

CliniCum

Das Magazin für die Führungskräfte im Krankenhaus



Osteoporose Risedronat Hüftdaten

Experten-Statement

Prim. Univ.-Prof. Dr. Adolf Beck, Prim. Dr. Franz Böhmer, Prim. Dr. Hans Concin,
Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig, Prim. Univ.-Prof. Dr. Günther Galvan, Univ.-Prof. Dr. Rudolf Gasser,
Univ.-Prof. Dr. Klaus Klaushofer, Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz, Univ.-Doz. Dr. Marius Kraenzlin,
Univ.-Prof. Dr. Guenther Krejs, Univ.-Prof. Dr. Georg Leb, Univ.-Prof. Dr. Helmut W. Minne,
OA Dr. Peter Peichl, Univ.-Prof. DDr. Meinrad Peterlik, Univ.-Prof. Dr. Peter Pietschmann,
OA Dr. Wolfgang Pollähne, Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Preisinger,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch, Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schütz,
OA Dr. Susanne Sieghart, Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager

Vorsitz: Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll

Vorwort



Prim. Univ.-Prof.

Dr. Hans Bröll

Kaiser-Franz-Josef-Spital,

Rheumatologie/

Osteologie, Wien

Im September des vergangenen Jahres haben wir Ihnen ein neues Bisphosphonat zur Therapie der Osteoporose vorgestellt: Risedronat (Osteoporose – Risedronat, CliniCum Sonderausgabe September 2000). Wie angekündigt können wir Ihnen nun die Daten zur Inzidenz hüftgelenksnaher Frakturen nachreichen, die in bewährter Art und Weise von den Teilnehmern des Expertenmeetings diskutiert und bewertet wurden und nun in Form dieses konsensuellen Statements vorliegen.

Weiters stehen inzwischen in diesem Zusammenhang auch neue Daten zu „gastrointestinalen Aspekten“ zur Verfügung, die ebenfalls zur Diskussion gebracht wurden und in diesem vorliegenden Konsensus-Statement in kommentierter Form eingearbeitet sind.

Die Weiterentwicklung der Bisphosphonat-Therapie – besonders unter Einbeziehung der Kriterien einer „evidence based medicine“, wie in diesem Falle bei Risedronat – ist für den Therapeuten von größter Wichtigkeit.

Wir hoffen, Ihnen auch in Zukunft über neueste Entwicklungen in Hinblick auf eine moderne Osteoporose-Therapie berichten zu können.

In diesem Sinne zeichnen

Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll

Karl E. Buresch, Manstein Medizin Medien

Impressum:

Verleger: Manstein Medizin MediengesmbH
Adresse: Wiedner Hauptstraße 61/DG, 1040 Wien, Tel: 01/503 71 66-0 **Herausgeber:** Hans-Jörgen Manstein **Verlagsleitung:** Thomas Zembacher DW 210 **Redaktionsadresse:** Wiedner Hauptstraße 61/DG, 1040 Wien, Tel: 01/503 71 66-0, Fax: DW 250, E-Mail: medizin@manstein-medizin.at **Für den Inhalt verantwortlich:** Prim. Univ.-Prof. Dr. Adolf Beck, Prim. Dr. Franz Böhmer, Prim. Dr. Hans Concin, Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig, Prim. Univ.-Prof. Dr. Günther Galvan Univ.-Prof. Dr. Rudolf Gasser, Univ.-Prof. Dr. Klaus Klaushofer, Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz, Univ.-Doz. Dr. Marius Kraenzlin, Univ.-Prof. Dr. Guenther Krejs, Univ.-Prof. Dr. Georg Leb, Univ.-Prof. Dr. Helmut W. Minne, OA Dr. Peter Peichl, Univ.-Prof. DDr. Meinrad Peterlik,, OA Dr. Wolfgang Pollähne, Univ.-Prof. Dr. Peter Pietschmann, Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Preisinger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch, Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schütz, OA Dr. Susanne Sieghart, Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager, Vorsitz: Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll **Titelbild:** Die drei Lebensalter, Gustav Klimt, Galeria Nazionale d'Arte Moderna, Roma. **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direktion:** Karl J. Kuba **Layout und DTB:** Judit Mihályi **Litho:** smartart **Druck:** Druckerei Bauer, 1110 Wien **Auflage:** 10.500. **Nachdruck,** auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Manstein Medizin Medien GmbH.

Mit freundlicher Unterstützung
der Firma Aventis Pharma.

Einleitung

Im Februar 2001 wurden die Ergebnisse einer groß angelegten klinischen Studie zur Prävention hüftgelenksnaher Frakturen durch Risedronat publiziert [1]. Diese Ergebnisse sowie die Daten einer aktuellen Publikation zur gastrointestinalen Verträglichkeit [4] werden im vorliegenden Experten-Statement einer Bewertung unterzogen.

Allgemeine und rehabilitative Maßnahmen

Zur Unterstützung einer eventuellen medikamentösen Therapie haben rehabilitative und präventive Maßnahmen einen hohen Stellenwert. Dazu zählt die Reduktion des Sturzrisikos, wie die Elimination von Risikofaktoren (z.B. Medikamente wie Sedativa oder Schlafmittel, Sehstörungen, Kreislaufprobleme etc.), ein Trainings- und Übungsprogramm (Koordinationsübungen mit vorwiegend Balance-training, Kräftigungstherapie) und die Sanierung des Umfeldes (schlechte Beleuchtung, rutschende Teppiche etc.).

Zur Unterstützung bei Alltagsaktivitäten sollen adäquate



Prim. Univ.-Prof. Dr. Adolf Beck
Gynäkolog. u. Geburtshilfliche Abt.,
Hanusch KH,
Wien



Prim. Dr. Franz Böhmer
Sozialmedizinisches Zentrum,
Sophien-Spital,
Wien



Prim. Dr. Hans Concini
Abt. für Frauenheilkunde,
LKH Bregenz



Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig
Endokrinologie,
Medizinische Universitätsklinik,
Graz

Gehilfen und vor allem der Hüftprotektor eingesetzt werden. In einer aktuellen Publikation [2] wird gezeigt, dass das Tragen von Hüftprotektoren die kumulative Inzidenz für hüftgelenksnahe Frakturen um 60% senkt. Diese Ergebnisse müssen allerdings in dem Licht gesehen werden, dass die Akzeptanz des Hüftprotektors nicht gut ist. So haben ein Drittel der Patienten in der Hüftprotektor-Gruppe die Teilnahme an der Studie abgelehnt.

Risedronat und Wirbelkörperfrakturen

Die klinischen Daten zu Risedronat und Wirbelkörperfrakturen wurden von einem interdisziplinären Team von Fachleuten bereits im Experten-Statement vom 25. Mai 2000 [3] wie folgt bewertet:

„... konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit 5mg Risedronat/Tag im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit klinisch manifester Osteo-

porose zu einer raschen und signifikanten Reduktion von bis zu 74% neuer Wirbelkörperfrakturen schon nach 12 Monaten führt. Darüber hinaus zeigt sich auch nach drei Jahren anhaltend eine signifikant verringerte Inzidenz neuer Wirbelkörperfrakturen.“

Risedronat und hüftgelenksnahe Frakturen

Die Daten zu Risedronat und hüftgelenksnahen Frakturen, die im Rahmen einer groß angelegten klinischen Studie erhoben wurden, liegen nun ebenfalls in publizierter Form vor [1]. Es handelt sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die in 183 Zentren in Europa, Australien, Neuseeland, USA und Ka-



nada durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 9.497 Patientinnen in die Studie randomisiert. Alle Patientinnen waren gefähig und konnten selbstständig die betreuende Ambulanz aufsuchen. 62% der Patientinnen im europäischen Arm, jedoch lediglich 18% der nordamerikanischen Population wiesen eine deutliche Vitamin-D₃-Defizienz (<16ng/ml, entspricht <40nmol/L) auf.

Charakteristika der Studie

- Erste Studie einer Bisphosphonat-Therapie mit dem primären Endpunkt „Inzidenz von radiologisch bestätigten hüftgelenksnahen Frakturen“
- Dauer: drei Jahre
- Design: doppelblind, placebokontrolliert
- Population: 9.331 Patientinnen erhielten Studienmedikation
- Zentren: 183 Studienzentren
87 in Europa, Australien, Neuseeland
96 in USA, Kanada

Die Patientinnen erhielten entweder 2,5mg oder 5mg Risedronat pro Tag oder Placebo. Zusätzlich erhielten alle Patienten 1000mg Kalzium pro Tag. Patienten mit Vitamin-D₃-Defizienz (<16ng/ml) erhielten bis zu 500 IU Vitamin-D₃ pro Tag.

Die Patientenzahlen sind aus der Abbildung 1 ersichtlich. Mehr als 1.500 Patientinnen pro Gruppe (Placebo, 2,5 bzw. 5mg Risedronat) haben die Studie abgeschlossen. Bei 64% der Frauen lagen komplette Follow-up-Daten vor. Die Auswertung erfolgte für beide Dosierungen von Risedronat (2,5 bzw. 5mg) gemeinsam. Analysiert wurde der



Prim. Univ.-Prof. Dr. Günther Galvan
Landeslinik für Nuklearmedizin und Endokrinologie, Salzburg



Univ.-Prof. Dr. Rudolf Gasser
Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck



Univ.-Prof. Dr. Klaus Klaushofer
Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie, Wien



Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz
Universitätsklinik für Orthopädie, Wien



Univ.-Doz. Dr. Marius E. Kraenzlin
Endokrinologie, FMH, Basel, Schweiz



Univ.-Prof. Dr. Guenther Krejs
Gastroenterologie, Medizinische Universitätsklinik, Graz

primäre Zielparame-ter sowohl in der gesamten Studienpopulation als auch in den beiden Gruppen mit unterschiedlichen Einschlusskriterien.

Die Gruppe 1 („Osteoporose-Gruppe“, n = 5.445) war bezüglich der Einschlusskriterien wie folgt definiert: Alter 70 bis 79 Jahre, Knochendichte am Schenkelhals T < -3 und mindestens ein Risikofaktor oder Knochendichte am Schenkelhals T < -4.

Die Gruppe 2 („Alters-Gruppe“, n = 3.886) war wie folgt definiert: Alter >80 Jahre und mindestens ein klinischer Risikofaktor oder Knochendichte am Schenkelhals T < -4. Die Knochendichte war bei der Mehrzahl dieser Patientinnen unbekannt, lediglich 16% wurden auf der Basis der niedrigen Knochendichte eingeschlossen.

Die klinischen Risikofaktoren waren wie folgt definiert:

- Unsicherer Gang
- Problem beim Aufstehen aus einem Stuhl
- Verletzung durch Sturz in den letzten 12 Monaten
- frühere Schenkelhalsfraktur
- Schenkelhalsfraktur der Mutter
- Rauchen

Die Analyse der gesamten Studienpopulation hat gezeigt, dass in der Risedronat-Gruppe signifikant weniger hüftgelenksnahe Frakturen auftraten, als in der Placebo-Gruppe. Die Inzidenz betrug in der Risedronat-Gruppe 2,8% und in der Placebo-Gruppe 3,9% (relatives Risiko 0,7; 95% Vertrauensbereich 0,6 bis 0,9; p = 0,02).

Abbildung 1: Patienten pro Gruppe

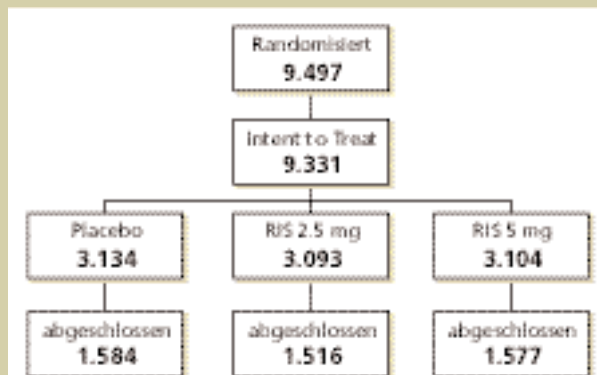


Abbildung 2: Einschlusskriterien



In der Gruppe 1 („Osteoporose-Gruppe“, Alter 70 bis 79 Jahre) lag die Frakturinzidenz in der Risedronat-Gruppe bei 1,9% und in der Placebo-Gruppe bei 3,2% (relatives Risiko 0,6; 95% Vertrauensbereich 0,4 bis 0,9; $p = 0,009$). Die Ergebnisse waren in beiden Dosisgruppen ähnlich, so beträgt das relative Risiko für eine hüftgelenksnahe Fraktur unter der Dosierung von 2,5mg Risedronat 0,5 und unter der Dosierung von 5mg Risedronat 0,7.

Das Ergebnis fällt bei Patientinnen, die bereits vor Aufnahme in die Studie zumindest eine prävalente Wirbelkörperfraktur hatten, noch deutlich positiver aus. In diesem Kollektiv betrug das relative Risiko 0,4; das entspricht einer Senkung um 60%, (95% Vertrauensbereich 0,2 bis 0,8; $p = 0,003$) im Vergleich zu 0,6; das entspricht einer Senkung des relativen Risikos um 40%, (95% Vertrauensbereich 0,3 bis 1,2; $p = 0,14$) bei den Patientinnen ohne Wirbelkörperfraktur.

Die Ergebnisse der Gruppe 2 („Alters-Gruppe“, Alter mindestens 80 Jahre) zeigen, dass die Risedronat-Behandlung die kumulative Inzidenz der hüftgelenksnahen Frakturen nicht signifikant beeinflusst. In der Risedronat-Gruppe hatten 4,2% und in der Placebo-Gruppe 5,1% der Patientinnen eine hüftgelenksnahe Fraktur (relatives Risiko 0,8; $p = 0,35$).

Bei dem kleinen Unterkollektiv der Patientinnen mit dokumentiert niedriger Knochendichte ($T < -2,5$) betrug die



Univ.-Prof. Dr. Georg Leb
Endokrinologie,
Medizinische
Universitätsklinik,
Graz



Univ.-Prof. Dr. Helmut W. Minne
Klinik der
Fürstenhof,
Bad Pyrmont,
Deutschland



OA Dr. Peter Peichl
Rheumatologie/
Osteologie,
Kaiser-Franz-
Josef-Spital,
Wien



Univ.-Prof. DDr. Meinrad Peterlik
Institut für Patho-
physiologie,
Universität Wien



Univ.-Prof. Dr. Peter Pietschmann
Institut für Patho-
physiologie,
Universität Wien

Frakturinzidenz in der Risedronat-Gruppe 7,2% und in der Placebo-Gruppe 9,7%, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,37$). Daher ist bei älteren Frauen, die vorwiegend auf Grund von klinischen Risikofaktoren in die Studie aufgenommen wurden, dieser Effekt nicht nachweisbar. Knochendichtemessungen sind hilfreich, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die von einer Risedronat-Therapie profitieren.

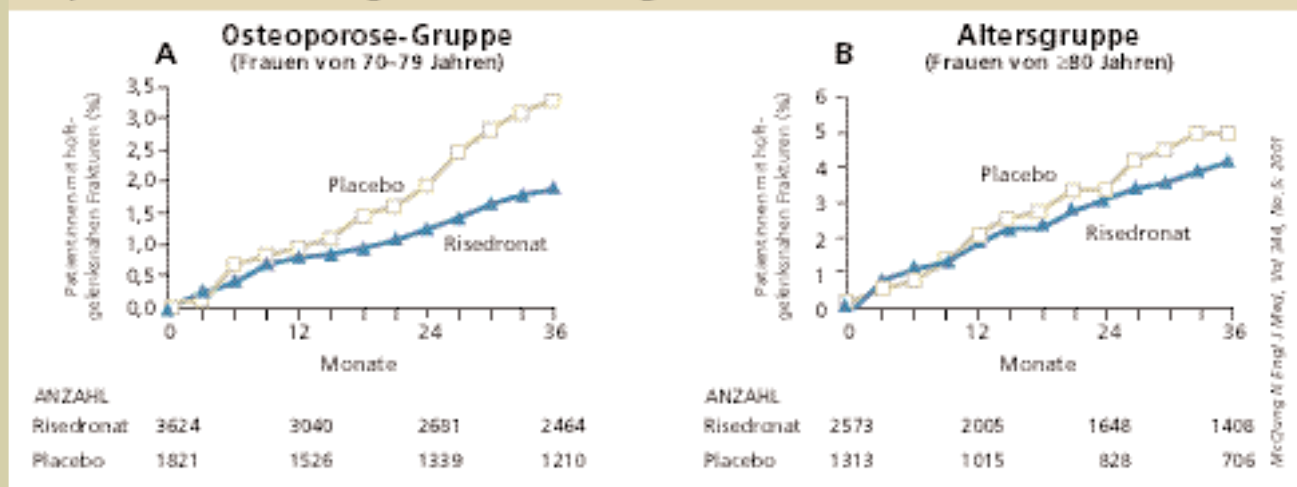
Unerwünschte Ereignisse

Der Anteil der Frauen, die über unerwünschte Ereignisse oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichteten bzw. die Studie wegen unerwünschter Ereignisse abbrachen, war unter beiden Risedronat-Dosierungen und Placebo ähnlich (Tab. 1). Auch die Zahl der unerwünschten Ereignisse, die den oberen Gastrointestinaltrakt betrafen, war in allen Gruppen ähnlich.

Knochendichte

Die Knochendichte wurde bei insgesamt 1.765 Patientinnen, das entspricht 19% der Patientinnen, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, gemessen. Nach drei Jahren war die Knochendichte in der Placebo-Gruppe unverändert. In den Risedronat-Gruppen war die Knochendichte am Schenkelhals um 2,1% bzw. 3,4% höher (2,5mg bzw. 5mg) als in der Placebo-Gruppe. Am Trochanter war die Knochendichte nach drei Jahren um 3,8% bzw. 4,8% höher als in der Placebo-Gruppe.

Abbildung 3:
Kaplan-Meier-Schätzung der Inzidenz hüftgelenksnaher Frakturen



Risedronat vermindert hüftgelenksnahe Frakturen bei älteren Frauen mit nachgewiesener Osteoporose im Vergleich zu Placebo signifikant. Bei älteren Frauen, die vorwiegend auf Grund von klinischen Risikofaktoren in die Studie aufgenommen wurden, war dieser Effekt nicht nachweisbar. Knochendichtemessungen sind hilfreich, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die von einer Risedronat-Therapie profitieren. Risedronat wird gut vertragen, Anzahl und Schwere der unerwünschten Ereignisse waren vergleichbar mit der Placebo Gruppe.

Gastrointestinale Verträglichkeit

Seit dem Experten-Meeting vom 25. Mai 2000 [3] ist eine Publikationen zu den gastrointestinalen Aspekten von Risedronat [4] erschienen, sodass eine neuerliche Bewertung dieses Aspektes sinnvoll erscheint.

Bei der Publikation zu den gastrointestinalen Aspekten handelt es sich um eine randomisierte, einfachblinde Kurzzeit-Endoskopiostudie an postmenopausalen Frauen, in der das Auftreten von Magenulzera unter zweiwöchiger täglicher Gabe von 5mg Risedronat (n = 255) oder 10mg Alendronat (n = 260) verglichen wird [4]. Läsionen in der Mukosa, welche durch die Muscularis mucosae reichen und mindestens einen Durchmesser von 3mm aufwiesen, wurden als Ulzera gewertet.

Unter therapeutischer Dosierung der beiden Substanzen führte Risedronat zu signifikant weniger Magenulzera. So wurden Magenulzera bei 4,1% der Risedronat-Patientinnen und 13,2% der Alendronat-Patientinnen beobachtet



OA Dr. Wolfgang Pollähne
Klinik der Fürstenhof, Bad Pyrmont, Deutschland



Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Preisinger
Univ.-Klinik für Physik. Medizin & Rehabilitation, Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch
II. Med. Abteilung, KH d. Barmherzigen Schwestern, Wien



Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schütz
Pharmakologisches Institut, Universität Wien



OA Dr. Susanne Sieghart
2. Med. Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital, Wien



Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager
Univ.-Klinik für Orthopädie, Graz

(p <0,001). Ulzera im Ösophagus oder im Duodenum waren selten. So wurden im Ösophagus drei Ulzera unter Alendronat und keines unter Risedronat und im Duodenum ein Ulkus unter Alendronat und zwei unter Risedronat beobachtet.

Während der Studie berichteten 11% der Risedronat- und 9,6% der Alendronat-Patientinnen über unerwünschte Ereignisse im oberen Gastrointestinaltrakt. Eine Korrelation zwischen diesen unerwünschten Ereignissen und dem Vorhandensein von Ulzera im Magen oder Ösophagus bestand nicht.

Auf Grund der Tatsache, dass bei den Oberbauchbeschwerden kein Unterschied zwischen Alendronat und Risedronat beobachtet wurde und die Therapie über mehrere Jahre gegeben wird, kann über eine mögliche klinische Relevanz dieser Kurzzeitstudie erst nach Vorliegen der Ergebnisse eines breit angelegten Phase-IV-Programmes befunden werden. ■

Literaturverzeichnis:

- [1] McClung MR, Geusens P, Miller PD et al.: Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med*, 2001; Vol. 344, No.5, 333–340.
[2] Kannus P, Parkari J, Niemi S et al.: Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector. *N Engl J Med*, 2000; Vol 343, No 21: 1506–1513.
[3] Osteoporose - Risedronat. Experten Statement. Experten-Meeting, 25. Mai 2000; Wien, Vorsitz: Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll; *CliniCum*, Sonderausgabe September 2000:1–8.
[4] Lanza FL, Hunt RH, Thomson ABR et al.: Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000; 119: 631–638.

Tabelle 1: Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse in %	Placebo n = 3.134	Risedronat 2,5mg n = 3.093	Risedronat 5mg n = 3.104
Unerwünschte Ereignisse gesamt	90%	89%	90%
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	31%	31%	30%
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	18%	18%	18%
Unerwünschte Ereignisse im oberen Gastrointestinaltrakt	22%	22%	21%
Mäßige bis schwere UE im oberen Gastrointestinaltrakt	8%	8%	8%