

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Patientenakzeptanz und  
Verträglichkeit von Risedronat zur  
Osteoporosetherapie - Ergebnisse  
einer Phase IV-Studie**

Pusch HH

*Journal für Mineralstoffwechsel &  
Muskuloskelettale Erkrankungen*

*2001; 8 (3), 56-60*

**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](http://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

# PATIENTENAKZEPTANZ UND VERTRÄGLICHKEIT VON RISEDRONAT ZUR OSTEOPOROSE THERAPIE – ERGEBNISSE EINER PHASE IV-STUDIE

## EINLEITUNG

Die Therapiemöglichkeiten der postmenopausalen Osteoporose und auch der männlichen Osteoporose sind durch die Einführung der Bisphosphonate enorm verbessert worden, innerhalb kürzester Zeit hat sich diese Substanzgruppe zusammen mit der Kalzium- und Vitamin D<sub>3</sub>-Substitution zur breit angewandten Standardtherapie entwickelt.

Da die Osteoporose nach den Herz-Kreislaufkrankungen und den Malignomen den 3. Platz in der Morbiditäts- und auch Mortalitätsliste einnimmt, ist es von enormer medizinischer aber auch volkswirtschaftlicher Bedeutung, effektive, gut verträgliche und kostengünstige Medikamente zur Verfügung zu haben.

Die Wirksamkeit von Risedronat konnte in zahlreichen Phase III-Studien nach den Regeln der „evidence-based medicine“ nachgewiesen werden [1–5].

Seit ihrer Einführung gelten für Bisphosphonate genaue Einnahmever-schriften, um die fallweise beobachteten gastrointestinalen Nebenwirkungen zu minimieren. Von besonderem Interesse müssen daher Untersuchungen zur Verträglichkeit, Compliance und Patientenzufriedenheit sein. Die vorliegende Phase IV-Studie – übrigens die erste Publikation dieses Umfangs zur Evaluierung von Risedronat in Europa – gibt Antworten auf Fragen, die sich unmittelbar aus der praktischen Anwendung ergeben. Ein wesentlicher Aspekt der Studie ist daher die Patientenzufriedenheit und die Erhebung kompetenter Daten zu Beschwerden und zur Linderung von Schmerzen. Hier ergeben sich überraschende Aspekte, die in den vorangegangenen Phase II- und III-Studien, die vorwiegend auf die Steigerung der Knochendichte und die Herabsetzung der Frakturrisiken fokussiert waren, nicht entsprechend verfolgt werden konnten.

## PATIENTENGUT UND METHODIK

Im Zeitraum 10/2000 bis 7/2001 wurden insgesamt 1121 Patienten von 153 Ärzten und Institutionen mit einer Anwendungsbeobachtung (AWB) schriftlich dokumentiert. (Studiencode HMR 400 3B / R003). Während des Beobachtungszeitraumes von 6 Monaten (Zwischenkontrolle nach 3 Monaten) mußten die Patienten 5 mg Natrium-Risedronat (Actonel®) einmal täglich einnehmen. Der Einnahmezeitpunkt konnte von den Patienten selbst festgelegt werden: Entweder morgens, mindestens 30 Minuten vor der ersten Nahrungsaufnahme, oder zu einem beliebigen anderen Zeitpunkt des Tages mit mindestens 2 Stunden Abstand zur Einnahme von Nahrung oder Getränken, aber spätestens 30 Minuten vor dem zu Bett gehen.

Jedes „unerwünschte Ereignis“ (UE) und jedes „schwerwiegende unerwünschte Ereignis“ (SUE) mußte nach den Regeln der GCP (good clinical practice) dokumentiert und gemeldet werden. Ziel der prospektiven Phase IV-Studie (Anwendungsbeobachtung) war es, die in den vorangegangenen klinischen Prüfungen untersuchte Compliance und Verträglichkeit an einem großen Patientenkollektiv unter Praxisbedingungen zu überprüfen. Nach dem Arzneimittelgesetz gehört es zu den Sorgfaltspflichten des Herstellers, weitere Erkenntnisse und Erfahrungen mit Actonel® zu gewinnen.

### Indikationen

- Behandlung der manifesten Osteoporose (klinische Osteoporose oder  $> -2,5$  SD bei der Osteodensitometrie).
- Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erheblichem Osteoporoserisiko.
- Erhaltung oder Erhöhung der Knochendichte unter einer mehr als dreimonatigen systemischen

Therapie mit Kortikosteroiden (äquivalent zu mindestens 7,5 mg/Tag Prednison).

### Statistik

Die statistischen Berechnungen wurden mit der Statistiksoftware der Firma IDV, Gauting, durchgeführt. Angewendet wurde der Programmteil Testimate (Test & Estimation, Version 5.1.). Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden zur Darstellung der Ergebnisse die statistischen Kennwerte Mittelwert, Median, der kleinste und der größte Wert und die Standardabweichung verwendet. Bei der Beurteilung des Schmerzverlaufes der Hals-, Brust- und Lendenwirbelsäule kam ein nicht-parametrischer Standardtest für Innerhalbgruppen, nämlich der zweiseitige Wilcoxon-test, zur Anwendung. Für den Fall von Nulldifferenzen wurde die Modifikation nach Pratt (1959) gewählt, d. h. das Ranking wird unter Einbezug der Nulldifferenzen durchgeführt. Die Testgröße wird unter Weglassung der zu den Nulldifferenzen gehörigen Ränge erstellt.

Als Nullhypothese wurde der Nicht-Unterschied zugrunde gelegt. Der Fehler 1. Art der Statistik (Alpha Niveau des Signifikanztests) wurde mit 0,05 festgelegt.

## ERGEBNISSE

Die Studie wurde von Ärzten verschiedener Fachrichtungen erarbeitet: 44 % Ärzte für Allgemeinmedizin, 26 % Gynäkologen, 11 % Orthopäden, 10 % Internisten und zu 9 % waren Menopauseambulanzen, Gesundheitszentren und Pulmologen beteiligt. Die statistisch relevanten Patientendaten sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

83 % der Patienten waren postmenopausal, 7 % noch nicht im Klimakterium. Bei 10 % der Untersuchten fehlte die Angabe bzw. lag männliches Geschlecht vor.

Von besonderem Interesse war der Zeitpunkt der Erstdiagnose der Osteoporose: Bei 58 % der Probanden lag dies im Schnitt 3½ Jahre vor Studienbeginn zurück. Bei 30 % wurde die Osteoporose vor Studienbeginn erstmals diagnostiziert, von 12 % lagen keine Angaben dazu vor. Die Verfahren zur Diagnosestellung gehen aus Tabelle 2 hervor.

Eine Verminderung der Körpergröße von durchschnittlich 4 cm (1–25cm) wurde von 45 % der Patienten angegeben.

Abbildung 1 listet die osteoporosebedingten Frakturen näher auf.

Abbildung 2 faßt die anamnestisch erhobenen Risikofaktoren zusammen.

Physische Mobilität: 58 % konnten sich problemlos bewegen, 36 % hatten Schwierigkeiten beim Treppensteigen, 29 % beim Bücken. 7 % brauchten Hilfe beim Spaziergehen, 0,5 % waren immobil.

#### Vor- und Begleittherapie zu Risedronat

20 % der Patienten hatten vorher ein anderes Bisphosphonat erhalten, 35 % eine andere Vortherapie (Calcitonin, Fluoride, Kalzium und Vitamin D3 etc.). Bei 40 % der Patienten wurde aufgrund der anamnestisch angegebenen hohen Kalziumaufnahme mit der Nahrung auf eine Kalzium- und Vitamin D-Substitution verzichtet. Es soll aber an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß wegen der statistisch gesehenen im allgemeinen niedrigen Kalzium- und Vitamin D-Aufnahme in der Gesamtbevölkerung eine Substitutionstherapie generell empfohlen wird. Eine Vortherapie mit Östrogenen oder Östrogen/Gestagenkombinationen erhielten 13 % der Patientinnen.

10 % der Frauen erhielten zusätzlich zu Risedronat Hormone als Begleittherapie.

#### Begleiterkrankungen

53 % der Patienten litten neben der Osteoporose zusätzlich an anderen

Tabelle 1: Patientenalter, Körpergewicht und Körpergröße

	Patientenalter	Körpergewicht	Körpergröße
Mittelwert	65 Jahre	68 kg	164 cm
Std.abweichung	10,38	11,11	6,82
Median	66 Jahre	68 g	164 cm
Kl. Wert – gr. Wert	30 – 92 Jahre	40 – 115 kg	104 – 193 cm
Anzahl der Nennungen	1114	1075	1069

Tabelle 2: Art der Diagnosestellung (Mehrfachnennungen möglich)

Diagnosestellung durch	Anzahl der Patienten (% vom Gesamtkollektiv)
Densitometrie	952 (85 %) Patienten
Röntgen	602 (54 %) Patienten
Anamnese / Klinik	585 (52 %) Patienten
Ultraschall	51 (5 %) Patienten
Sonstige	11 (1 %) Patienten

Abbildung 1: Osteoporosebedingte Frakturen. Über osteoporosebedingte Frakturen in der Anamnese berichteten 27 % (n = 299) der Patienten (Mehrfachnennungen sind möglich).

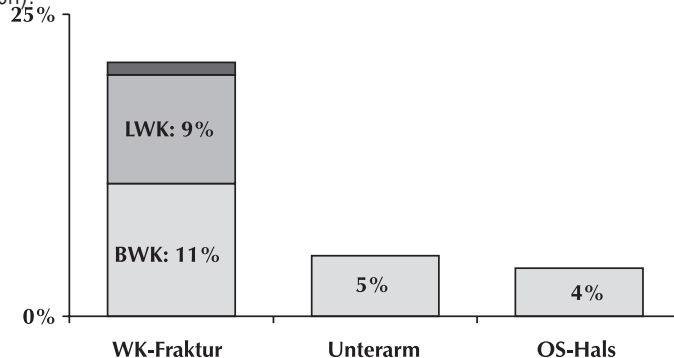
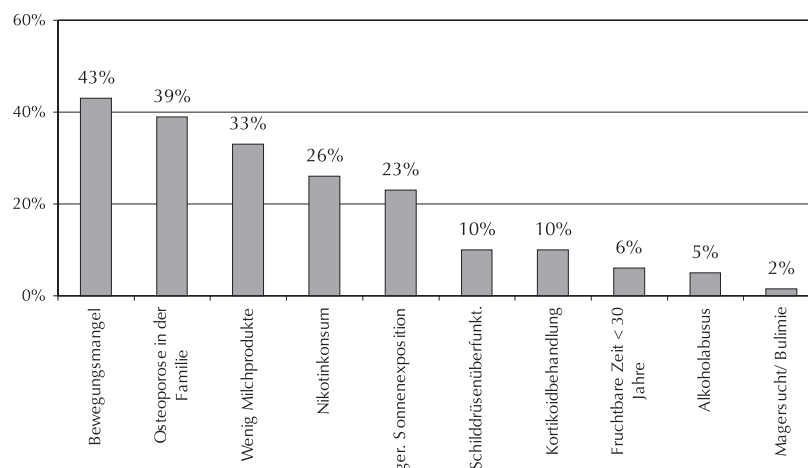


Abbildung 2: Patienten mit Risikofaktoren. Bei 79 % der Patienten wurden Risikofaktoren festgehalten (Mehrfachnennungen sind möglich).



Erkrankungen. Die häufigsten Nennungen waren: Hypertonie, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Arthritis,

degenerative Gelenks- und Wirbelsäulenerkrankungen, Herzinsuffizienz, Diabetes, Asthma, COPD. 49% der

Patienten erhielten deswegen eine Begleittherapie.

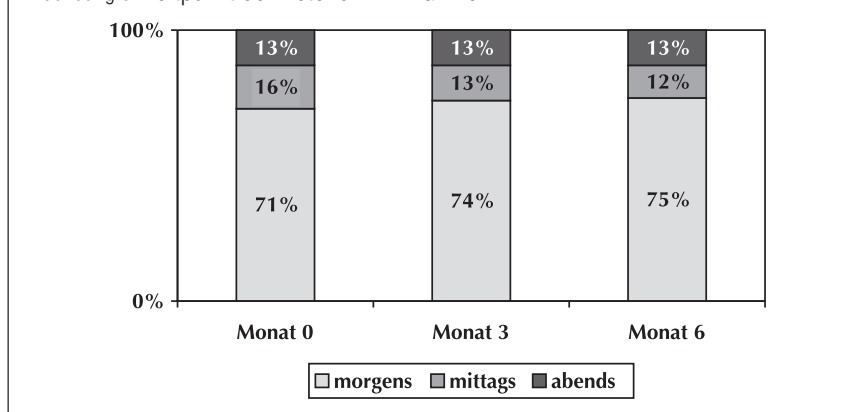
Tabelle 3: Gründe für Therapieabbruch

Gründe für Therapieabbruch	Monat 3 (n = 60)	Monat 6 (n = 18)
Unerwünschtes Ereignis	42 Pat.	3 Pat.
Externe Umstellung	5 Pat.	2 Pat.
Compliance	5 Pat.	2 Pat.
Zur Kontrolle nicht erschienen	6 Pat.	11 Pat.
Sonstiges	2 Pat.	–

Ergebnisse zum Therapieverlauf

Während der 6-monatigen Beobachtungsphase brachen 78 Patienten (7%) die Therapie ab. 60 davon in den Monaten 1–3, 18 Patienten in den Monaten 4–6. Die Gründe für den Therapieabbruch sind aus der Tabelle 3 ersichtlich.

Abbildung 3: Zeitpunkt der Actonel®-Einnahme



Von den 45 unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, wurde berichtet: 39 Fälle betrafen den gastrointestinalen Bereich, 6 Fälle andere Körperregionen: Schweißausbruch und Schwindel, Konjunktivitis, Kopfschmerzen, Hypertonie, Transaminasen-Erhöhung, Pruritus.

Im gesamten Studienverlauf wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet: Eine 74jährige Patientin litt 10 Tage lang an einer leichten allergischen Konjunktivitis, die fachärztlich ambulant behandelt wurde.

Tabelle 4: Schmerzverlauf an der BWS

Anzahl der Pat. (%)	Behandlungsbeginn	Monat 3	Monat 6
fehlend	464 (41%)	508 (47%)	600 (57%)
schwach	205 (18%)	341 (31%)	364 (34%)
mäßig / mittelstark	308 (28%)	218 (20%)	82 (8%)
stark	144 (13%)	22 (2%)	6 (1%)
p-Wert	–	< 0,0001**	< 0,0001**
Patientenzahl	1121	1089	1052

\*\* = statistisch hoch signifikant (p < 0,0001) zum Wert bei Behandlungsbeginn

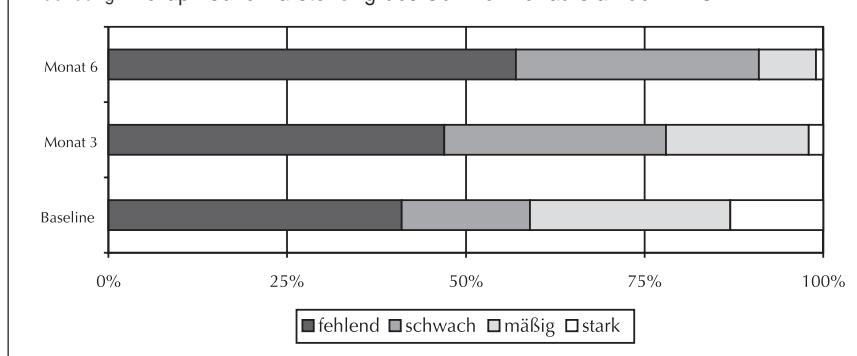
Einnahmezeitpunkt

Abbildung 3 erläutert den Zeitpunkt der Actonel®-Einnahme.

Schmerzverlauf

Der behandelnde Arzt beurteilte zu Therapiebeginn und nach 3 und 6 Monaten den Schmerzverlauf an Brust- und Lendenwirbelsäule. Die Tabellen 4 und 5 und die Abbildungen 4 und 5 stellen den Schmerzverlauf an der BWS und LWS tabellarisch und graphisch dar.

Abbildung 4: Graphische Darstellung des Schmerzverlaufs an der BWS



Abschließend nahmen in der Anwendungsbeobachtung Arzt und Patient gemeinsam eine Beurteilung der Schmerzlinderung (Tab. 6), der Verträglichkeit (Tab. 7) und eine Gesamtbeurteilung vor (Tab. 8).

## DISKUSSION

Anwendungsbeobachtungen (Phase IV-Studien) haben nach den erfolgreich absolvierten klinischen Prüfungen (Phase III) den Zweck, die Verträglichkeit, Sicherheit, Compliance und Akzeptanz eines Präparates in der täglichen praktischen Medizin zu erfassen und auszuwerten. Eine AWB ist prospektiv aufgebaut. Die 1121 in dieser Studie erfaßten Patienten stellen ein solides Fundament für die statistische Aufarbeitung der erhobenen Daten dar. Die Ergebnisse zu den Themen Patientendaten, Diagnostik, Risikofaktoren, Frakturen und Mobilität zeigen deutlich, daß hier ein spezielles Patientengut vorliegt: Der Patient mit Osteoporose mit den typischen alterskorrelierten Begleiterkrankungen. Die Osteoporose verläuft, so lange keine Frakturen eintreten, praktisch schmerzfrei – ein Grund, warum diese Erkrankung so oft und so lange ignoriert wird. Begleitende Beschwerden gehen nach der derzeitigen Lehrmeinung stets auf degenerative oder entzündlich-rheumatische Prozesse am Bewegungsapparat zurück.

Aus diesem Blickwinkel bieten die Ergebnisse dieser Studie eine Überraschung: Die im Bereich der Wirbelsäule beobachtete und statistisch hochsignifikante Schmerzlinderung. Sie läßt sich jedoch mit der Hemmung des Knochenabbaues durch Risedronat alleine nicht befriedigend erklären. Möglicherweise liegen hier andere, bisher unbekanntes pharmakologische Effekte dieser Substanz vor. Zusätzliche Hinweise ergeben sich daraus, daß beim Mb. Paget ähnliche Wirkungen auf die Begleitschmerzen bei Bisphosphonatbehandlung berichtet wurden [6, 7].

Die analgetische Wirkung von Calcitonin ist bekannt, sie beruht auf einer zentralnervösen Wirkung, ebenso wie auf der Hemmung der Freisetzung von freien Kalzium-Ionen, die als

Schmerzmediator angesehen werden, aus dem Knochen. Vielleicht

liegen hier vergleichbare Effekte vor, die in den Phase II und III Studien

Tabelle 5: Schmerzverlauf an der LWS

Anzahl der Pat. (%)	Behandlungsbeginn	Monat 3	Monat 6
fehlend	255 (23%)	327 (30%)	430 (41%)
schwach	179 (16%)	377 (35%)	473 (45%)
mäßig / mittelstark	429 (38%)	340 (31%)	134 (13%)
stark	258 (23%)	45 (4%)	15 (1%)
p-Wert	–	< 0,0001 **	< 0,0001 **
Patientenzahl	1121	1089	1052

\*\* = statistisch hoch signifikant (p < 0,0001) zum Wert bei Behandlungsbeginn

Abbildung 5: Graphische Darstellung des Schmerzverlaufs an der LWS

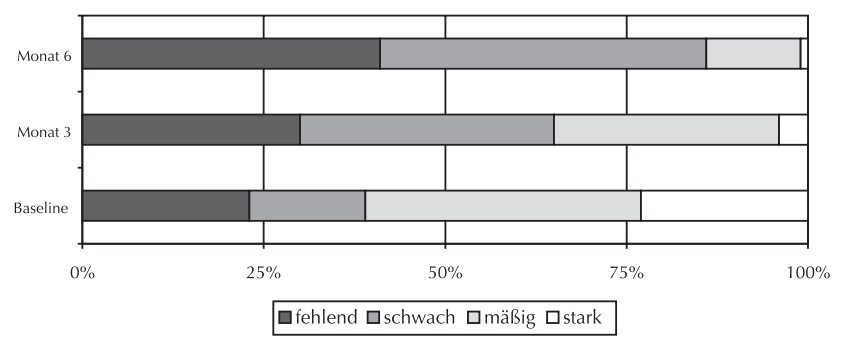


Tabelle 6: Beurteilung der Schmerzlinderung

Schmerzlinderung	Monat 3	Monat 6
unverändert	125 (13%) Pat.	63 (7%) Pat.
etwas / kaum	334 (34%) Pat.	137 (14%) Pat.
zufriedenstellend	428 (43%) Pat.	469 (49%) Pat.
deutlich	103 (10%) Pat.	281 (30%) Pat.
Anzahl der Patienten	990	950

Tabelle 7: Beurteilung der Verträglichkeit

Verträglichkeit	Monat 3	Monat 6
sehr gut	519 (50%) Pat.	605 (60,5%) Pat.
gut	436 (42%) Pat.	352 (35%) Pat.
befriedigend	60 (6%) Pat.	39 (4%) Pat.
ungenügend	24 (2%) Pat.	4 (0,5%) Pat.
Anzahl der Patienten	1039	1000

Tabelle 8: Gesamtbeurteilung

Gesamtbeurteilung	Monat 3	Monat 6
sehr gut	364 (36%) Pat.	515 (52%) Pat.
gut	473 (46%) Pat.	380 (38%) Pat.
befriedigend	146 (14%) Pat.	85 (9%) Pat.
ungenügend	22 (2%) Pat.	6 (0,5%) Pat.
nicht zu beurteilen	16 (2%) Pat.	4 (0,5%) Pat.
Anzahl der Patienten	1021	990

nicht zutage treten konnten. Diese überraschenden Ergebnisse sollten Anlaß für weitere Forschungen sein.

Die strengen Einnahmenvorschriften für Bisphosphonate sind Ausdruck der Sorge um eventuelle gastrointestinale Nebenwirkungen. Dazu liefert die vorliegende Anwendungsbeobachtung den praktisch wertvollen Hinweis, daß diese unerwünschten Wirkungen, wenn überhaupt, stets schon am Anfang der Therapie auftreten. Therapieabbrüche kommen in der Beobachtungsphase zwischen den Monaten 4–6 kaum mehr vor.

Der Einnahmezeitpunkt war den Patienten freigestellt worden, um die besonders morgens gehäufte Medikamenteneinnahme besser verteilen zu können. Überraschenderweise entschieden sich über 70% der Patienten dennoch für die morgendliche Einnahme des Präparates.

Die Compliance von 93% der Patienten, die das Medikament nach 6 Monaten noch eingenommen haben, dokumentiert einerseits eine hervorragende Verträglichkeit – andererseits eine entsprechende Qualität der ärztlichen Information zu den Folgen der Osteoporose- und damit eine adäquate Motivation der Patienten. Dies schlägt sich auch in der Gesamtbeur-

teilung von Actonel® aus der Sicht der Patienten nieder: 90% urteilten nach 6 Monaten mit gut oder sehr gut.

Auf Basis dieser AWB konnte die Compliance und Verträglichkeit von Actonel® auch in der täglichen Praxis in der Dosierung von 5 mg einmal täglich bei Patienten mit einer Osteoporose bestätigt werden.

Die Verbesserung der Lebensqualität durch die signifikante und anhaltende Schmerzreduktion trägt dazu bei, daß eine kontinuierliche Bisphosphonat-Therapie auch von den Patienten über längere Dauer angenommen wird. Dies führt wiederum zu einer suffizienten Therapie zur Risikosenkung neuer Frakturen.

#### Literatur:

1. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandy 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. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83–91.
2. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH, Brown J, Eriksen EF, Hoseyni MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of Risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999; 282: 1344–5.

3. Reid DM, Hughes RA, Laan R, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, Eusebio RA, Devogelaer JP. Efficacy and safety of daily Risedronate in the treatment of Corticosteroid-Induced osteoporosis in men and women: A randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1006–13.
4. Cohen S., Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, Zizic TM, Wallach S, Sewell KL, Lukert BP, Axelrod DW, Chines AA. Risedronate therapie prevents corticosteroid-induced bone loss. *Arthr Rheumatism* 1999; 42: 2309–18.
5. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux CH, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastel R, Meunier PJ, Reginster JY. Effect of Risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333–40.
6. Miller PD, Brown JP, Siris ES, Hoseyni MS, Axelrod DW, Bekker PJ. A randomized doubleblind comparison of Risedronate and Etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Am J Med* 1999; 106: 513–20.
7. Siris ES, Chines AA, Altman RD, BRON JP, Johnston CC, Lang R, McClung MR, Mallette LE, Miller PD, Ryan WG, Singer FR, Tucci JR, Eusebio RA, Bekker PJ. Risedronate in the treatment of Paget's disease of bone: An open label multicenter study. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1032–8.

#### Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Hans H. Pusch  
Ambulatorium für Andrologie und  
Reproduktionsmedizin  
A-8010 Graz, Schmiedgasse 40 / II  
E-Mail: andrology-clinic@netway.at,  
Homepage:  
<http://www.andrologie-graz.nwy.at>

# 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](#)