

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

Schnelle

**Wirbelkörperfraktur­reduktion durch
modernes Bisphosphonat Risedronat
(Actonel(R))**

Resch H, Grauer A

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2001; 8 (2), 26-32

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



SCHELLE WIRBELKÖRPERFRAKTUR- REDUKTION DURCH MODERNES BIS- PHOSPHONAT RISEDRONAT (ACTONEL®)

OSTEOPOROSE – NEUE EINSICHTEN

Lange Zeit hatte jede Osteoporose-therapie eine Steigerung der Knochendichte zum Ziel. Man durfte annehmen, daß bei einer Zunahme der Knochendichte die Frakturnrate zwangsläufig sinken würde. Die Ergebnisse der großen Fluoridstudien in den frühen 90er Jahren konnten diese Hypothese nicht bestätigen, weil in diesen Studien eine Zunahme der Knochendichte nicht mit einer entsprechenden Reduktion des Wirbelkörperfrakturrisikos einherging [1, 2]. Die aktuelle Datenlage fordert die Verhinderung der osteoporotischen Fraktur als primäres Therapieziel. Parallel zu dieser veränderten Bewertung der therapeutischen Möglichkeiten in der Osteoporosebehandlung haben neue Daten aus großen, gut kontrollierten Studien in letzter Zeit zu einer veränderten Sichtweise der Dynamik und der Folgen der Osteoporose geführt. Die osteoporotische Fraktur, als Risikofaktor *per se* bzw. ihre Verhinderung als Therapieziel ist auch hier immer mehr in den Mittelpunkt gerückt:

- Die Fraktur bestimmt letztlich das klinische Bild der Osteoporose. Sie stellt den entscheidenden Faktor für die Minderung der Lebensqualität der Patienten dar. Die Frakturen an Wirbelkörper, Schenkelhals und distalem Radius sind die Krankheitsmanifestationen mit der größten sozioökonomischen Bedeutung.
- Eine prävalente Wirbelkörperfraktur ist der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung weiterer Wirbelkörperfrakturen. Dies konnte in großen epidemiologischen Studien in den USA (Study of Osteoporotic Fractures, SOF) [3] und in Europa (European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) [4] gezeigt werden.
- Eine inzidente frische Wirbelkörperfraktur führt bei jeder 5. Osteoporosepatientin innerhalb eines

Jahres zu einer weiteren Wirbelkörperfraktur [5]. Diese Dynamik der Osteoporose nach der ersten Fraktur macht deutlich, daß eine moderne Therapie der manifesten Osteoporose in der Lage sein muß, das Auftreten von Frakturen schon im ersten Behandlungsjahr signifikant zu senken.

Die Fähigkeit einer osteotropen Substanz, das Auftreten neuer osteoporotischer Frakturen zu verhindern, wird damit zum entscheidenden Kriterium einer effektiven Osteoporosetherapie. Insbesondere im Hinblick auf Wirbelkörperfrakturen ist es wichtig, daß dieser Effekt nach kurzer Beobachtungszeit nachweisbar ist. Die günstige Beeinflussung von Surrogatparametern für den Therapieerfolg, etwa ein Anstieg der Knochendichte oder eine Reduktion von Knochenstoffwechselmarkern, ist ohne entsprechende Daten zur Frakturverhinderung nicht mehr ausreichend, um ein Medikament als wirksam einzustufen [6].

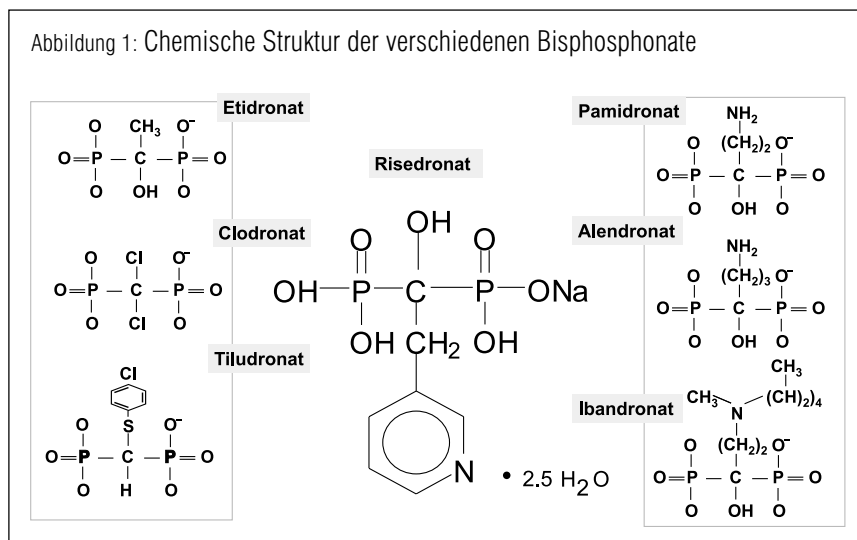
¹Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Wien,
²Ludwig Boltzmann Institut für Altersforschung,
Wien, ³Procter & Gamble Pharmaceuticals, Genf

RISEDRONAT

Das Pyridinyl-Bisphosphonat Risedronat ist kürzlich unter dem Handelsnamen Actonel® zugelassen worden. In einer Dosierung von 5 mg ist es zur Behandlung der manifesten postmenopausalen Osteoporose zur Verringerung des Risikos von Wirbelkörperfrakturen ebenso zugelassen, wie zur Vorbeugung des Knochenmassenverlustes bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko. Darüberhinaus ist es sowohl zur Prävention als auch zur Behandlung der Steroid-induzierten Osteoporose zugelassen (systemische Behandlung länger als 3 Monate mit Glukokortikoiden in Tagesdosen von ≥ 7,5 mg Prednison-Äquivalente).

Risedronat wurde im bisher größten klinischen Osteoporose-Phase III-Studienprogramm bei über 15.000 Patienten untersucht, bei postmenopausalen Frauen mit und ohne prävalenten Wirbelkörperfrakturen, aber auch bei Frauen und Männern mit Glukokortikoid-induzierter Osteoporose und bei Patienten mit Morbus Paget. Alle Studien waren multizentrisch, randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert.

Abbildung 1: Chemische Struktur der verschiedenen Bisphosphonate



PHARMAKOLOGIE

Chemisch gehört Risedronat zur Substanzklasse der Bisphosphonate. Diese sind Analoga der natürlich vorkommenden Pyrophosphate, wobei die leicht zu spaltende Sauerstoffbrücke durch eine stabile Kohlenstoffbrücke ersetzt wurde. Die Wahl der Seitenketten des Moleküls entscheidet letztendlich über die biologischen Eigenschaften und die Potenz des Bisphosphonates (Abb. 1). Die einfachste Struktur eines Bisphosphonates hat das Etidronat, das zur ersten Generation zählt, hier ist der für die Wirksamkeit entscheidende Ligand eine Methylgruppe. Bei der Entwicklung neuerer Bisphosphonate wurde primär dieser Ligand variiert. Die Einbringung einer Stickstoffgruppe an dieser Stelle sorgte für eine deutliche Wirkungssteigerung. Bei den ersten stickstoffhaltigen Bisphosphonaten lag der Stickstoff in Form einer endständigen Aminogruppe vor. Die lokale Aggressivität einer solchen Aminogruppe wird als wichtige Ursache gastrointestinaler Unverträglichkeiten eingeschätzt [7], die bei oraler Gabe von Aminobisphosphonaten wie Pamidronat [8] oder Alendronat [9, 10] beobachtet worden sind. Bei Risedronat handelt es sich um ein Pyridinyl-Bisphosphonat, bei dem das Stickstoffatom, das für die Wirkungsverstärkung verantwortlich zeichnet, in eine Ringstruktur eingebunden ist. Hier liegt wahrscheinlich einer der Gründe für das gegenüber den ersten Aminobisphosphonaten bessere gastrointestinale Nebenwirkungsprofil [11], wie sich in einer kürzlich veröffentlichten vergleichenden Endoskopiestudie zeigte [12].

Die Knochenresorption wird durch Risedronat gehemmt, während die Osteoblastenaktivität und die Knochenmineralisation erhalten bleiben. In präklinischen Untersuchungen zeigte Natriumrisedronat eine ausgeprägte antiosteoklastäre und anti-

resorptive Wirksamkeit, die über der von Etidronat und Alendronat liegt. Dies lässt sich unter anderem an einer schnellen Reduktion biochemischer Knochenstoffwechselmarker erkennen. In Studien fand sich eine signifikante Senkung bereits bei der ersten Kontrolle nach 4 Wochen [13]. Folge ist letztlich eine Zunahme der Knochendichte an Wirbelsäule und Schenkelhals [14, 15] und eine verbesserte biomechanische Skelettfestigkeit. Die Wirksamkeit von Natriumrisedronat wurde in pharmakodynamischen und klinischen Studien mittels Messung biochemischer Marker des Knochenumsatzes bestätigt. Deren Abnahme wurde bereits innerhalb eines Monats beobachtet [13] und erreichte ein Maximum nach 3–6 Monaten [14, 15].

PHARMAKOKINETIK

Resorption

Allen Bisphosphonaten ist gemeinsam, daß sie nach oraler Gabe nur in geringem Maße (zwischen 0,5–6 % der applizierten Dosis) resorbiert werden. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme vermindert die Resorption zusätzlich. Wie die zahlreichen Therapiestudien zeigen, beeinträchtigt dieser Umstand aber nicht die klinische Wirksamkeit. Die Resorption findet vor allem im proximalen Dünndarm statt. Für Risedronat ergaben die pharmakologischen Studien nach oraler Gabe eine verhältnismäßig schnelle ($t_{\max}$ ca. 1 Stunde) und im untersuchten Bereich (2,5 bis 30 mg) dosisunabhängige Resorption. Die mittlere orale Bioverfügbarkeit der Filmtablette betrug 0,63 %. Weitere Untersuchungen zur Resorptionsrate in Abhängigkeit der Nahrungsaufnahme ergaben für Risedronat flexible Einnahmemöglichkeiten: so war der Grad der Resorption bei Einnahme von Risedronat 30 Minuten vor dem Frühstück derselbe wie bei Verabreichung 2 Stunden nach einer Mahlzeit [16]. Diese einfache

und bequeme Einnahme von Risedronat erlaubt eine individuelle Anpassung der Einnahme an den Rhythmus und die Bedürfnisse des Patienten, hiervon kann man sich eine Steigerung der Patientencompliance erhoffen.

Formulierung

Zur Prophylaxe und Therapie der postmenopausalen und Glukokortikoid-induzierten Osteoporose stehen Filmtabletten zu 5 mg Natriumrisedronat zur Verfügung, zur Therapie des Morbus Paget Filmtabletten zu 30 mg Natriumrisedronat. Gegenüber normalen Gelatine-Kapseln haben diese Filmtabletten den Vorteil einer beschleunigten Passage durch den Ösophagus. In szintigraphischen Studien konnte bei Verwendung der Filmtablette eine mittlere ösophageale Transitzeit von 3,3 s (Bereich 1,5–7 s) erreicht werden, während die ösophageale Transitzeit der Gelatine-kapsel im Mittel bei 23,8 s lag (Bereich 0,5–131,5 s) und in 28 % der Probanden eine Adhäsion an die Ösophagusschleimhaut beobachtet wurde (definiert als Transitzeit über 15 s) [17]. Auch bei Patientinnen mit gastro-ösophagealer Refluxerkrankung war die ösophageale Transitzeit der Filmtablette nicht signifikant verändert [18]. In der Fachinformation wird die Einnahme der Filmtablette mit 120 ml Wasser empfohlen. In einer aktuellen Studie fanden sich bei gesunden postmenopausalen Frauen keine Unterschiede in der ösophagealen Transitzeit oder der Auflösungszeit der Tablette bei Einnahmevermolumina von 50 ml gegenüber 240 ml [19].

WIRKSAMKEIT VON RISEDRONAT IN KLINISCHEN STUDIEN

Die Wirksamkeit von Risedronat wurde in insgesamt 11 klinischen Studien der Phase III an über 15.000 Patienten untersucht, davon allein

8 Studien zur postmenopausalen Osteoporose, 2 Studien zur Glukokortikoid-induzierten Osteoporose und eine Studie zum Morbus Paget.

Therapie und Prophylaxe der postmenopausalen Osteoporose

Das klinische Programm umfaßte Patienten in unterschiedlichen Altersstufen und mit unterschiedlichen Schweregraden der postmenopausalen Osteoporose: Frauen in der frühen und späten Postmenopause mit und ohne Frakturen. Für die Diagnose prävalenter und inzidenter Wirbelkörperfrakturen wurden quantitative und semiquantitative Verfahren eingesetzt. Eine inzidente neue Wirbelkörperfraktur war quantitativ definiert als > 15 %ige Abnahme der anterioren, posterioren oder medialen Höhe eines Wirbelkörpers, der zu Studienbeginn normal gewesen war; semiquantitativ entsprach dies einer Änderung von Grad 0 (normal) zu 1 (leicht), 2 (mäßiggradig) bzw. 3 (schwer). Das absolute und relative Risiko neuer vertebraler Frakturen wurde auf der Basis einer Kaplan-Meier-Analyse (Zeit bis zum ersten Frakturereignis) bestimmt.

Studien zur Reduktion von Wirbelkörperfrakturen

Zwei Studien wurden bei Patientinnen mit manifester Osteoporose zur Reduktion weiterer Wirbelkörperfrakturen bei insgesamt 3684 postmenopausalen Frauen durchgeführt. In der nordamerikanischen Studie (VERT-NA) wurden 2458 Patientinnen in 110 Zentren, in der multinationalen Studie (VERT-MN) wurden 1226 Patientinnen in 80 Zentren in Europa und Australien eingeschlossen [14, 15].

Die Einschlusskriterien dieser beiden Studien unterschieden sich leicht: In der VERT-MN-Studie waren mindestens 2 Wirbelkörperfrakturen zu Studienbeginn vorgeschrieben. In der VERT-NA-Studie wurden zusätzlich auch Patientinnen mit nur einer Wirbelkörperfraktur aufgenommen,

wenn die Knochendichte an der LWS einen T-Score von $\leq -2,0$ SD aufwies. In beide Studien wurden Frauen eingeschlossen, die mindestens 5 Jahre postmenopausal und maximal 85 Jahre alt waren. Die Patientinnen wurden prospektiv randomisiert einer der 3 Behandlungsgruppen Risedronat 2,5 mg/Tag, Risedronat 5 mg/Tag oder Placebo zugeordnet. Alle Patientinnen erhielten zusätzlich 1000 mg Kalzium/Tag, sowie bis zu 500 IU Vitamin D, bei Vitamin D-Spiegeln unter 16 ng/ml. Der Studienarm mit 2,5 mg Risedronat wurde im Laufe der Studie abgebrochen, da aus unabhängigen Studien die Überlegenheit der 5 mg Dosierung bei gleich guter Verträglichkeit abgeleitet werden konnte.

Primärer Endpunkt war die Bestimmung der vertebralen Frakturinzidenz, also die Häufigkeit neuer Frakturen an bisher unauffälligen Wirbelkörpern. Laterale Röntgenaufnahmen wurden zu Studienbeginn und anschließend systematisch alle 12 Monate über 3 Jahre angefertigt. Ein weiteres Wirksamkeitskriterium war die Inzidenz aller nicht-vertebralen Frakturen. Die systematische Anfertigung jährlicher Röntgenbilder erlaubte die prospektive geplante Analyse des Antifraktureffektes bereits nach

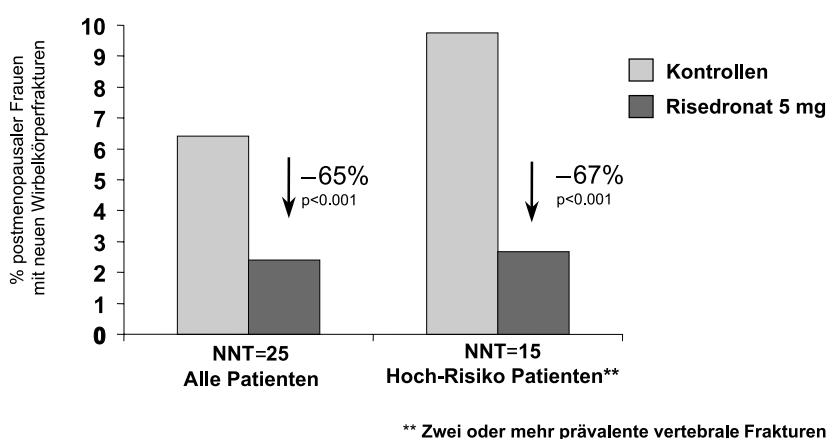
einem Jahr. Unter 5 mg Risedronat kam es innerhalb des ersten Therapiejahres zu einer signifikanten Senkung der Inzidenz neuer Wirbelkörperfrakturen um 65 % in der nordamerikanischen Studie und um 61 % in der multinationalen Studie ($p < 0,001$) im Vergleich zur Placebo-Gruppe [14, 15].

Bei einer Subgruppe dieser Patientinnen, der sogenannten Hoch-Risiko-Gruppe der nordamerikanischen Studie, die bereits bei Studienbeginn mindestens 2 Wirbelkörperfrakturen aufwiesen, zeigte sich eine noch deutlichere Senkung der Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen um bis zu 74 % nach dem ersten Behandlungsjahr [20]. Das Risiko für 2 oder mehr neue Frakturen konnte sogar um bis zu 96 % vermindert werden [21].

Aus diesen Daten der multinationalen Studie (VERT-MN) ergibt sich eine NNT (number needed to treat) von nur 14 Patienten, die für ein Jahr behandelt werden müssen, um eine neue Wirbelkörperfraktur zu vermeiden [15].

Nach 3 Jahren Behandlung ergab sich eine Reduktion des Wirbelkörperfrakturrisikos für Risedronat 5 mg von 41 % ($p = 0,003$) in der nordamerikanischen Studie und um 49 %

Abbildung 2: Verminderung neuer Wirbelkörperfrakturen nach 12 Monaten Therapie mit Risedronat



($p < 0,001$) in der multinationalen Studie [14, 15]. Auch das Risiko nicht-vertebraler Frakturen konnte im Verlauf von 3 Jahren signifikant um 39 % ($p = 0,02$) gesenkt werden [14].

Parallel zu diesen Veränderungen wurden signifikante Anstiege der Knochendichte an Wirbelsäule und Schenkelhals schon nach 6monatiger Behandlung sowie deutliche Reduktionen der Knochenumsatzmarker registriert. Nach 3 Jahren Therapie kam es bei den mit Risedronat 5 mg behandelten Patientinnen insgesamt zu einem Anstieg der Knochendichte um 5,4 % an der LWS, um 3,3 % am Trochanter und um 1,6 % am Femurhals (VERT-NA), jeweils im Vergleich zum Ausgangswert ($p < 0,05$). Bei der multinationalen Studie (VERT-MN) lag die Zunahme der Knochendichte nach 3 Jahren Behandlung bei 5,9 % an der LWS, 6,4 % am Trochanter und 3,1 % am Femurhals, hier im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,001$).

Konsistenz der Reduktion der Wirbelkörperfrakturinzidenz nach einem Jahr in mehreren unabhängigen Studien

Eine signifikante Reduktion des Wirbelkörperfrakturrisikos nach nur einem Jahr Therapie findet sich nicht nur in

den sogenannten VERT-Studien. Dies läßt sich konsistent über mehrere unabhängige Studien hinweg nachweisen. In einer Analyse der HIP-Studie (Hip Intervention Program) bei über 9300 Frauen (primärer Endpunkt: Reduktion von Schenkelhalsfrakturen), wurden – analog zum VERT-Programm – systematisch jährliche Röntgenaufnahmen von BWS und LWS angefertigt [22].

Auch hier bestätigte sich eine signifikante Frakturreduktion im Bereich der Wirbelkörper nach einem Jahr. In der Gesamtpopulation dieser älteren Frauen (Durchschnittsalter 78 Jahre, 30 % Frauen mit prävalenten Wirbelkörperfrakturen) lag die Reduktion des Wirbelkörperfrakturrisikos bei 55 % ($p < 0,001$). In der Gruppe von Hochrisikopatientinnen mit mindestens 2 prävalenten Wirbelkörperfrakturen lag die Reduktion sogar bei 67 % ($p < 0,001$) (Abb. 2), bei den Patientinnen, die neben zwei prävalenten Wirbelkörperfrakturen auch noch eine erniedrigte Knochendichte an der LWS (T-Score kleiner $-2,5$ SD) aufwiesen sogar bei 93 % [23].

Eine Reduktion von Wirbelkörperfrakturen nach nur einem Behandlungsjahr konnte auch bei der Behandlung von Patienten mit Gluko-

kortikoid-induzierter Osteoporose nachgewiesen werden: Hier zeigte sich nach einem Jahr eine signifikante Reduktion des Risikos für Wirbelkörperfrakturen um 70 % [13].

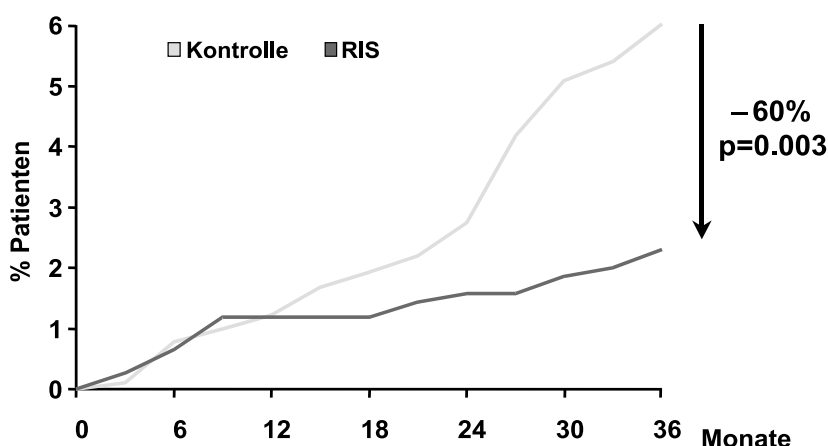
Das HIP-Studienprogramm

Die Wirksamkeit von Risedronat zur Verhinderung von Schenkelhalsfrakturen wurde in der größten, jemals durchgeführten prospektiven, doppelblinden, placebokontrollierten Osteoporosestudie belegt. Das Hip Intervention Program (HIP) ist auch die erste Studie mit einem Bisphosphonat, bei der die Reduktion von Schenkelhalsfrakturen primäres Zielkriterium war.

Über 9300 Patienten wurde in zwei getrennte Gruppen rekrutiert: In Gruppe 1 konnten Patienten aufgenommen werden, die zwischen 70 und 79 Jahren alt waren, eine erniedrigte Knochendichte am Schenkelhals (T-Score < -3 SD) und einen klinischen Risikofaktor für Schenkelhalsfrakturen aufwiesen hatten. In Gruppe 2 konnte eingeschlossen werden, wer über 80 Jahre alt war – dies waren über 40 % der Gesamt-Studienpopulation. In diesem Falle reichte als zusätzliches Einschlußkriterium das Vorliegen eines klinischen Risikofaktors für Schenkelhalsfrakturen aus. Besonders in dieser Gruppe 2 waren die klinischen Risikofaktoren, die zum Einschluß der Patienten überwiegend solche, die auf ein erhöhtes Sturzrisiko oder auf Gebrechlichkeit hinwiesen und weniger Faktoren, die ein erhöhtes Osteoporoserisiko anzeigen.

Die vor kurzem veröffentlichten Ergebnisse der Studie zeigen eine Reduktion von Schenkelhalsfrakturen um 30 %. Bei Patientinnen mit Osteoporose, nachgewiesen durch erniedrigte Knochendichte (den Patientinnen aus Gruppe 1), war das Risiko sogar um 40 % reduziert und bei den 1703 Patientinnen aus Gruppe 1, die zu Studienbeginn eine manifeste Osteoporose aufwiesen, um 60 % (Abb. 3).

Abbildung 3: Hüftfrakturrate bei Patienten der Gruppe 1 mit prävalenten vertebraalen Frakturen



In der Gruppe 2, der Gruppe, die lediglich aufgrund des Alters (über 80 Jahre) und der klinischen Risikofaktoren rekrutiert worden war, zeigte sich eine Reduktion um 20 %, die allerdings nicht signifikant war.

Therapie und Prophylaxe der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose

Eine weitere Bestätigung der Daten findet sich in den Studien zur Prävention und Therapie der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose, wo sich bei der gemeinsamen Auswertung der beiden Zulassungsstudien nach 12monatiger Therapie eine Reduktion der Wirbelkörperfrakturinzidenz um 70 % ($p = 0,01$) [13] ergab. Lediglich 9 Patienten müssen nach diesen Daten über ein Jahr behandelt werden, um eine Wirbelkörperfraktur zu verhindern (number needed to treat (NNT): 9).

Das klinische Programm umfaßte 518 Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 85 Jahren (Durchschnittsalter: 59 Jahre), die in den vorhergehenden 3 Monaten eine Glukokortikoid-Therapie ($\geq 7,5$ mg/Tag Prednison oder -äquivalente) begonnen hatten (Präventionsstudie) [24], oder Patienten, die Glukokortikoide in entsprechender Dosis seit über 6 Monaten einnahmen (Therapiestudie) [25]. Der Nachweis einer erniedrigten Knochendichte war in beiden Studien zum Einschluß nicht erforderlich, dementsprechend lag die mittlere BMD zu Studienbeginn in der Präventionsstudie bei einem T-Wert von $-0,7$, in der Behandlungsstudie bei $-1,6$. Häufigste Ursache der Glukokortikoid-Therapie war in beiden Studien bei ca. 40 % der Patienten eine Rheumatoide Arthritis.

Bei postmenopausalen Frauen lag die Reduktion der Wirbelkörperfrakturinzidenz durch 5 mg Risedronat nach einem Jahr bei 73 % ($p = 0,05$), bei Männern fand sich eine vergleichbare Reduktion um 66 % ($p = 0,12$). Während des Beobachtungszeitraum traten bei den prämenopau-

salen Frauen weder in der Kontroll- noch in den Therapiegruppen Wirbelkörperfrakturen auf.

In der Präventionsstudie konnte die Schutzwirkung gegen den rasch einsetzenden Knochenmasseverlust bei Beginn einer Glukokortikoidtherapie bereits nach 3 Monaten Risedronatbehandlung gezeigt werden [24], in der Behandlungsstudie zeigte sich unter 5 mg Risedronat ein Anstieg der Knochendichte bei der ersten Kontrolle nach 6 Monaten [25]. Die Knochenresorptionsmarker waren bereits bei der ersten Messung nach einem Monat signifikant abgefallen [13, 25].

Therapie des Morbus Paget

Beim Morbus Paget werden 30 mg Risedronat täglich über 2 Monate verabreicht, danach sollte eine Pause von mindestens zwei Monaten eingehalten werden, um den vollen Behandlungseffekt abzuwarten. Die Wirksamkeit von 30 mg Risedronat/Tag über 2 Monate wurde in einer Studie mit 123 Patienten im Vergleich mit Etidronat 400 mg/d über 6 Monate untersucht [26]. 6 Monate nach Beginn eines einmaligen Behandlungszyklus mit Risedronat 30 mg hatte sich bei 77 % der Patienten die alkalische Phosphatase (AP) im Serum normalisiert, nach 6-monatiger Behandlung mit Etidronat war dies nur bei 11 % der Patienten der Fall. Auch 18 Monate nach Studienbeginn befanden sich immer noch 53 % der Risedronat-Patienten gegenüber 14 % der Etidronat-Patienten in Remission [26].

Auch bei besonders schwer betroffenen Fällen ist die Wirksamkeit überzeugend, wie in einer kleinen Studie an Patienten gezeigt wurde, deren AP zu Behandlungsbeginn im Mittel 17-fach erhöht war. Nach dem ersten Zyklus fand sich eine Reduktion der AP im Mittel um 77 %, nach einem zweiten Zyklus, der nach 6 Monaten durchgeführt worden war, sogar um 87 % gegenüber dem Ausgangsbe-

In einer rezenten Publikation konnte nach Therapie mit Risedronat auch eine Verbesserung des radiologischen Bildes nach 6 und 12 Monaten dokumentiert werden [27], was die Hypothese untermauert, daß eine adäquate Suppression des pathologisch gesteigerten Knochenumsatzes auch zu strukturellen Verbesserungen führt.

VERTRÄGLICHKEIT

Die Mehrzahl der in den bis zu 3 Jahren dauernden Phase III-Osteoporosestudien an über 15.000 Patienten beobachteten unerwünschten Wirkungen waren leicht bis mäßig und erforderten in der Regel keinen Behandlungsabbruch. Insgesamt war das Auftreten von Nebenwirkungen vergleichbar mit der Placebogruppe und dies auch im Hinblick auf gastrointestinale Nebenwirkungen [14, 15, 23–25, 28–31].

Für Aminobisphosphonate ist in verschiedenen Untersuchungen ein vermehrtes Auftreten von zum Teil schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen beschrieben worden [10, 32], so daß in einer Reihe von Bisphosphonat-Studien Patienten mit einem hohen Risiko für gastrointestinale Erkrankungen ausgeschlossen wurden [33–35]. Insofern ist es umso bemerkenswerter, daß im gesamten Risedronat-Studienprogramm Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung gastrointestinaler Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen waren, um in den Studien eine „real-life“-Population abzubilden. So war auch bei den Patienten mit einer aktiven oder vorausgegangenen Erkrankung des oberen GI-Traktes (insgesamt 38 % der beteiligten Patienten) und den Patienten mit NSAR und/oder Aspirin (insgesamt 62 % aller Patienten) die Nebenwirkungsrate in der Risedronatgruppe nicht erhöht [14, 15, 36].

Unter den mehr als 15.000 Patienten dieses Studienprogrammes nahmen

auch ca. 4.000 Patienten teil, die bereits zu Studienbeginn 80 Jahre oder älter waren. Auch in dieser Gruppe zeigten sich, weder hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen allgemeiner noch spezifisch gastrointestinaler Art, Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen [37].

In einer kürzlich von Lanza vorgestellten Studie [12] wurden die Auswirkungen einer 2-wöchigen Risedronat- bzw. Alendronatgabe auf die Mucosa des Gastroduodenaltraktes untersucht und die Inzidenz von Magenulzera verglichen. Die hier erhobenen Ergebnisse bestätigen die klinischen Beobachtungen, daß Bisphosphonate in unterschiedlichem Ausmaß auf die gastroösophageale Schleimhaut wirken. Die zu Studienbeginn und nach 8 und 14 Tagen durchgeführten Endoskopien ergaben bei 9 von 221 (4,1 %) postmenopausalen Frauen der Risedronatgruppe Magenulzera, im Vergleich zu 30 von 227 (13,2 %) postmenopausalen Frauen in der Alendronatgruppe ($p < 0,001$).

Auch ergaben sich für Risedronat aus den klinischen Studien [14, 15] keinerlei Hinweise für klinisch relevante Mineralisationsstörungen.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Therapie der manifesten Osteoporose, also nach der ersten Wirbelkörperfraktur, ist es nicht nur wichtig, daß eine Therapie eine zuverlässige Frakturreduktion bieten kann. Es ist nach neuen Erkenntnissen besonders wichtig, daß dieser Therapieeffekt früh greifbar ist, da bereits im ersten Jahr nach einer frischen Fraktur im Schnitt jeder fünfte Patient eine neue Wirbelkörperfraktur erleiden wird.

Risedronat ist derzeit die einzige Substanz, die eine Reduktion aller (i.e. morphometrisch nachgewiesener) Wirbelkörperfrakturen innerhalb eines Jahres konsistent in mehreren

von einander unabhängigen prospektiv geplanten, kontrollierten Studien belegen kann. Die Reduktion der Inzidenz neuer Wirbelkörperfrakturen um bis zu 65 % innerhalb eines Jahres bei Frauen mit manifester Osteoporose zeigt eindeutig, daß schnelles Handeln nach einer frischen Wirbelkörperfraktur nicht nur nötig, sondern auch möglich ist. Dies gilt insbesondere auch deshalb, da in den Kontrollgruppen dieser Studien alle Patienten 1000 mg Kalzium und wenn nötig bis zu 500 IU Vitamin D erhielten, das heißt die erhebliche Frakturreduktion ist zusätzlich zu einer Basistherapie mit Kalzium und Vitamin D zu sehen.

Der schnelle Behandlungseffekt ist umso ausgeprägter, je schlechter die Ausgangssituation der Patientin ist – in einer Auswertung einer Hochrisiko-Gruppe mit mehr als zwei Wirbelkörperfrakturen zu Studienbeginn ist sogar eine Frakturreduktion um bis zu 74 % innerhalb eines Jahres nachweisbar. Das Auftreten multipler (mehr als zwei) Wirbelkörperfrakturen konnte fast völlig verhindert werden (um bis zu 96 %).

Neben einer schnellen Wirksamkeit zur Verhinderung weiterer Wirbelkörperfrakturen muß ein modernes Osteoporosetherapeutikum auch belegen, daß es bei osteoporotischen Patientinnen das Risiko für Schenkelhalsfrakturen reduzieren kann. In der kürzlich veröffentlichten HIP-Studie zeigte sich eine Reduktion bei Patientinnen mit manifester Osteoporose um 60 % über 3 Jahre.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, daß in den letzten Jahren eine Reihe von neuen Osteoporosetherapeutika verfügbar geworden sind, wodurch sich in unterschiedlichen klinischen Ausgangssituationen verschiedene Therapieoptionen ergeben.

Bei Patientinnen mit manifester Osteoporose macht die vorhandene Datenlage für hochpotente Bisphosphonate diese Substanzgruppe ein-

deutig zur Therapie der ersten Wahl. Den aktuellen Anforderungen einer modernen Osteoporosetherapie, also die schnelle und effektive Reduktion von neuen Wirbelkörperfrakturen nach nur einem Behandlungsjahr, belegt in großen, gut kontrollierten Studien, und die hervorragenden Daten auch bei schwer betroffenen Patientinnen, genügt diese Therapie offensichtlich hervorragend. Besonders im Hinblick auf das rapide Fortschreiten einer manifesten Osteoporose nach der ersten Fraktur sind diese genannten Eigenschaften von besonderer Bedeutung, um die Patienten vor den Folgen einer progredienten Osteoporose zu schützen.

Literatur:

1. Kleerekoper M, Peterson EL, Nelson DA, et al. A randomized trial of sodium fluoride as a treatment for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1991; 1: 155–61.
2. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis [see comments]. *N Engl J Med* 1990; 322: 802–9.
3. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 821–8.
4. Felsenberg D, Lunt M, Armbrecht G, et al. Rates and determinants of vertebral fracture incidence in European men and women. *J Bone Min Res* 1999; 14 (suppl. 1): 1105.
5. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285: 320–3.
6. Ringe JD. Osteoporose-Dialog. 100 Fragen – 100 Antworten. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2000.
7. Graham DY, Malaty HM, Goodgame R. Primary amino-bisphosphonates: a new class of gastrotoxic drugs – comparison of alendronate and aspirin [see comments]. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1322–5.
8. Lufkin EG, Argueta R, Whitaker MD, et al. Pamidronate: an unrecognized problem in gastrointestinal tolerability. *Osteoporos Int* 1994; 4: 320–2.
9. de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate [see comments]. *N Engl J Med* 1996; 335: 1016–21.
10. Graham DY, Malaty HM. Alendronate gastric ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 515–9.
11. Blank MA, Gibson GW, Myers WR, Dierckman TA, Phipps RJ, Smith PN. Gastric damage in the rat with nitrogen-containing bisphosphonates depends on pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1215–23.
12. Lanza FL, Hunt RH, Thomson ABR, Provenza JM, Blank MA. Endoscopic comparison of

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](#)