

CliniCum

Das Magazin für die Führungskräfte im Krankenhaus



Osteoporose Neue Aspekte zu Alendronat

Experten-Statement

Gastrointestinale Verträglichkeit

Langzeiterfahrungen

Osteoporose bei Männern

1 x wöchentliche Dosierung

Experten-Meeting, 29. Mai 2001, Wien

Prim. Dr. Peter Max Bernecker, Prim. Prof. Dr. Franz Böhmer, Prim. Dr. Hans Concin,
Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig, Prim. Univ.-Prof. Dr. Ludwig Erlacher,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Günther Galvan, Univ.-Prof. Dr. Rudolf Gasser,
Univ.-Prof. DDr. Johannes Huber, Prim. Univ.-Prof. Dr. Klaus Klaushofer,
O. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz, O. Univ.-Prof. Dr. Günter J. Krejs, Univ.-Prof. Dr. Georg Leb,
O. Univ.-Prof. DDr. Meinrad Peterlik, Univ.-Prof. Dr. Peter Pietschmann,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Preisinger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch,
O. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schütz, OA Dr. Susanne Sieghart,
O. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager

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

Vorwort



Prim. Univ.-Prof.

Dr. Hans Bröll

Kaiser-Franz-Josef-Spital,
2. Medizinische Abteilung,
Wien

Impressum:

Verleger: Manstein Medizin MediengmbH
DVR Nr.: 0753211 **Verlags- und Redaktions-
adresse:** Wiedner Hauptstraße 61, 1040 Wien,
Tel.: 01/503 71 66-0, Fax: DW 252, E-Mail: me-
dizin@manstein-medizin.at **Herausgeber:**
Hans-Jörgen Manstein **Geschäftsführung:**
Thomas Zembacher DW 210 **Für den Inhalt
verantwortlich:** Prim. Dr. Peter Max
Bernecker, Prim. Prof. Dr. Franz Böhmer,
Prim. Dr. Hans Concin, Univ.-Prof. Dr. Harald
Dobnig, Prim. Univ.-Prof. Dr. Ludwig Erla-
cher, Prim. Univ.-Prof. Dr. Günther Galvan,
Univ.-Prof. Dr. Rudolf Gasser, Univ.-Prof. DDr.
Johannes Huber, Prim. Univ.-Prof. Dr. Klaus
Klaushofer, O. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz, O.
Univ.-Prof. Dr. Günter J. Krejs, Univ.-Prof. Dr.
Georg Leb, O. Univ.-Prof. DDr. Meinrad Pe-
terlik, Univ.-Prof. Dr. Peter Pietschmann,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Preisinger,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch, O. Univ.-
Prof. Dr. Wolfgang Schütz, OA Dr. Susanne
Sieghart, O. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Wind-
hager, Vorsitz: Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans
Bröll **Titelbild:** Die drei Lebensalter, Gustav
Klimt, Galleria Nazionale d'Arte Moderna,
Roma. **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Di-
rektion:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Judit
Mihályi **Litho:** smartart **Druck:** Druckerei
Bauer, 1100 Wien **Auflage:** 10.500 Nach-
druck, auch auszugsweise, nur mit aus-
drücklicher, schriftlicher Genehmigung von
Manstein Medizin MediengmbH.

Mit freundlicher Unterstützung
der Firma Merck, Sharp & Dohme

Seit dem 1999 unter der Patronanz der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung des Knochen- und Mineralstoffwechsels (ÖGEKM) erschienen Konsensus-Statement zur Prävention und Therapie der Osteoporose steht mit der Einführung von Alendronat in der einmal-wöchentlichen Dosierung eine zusätzliche Option im Rahmen der Bisphosphonattherapie zur Verfügung.

Aufgrund der schwierigen Einnahmemodalitäten, die von manchen Patienten als belastend empfunden werden, sollte mit der nun vorliegenden Darreichungsform durch die niedrigere Einnahmehäufigkeit mit einer besseren Compliance zu rechnen sein.

Darüber hinaus liegen nun erstmalig auch Daten zu einer Langzeittherapie über sieben Jahre mit Alendronat vor. Wichtigste Erkenntnisse dabei sind die kontinuierliche Zunahme der Knochenmineraldichte sowie deren hohe Qualität über den gesamten Zeitraum. Diese spiegeln sich auch in deutlich reduzierten Frakturaten wieder.

Auf Basis der zur Verfügung stehenden Literatur hat ein interdisziplinäres Experten-Komitee das nun vorliegende konsensuelle Papier erarbeitet.

Dieses Experten-Statement fügt sich nahtlos ergänzend in die seit 1994 bestehende Initiative zur Erarbeitung von Richtlinien zur Diagnose und Therapie der Osteoporose ein.

In diesem Sinne zeichnen

Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll

Mag. Andrea Budin, Manstein Akademie

Karl E. Buresch, Manstein Akademie

I. Einleitung

„Die Osteoporose ist eine Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und durch eine Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit daraus resultierender erhöhter Knochenbrüchigkeit und steigendem Frakturrisiko charakterisiert ist.“ (Kopenhagen 1990, Hong Kong 1993, Am J Med 1991; 90: 170–210). Es soll durch diese rein deskriptive Definition nicht übersehen werden, dass das Krankheitsbild der Osteoporose aus einem komplexen Zusammenspiel von genetischen, konstitutionellen, altersabhängigen, hormonellen, nutritiven, Umwelt- und Lebensstilfaktoren entsteht, dessen grundlegende Kenntnis sehr viel zur Risikoabschätzung, Prävention und Therapie im Individualfall beitragen kann.

In mehreren großen klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine tägliche orale Einnahme von 10mg Alendronat die Knochenresorption und dadurch die Frakturinzidenz statistisch signifikant reduziert [1], [2], [3], [16], [17]. Im Folgenden sollen neue Publikationen zu Alendronat zusammengefasst werden. Insbesondere werden Daten zur gastrointestinalen Verträglichkeit, zu den Langzeiterfahrungen über sieben Jahre, zur Behandlung von Männern und zur einmal wöchentlichen Dosierung von Alendronat dargestellt.

2. Gastrointestinale Verträglichkeit

Vor dem Hintergrund der hohen Komplikationsrate der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs) wurde der gastrointestinalen Verträglichkeit von Alendronat besonderes Augenmerk gewidmet.

Die Resorption der Bisphosphonate ist gering (unter 1%), und die Bioverfügbarkeit wird zusätzlich durch die Aufnahme von Nahrung reduziert. Das einmal täglich verschriebene Alendronat sollte daher mit Wasser und zumindest 30 Minuten vor dem Frühstück eingenommen werden. Die Einnahme mit Fruchtsaft oder Milch sollte vermieden werden. Auch sollte Alendronat, um einen Reflux zu vermeiden, nicht im Liegen eingenommen werden. Diese Einnahmeverfahren werden von manchen Patienten als belastend empfunden. Ettinger et al. konnten im Rahmen einer Befragung von 812 Frauen zeigen, dass 52% der Frauen die Einnahmeverfahren nicht einhielten und 30% Alendronat innerhalb von sechs Monaten absetzten [4].

Behandlung mit Alendronat 10mg/Tag, Befragung von 812 Frauen:

- 52% hielten die Einnahmeverfahren nicht ein
- 30% brachen die Therapie innerhalb von sechs Monaten ab

Die schleimhautschädigende Potenz von Alendronat muss vor dem Hintergrund der natürlichen Quote gastrointestinaler Beschwerden an einem Patientenkollektiv mit durchschnittlich höherem Lebensalter gesehen werden.

Es ist bekannt, dass bei vielen asymptomatischen Patienten im Rahmen einer Endoskopie Ulzera gefunden werden. Glücklicherweise ist die Regenerationsfähigkeit der Magenschleimhaut sehr groß. Viele „gesunde“ Menschen haben Läsionen im Magen, die meist komplikationslos wieder abheilen. Es ist daher wichtig, bei endoskopisch erhobenen Befunden zur schleimhautschädigenden Potenz einer Substanz die Befunde mit denen einer Kontrollgruppe zu vergleichen. Lowe et al. haben im Rahmen einer Untersuchung an 32 Frauen, die vier Wochen lang mit Alendronat 10mg/Tag oder Placebo behandelt wurden [5], Folgendes festgestellt: Sowohl vor als auch nach der Behandlung war im Rahmen der endoskopischen Untersuchung kein signifikanter Unterschied zwischen Alendronat oder Placebo in Bezug auf Schleimhautveränderungen (Erosionen, Blutungen und Ulcera), Ösophagus-, Magen- oder Duodenalläsionen zu beobachten.

Die endoskopische Untersuchung nach der vierwöchigen Behandlung mit Alendronat (10mg/Tag) oder Placebo erbrachte ...

... weder im Ösophagus, ...

... noch im Magen ...

... oder Duodenum ...

... signifikant unterschiedliche Befunde.

In einer weiteren Untersuchung, die ein interessantes Licht auf das Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen wirft, wurden Patienten einem Re-Expositionsversuch unterzogen [6]. Bei 172 Frauen, die unter Alendronat gastrointestinale Nebenwirkungen entwickelt hatten, wurde Alendronat abgesetzt und ein Reexpositionsversuch mit Alendronat oder Placebo vorgenommen. 15% der Patientinnen, die wiederum Alendronat bekamen, brachen die Therapie ab, unter Placebothherapie waren es 17%. Auch diese Untersuchung zeigt, dass unter Alendronat nicht mehr gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten als unter Placebo. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen unter Bisphosphonaten inklusive Alendronat sind nicht mit der Problematik der NSAR-Therapie vergleichbar.

3. Langzeiterfahrungen

Derzeit liegen die Ergebnisse einer klinischen Studie an postmenopausalen Frauen über den Zeitraum von sieben Jahren vor [7]. 235 Frauen er-

**Tabelle 1:
Behandlungsschema der Patientinnen im Verlauf der sieben Jahre**

1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. und 5. Jahr	6. und 7. Jahr
Placebo	Placebo	Placebo	10mg	Keine Daten
5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
10mg	10mg	10mg	10mg	10mg
20mg	20mg	5mg	5mg	Placebo

hielten entweder 5mg oder 10mg Alendronat/Tag, und 115 Frauen, die in den ersten fünf Jahren unterschiedliche Dosen von Alendronat erhalten hatten, wurden in den Jahren sechs und sieben auf Placebo umgestellt (Tabelle 1).

Veränderung der Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule (LWS):

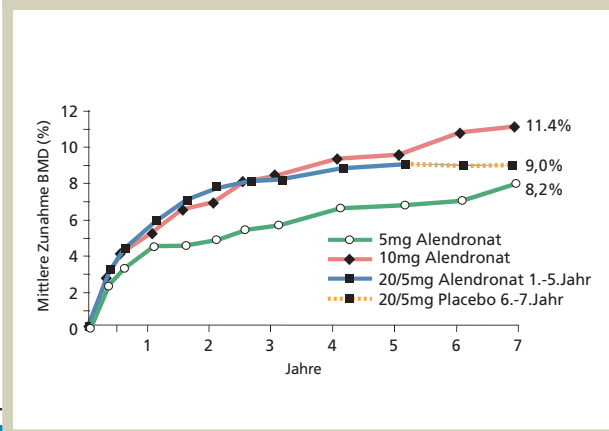
Eine kontinuierliche Behandlung mit 10mg Alendronat/Tag über sieben Jahre führt zu einer Erhöhung der Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule um insgesamt 11,4% (Abbildung 1). Nach den ersten 18 Monaten erhöht sich die Knochenmineraldichte pro Jahr um 0,8%. Auch in den Jahren sechs und sieben konnte ein weiterer signifikanter Anstieg der Knochenmineraldichte nachgewiesen werden.

Unter Behandlung mit 5mg Alendronat pro Tag beträgt der Knochenmineraldichtezuwachs nach den ersten 18 Monaten 0,6% pro Jahr. Auch unter dieser Dosierung ist in den Jahren sechs und sieben ein weiterer signifikanter Anstieg der Knochenmineraldichte zu beobachten. Insgesamt betrug der Anstieg der Knochenmineraldichte in der 5mg-Gruppe 8,2%. Bei den Frauen, welche die ersten fünf Jahre Alendronat erhalten hatten und dann auf Placebo umgestellt wurden, blieb die Kochendichte in den Jahren sechs und sieben stabil.

Veränderung der Knochenmineraldichte im Schenkelhals:

Im Schenkelhals führte die Behandlung mit 5mg oder 10mg Alendronat/Tag ab dem dritten Jahr zu keiner weiteren Zunahme der Knochenmineraldichte. In der Placebogruppe kommt es zu einem nicht signifikanten Abfall der Knochenmineraldichte.

**Abbildung 1:
Progressive Zunahme der Knochenmineraldichte in der LWS über sieben Jahre [7]**



Veränderung der Knochenumsatzmarker:

Die Knochenumsatzmarker fielen unter Therapie mit 5mg bzw. 10mg Alendronat um etwa 70% N-Telopeptid Typ I Kollagen (NTx) bzw. 50% knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) ab, dieser Wert blieb über den gesamten Therapiezeitraum von sieben Jahren erhalten.

Bei den Frauen, die auf Placebo umgestellt wurden, kam es zu einem geringfügigen Anstieg, die Patientinnen waren jedoch weiterhin deutlich supprimiert (Abbildung 2).

Unerwünschte Ereignisse:

Bei den Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt zeigten sich keine neuen Aspekte. Auch in den Jahren sechs und sieben war sowohl hinsichtlich der Schwere als auch der Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse kein signifikanter Unterschied zur Placebogruppe zu beobachten (Tabelle 2). Da auch keine anderen schweren Nebenwirkungen registriert wurden, kann die Therapie mit Alendronat als nebenwirkungsarme Therapie bezeichnet werden. Dies ist bei einer Therapie über sieben Jahre, die in den Stoffwechsel eingreift, ein wichtiger und bemerkenswerter Aspekt.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie sind:

- Die Knochenmineraldichte nimmt unter Alendronat-Therapie über den Beobachtungszeitraum von sieben Jahren kontinuierlich zu

**Abbildung 2:
Änderung der Knochenumsatzmarker über sieben Jahre [7]**

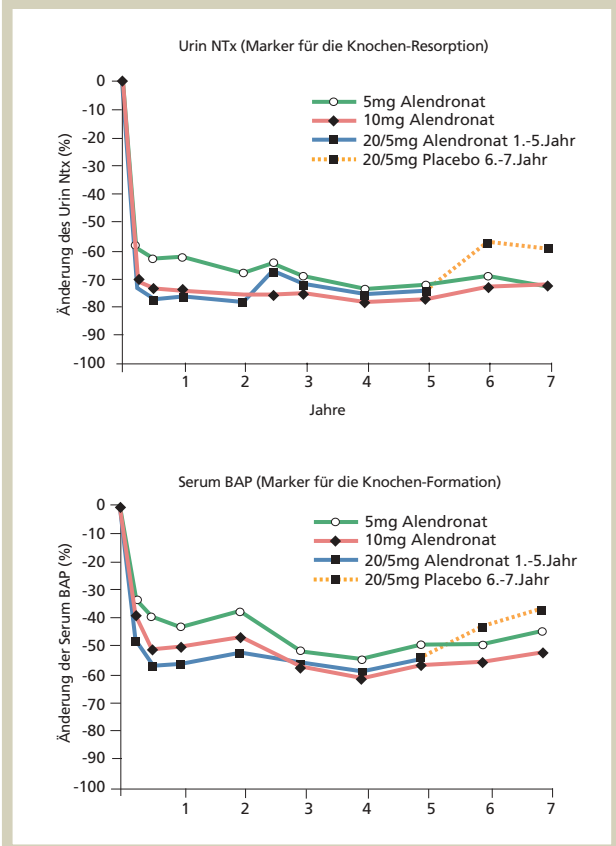


Tabelle 2:
Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt in den Jahren sechs und sieben

Unerwünschte Ereignisse (%)	Placebo n = 115	Alendronat 5mg n = 113	Alendronat 10mg n = 122
Im oberen Gastrointestinaltrakt	18,3	15,9	17,2
Medikamentös verursacht	9,6	4,4	7,4
Schwerwiegende UE	0,0	0,0	0,0
Abbruch verursachend	1,7	0,0	0,8

- Die Verlangsamung des Knochenumbaus ist über den Therapiezeitraum von sieben Jahren unverändert.
- Die Verträglichkeit von Alendronat nach sieben Jahren kontinuierlicher Therapie ist gut.
- Bis zu zwei Jahre nach Absetzen des Alendronat erfährt die Knochendichte keine signifikante Verminderung.

4. Osteoporose bei Männern

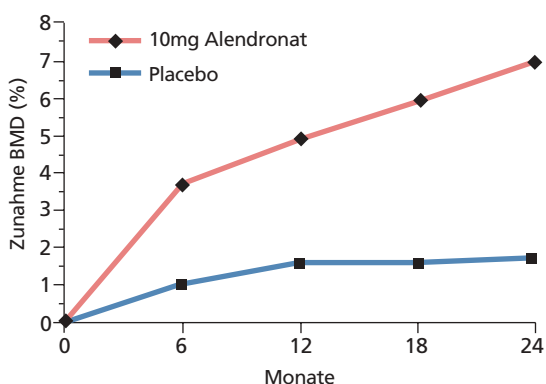
Im Rahmen einer zwei Jahre dauernden, doppelblinden Studie [8] wurde die Wirkung von täglich 10mg Alendronat oder Placebo auf die Knochenmineraldichte von 241 Männern mit Osteoporose untersucht. Alle Patienten erhielten Kalzium und Vitamin D.

Die Einschlusskriterien in die Studie waren definiert als:

1. Knochenmineraldichte: T-Score am Schenkelhals mindestens -2 SD und an der Lendenwirbelsäule mindestens -1 SD oder
2. T-Score am Schenkelhals mindestens -1 SD und Vorliegen einer osteoporotischen Fraktur.

Bei etwa zwei Drittel der Männer lag eine idiopathische Osteoporose vor; ein Drittel der Patienten hatte zu Studienbeginn niedrige Serumspiegel des freien Testosterons. Männer mit anderen Osteoporoseursachen wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Der primäre Endpunkt der Studie war

Abbildung 3:
Veränderung der Knochenmineraldichte in der LWS bei Männern über zwei Jahre [8]



als prozentuale Veränderung der Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule (LWS) definiert. Als sekundäre Wirksamkeitsparameter wurden die Veränderung der Knochenmineraldichte, gemessen an Schenkelhals, Trochanter, Hüfte und Ganzkörper, sowie die Anzahl der Frakturen, die Veränderung der Knochenumsatzmarker N-Telopeptid Typ I Kollagen (NTx) und knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) sowie die Änderung der Körpergröße untersucht. Nach zwei Jahren betrug die Zunahme der Knochenmineraldichte in der LWS in der Placebogruppe 1,8% und in der Alendronat-Gruppe 7,1%. Der Unterschied ist bereits ab dem sechsten Therapiemonat signifikant (Abbildung 3).

In der Studie von Saag et al. [12] konnte bei Glukokortikoid-behandelten weiblichen und männlichen Patienten ein ähnlicher Effekt von Alendronat auf die Knochendichte festgestellt werden. Die Messungen der Schenkelhalssubregionen und auch die des Gesamtkörperskelettes bestätigten die an der LWS beobachteten Befunde. In der Alendronat-Gruppe war ein signifikant größerer Knochenmineraldichte-Zuwachs zu beobachten als in der Placebogruppe.

10mg Alendronat täglich oral über zwei Jahre bei Männern:

- Zunahme der Knochenmineraldichte in LWS, Schenkelhals, Trochanter, Hüfte und Ganzkörper
- LWS, Trochanter und Hüfte: Effekt bereits nach sechs Monaten signifikant
- Schenkelhals und Ganzkörper: Effekt signifikant nach 12 Monaten
- Signifikanter Abfall der Knochenumsatzmarker
- Reduktion vertebraler Frakturen
- Prävention der Körpergrößenabnahme

Die Ergebnisse bei Männern sind denen bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose ähnlich.

Hochsignifikante Unterschiede zeigten sich auch in der Veränderung der Knochenumsatzmarker. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3 dargestellt. Auch bei der Körpergröße waren nach zwei Jahren Therapie signifikante Unterschiede festzustellen. Während die durchschnittliche Körpergröße der Patienten in der Placebo-Gruppe um 2,4mm abnahm, betrug die Abnahme in der Alendronat-Gruppe lediglich 0,6mm. Vier Männer erlitten schmerzhafte Wirbelfrakturen (drei in der Placebo- und einer in der Alendronat-Gruppe), und elf Männer erlitten nichtvertebrale Frakturen (fünf in der Placebo- und sechs in der Alendronat-Gruppe). Die quantitative Auswertung der Wirbelsäulenröntgen ergab eine Wirbelkörperfraktur-Inzidenz von 7,1% in der Placebogruppe und von 0,8% in der Alendronat-Gruppe; die Unterschiede waren statistisch signifikant ($p < 0,02$).

Tabelle 3:
Veränderung der Knochenumsatzmarker NTx und BAP nach zwei Jahren Therapie

	Placebo	Alendronat	Signifikanz
NTx (Harn)	-9%	-59%	$p < 0,001$
BAP	-5%	-38%	$p < 0,001$

Bei den Nebenwirkungen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Placebo und Alendronat beobachtet werden. Weder in der Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse noch bei den therapiebedingten unerwünschten Ereignissen, den therapiebedingten Studienabbrüchen oder den Abweichungen der Labor-Sicherheitsparameter (Blutbild, Leber, Niere etc.) waren Unterschiede zur Placebogruppe zu beobachten. Mit dieser Studie ist zum ersten Mal der Nachweis gelungen, dass – zumindest was die Knochenmineraldichte und die Wirbelkörperfrakturinzidenz betrifft – eine Behandlung mit Alendronat bei Männern zu vergleichbaren Ergebnissen führt wie bei postmenopausalen Frauen [8].

Zur Behandlung der Osteoporose bei Männern mit Alendronat liegt eine weitere Studie von Ringe et al. vor [13]. In diese Untersuchung wurden 134 Männer mit primärer Osteoporose entweder mit 10mg Alendronat/Tag oder mit 1µg Alfacalcidol/Tag behandelt; alle Patienten erhielten zusätzlich täglich ein Kalzium-Supplement. Nach einer Studiendauer von zwei Jahren war in der Alendronat-Gruppe die lumbale Knochendichte um durchschnittlich 10,1% angestiegen, in der Alfacalcidol-Gruppe um 2,8%. Die Inzidenz von neuen Wirbelkörperfrakturen war bei den mit Alendronat behandelten Patienten niedriger als in der Vergleichsgruppe (7,4% vs. 18,2%); die Unterschiede waren allerdings statistisch nicht signifikant ($p=0,071$).

Es wäre wünschenswert, dass eine Studie an Männern mit dem primären Zielpunkt Frakturinzidenz (vertebral und nichtvertebral) durchgeführt wird.

5. Alendronat – einmal wöchentliche Dosierung

Die Basis für die Entwicklung der einmal wöchentlichen Dosierung von Alendronat war die Überlegung, dass die Einnahmemodalitäten der Bisphosphonate – und hier insbesondere die Einnahme auf nüchternen Magen und der notwendige zeitliche Abstand zur Nahrungseinnahme – von manchen Patienten als belastend empfunden wird. Ärztebefragungen haben ergeben, dass aus der Sicht der Pati-



Prim. Dr. Peter Bernecker
1. Interne Abteilung, Pflegeheim Baumgarten, Wien



Prim. Prof. 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



Prim. Univ.-Doz. Dr. Ludwig Erlacher
Interne Abt./Rheumaambulanz, KH der Elisabethinen, Klagenfurt



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



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

enten bei einer niedrigeren Einnahmehäufigkeit mit einer besseren Compliance gerechnet werden könnte.

Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe von 5mg bis 80mg wird Alendronat als weitgehend konstanter prozentueller Anteil der Gesamtdosis resorbiert. Porras et al. haben in diesem Dosisbereich bei postmenopausalen Frauen die Resorption mit 0,76% und bei Männern mit 0,6% bestimmt. Etwa 50% des resorbierten Arzneimittels werden an der Knochenoberfläche gebunden, besonders an Stellen, wo die Knochenresorption aktiv ist. Die Elimination dieses gebundenen Alendronats erfolgt im Laufe von mehreren Wochen, eine Einzeldosis kann daher eine anhaltende pharmakologische Wirkung ausüben [9].

In Tierversuchen an Ratten und Pavianen konnte eine kontinuierliche Unterdrückung der Knochenresorption und damit eine Verhinderung des Knochenverlustes bei einer Einnahmehäufigkeit zwischen zweimal pro Woche und einmal pro Monat nachgewiesen werden [10]. Tierexperimentell wurde auch nachgewiesen, dass die einmal wöchentliche orale Verabreichung von Alendronat in der Äquivalenzdosis von 70mg dieselbe Wirksamkeit hinsichtlich der Erhöhung der Knochenmineraldichte aufwies wie die konventionelle Äquivalenzdosis von 10mg täglich. Auf dieser Basis wurde die klinische Entwicklung von Alendronat 70mg einmal wöchentlich begonnen.

Klinische Daten

Im Rahmen einer multizentrischen, multinationalen, doppelblinden Studie an Frauen mit postmenopausaler

Osteoporose mit oder ohne Frakturen wurden unterschiedliche Dosierungsschemata verglichen [11]. Die Studiendauer betrug ein Jahr. 1.258 Patientinnen wurden in die folgenden Behandlungsgruppen randomisiert:

- 10mg täglich (n = 370)
- 35mg zweimal wöchentlich (n = 369) und
- 70mg einmal wöchentlich (n = 519).

Als zusätzliche Therapie wurden Kalzium (500mg/Tag) und Vitamin D (250 IU/Tag) verabreicht.

Das Ziel der Studie war zu überprüfen, ob 70mg Alendronat einmal wöchentlich die gleiche Erhöhung der Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density – BMD) verursacht wie 10mg täglich. Primärer Zielparameter war die

prozentuelle Veränderung der BMD in der Lendenwirbelsäule nach einem Jahr Behandlung. Sekundäre Endpunkte waren die Änderung der BMD in der Hüfte, im Schenkelhals und im Trochanter sowie die Änderung der biochemischen Marker des Knochenumsatzes.

Nach einem Jahr haben alle drei Behandlungsschemata die Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule erhöht, zwischen den Dosierungsgruppen waren keine signifikanten Unterschiede zu beobachten (Abbildung 4). Die Erhöhung der BMD in der Lendenwirbelsäule betrug 5,4% bei 10mg/Tag, 5,2% bei 35mg zweimal pro Woche und 5,1% bei 70mg einmal pro Woche. Durch ein vordefiniertes statistisches Verfahren konnte der Nachweis der Äquivalenz der Dosisschemata geführt werden. Auch in der Hüfte gesamt, im Schenkelhals und im Trochanter haben alle drei Dosierungsschemata die BMD erhöht, und es waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Dosierungen zu beobachten. Die biochemischen Marker des Knochenumsatzes (NTx) und (BAP) haben sich nach einem Jahr Therapie in allen Dosisgruppen normalisiert, die Werte lagen in dem prämenopausalen Normbereich (siehe Seite 8: Abbildung 5).

Diese Ergebnisse zeigen, dass die einmal wöchentliche Dosis von 70mg Alendronat und die tägliche Dosis von 10mg Alendronat bei postmenopausalen Frauen zu einer vergleichbaren Erhöhung



Univ.-Prof. DDr. Johannes Huber
Abt. für Endokr. und Stoffw., Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Klaus Klaushofer
Hanusch-Krankenhaus, Wien



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



O. Univ.-Prof. Dr. Günther J. Krejs
Gastroenterologie, Medizinische Universitätsklinik, Graz



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



O. Univ.-Prof. DDr. Meinrad Peterlik
Institut für Pathophysiologie, Universität Wien

der Knochenmineraldichte und zu einer vergleichbaren Beeinflussung der biochemischen Marker des Knochenumbaus führen.

Auf Grund des Studiendesigns können lediglich indirekte Rückschlüsse auf die Beeinflussung der Frakturrate gezogen werden. Die verfügbaren Ergebnisse lassen es wahrscheinlich erscheinen, dass die einmal wöchentliche Dosis auch zu einer Verringerung der Frakturrate führt. Der Nachweis im Rahmen einer kontrollierten klinische Studie mit der Frakturrate als primärer Zielparame- ter ist jedoch bisher noch nicht erbracht. Auch wären Untersuchungen über einen längeren Beobachtungszeitraum als ein Jahr wünschenswert.

Mittlerweile liegen Zwei-Jahres-Daten für die wöchentliche Gabe von 70mg Alendronat vor [14]. Diese Ergebnisse sprechen ebenfalls für eine Äquivalenz der täglichen mit der wöchentlichen Dosierung in Bezug auf Knochendichte und Knochen- baumarker.

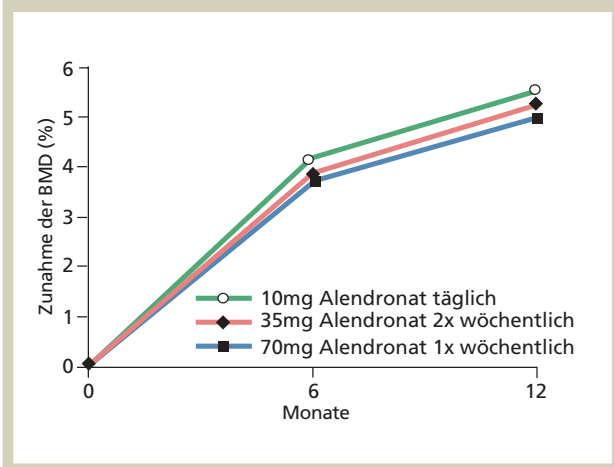
In einer vor kurzem publizierten Endoskopie-Studie war die einmal wöchentliche Gabe von 70mg Alendronat über zehn Wochen im Hinblick auf Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt mit Placebo vergleichbar [15].

Die Dosierung „Alendronat 10mg täglich“ ist durch die vorliegende

Datenlage gesichert, umso mehr, als mit dieser Dosierung die Frakturdaten erhoben wurden. Für Patienten, welche das Einnahmeschema als belastend empfinden, steht entsprechend der individuellen Entscheidung des behandelnden Arztes mit der einmal wöchentlichen Gabe von 70mg Alendronat eine Dosierung alternative zur Verfügung. Für die einmal wöchentliche Gabe sprechen die potenziell bessere Verträglichkeit und Sicherheit, was die Patientencompliance fördern könnte. Die Irritation der Schleimhaut im Ösophagus scheint durch die Verabreichung einer höheren Dosis einmal pro Woche reduziert zu sein.

Die einmal wöchentliche Dosierung kann speziell bei geriatrischen Patienten dazu beitragen, die auf Grund der Multimorbidität erforderliche Medikamentenanzahl zu reduzieren und damit die Compliance zu verbessern.

Abbildung 4:
Veränderung der Knochenmineraldichte in der LWS nach einem Jahr Behandlung [11]



Literatur

1. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of Alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: Results of the FOSIT study. *Osteoporos Int* 1999; 9: 461–468
2. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of Alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA* 1998; 280: 2077–2082
3. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomized trial of effect of Alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535–1541
4. Ettinger B, Pressman A, Schein J et al. Alendronate use among 812 women: prevalence of gastrointestinal complaints, noncompliance with patient instructions and discontinuation. *J Managed Care Pharm* 1998; 4(5): 488–492
5. Lowe CE, Depew WT, Vanner SJ et al. Upper gastrointestinal Toxicity of Alendronate. *Am J Gastroenterology* 2000; 95: 634
6. Miller P, Woodson G, Licata A, Ettinger MP et al., Rechallenge of Patients Who Had Discontinued Alendronate Therapy Because of Upper Gastrointestinal Symptoms. *Clinical Therapeutics* 2000; Vol. 22, No. 12: 1433-42
7. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R et al. Skeletal benefits of Alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3109–3115
8. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604–610
9. Porras AG, Holland SD, Gertz BJ: Pharmacokinetics of Alendronate. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 315–328
10. Bone HG, Adams S, Rizzoli, R et al. Weekly administration of Alendronate: Rationale and plan for clinical assessment. *Clinical Therapeutics* 2000; 22: 15–28
11. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G et al. Therapeutic equivalence of Alendronate 70mg once-weekly and Alendronate 10mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2000; 12: 1–12
12. Saag KG, Erkey R, Schnitzer TJ, et al., for the Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 292–299
13. Ringe JD, Faber H, Dorst A. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results from a 2-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5252-5255
14. The Alendronate once-weekly study group: Two year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J. Bone. Miner. Res.* 2002; 17: 1988-1996
15. Lanza F, Sahba B, Schwartz H, et al. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 58-64
16. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, et al., 1995. Effect of oral Alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N.E.J.M.* Vol. 333 (22): 1437-1443
17. Devogelaer JP, Bröll J, Correar-Rotter R, et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over three years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1996; 18 (2): 141-50



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



Prim. 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



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

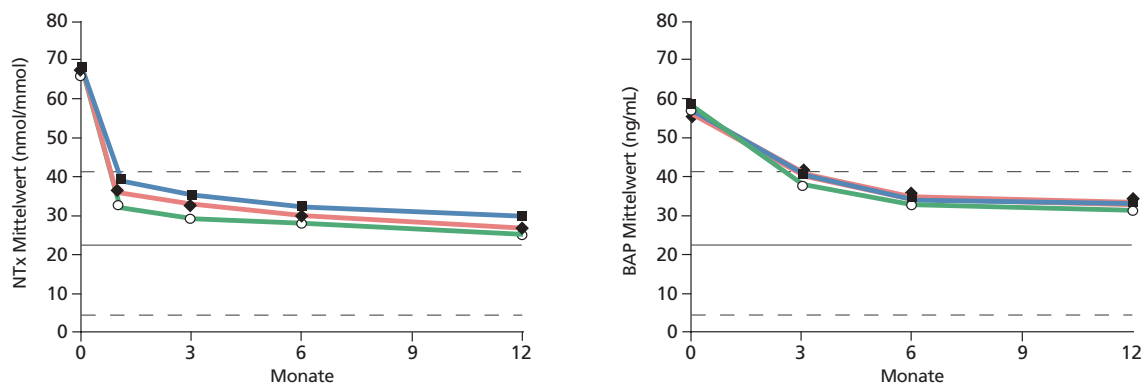


OA Dr. Susanne Sieghart
 2. Med. Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital,
 Wien



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

Abbildung 5:
Veränderung von Ntx und BAP in den drei Alendronat-Dosisgruppen [11]



Die horizontalen Linien markieren den Normbereich für prämenopausale Frauen (Mittelwert, zwei Standardabweichungen)

- 10mg Alendronat täglich
- ◆ 35mg Alendronat zweimal wöchentlich
- 70mg Alendronat einmal wöchentlich