tab. 1).

Schlussfolgerungen: In der vorliegenden FACT-Studie ergaben sich signifikant größere BMD-Anstiege an allen gemessenen Stellen sowie eine etwa doppelt so hohe Responderrate von Patienten mit Knochendichtezuwächsen unter der einmal wöchentlichen Therapie mit Alendronat vs. Risedronat. Auch die Knochenstoffwechselfparameter wurden unter Alendronattherapie signifikant schneller und tiefer gesenkt als unter Risedronat. Die Unterschiede traten früh auf und konnten über die gesamte 12monatige Beobachtungszeit beibehalten werden. Diese Ergebnisse sind mit bereits durchgeführten Vergleichsstudien

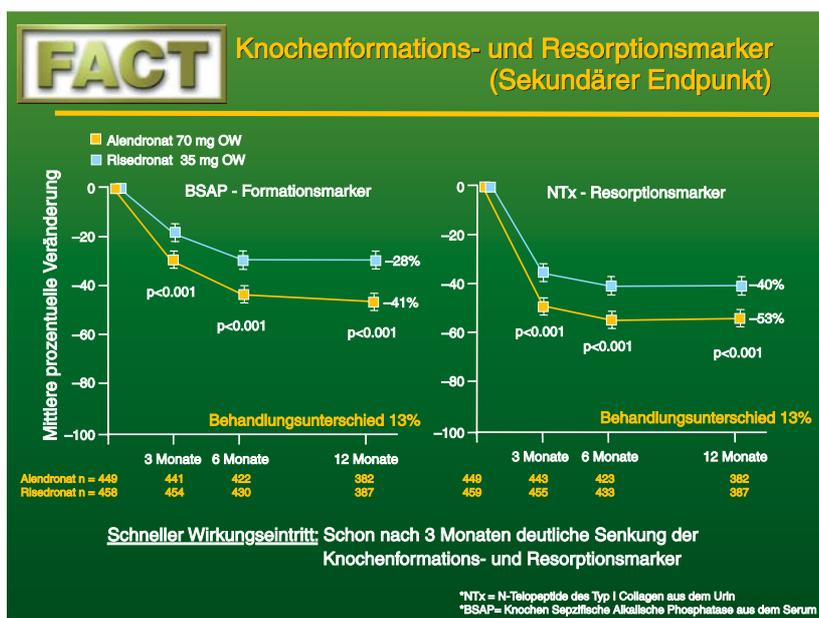
(Hosking et al., 2003) und Metaanalysen (Cranney et al., 2002; Wehren et al., 2004) konsistent.

KOMMENTAR DES EXPERTEN

Bisphosphonate werden seit vielen Jahren erfolgreich zur Behandlung von Knochenerkrankungen wie dem Morbus Paget oder der Osteoporose eingesetzt [2–5]. In einer 2002 publizierten Meta-Analyse zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen waren die Aminobisphosphonate Alendronat und Risedronat die einzigen Substanzen, für die eine signifikante Reduktion sowohl der vertebralen als auch der extravertebralen Frakturinzidenz nachgewiesen werden konnte [3]. In dieser Metaanalyse war die Frakturinzidenzreduktion bei Alendronat deutlicher ausgeprägt als bei Risedronat; allerdings wurden die beiden Substanzen nicht direkt („head to head“) miteinander verglichen (die Berechnungen zur Frakturinzidenz haben sich auf die jeweiligen Placebogruppen bezogen), darüber hinaus wiesen die Konfidenzintervalle Überschneidungen auf.

Rosen et al. berichten nun über eine direkte Vergleichsstudie („FACT-Studie“) zwischen den Standarddosierungen 70 mg Alendronat und 35 mg Risedronat, jeweils ein Mal pro Woche verabreicht [6]. Nach einer Behandlungsdauer von sechs und 12 Monaten war die am Trochanter, dem Lendenwirbelsäule gemessene Knochendichte bei den mit Alendronat behandelten Patientinnen signifikant höher als bei der Risedronatgruppe. Die Anzahl an Patientinnen, die am Trochanter bzw. an der Lendenwirbelsäule einen Knochendichteverlust aufwiesen, war unter Risedronat größer als unter Alendronat. Analysen der Knochenresorptionsmarker NTx und CTx sowie der Formationsmarker BSAP und P1NP zeigten eine signifikant stärkere Absenkung aller Marker unter Alendronat als unter Risedronat.

Abbildung 3: Veränderung der Knochenformations- und -resorptionsmarker



Die Ergebnisse von Rosen et al. stehen im Einklang mit den Daten von Hosking und Mitarbeitern, welche über einen deutlicheren Knochen-dichteanstieg unter 70 mg Alendronat ein Mal pro Woche als unter 5 mg Risedronat täglich berichteten [7]. Weder die Studie von Rosen [6] noch diejenige von Hosking [7] war als „Antifrakturstudie“ geplant; Hosking et al. führen in der Diskussion ihrer Arbeit an, daß die für direkte Vergleichsstudien mit dem primären Endpunkt „Frakturinzidenz“ notwendigen Patientenzahlen sehr groß sind und möglicherweise 50.000 überschreiten können. Auf Grund der enormen Kosten und den damit verbundenen organisatorischen und logistischen Problemen ist es unwahrscheinlich, daß solche Untersuchungen (als randomisierte, kontrollierte, klinische Studien) je durchgeführt werden.

Watts et al. haben mit Hilfe einer „administrative claims database“ die Auswirkung einer Verschreibung von Risedronat, Alendronat oder Calcitonin auf das extraverbrale Frakturrisiko untersucht [8]. Nach einer einjährigen Behandlungsdauer war die Risikoreduktion unter Risedronat größer als unter Alendronat oder Calcitonin; diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den oben angeführten Vergleichsstudien zwischen Alendronat und Risedronat. Bei der Interpretation der Daten von Watts et al. sollte beachtet werden, daß es sich dabei um eine retrospektive, nicht-randomisierte, nicht-verblindete Beobachtungsstudie handelt, die somit von der Methode her einer randomisierten, kontrollierten Studie unterlegen ist.

Was bedeuten nun die Ergebnisse der FACT-Studie [6] für die klinische Praxis? Mehrere Publikationen sprechen dafür, daß das Absinken von Knochenumsatzmarkern unter einer antiresorptiven Therapie die Reduktion

des vertebralen und des extraverbralen Frakturrisikos mindestens gleich gut wie die Knochendichte vorher-sagen kann [9, 10, 11]. Andererseits sollte nicht außer acht gelassen werden, daß Knochenumsatzmarker und die Knochendichte nicht alle Aspekte der Knochenfestigkeit erfassen können; diese wird auch von anderen Faktoren wie der Knochengeometrie, der Trabekelarchitektur oder der Mineralisation des Knochens beeinflusst [12]. Die Bestimmung dieser Parameter der „Knochenqualität“ ist allerdings nicht gut standardisiert und kann die Anwendung von invasiven Techniken erfordern; demgegenüber sind sowohl die Knochendichte als auch die Knochenumsatzmarker seit vielen Jahren gut etablierte Methoden. Meines Erachtens ist daher die Aussage der FACT-Studie, daß die stärkere antiresorptive Wirkung von Alendronat gegenüber Risedronat mit einem größeren Knochen-dichteanstieg einhergeht, für die klinische Praxis der Osteoporosebehandlung von direkter Relevanz.

Literatur:

1. McAlister FA, Laupacis A, Wells GA, Sackett DL. Users' Guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results. B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. JAMA 1999; 282: 1371–7.
2. Sieghart S. Osteitis deformans – Paget's disease. Wien Med Wochenschr 2004; 154: 97–101.
3. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002; 4: 570–8.
4. Dimai HP, Pietschmann P, Resch H, Leb G, Klaushofer K. Leitfaden zur medikamentösen Therapie der postmenopausalen Osteoporose. Wien Med Wochenschr 2002; 152: 596–612.
5. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandoemael K, Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med 2000; 343: 604–10.
6. Rosen CJ, Hochberg M, Bonnick S, McClung M, Miller P, Broy S, Kagan R, Chen E, Petruschke RA, Thompson DE, de Papp AE.



Prof. Dr. Peter Pietschmann

Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared to once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised double-blind study. J Bone Mineral Res 2004; 19: online publication date: September 27, 2004; DOI:10.1359/JBMR.040920.

7. Hosking D, Adami S, Felsenberg D, Andia JC, Valimaki M, Benhamou L, Reginster JY, Yacik C, Rybak-Feglin A, Petruschke RA, Zaru L, Santora A. Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily risedronate: a randomised placebo-controlled study. Curr Med Res Opin 2003; 19: 383–94.
8. Watts NB, Worley K, Solis A, Doyle J, Sheer R. Comparison of risedronate to alendronate and calcitonin for early reduction of non-vertebral fracture risk: Results from a managed care administrative claims database. J Manag Care Pharm 2004; 10: 142–51.
9. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1586–92.
10. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. J Bone Miner Res 2003; 18: 1051–6.
11. Sarkar S, Reginster JY, Cans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk. J Bone Miner Res 2004; 19: 394–401.
12. Pietschmann P, Kersch-Schindl K. Knochenqualität – wissenschaftliche Aspekte versus praktische Relevanz. J Miner Stoffwechs 2004; 11 (3): 24–6.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ. Prof. Dr. Peter Pietschmann
Institut für Pathophysiologie, Zentrum
für Physiologie und Pathophysiologie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)