

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Parenterales Inbandronat in der
Therapie der postmenopausalen
Osteoporose**

Bröll H, Dobnig H, Resch H

Erlacher L, Fahrleitner-Pammer A

Finkenstedt G, Holzer G, Pirich C

Wicker A, Pietschmann P

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2008; 15 (Sonderheft 2), 2-8

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



Parenterales Ibandronat in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose

H. Bröll*, H. Dobnig*, H. Resch*, L. Erlacher, A. Fahrleitner-Pammer, G. Finkensiedt, G. Holzer, P. Pietschmann, C. Pirich, A. Wicker

■ Einleitung

Die Weltgesundheitsorganisation WHO zählt die Osteoporose zu den volkswirtschaftlich zehn wichtigsten Erkrankungen. Wenngleich eine effektive Vorbeugung und Behandlung möglich ist, bleibt die Osteoporose bei einer Vielzahl der Betroffenen unerkannt und unbehandelt.

Osteoporose, eine systemische Skeletterkrankung, ist durch eine Störung der Knochenfestigkeit („bone strength“) charakterisiert, die zu einem erhöhten Frakturrisiko führt. Entsprechend dieser Osteoporose-Definition wird die Knochenfestigkeit durch den Knochenmineralgehalt bzw. die Knochenmasse und Knochenqualität bestimmt. Aus der im Normalfall bestehenden Balance zwischen Knochenformation und -resorption verschiebt sich bei der Osteoporose die Aktivität von den Osteoblasten hin zu den Osteoklasten und führt zu dem charakteristischen Verlust an Knochenmasse, einer Verschlechterung der Mikroarchitektur und dem bekannt erhöhten Frakturrisiko.

Die medizinische und ökonomische Bedeutung der Osteoporose wird in den kommenden Jahrzehnten zweifellos weiter zunehmen; einerseits aufgrund der demographischen Entwicklung der Bevölkerung, andererseits möglicherweise aufgrund neuer Entitäten des Krankheitsbildes Osteoporose wie beispielsweise der Osteoporose nach Chemotherapie oder Organtransplantation.

Der hohe Stellenwert der Strategien zur Prävention, Diagnostik und Behandlung der Osteoporose kommt auch in den aktualisierten WHO-Empfehlungen (WHO Fracture Risk Assessment Tool, <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>) und DVO-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie (<http://lutherhaus.de/osteoleitlinien-dvo/index.php>) zur Darstellung.

■ Epidemiologie

Unter der Annahme einer Prävalenz von 30 % sind in Österreich rund 470.000 Frauen über 50 Jahre gefährdet, eine Osteoporose zu entwickeln [1]. In Europa verursacht die Osteoporose laut Kanis und Johnell jährlich direkte Kosten in der Höhe von 31,7 Milliarden Euro [2]. In Österreich befinden sich etwa 200.000 Frauen über 50 Jahren wegen Osteoporose in ärztlicher Behandlung [3].

■ Therapie der Osteoporose

Ziel der Behandlung ist die Reduktion der Osteoporose-bedingten Frakturen und der damit in Zusammenhang stehenden Morbidität und Mortalität, wobei Bisphosphonaten in der Osteoporose-Behandlung ein sehr hoher Stellenwert eingeräumt wird. In klinischen Studien zeigte sich deren Effizienz trotz der geringen Bioverfügbarkeit von oralen Präparaten von < 1 %. Sie führen zu Resorptionshemmung, Anstieg der Knochendichte und konsistenter Reduktion des Frakturrisikos quer über alle Studien.

Orale Bisphosphonate reduzieren die Osteoklastentätigkeit, erhöhen die Knochendichte [4] und erzielen nachweislich eine signifikante Verringerung des Risikos neuer vertebraler und nicht vertebraler Frakturen [5–9], wobei die orale Verabreichung bei einem Teil der Patientinnen aus einer Reihe von Ursachen nicht ausreichend wirksam ist. Die Gründe, die eine optimale Behandlung mit Bisphosphonaten auf oralem Weg verhindern, liegen auf zwei Ebenen: Zum einen sind es Kontraindikationen für die orale Verabreichung, beispielsweise bei vorliegenden Erkrankungen des Ösophagus bzw. anderen Faktoren, welche die ösophageale Passage behindern, sowie Erkrankungen, welche die Resorption bzw. verhindern; insbesondere auch das Unvermögen, 30 Minuten lang aufrecht sitzen oder stehen zu können oder die Einnahmевorschriften zu befolgen. Zum anderen steht einer optimalen Frakturprävention durch orale Bisphosphonate eine mangelnde Therapietreue im Wege. Gemäß einer deutschen Untersuchung [10] liegt die Therapietreue bei der täglichen Einnahme oraler Bisphosphonate nach einem Jahr nur noch bei etwa 28 % (Abb. 1). Aus diesem Grund wurden zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose Aminobisphosphonate entwickelt, die im Vergleich zur täglichen Einnahme eine patientenfreundlichere wöchentliche Anwendung (Alendronat 70 mg oder Risedronat 35 mg) bzw. ein monatliches Einnahmeintervall (Ibandronat 150 mg) [11] erlauben. Obwohl das wöchentliche Thera-

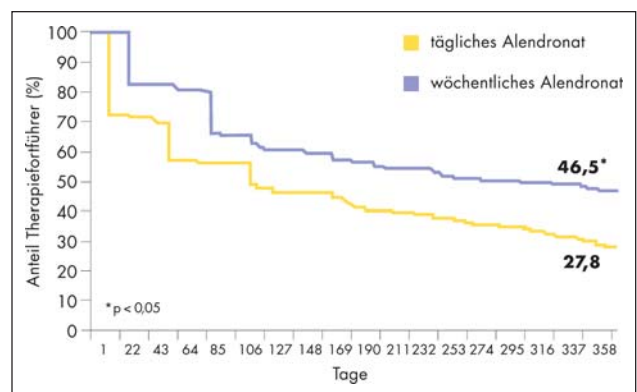


Abbildung 1: Wöchentliches Bisphosphonat erhöht die Compliance, bleibt aber suboptimal (mod. nach [10]).

* Vorsitz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Johann Bröll, Rheuma-Ambulatorium Wien-Oberlaa, A-1100 Wien, Kurbadstraße 10, E-Mail: prof.broell@oberlaa.at

pieregime die Patientencompliance signifikant verbessert, lag die Langzeittherapietreue deutlich unter 50 %.

Analysen der Effektivität osteoprotektiver Substanzen haben jedoch klar gezeigt, dass bei einer Therapietreue von unter 50 % die Risikoreduktion für das Auftreten osteoporotischer Frakturen mit jener der Placebogruppe vergleichbar wird [12].

Neben den komplizierten Einnahmевorschriften sind Nebenwirkungen der häufigste Abbruchgrund einer Therapie mit oralen Bisphosphonaten, wobei beinahe die Hälfte auf den oberen Gastrointestinaltrakt entfällt (Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux); daneben sind auch Diarrhoe, Flatulenz und Obstipation zu nennen [13].

Einschränkungen für orale Bisphosphonate

- Gastrointestinale Nebenwirkungen
- Störungen der Ösophagusfunktion
- Komplizierte Einnahmевorschriften
- Nebenwirkungen
- Suboptimale Compliance

Ebenso häufige Abbruchgründe stellen einerseits die Unverträglichkeit des Medikaments, andererseits die fehlende Bereitschaft, das Medikament einzunehmen, dar, da vielen Patientinnen das Verständnis für die Notwendigkeit der Dauermedikation fehlt. Hier ist Bewusstseinsbildung notwendig, schließlich ist die klinisch nicht manifeste, sondern lediglich durch die Knochendensitometrie erfasste Osteoporose zu jenen chronischen Erkrankungen zu zählen, deren Schweregrad von den Betroffenen oftmals nicht wahrgenommen wird. Ferner ist es den Patientinnen im Allgemeinen schwer möglich, den Therapieerfolg nachzuvollziehen, und bei Absetzen der Therapie kommt es nicht unmittelbar zu Konsequenzen im Gegensatz zu anderen Medikamenten (Schmerzmittel, Antihypertensiva).

Für diese Patienten stellt ein intravenös zu verabreichendes Bisphosphonat eine wertvolle Behandlungsalternative dar, welche während der vorgeschriebenen Behandlungsintervalle eine suffiziente Compliance gewährleistet.

Derzeit sind zwei Pharmaka zur intravenösen Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen – Ibandronat 3 mg i. v. (3-mg-Injektionslösung in einer Fertigspritze) im 3-Monatsintervall und Zoledronat 5 mg i. v. 1 x jährlich (als Kurzinfusion verabreicht).

■ Zoledronat 5 mg i. v. – Eckdaten

Die Wirksamkeit von Zoledronat auf das Frakturrisiko gegenüber Placebo wurde in der doppelblinden, placebokontrollierten HORIZON-Studie über einen Beobachtungszeitraum von drei Jahren unter Einschluss von 7765 postmenopausalen Frauen im Alter von 65–89 Jahren mit Osteoporose (BMD Schenkelhals-T-Score $\leq -2,5$ mit oder ohne Nachweis einer vertebralen Fraktur bzw. BMD T-Score $\leq -1,5$ mit zumindest 2 radiologisch nachgewiesenen leichten Wirbelkörperfrakturen oder zumindest 1 mittelschweren vertebralen Fraktur) bewertet [14], wobei die Behandlung mit Zoledronat nach drei

Jahren in einer Verringerung des relativen Risikos für vertebrale Frakturen um 70 % sowie einer Reduktion des relativen Risikos für Hüftfrakturen um 41 % resultierte; ferner konnte das relative Risiko nicht vertebraler Frakturen um 25 % gesenkt werden.

■ Ibandronat 3 mg i. v. – Eckdaten

Ibandronsäure ist ein stickstoffhaltiges Bisphosphonat, das die Osteoklasten und damit die Knochenresorption spezifisch und dosisabhängig hemmt. Bei der i. v.-Verabreichung sinkt der Spiegel des CTX (C-terminales Telopeptid des Typ-I-Kollagens) innerhalb von drei bis fünf Tagen signifikant ab. Innerhalb von drei Monaten ist eine Abnahme des Osteokalzinspiegels festzustellen. Die Injektion kann über 15 bis 30 Sekunden verabreicht werden und bietet somit eine einfache und bequeme Handhabung. Bisherige Studien zeigten, dass mit der intravenösen Verabreichung von Ibandronat bessere bzw. überlegene Ergebnisse erzielt werden können als mit der oralen Gabe [15–17].

■ Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der kontinuierlichen (täglichen) oder intermittierenden oralen Anwendung von Ibandronat wurden in der randomisierten, doppelblinden BONE-Studie (oral iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe) nachgewiesen [5]: Insgesamt 2946 postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose im Alter von 55–80 Jahren (BMD T-Score $\leq -2,0$ an der LWS in mind. 1 Wirbelkörper und 1–4 prävalenten vertebralen Frakturen) erhielten randomisiert entweder Ibandronat 2,5 mg täglich (oral), Ibandronat 20 mg jeden zweiten Tag (insgesamt 12 Einnahmen, alle drei Monate) oder Placebo.

Nach drei Jahren zeigte sich unter Ibandronat gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des vertebralen Frakturrisikos um 62 % ($p = 0,0001$), wobei Risikoreduktionen dieser Größenordnung bereits nach einem und zwei Behandlungsjahren zu beobachten waren (–58 % resp. –61 %). In einem Subkollektiv von Patienten mit einem Schenkelhals-T-Score von $< -3,0$ ergab die tägliche Behandlung mit Ibandronat auch eine signifikante Verringerung des relativen Risikos für nicht vertebrale Frakturen um 69 %.

Basierend auf dieser vorangegangenen Studie wurde die DIVA-Studie (Dosing IntraVenous Administration) [17] mit dem Ziel durchgeführt, ein optimales parenterales Behandlungsschema für Ibandronat in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose zu finden und dessen Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil zu evaluieren.

In diese kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studie wurden 1395 postmenopausale Frauen (Alter 55–80 Jahre, postmenopausal seit zumindest fünf Jahren) mit gesicherter Osteoporose (Lendenwirbelsäule BMD T-Score $< -2,5$ und $\geq -5,0$) eingeschlossen. Die Patientinnen erhielten entweder Ibandronat i. v. (2 mg alle 2 Monate [q2mo] bzw. 3 mg alle 3 Monate [q3mo]) plus Placebo oral täglich oder 2,5 mg

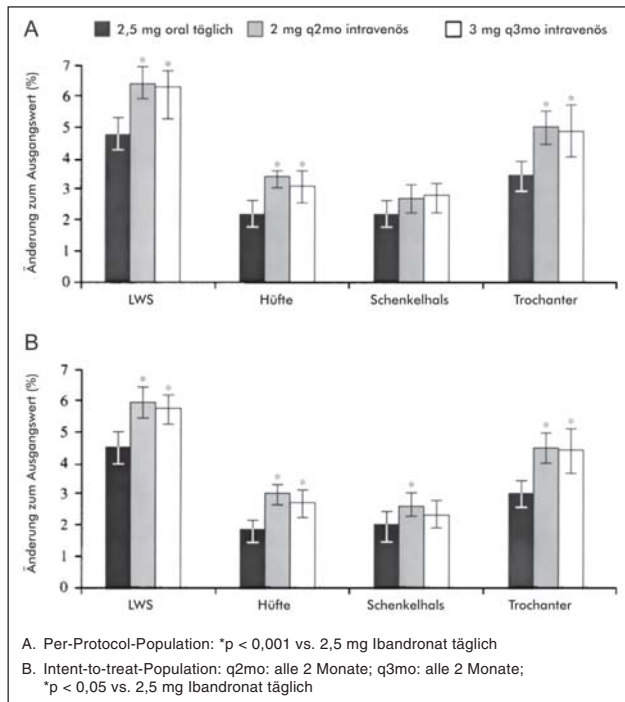


Abbildung 2: Mittlere Veränderung der Knochendichte an verschiedenen Messregionen nach zwei Jahren im Vergleich zur oralen täglichen Gabe (Nachdruck aus [17], mit freundlicher Genehmigung).

Ibandronat oral einmal täglich plus Placebo i. v. alle 2 bzw. 3 Monate. Zusätzlich zur Studienmedikation wurden täglich 500 mg Kalzium und 400 IE Vitamin D verabreicht. Als primärer Endpunkt wurde die prozentuelle Veränderung der BMD der Lendenwirbelsäule gegenüber dem Ausgangswert definiert. Weitere Parameter betrafen u. a. die prozentuelle Veränderung der BMD der Lendenwirbelsäule nach zwei Jahren, die BMD-Veränderungen im Bereich der Hüfte (Gesamthüfte, Schenkelhals, Trochanter), die Veränderungen des Resorptionsparameters sCTX (nach 2, 4, 6, 12 und 24 Monaten im q2mo-Arm sowie nach 3, 6, 12 und 24 Monaten im q3mo-Arm).

Nach zwei Jahren zeigten beide i.v.-Administrationen eine statistisch gesicherte Nichtunterlegenheit sowie einen signifikant stärkeren Zuwachs der Knochendichte an der LWS gegenüber der oralen Ibandronat-Therapie (6,4 % und 6,3 % vs. 4,8 %; p < 0,001). Zudem ergaben sich mit der Ibandronat-Quartalspritze im Vergleich zu oral täglich signifikant stärkere Zuwächse am proximalen Femur, Anstiege der BMD an allen relevanten Stellen der Hüfte konnten in beiden i. v.-Kollektiven bereits nach einem Jahr festgestellt werden, wobei diese Anstiege der BMD auch nach zwei Jahren numerisch größer blieben als unter dem oralen Vergleichsarm und sich in den Bereichen Gesamthüfte und Trochanter als signifikant überlegen erwiesen (p < 0,001) (Abb. 2). Ferner wurde eine über alle Behandlungsarme gleichmäßige Verringerung der Serumkonzentrationen des CTX beobachtet.

Eine rezente Meta-Analyse verglich die Wirksamkeit von hochdosiertem Ibandronat (3 mg/Quartal i. v. bzw. 150 mg oral/

Monat = ACE* ≥ 10,8 mg) gegenüber jener der 2,5-mg-Dosierung/Tag und Placebo hinsichtlich des Frakturrisikos. Die ausgewerteten Daten umfassten die ITT-Populationen der BONE-Studie [18], der IV Fracture Prevention Study [19], der MOBILE-Studie [11, 20] sowie der DIVA-Studie [15, 17] (n = 8710), welche in drei Dosisgruppen, entsprechend der jährlichen kumulativen Dosis, unterteilt wurden. Erhoben wurden nicht vertebrale Schlüsselbrüche (Clavicula, Humerus, Handgelenk, Becken, Hüfte, Bein), alle nicht vertebrale sowie sämtliche klinisch relevanten Frakturen (RR für Frakturen mit Ibandronat vs. Placebo mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell; die Zeit bis zu einer allfälligen Fraktur unter den einzelnen Ibandronat-Gruppen wurde unter Verwendung von Kaplan-Meier-Analysen ausgewertet; zur Evaluierung der statistischen Unterschiede im Vergleich zu Placebo kam der Log-Rank-Test zum Einsatz).

Die Hochdosis-Gruppe (ACE ≥ 10,8 mg) zeigte gegenüber Placebo eine signifikante Reduktion des Risikos für Schlüsselbrüche (34,4 %, p = 0,032) sowie aller nicht vertebrale Frakturen (29,9 %, p = 0,041) und klinischer Frakturen (28,8 %, p = 0,010). Zudem zeigte der Hochdosis-Arm eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten von Frakturen [21].

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass die hochdosierte bzw. intravenöse Gabe von Ibandronat über eine signifikante Wirksamkeit auf nicht vertebrale und klinische Frakturen verfügt, und bestätigen die Resultate einer vorangegangenen Meta-Analyse, welche lediglich die Daten der über jeweils zwei Jahre laufenden MOBILE- und DIVA-Studie berücksichtigte [16].

■ Sicherheit und Verträglichkeit

Die klinische Anwendung der Bisphosphonate wird neben der Effektivität der Frakturprävention wesentlich durch ihre Sicherheit und Verträglichkeit bestimmt.

Aufgrund der erforderlichen langfristigen (mindestens dreijährigen) Anwendung müssen die Substanzen diesbezüglich hohen Anforderungen genügen. Selbst bei langen Dosisintervallen könnte auch das Auftreten mäßiger oder moderater unerwünschter Wirkungen die Motivation der Patientinnen zur Fortsetzung der Therapie schwächen.

Die Herausforderung ist, dass Patientinnen für einen guten Behandlungseffekt langfristige Adhärenz zur Therapie zeigen müssen, obwohl sie den klinischen Nutzen des Bisphosphonats nicht unmittelbar spüren bzw. bei Pausieren der Therapie keinen unmittelbaren Nachteil erfahren.

a) Postinjektions-/infusionssymptome

Die häufigsten Nebenwirkungen intravenöser Bisphosphonate sind die Postinfusions- oder Postinjektionssymptome (PIS). Der Begriff PIS beschreibt eine vorübergehende Immunreaktion mit Aktivierung der $\gamma\delta$ T-Zellen und konsekutiver TNF α - und IL-6-Produktion, die durch den Aufstau von Stoffwechselprodukten des Mevalonatstoffwechsels ausgelöst wird. Sie äußern sich in einer grippeähnlichen Symptomatik, die vorwiegend nach erstmaliger parenteraler Gabe von Bisphosphonaten

* ACE („annual cumulative exposure“) definiert als: jährliche Dosis (mg) x Bioverfügbarkeit (oral: 0,6 %; i. v.: 100 %)

vier bis sechs Stunden bis maximal drei Tage nach Applikation einsetzen kann. Bei der intravenösen Darreichungsform ist die Verträglichkeit im Allgemeinen gut, beschrieben sind grippeähnliche Symptome, die vor allem aus Fieber (16,1 %), Muskelschmerzen (9,5 %), Kopfschmerz (7,1 %) und Gelenkschmerzen (6,3 %) bestehen und innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Infusion auftreten können. Bei der zweiten und dritten Verabreichung sind die PIS deutlich seltener [14].

In klinischen Studien mit Bisphosphonaten ist der Begriff „Postinfusionssyndrom“ nicht einheitlich definiert. So wird in der DIVA-Studie [15] mit i. v. Ibandronat sowie in der Ibandronat-Fachinformation [22] die Bezeichnung „Grippeähnliche Erkrankung“ als Überbegriff verwendet, der die Symptome Myalgie, Arthralgie, Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Übelkeit, Appetitlosigkeit und Knochenschmerzen einschließt. Gemäß der 1-Jahresauswertung der DIVA-Studie war zumindest eines dieser Symptome im Anschluss an die erste Injektion bei 5,1 % in der 2-mg/q2mo-Gruppe und 4,9 % in der 3-mg/q3mo-Gruppe der mit Ibandronat behandelten Patientinnen aufgetreten, während die Inzidenz unter Therapie mit oralem Ibandronat 2,5 mg täglich mit 1,1 % signifikant niedriger war (Symptome innerhalb der ersten drei Tage nach Infusion: 3,8 % vs. 3,6 % vs. 0,6 %) [15].

Die Symptome waren lediglich von leichter bis mäßiger Intensität und bildeten sich nach einer maximalen Dauer von 72 Stunden spontan zurück. Eine begleitende Einnahme von Paracetamol oder Ibuprofen zur Kupierung der Symptomatik wird gemäß Fachinformation nicht empfohlen. Persönliche Erfahrungen mit etwa 500 Herztransplantations- und Osteoporose-Patientinnen an der Grazer Universitätsklinik zeigten, dass 2 % nach Erstinjektion ein oder mehrere Symptome einer Akutphasereaktion entwickelten, wobei diese durch Einnahme von Paracetamol deutlich gelindert werden konnten. Patientinnen sollten vor der erstmaligen Verabreichung von Ibandronat i. v. daher auf die Möglichkeit eines PIS hingewiesen werden.

In der HORIZON-Studie [14] und der Fachinformation zu Zoledronat (Aclasta®) [23] dagegen werden grippeähnliche Symptome als Einzelsymptom neben Fieber, Myalgie, Kopfschmerzen und Arthralgien aufgeführt [14]. Die Gesamtprozentzahl an Patienten, die Post-Infusions-Symptome entwickelten, betrug laut Fachinformation 44,7 %, 16,7 % bzw. 10,2 % nach der ersten, der zweiten bzw. dritten Infusion, jeweils signifikant höher als im Placeboarm; die entsprechenden Werte in der HORIZON-Studie wurden, ebenfalls statistisch signifikant häufiger als im Placebo-Kollektiv, mit 31,6 %, 6,6 % sowie 2,8 % beziffert.

In der Fachinformation zu intravenösem Zoledronat wird zudem auf die Möglichkeit hingewiesen, die Häufigkeit von PIS durch eine begleitende Verschreibung von Paracetamol oder Ibuprofen zu reduzieren. Dies wurde in einer eigenen prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie untersucht (Studie 2407): In dieser vierarmigen Studie erhielten die Patientinnen entweder Zoledronat + Paracetamol (ZOL + APAP, n = 135), Zoledronat + Ibuprofen (ZOL + IBU, n = 137), Zoledronat + Placebo (ZOL + PLAC, n = 137) oder Placebo + Placebo (PLAC + PLAC, n = 72), wobei subjektive Beschwerden wie

Fieber und Kopf-/Gelenksschmerzen abgefragt wurden: Diese traten bei 46,3 % der ZOL+APAP-, bei 48,5 % der ZOL+IBU- und bei 75,9 % der ZOL+PLAC-Patienten auf. 8,5 % (ZOL + APAP), 5,5 % (ZOL + IBU) und 19,4 % (ZOL + PLAC) bezeichneten diese Beschwerden als „unerträglich“ [24].

b) Nierenfunktionsstörungen

Unter Sicherheitsaspekten sollte bei der Therapie mit intravenösen Bisphosphonaten deren potenzielle Nephrotoxizität beachtet werden. Bisphosphonate induzieren apoptotische Effekte nicht nur in Osteoklasten. Sie schädigen potenziell auf die gleiche Weise Epithelzellen der intestinalen Mukosa, maligne Tumorzellen sowie proximale Tubuluszellen.

Dabei ist nicht abschließend geklärt, ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt der intravenösen Bisphosphonate handelt oder ob das Risiko für Nephrotoxizität durch bestimmte pharmakologische Eigenschaften einzelner Wirkstoffe determiniert wird. Im Blut ist nur ein kleiner Teil der Bisphosphonate ultrafiltrierbar, der nicht filtrierbare Anteil wird größtenteils proteingebunden (Albumin) oder in kalziumhaltigen Vehikeln transportiert.

Hohe Dosierungen und niedrige Proteinbindungsraten führen zu einer direkten Schädigung der Tubuluszellen durch Hemmung der Protein-Prenylierung. Dies ist auch der Grund, dass Pamidronat (30–45 mg) über 2 h, Zoledronat 5 mg über zumindest 15–20 min infundiert werden muss, während Ibandronat 3 mg als Bolus i. v. injiziert werden kann.

Die Aufnahme von Bisphosphonaten in die Tubuluszellen ist ein passiver Prozess, und die Anflutung ist abhängig von der Plasmabindungsaffinität und der Plasmakonzentration, während die Exkretion der Bisphosphonate von der Tubuluszelle ins Lumen ein aktiver, energieverbrauchender und daher von der Kapazität limitierter Prozess ist.

Das Risiko einer Nierenschädigung ist vor allem dann gegeben, wenn die Kapazität der Transportsysteme für die aktive Ausschleusung von Bisphosphonaten aus Tubuluszellen erschöpft wird und der Wirkstoff akkumuliert. Substanzen mit einer hohen Eiweißbindung sind von Vorteil, da ein relativ kleinerer Anteil an freiem Wirkstoff potenziell nierentoxisch wirken kann.

Ein Ausgangspunkt für diese Überlegung war die Beobachtung, dass das in hohem Maße proteingebundene Ibandronat (Proteinbindung: 85 %) ein sehr geringes Risiko für die Auslösung von Nierenschäden zu haben scheint. Zum Vergleich: Bei Zoledronat und der bei Osteoporose nicht zugelassenen intravenösen Formulierung von Pamidronat beträgt der an Protein gebundene Anteil 56 % bzw. 54 %. Eventuell ist bei Ibandronat auch die im Vergleich zu anderen Bisphosphonaten kurze renale Halbwertszeit von 24 Tagen relevant [25] (Zoledronat = 150–250 Tage).

Nach aktueller Datenlage ist die Nierenverträglichkeit von Ibandronat einschließlich der parenteralen Darreichungsform vergleichbar mit Placebo. In der DIVA-Studie war der Kreatininwert der mit Ibandronat behandelten Patientinnen weder nach Gabe der i. v.-Formulierungen (Dosisstärken 2 mg und 3 mg)

noch nach oraler Applikation klinisch relevant erhöht [15]. Für die renale Sicherheit der Substanz sprechen die Langzeiterfahrungen aus der Onkologie: Seit der Zulassung im Oktober 1996 wurde kein Fall von substratbedingter Nierenfunktionsstörung beschrieben, dabei wird Ibandronat im onkologischen Indikationsgebiet bis zu acht Mal höher dosiert als in der Behandlung der Osteoporose. Gemäß Fachinformation zu Bonviva® ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich.

In der HORIZON-Studie waren im Studienarm mit Zoledronat renale unerwünschte Ereignisse häufiger als im Placeboarm (2,2 % vs. 1,64 %; $p < 0,05$). So wurde häufiger ein Anstieg des Kreatinins um Werte von $\geq 0,5$ mg/dl beobachtet (1,2 % vs. 0,4 %; $p = 0,001$). Ferner traten in der Zoledronatgruppe 8 Fälle (0,2 %) von akutem Nierenversagen auf, während im Placeboarm lediglich 1 Patientin (0,03 %) ein Nierenversagen erlitt [14, 23, 24].

Aufgrund der oben angeführten Unterschiede in der Pharmakokinetik und der renalen Halbwertszeit kann Ibandronat 3 mg als Injektion über 15–30 s gegeben werden, während bei Zoledronat 5 mg die Infusionsdauer von 15 min keinesfalls unterschritten werden darf. Eine Dosisreduktion von Ibandronat wird bei einer Kreatininclearance < 30 ml/min empfohlen. Zoledronat darf bei einer Kreatininclearance < 40 ml/min nicht angewendet werden.

c) Weitere therapeutische Überlegungen

Analog zu oralen Bisphosphonaten sind bei der intravenösen Anwendung keine metabolischen Wechselwirkungen nachgewiesen. Interaktionen mit Tamoxifen oder Hormonersatztherapie konnten ebenfalls nicht gefunden werden. In der Schwangerschaft und Stillzeit ist Ibandronat i. v. kontraindiziert, wenngleich im Tierversuch keine direkte Reproduktionstoxizität festgestellt wurde.

Da alle intravenösen Bisphosphonate zu einer vorübergehenden Reduktion des Serum-Kalziums führen können und eine optimale Wirkung in den Studien zusammen mit Kalzium und Vitamin D nachgewiesen wurde, ist wie bei jeder Osteoporosetherapie eine Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung erforderlich.

Kontraindiziert ist Ibandronat i. v. – so wie alle Bisphosphonate – bei Überempfindlichkeit oder Hypokalzämie. Nach Behebung der Hypokalzämie kann die Behandlung jedoch durchgeführt werden. Pathologische Leberfunktionsproben sind kein Ausschlussgrund. Kieferknochennekrosen stellen eine äußerst seltene unerwünschte Wirkung der Therapie mit Bisphosphonaten dar und treten in der Regel bei den in der Onkologie angewandten hohen Dosen auf. Dennoch ist auch bei den in der Osteoporose-Therapie verwendeten niedrigeren Dosierungen eine Sensibilisierung auf diese Thematik erforderlich und auf entsprechende Mundhygiene zu achten. Bei Auftreten von Symptomen im Mundbereich ist eine zahnärztliche Untersuchung angezeigt. Ein mögliches erhöhtes Risiko besteht bei einer Dauertherapie mit Kortikoiden im Rahmen der Behandlung von Autoimmunerkrankungen.

Die in der HORIZON-Studie, nicht aber in anderen Zoledronatstudien publizierte Problematik des Auftretens von Vorhofflimmern unter Zoledronat wurde im Rahmen der Studien für Ibandronat nicht beschrieben [26].

■ Dosierung, Therapieschema und Verordnungsregel

Die Dosierung von Ibandronat i. v. beträgt 3 mg alle 3 Monate streng intravenös als Bolus-Injektion (15–30 Sekunden) mit einer Fertigspritze (3 ml). Ibandronat i. v. ist in Österreich mit Einschränkungen kassenfrei verschreibbar. Die Verschreibungsregel im Erstattungskodex lautet wie folgt:

Langzeitbehandlung der Osteoporose (Knochendichte liegt mehr als 2,5 Standardabweichungen unter dem Durchschnittswert junger Erwachsener oder nach osteoporotischer Fraktur), wenn orale Bisphosphonate (ATC-Code M05BA, welche zur Therapie der Osteoporose zugelassen sind) nicht verwendet werden können.

Diese Verordnungsregel enthält keine zeitliche Begrenzung hinsichtlich der Gesamttherapiedauer.

■ Anwendungsbereiche von Ibandronat i. v.

Angesichts der Vielfalt möglicher Einschränkungen bei oralen Bisphosphonaten in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose erscheint es zielführend, eine genauere Definition der Anwendungsbereiche für die Therapie mit intravenösem Bisphosphonat vorzunehmen:

- A. Erkrankungen des Ösophagus, die den Transport in den Magen verzögern können, stellen Kontraindikationen gegen die orale Einnahme von Bisphosphonaten dar. Zu diesen Erkrankungen zählen:
 - Strikturen, Ösophagusachalasie, Megaösophagus: Die Verzögerung bei der Entleerung des Ösophagus birgt die Gefahr, dass die Tabletten an der Schleimhaut haften bleiben.
 - Myasthenia gravis: Obwohl es Patienten mit Myasthenia gravis gibt, die Bisphosphonate oral gut vertragen [27], ist es vorstellbar, dass es bei der Einnahme zu Schluckproblemen kommt.
 - Ösophagus-Divertikel
 - Neurogene Schluckstörungen

Entsprechend den in der Fachinformation enthaltenen Warnhinweisen sollen die Patienten angewiesen werden, bei Auftreten von Schluckbeschwerden, -schmerzen, retrosternalen Schmerzen, Sodbrennen bzw. Verschlechterung von Sodbrennen ein orales Bisphosphonat abzusetzen. Zudem ist mit oralen Bisphosphonaten bei Patienten mit bestehenden Problemen im oberen Gastrointestinaltrakt Vorsicht geboten (z. B. Dysphagie, Gastritis, Duodenitis).

Zu den in der Fachinformation angeführten Kontraindikationen gehört auch das Unvermögen, die Einnahmевorschriften

einzuhalten. Auf diesen Aspekt wird unter (D) näher eingegangen.

- B. Schmerzen beim Schlucken sind subjektive Symptome. Wenn sie bei der Einnahme oraler Bisphosphonate ein Ausmaß erreichen, dass der Patient sich außerstande sieht, das Medikament weiter einzunehmen, ist dies als ausreichende Begründung für eine Umstellung auf intravenöse Bisphosphonate zu sehen. Neben den unter Punkt (A) angeführten Erkrankungen können verschiedene weitere Erkrankungen für Schluckbeschwerden verantwortlich sein (Ösophagitis, Refluxösophagitis [Symptom Sodbrennen]).
- C. Bei sämtlichen Malabsorptionssyndromen besteht Grund zur Annahme, dass die Absorptionsfähigkeit des Darms beeinträchtigt sein kann. Daher kann es aus pathophysiologischer Sicht bei Vorliegen derartiger Krankheiten sinnvoll sein, Bisphosphonate in intravenöser Form zu verabreichen. Aus der Reihe von Malabsorptionssyndromen seien hier beispielhaft herausgegriffen:
- Zöliakie, M. Whipple, M. Crohn, Amyloidose, chronische Pankreatitis, zystische Pankreasfibrose. Im seltenen Fall der Manifestation einer Colitis ulcerosa im oberen Gastrointestinaltrakt kann es zu Resorptionsstörungen von oralen Bisphosphonaten kommen. Ferner ist hier auch der Zustand nach Dünndarmresektion zu nennen.
- D. Laut Fachinformation ist das Risiko für schwere Nebenwirkungen wie Dysphagie, Ösophagitis sowie Ösophagus- und Magenulzera erhöht, wenn die Einnahmевorschriften für orale Bisphosphonate nicht eingehalten werden bzw. eingehalten werden können. Das Unvermögen, die Einnahmевorschriften für orale Bisphosphonate einhalten zu können, kann zum Beispiel folgendermaßen begründet sein:
- Bettlägrigkeit: Meist wird es unmöglich sein, die nach der oralen Einnahme von Bisphosphonaten erforderlichen 30 Minuten in aufrechter Position zu verbleiben.
 - Beeinträchtigungen kognitiver Fähigkeiten in einem Ausmaß, welches das Einhalten von Einnahmевorschriften nicht mehr gewährleistet (M. Alzheimer oder andere demenzielle Erkrankungen; andere psychiatrische Erkrankungen).

■ Rationale für intravenöse Bisphosphonate

Der Stellenwert der intermittierenden Osteoporose-Behandlung wird künftig maßgeblich von der Wahl der Administration beeinflusst werden. Die parenterale Applikationsmöglichkeit ist insbesondere für jene bislang schwierig zu behandelnden Patientengruppen von qualitativer Relevanz, bei der eine orale Medikation nicht möglich ist [28]. Die intravenöse Bisphosphonat-Applikation gewährleistet eine suffiziente Compliance.

Die wesentlich höhere Bioverfügbarkeit der Substanz durch die direkte Applikation in die Blutbahn erklärt den im Vergleich zur oralen Verabreichung stärkeren Zuwachs der Knochenmineraldichte. Eine klinisch bedeutsame Verringerung des Knochenabbaus (Serum-CTX) zeigt sich bei beiden Administrationen gleichermaßen.

Im Gegensatz zu anderen intravenös zu verabreichenden Bisphosphonaten [29–31] wurden unter Ibandronat analog zu früheren Studien [19, 27, 32–34] bislang keinerlei Bedenken bezüglich renaler Sicherheit bzw. kardialer Wirkungen (Vorhofflimmern) geäußert.

Darüber hinaus fördert die vierteljährliche Verabreichungsfolge die regelmäßige ärztliche Kontrolle und stellt in Hinblick auf die Compliance der additiv erforderlichen Vitamin-D- und Kalzium-Supplementation einen unterstützenden Aspekt dar.

Literatur:

1. Dimai HP, Pietschmann P, Resch H, Leb G, Klaushofer K. Guidelines for drug therapy of postmenopausal osteoporosis. Wien Med Wochenschr 2002; 152: 596–612.
2. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. Osteoporos Int 2005; 16: 229–38.
3. Bröll H, Resch H, Pietschmann P, Sieghart S, Dobnig H, Erlacher L, Finkenstedt G, Holzer G, Pecherstorfer M, Pirich C. Konsensus-Statement: Therapie der postmenopausalen Osteoporose – Anwendungsbereiche von parenteralen Bisphosphonaten. J Miner Stoffwechs 2007; 14 (1): 45–8.
4. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW Jr, Dequeker J, Favus M. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1995; 333: 1437–43.
5. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseith A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2004; 19: 1241–9.
6. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH III, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, Gilbride J, Schimmer RC, Christiansen C. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. Osteoporos Int 2004; 15: 792–8.
7. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int 2000; 11: 83–91.
8. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996; 348: 1535–41.
9. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoeslyni MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999; 282: 1344–52.
10. Bartl R, Götte S, Hadji P, Hammer-schmidt T. [Adherence with daily and weekly administration of oral bisphosphonates for osteoporosis treatment]. Dtsch Med Wochenschr 2006; 131: 1257–62.
11. Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, Reginster JY, Recker RR, Hughes C, Lewiecki EM, Felsenberg D, Delmas PD, Kendler DL, Bolognese MA, Mairon N, Cooper C. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. J Bone Miner Res 2005; 20: 1315–22.
12. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, Silverman S. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. Mayo Clin Proc 2006; 81: 1013–22.
13. Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS, Moncur MM, Ray GT, Hebert GM, Pressman AR, Ettinger B. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. Am J Med 2003; 115: 209–16.
14. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356: 1809–22.
15. Delmas PD, Adami S, Strugala C, Stakkestad JA, Reginster JY, Felsenberg D, Christiansen C, Civitelli R, Dreznier MK, Recker RR, Bolognese M, Hughes C, Masanaukaite D, Ward P, Sambrook P, Reid DM. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the Dosing IntraVenous Administration study. Arthritis Rheum 2006; 54: 1838–46.
16. Adachi JD, Wells G, Papapoulos SE, Cranney A, on behalf of the SCIENCE Meta-analysis Group. A meta-analysis of individual patient data: significant reduction in non-vertebral fractures with high-versus low-dose ibandronate. J Bone Miner Res 2007; 22 (Suppl 1): S210–11.
17. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, Czerwinski E, Recknor C, Prince R, Reginster JY, Zaidi M, Felsenberg D, Hughes C, Mairon N, Masanaukaite D, Reid DM, Delmas PD, Recker RR. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA Study. J Rheumatol 2008; 35: 488–97.
18. Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD, Baylink DJ, Emkey R, Harris ST, Wasnich

- RD, Watts NB, Schimmer RC, Recker RR. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 391–401.
19. Recker R, Stakkestad JA, Chesnut 3rd CH, Christiansen C, Skag A, Hoiseth A, Ettinger M, Mahoney P, Schimmer RC, Delmas PD. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2004; 34: 890–9.
20. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, Christiansen C, Rowell L, Mairon N, Bonvoisin B, Drezner MK, Emkey R, Felsenberg D, Cooper C, Delmas PD, Miller PD. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 654–61.
21. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 237–45.
22. Fachinformation Ibandronat BONVIVA-Injektionslösung in einer Fertigspritze 3 mg/3 ml, Fachinfo/Zulassungsnummer EU/1/03/265/005-006; Austria Codex (WEB), Stand der Information: Jänner 2007.
23. Fachinformation Zoledronsäure. ACLASTA 5mg-Infusionslösung, Fachinfo/Zulassungsnummer EU/1/05/308/001-002; Austria Codex (WEB), Stand der Information: Oktober 2007.
24. EMEA, scientific discussion Aclasta. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aclasta/EMEA-H-595-II-10-AR.pdf>
25. Diel IJ, Body JJ, Bergstroem B. Renal safety of intravenous (iv) ibandronate for up to 4 years of treatment in patients with metastatic bone disease. 850 P Abstract Book of the 29th ESMO Congress, Vienna, Austria, 29 october–2 November 2004. *Ann Oncol* 2004; 15 (Suppl. 3): iii224.
26. Papapoulos S, Thompson L, Hartl F. Ibandronate is not associated with an increased risk of atrial fibrillation; an assessment of annual cumulative exposure. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 538.
27. Lewis SJ, Smith PE. Osteoporosis prevention in myasthenia gravis: a reminder. *Acta Neurol Scand* 2001; 103: 320–2.
28. Adami S, Felsenberg D, Christiansen C, Robinson J, Lorenc RS, Mahoney P, Coutant K, Schimmer RC, Delmas PD. Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3 months. *Bone* 2004; 34: 881–9.
29. Markowitz GS, Fine PL, Stack JI, Kunis CL, Radhakrishnan J, Palecki W, Park J, Nasr SH, Hoh S, Siegel DS, D'Agati VD. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 2003; 64: 281–9.
30. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 2003; 349: 1676–9.
31. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, Apffelstaedt J, Hussein M, Coleman RE, Reitsma DJ, Seaman JJ, Chen BL, Ambros Y. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7: 377–87.
32. Thiebaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, Huss H, Mulder H, Juttman JR, Schöter KH. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1997; 103: 298–307.
33. Pecherstorfer M, Ludwig H, Schlosser K, Buck S, Huss HJ, Body JJ. Administration of the bisphosphonate ibandronate (BM 21.0955) by intravenous bolus injection. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 587–93.
34. Neugebauer G, Koehler W, Akinkunmi L, Pinner J, Kletzl H, Banken L. Influence of peak ibandronic acid concentrations after 6 mg i.v. administration with shortened infusion time (15 and 30 minutes) on renal safety in man [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 122A.

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](#)