

CliniCum

Das Magazin für die Führungskräfte im Krankenhaus



Osteoporose Risedronat

Experten-Statement

Experten-Meeting, 25. Mai 2000, Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Adolf Beck, Prim. Dr. Franz Böhmer, Prim. Dr. Hans Concin,
Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig, 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

Impressum:

Verleger: Manstein Verlag GesmbH, DVR Nr.: 0753211 **Adresse:** Brunner Feldstraße 45, 2380 Perchtoldsdorf, Tel: 01/866 48-0 **Herausgeber:** Hans-Jörgen Manstein **Verlagsleitung:** Thomas Zembacher DW 210 **Redaktionsadresse:** Wiedner Hauptstraße 61, 1040 Wien, Tel: 01/503 71 66-0, Fax: DW 250, E-Mail: medizin@manstein.at **Für den Inhalt verantwortlich:** Prim. Univ.-Prof. Dr. Adolf Beck, Prim. Dr. Franz Böhmer, Prim. Dr. Hans Concin, Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig, 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 Leeb, 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 **Grafische Konzeption und Art Direktion:** Karl J. Kuba **Layout und DTB:** Judit Mihályi **Litho:** smartart **Druck:** Druckerei Bauer, 1110 Wien **Auflage:** 11.000. **Nachdruck,** auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Manstein Medizin Medien GmbH.

Mit freundlicher Unterstützung
der Firma Aventis.

Das therapeutische Osteoporose-Konzept hat in den letzten Jahren einen bedeutenden Wandel erfahren. Die früheren Therapeutika wurden vorwiegend nach dem Kriterium der Knochendichte beurteilt. Für die Patienten stehen jedoch die osteoporosebedingten Frakturen, die mit einer Einschränkung der Lebensqualität bis hin zur Invalidität verbunden sein können, im Vordergrund. Praktisch alle neu entwickelten Therapeutika wurden deshalb nach den Kriterien der „evidence based medicine“ auf diesen Aspekt hin untersucht. Im Hinblick auf die Reduktion der Frakturen kommt auch dem ökonomischen Aspekt Bedeutung zu.

Zukünftig sollten mehr Mittel in die Frakturprävention anstatt in die Therapie hüftgelenksnaher Frakturen investiert werden. Im Durchschnitt muss derzeit die Gesellschaft für jeden Patienten, der an einer hüftgelenksnahen Fraktur leidet, skandinavischen, englischen, belgischen und deutschen Berechnungen zufolge zwischen 19.000 und 22.000 € während der ersten zwölf dem Ereignis folgenden Monate aufwenden. In Deutschland verursacht die Versorgung dieser Patienten alleine pro Jahr Kosten in der Höhe von etwa drei Milliarden €.

Im Rahmen der zum Teil gut dokumentierten Bisphosphonat-Therapie ist für den Therapeuten die Entwicklung neuer Substanzen von Interesse. Mit Risedronat wird ein weiteres Bisphosphonat zur Therapie der Osteoporose eingeführt, welches das interdisziplinäre Expertenteam beleuchtet hat.

Mit dem beiliegenden Experten-Statement soll Ihnen ein erster Überblick aus dem vorliegenden Datenmaterial gegeben werden. Die Daten zur Inzidenz hüftgelenksnaher Frakturen liegen bisher noch nicht in publizierter Form vor. Sie werden voraussichtlich Ende 2000 oder Anfang 2001 publiziert und von den Teilnehmern des Expertenmeetings einer Bewertung unterzogen werden.

In diesem Sinne zeichnen

Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll

Karl E. Buresch, Manstein Medizin Medien

Osteoporose

I. Bisphosphonate

Struktur und Pharmakokinetik

Bisphosphonate sind organische Analoga des Pyrophosphats, die wegen ihres selektiven Wirkungsspektrums und ihrer pharmakokinetischen Besonderheiten schon seit längerem einen festen Platz in der Osteoporosetherapie in der Gruppe der so genannten antiresorptiv wirkenden Substanzen, zu denen auch die Östrogene, SERMs und das Calcitonin zu zählen sind, gefunden haben. Eine Besonderheit der Bisphosphonate ist darin zu sehen, dass sie auf Grund ihrer chemischen Struktur von körpereigenen Enzymen nicht angegriffen werden, sodass sie nach Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt oder nach i.v. Applikation unverändert und mit relativ kurzer Halbwertszeit im Plasma zirkulieren. Sie werden teils rasch über die Niere ausgeschieden und teils selektiv im Knochengewebe abgelagert.

Wirkungsmechanismus

Bisphosphonate wirken aus mehreren Gründen hemmend auf die osteoklastäre Resorption:

- Durch ihre hohe Affinität zum Hydroxylapatit lagern sie sich extrazellulär in der Knochenmatrix ab und verhindern dadurch weitgehend den Angriff von aktivierten Osteoklasten.
- Durch Knochenum- und -abbau freigesetztes Bisphosphonat

hemmt durch eine spezifische Wirkung auf osteoblastäre Zellen die Expression von Faktoren, die ihrerseits für die Differenzierung von Osteoklasten aus undifferenzierten hämatopoetischen Zellen notwendig sind.

- Osteoklasten sind neben Monozyten/Makrophagen die einzigen Zellen, die Bisphosphonate in nennenswerten Mengen intrazellulär aufnehmen können; infolge kommt es zur Hemmung von typischen Osteoklastenfunktionen (z.B. H⁺-Ionen-Produktion, Freisetzung lysosomaler Enzyme etc.), aber auch zur Induktion der Apoptose von Osteoblasten (u.a. durch Hemmung der Squalen-Synthese aus Mevalonsäure).

Die im Laufe der letzten Jahre entwickelten und in die Therapie der Osteoporose (aber auch der Tumorhyperkalzämie, des Morbus Paget und der heterotopen Ossifikation) eingeführten Bisphosphonate unterscheiden sich sehr stark in ihrer Effizienz, die osteoklastäre Resorption zu unterdrücken (siehe Tab. 1).

Es soll in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, dass Bisphosphonate nicht nur in Osteoklasten, sondern auch in Tumorzellen – zumindest in vitro – die Apoptose induzieren können. Ein positiver Effekt bezüglich der Überlebensrate von Patienten mit einem multiplen Myelom bzw. Knochenmetastasen nach Mammakarzinom u.ä. wird diskutiert.

Tabelle 1:
Indikation und Wirksamkeit von in Österreich verfügbaren Bisphosphonaten

Name	Indikationsgebiet nach Fachinformation	relative Wirksamkeit (Hemmung der Knochenresorption in der Ratte in vivo)
Etidronat	Morbus Paget, Prävention heterotoper Ossifikationen nach Rückenmarksverletzungen und bei Hüftgelenktotalersatz, Osteoporose	1
Clodronat	Tumorinduzierte Osteolyse und Hyperkalzämie	10
Pamidronat	Tumorinduzierte Hyperkalzämie, tumorinduzierte Osteolyse bei Knochenmetastasen solider Tumoren und beim multiplen Myelom, Paget-Syndrom	100
Alendronat	Therapie der postmenopausalen Osteoporose, Therapie und Prävention einer Glukokortikoid-induzierten Osteoporose bei Männern und Frauen	1000
Risedronat	Behandlung der manifesten postmenopausalen Osteoporose, Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit einem erhöhten Osteoporose-Risiko, Erhaltung oder Erhöhung der Knochendichte bei postmenopausalen Frauen unter Langzeitbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden	3000

Nebenwirkungen

Obwohl Bisphosphonate im Allgemeinen gut vertragen werden, sind doch unterschiedliche Nebenwirkungen bei einzelnen Gruppen von Bisphosphonaten beobachtet worden, die bevorzugt bei zu hoher Dosierung, inadäquatem Dosierungsschema bzw. besonders nach intravenöser Applikation auftreten: So beobachtet man selten, jedoch typischerweise bei der erstmaligen Applikation von Aminobisphosphonaten eine transiente Erhöhung der Körpertemperatur (bis zu 39°C) und Veränderungen im Blutbild, die einer Akuten-Phase-Reaktion entsprechen. Ursachen dafür sind in der Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen aus Monozyten zu sehen.

Bisphosphonate werden aus dem Gastrointestinaltrakt nur schlecht resorbiert und müssen daher getrennt von der Nahrung eingenommen werden. Als Nebenwirkung werden relativ häufig gastrointestinale Symptome (Nausea, Druckgefühl im Epigastrium, Sodbrennen) sowie das sporadische Auftreten einer erosiven Ösophagitis beobachtet.

Die Ausscheidung durch die Niere erfolgt über einen noch nicht näher charakterisierten Mechanismus. Eine rasche Infusion von Bisphosphonaten in größeren Dosen kann zu akutem Nierenversagen führen. Auch bei geringeren Dosen kann es bei einigen Bisphosphonaten zu einer – allerdings reversiblen – toxischen Schädigung der Niere kommen. Im Knochengewebe selbst sind Störungen der Mineralisation nur bei Überschreiten der maximalen effektiven Dosis bekannt geworden. Neueste Untersuchungen bestätigen, dass hohe Dosen von Alendronat, aber auch Risidronat zu Akkumulation führen, wodurch mikroskopische Veränderungen der Knochenstruktur entstehen können.

Angesichts der Tatsache, dass Bisphosphonate praktisch für die gesamte Lebenszeit des Organismus im Knochengewebe verbleiben, wären Daten oder Beobachtungen über Langzeittoxizität oder Spätwirkungen von großem Interesse. Präliminäre Daten bis zu sieben Jahre stehen für einzelne Substanzen zur Verfügung.

Monitoring

Knochendichtemessung sollen in der Regel zweijährlich, bei bestimmten Risikogruppen, zum Beispiel nach Organtransplantationen und unter



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



Univ.-Prof. Dr.

Rudolf Gasser

Universitätsklinik
für Innere Medizin,
Innsbruck

hochdosierter Glukokortikoidtherapie, bereits nach sechs Monaten oder einem Jahr durchgeführt werden. Röntgenuntersuchungen der Wirbelsäule sollten in Abhängigkeit von Alter, Beschwerden und Ausgangsbefund durchgeführt werden.

Die Bestimmung der Knochenbauparameter bietet einerseits die Möglichkeit einer zusätzlichen Risikobeurteilung und eignet sich auch zu Verlaufskontrollen sowohl von präventiven als auch therapeutischen Maßnahmen bei der Gabe von Osteoklastenhemmern (Senkung des Knochenumsatzes beim Greifen der Therapie).

Ökonomische Aspekte

Die zur Verfügung stehenden Mittel für die gesundheitliche Versorgung der Bevölkerung sind limitiert, u.a. durch Grenzen, die bei der Festlegung von Krankenkassenbeiträgen vorgegeben sind.

Neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten bei der medizinischen Versorgung der Bevölkerung haben dagegen das Potenzial, die Kosten für die medizinische Versorgung aufzublähen. So kommt der

Einsatz neuer und in der Regel patentgeschützter Pharmaka bei der Therapie akuter und chronischer Krankheiten in der Regel teurer, verglichen mit Kosten, die beim Einsatz eher traditioneller und nicht patentgeschützter Pharmaka entstehen.

Grundsätzlich wird dieses Entstehen neuer Kosten durch Einsatz moderner Pharmaka akzeptiert, werden sie doch aus Krankenkassenmitgliedsbeiträgen gedeckt, welche die Versicherten während ihres Lebens in relativer Gesundheit quasi angespart haben. Übereinstimmung herrscht in westlichen Ländern mit medizinischen Versorgungssystemen, dass für die Bereitstellung eines Quality Adjusted Life Years (QUALY) durchschnittliche Kosten von etwa 32.000 € entstehen dürfen.

Für die Therapie der Osteoporose stehen inzwischen Medikamente zur Verfügung, deren Wirksamkeit zweifelsfrei belegt worden ist. Sie sind in einer Reihe prospektiver, randomisierter, kontrollierter Doppelblindstudien mit tausenden von freiwilligen Teilnehmern überprüft worden. Ihr Einsatz senkt zum Teil eindrucksvoll den prozentualen Anteil derjenigen, die unter der Behandlung weitere osteoporotische Frakturen erleben. Insbesondere gilt dies für die modernen Bisphosphonate wie

das Alendronat und, jetzt neu entwickelt, für das Risedronat.

Wirbelkörperfrakturen, welche die Multimorbidität älter werdender Menschen erhöhen, stellen nicht nur ein gesundheitsökonomisches Problem, sondern auch ein menschliches Drama dar. Die im Zusammenhang mit klinischen Wirbelkörperbrüchen entstehenden Schmerzen übersteigen bei einem Teil der Patienten den möglichen Schmerz bei Herzinfarkt bei weitem. Untherapierte Patienten mit den Folgen auftretender multipler Wirbelkörperbrüche erleben eine dokumentierbare Reduktion der objektiven Lebensqualität mit Einschränkung der Leistungsfähigkeit und Bedrohung durch Abhängigkeit von Fremdhilfe im Alltag. Während der ersten sechs dem Ereignis folgenden Monate steigt das Risiko vorzeitigen Sterbens nach klinischen Wirbelfrakturen um das mehr als Achtfache an.

Hüftgelenksnahe Frakturen, die durch eine Behandlung mit modernen Bisphosphonaten verhindert werden können, sind bei 20% der Betroffenen Ursache für vorzeitiges Sterben, bedrohen einen gleich hohen Anteil mit versorgungspflichtiger Invalidität und verursachen bei 50% der Betroffenen alltägliche Abhängigkeit von sozialen Leistungen.

Daher begründen nicht nur gesundheitsökonomische Aspekte die dringende Therapie der Osteoporose in der breiten Bevölkerung mit modernen zur Verfügung stehenden Pharmaka, sondern darüber hinausgehend auch die menschlichen Katastrophen, die als Folge osteoporotischer Knochenbrüche entstehen.

Durch die heute zur Verfügung stehende Pharmakotherapie kann die Frakturinzidenz deutlich gesenkt werden. Für einzelne Bisphosphonate liegen suffiziente Daten vor, die eine Reduktion der osteoporosebedingten hüftnahen Fraktur um die Hälfte belegen.

2. Risedronat

Pharmakologie

Die Analyse der präklinischen Daten zeigt, dass keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Bisphosphonaten existieren. An den typischen Osteoporose-Modellen konnten für Risedronat folgende Effekte nachgewiesen werden:



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



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

Effekte am Knochen

In unterschiedlichen Tiermodellen wurden folgende Wirkungen beobachtet:

- Zunahme von Dichte und trabekulärer Struktur der Wirbelkörper bei ovariectomierten Ratten
- Zunahme der Oberfläche der Tibiaspongiosa weiblicher Ratten (>9 Monate)
- Wirkungsverstärkung bei kombinierter Gabe mit Prostaglandin E2
- Verbesserung der Knochenbilanz (Beckenknochen) an weiblichen Beagle-Hunden
- Reduktion des Knochen-„Remodelling“, keine Mikroschädigungen bei weiblichen Beagle-Hunden

Effekte auf Knochenmetastasen

An Nacktmäusen oder Ratten, die mit Krebszelllinien inokuliert wurden, konnten die folgenden Wirkungen von Risedronat beobachtet werden:

- Hemmung der Entwicklung neuer Knochenmetastasen
- Verlangsamte Progression bereits bestehender Läsionen

Effekte auf die Magenschleimhaut

An Ratten mit Indomethacin-vorgeschädigter Schleimhaut konnte folgender Vorteil von Risedronat gegenüber Alendronat beobachtet werden:

- Signifikant geringere Läsionen mit Risedronat im Vergleich zu Alendronat

Pharmakokinetik

Eine Blutspiegelmessung bei Bisphosphonaten ist kaum möglich, da diese Substanzen nur zu einem sehr geringen Prozentsatz resorbiert werden. Die Entwicklung eines entsprechend sensitiven Assays hat lange gedauert, die wichtigsten pharmakokinetischen Daten von Risedronat sind:

- Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 0,65% und ist unabhängig von der Galenik
- Plasmaspiegel und AUC sind am höchsten, wenn Risedronat 1–4 Stunden vor einer Mahlzeit verabreicht wird
- Keine nennenswerte Akkumulation im Plasma bei kontinuierlicher Verabreichung
- Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt über 200 Stunden
- Hohe renale Clearance – daher wird nur ein vergleichsweise geringerer Anteil als beim Alendronat im Knochen inkorporiert
- Nach i.v. Gabe (0,1 bis 0,5mg) werden ca. 50% im Urin wiedergefunden

- Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <30ml/min) stellen eine Kontraindikation dar

Klinische Daten

a) Wirbelsäule

Zur Fragestellung, ob eine Therapie mit Risedronat bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose das Auftreten weiterer Wirbelkörperfrakturen verhindert, liegen die Resultate von zwei großen prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudien vor. Diese Studien wurden nach identem Protokoll in Nordamerika (RVN-Studie*) bzw. in Europa und Australien (RVE-Studie**) durchgeführt.

* RVN = Risedronate Vertebral North America

** RVE = Risedronate Vertebral Europe

Frauen, einerseits bis zu einem Alter von 85 Jahren, andererseits mindestens seit fünf Jahren in der Postmenopause, wurden im Rahmen dieser Studien drei Jahre lang beobachtet. Die Patientinnen erhielten 2,5mg oder 5mg Risedronat/Tag oder Placebo 30–60 Minuten vor dem Frühstück. (Die Medikation mit 2,5mg Risedronat wurde nach zwei Jahren in sämtlichen Studien beendet, da sich 5mg als die wirksame Dosis herausgestellt hat.) Alle Patientinnen erhielten zusätzlich 1000mg Kalzium, Patientinnen mit niedrigen Vitamin-D-Spiegeln zu Studienbeginn zusätzlich bis zu 500 IU Vitamin D3/Tag.

Einschlusskriterien für die Patientinnen in der nordamerikanischen Studie waren entweder mehr als zwei Wirbelkörperfrakturen oder eine Wirbelkörperfraktur und ein T-Wert in der DXA lumbal von weniger als -2 SD. In der multinationalen Studie (RVE-Studie) musste jeder Patient mindestens zwei Wirbelkörperfrakturen aufweisen. Interessanterweise ist die Frakturinzidenz in den europäisch/australischen Zen-



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 Pathophysiologie, Universität Wien



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



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

tren mit durchschnittlich vier Wirbelkörperfrakturen etwa doppelt so hoch wie in den nordamerikanischen Zentren, wo durchschnittlich zwei Wirbelkörperfrakturen vorlagen.

Risedronat-Studie: Studienüberblick

- Dauer: 3 Jahre
- Placebo oder Risedronat (2,5mg/Tag, 5mg/Tag)
- 1.000mg Kalzium/Tag
- Bis 500 IU/Tag Vitamin D3, wenn niedriger Serumspiegel (<40nmol/l)
- GI-Erkrankungen waren kein Ausschlusskriterium

Aus der nordamerikanischen Studie liegen 3-Jahres-Ergebnisse von 450 Placebo- und 489 Risedronat-Patientinnen [1] und aus der europäisch/australischen Studie Daten von 221 Placebo- und 251 Risedronat-Patientinnen vor [2].

In beiden Studien konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit 5mg Risedronat/Tag im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit klinisch manifester Osteoporose 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.

b) Hüfte

Zur Prävention hüftgelenksnaher Frakturen läuft derzeit ein großes klinisches Studienprogramm, das gezielt die Wirkung von Risedronat über den Zeitraum von drei Jahren untersucht. Die Daten werden voraussichtlich Ende 2000 oder Anfang 2001 publiziert und von den Teil-

Auftreten neuer vertebraler Frakturen (RVN-Studie)

Behandlungszeit	Behandlungsgruppe	Anzahl Patienten	Anzahl Patienten mit Frakturen	% Patienten mit Frakturen*	Relatives Risiko (95% Konfidenz-Intervall)
0–1 Jahr	Placebo	660	42	6,4	
	Risedronat 5mg/Tag	669	16	2,4	0,35 (0,19–0,62)
0–3 Jahre	Placebo	678	93	16,3	
	Risedronat 5mg/Tag	696	61	11,3	0,59 (0,43–0,82)

Risedronat-Studie: Kumulative Inzidenz von Frakturen nach [1]

* Die %-Zahlen sind gemäß Kaplan-Meier als Schätzung der Überlebensfunktion angegeben

nehmern des Expertenmeetings einer Bewertung unterzogen.

c) Steroidinduzierte Osteoporose

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms wurde Risedronat auch bei steroidinduzierter Osteoporose (Corticosteroid-Induced Osteoporosis, CIO) eingesetzt. Im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multizenter-Studie wurde die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Risedronat untersucht [3]. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Placebo, 2,5mg oder 5mg Risedronat/Tag. Alle Patienten erhielten außerdem 500mg Kalzium/Tag und bei Bedarf bis zu 500 IE Vitamin D3/Tag.

In diese Studie wurden 228 Patienten (Männer sowie Frauen in der Prä- bzw. Postmenopause) eingeschlossen, die seit höchstens drei Monaten mit Corticosteroiden (7,5mg Prednison oder Äquivalent) behandelt wurden.

Das primäre Zielkriterium war die Änderung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule. Zusätzlich wurde die Knochendichte an Schenkelhals und Trochanter gemessen. Bereits ab dem dritten Monat verhinderte Risedronat den in der Placebo-Gruppe beobachteten Knochenmasseverlust an der Lendenwirbelsäule. Nach 12 Monaten war die Knochendichte in den Risedronat-Gruppen unverändert, während sie in der Placebo-Gruppe signifikant abgenommen hatte. Wie an der Lendenwirbelsäule wurde auch an Schenkelhals und Trochanter in der Placebo-Gruppe eine signifikante Abnahme der Knochendichte beobachtet. Dies verdeutlicht die, bereits nach drei Monaten nachweisbaren, erheblichen unerwünschten Wirkungen von Corticosteroiden auf die Knochenmasse. In der 5mg-Risedronat-Grup-



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
Klin. Abt. f. Orthopädie, Univ.-Klinik f. Chirurgie, Graz

pe war nach 12 Monaten Therapie die Knochendichte am Schenkelhals unverändert und am Trochanter erhöht. Die Behandlung mit 5mg Risedronat verhindert bei Patienten unter fortgeführter Corticosteroid-Therapie den Knochenmasseverlust an Lendenwirbelsäule, Schenkelhals und Trochanter.

Die Zahl der unerwünschten Ereignisse war in den drei Gruppen ähnlich. Lediglich Rückenschmerzen (12% vs. 7,9%) und Gelenkschmerzen (25,3% vs. 14,5%) kamen in der 5mg-Risedronat-Gruppe häufiger vor. Diese Ereignisse waren meist ohne Krankheitswert und führten nicht zum Abbruch der Therapie.

Gastrointestinale Aspekte

Die gastrointestinale Resorption von Risedronat ist gering, sie beträgt etwa 0,65%. Sie ist abhängig von den Mahlzeiten, 0,5–1 Stunde vor und bis 2 Stunden nach einer Mahlzeit ist sie reduziert. Die Resorption erfolgt gleichmäßig im Magen, unteren Duodenum und terminalen Ileum.

Die mittlere Ösophagus-Transitzeit beträgt für die kommerziell verwendeten zelluloseummantelten Tabletten drei Sekunden. Ösophagus-Transitzeit, Tabletten-Desintegrationszeit und Magenentleerungszeit waren bei Patienten mit und ohne gastroösophagealer Refluxerkrankung (GERD) ähnlich, so dass Schäden von Risedronat durch verzögerten Ösophagus-Transit bei Patienten mit GERD (Grad 2–3) unwahrscheinlich sind.

Die empfohlenen Einnahmemodalitäten für Risedronat sind: Entweder morgens mindestens 30min vor der ersten Nahrungs- oder Flüssigkeitseinnahme (ausgenommen Wasser) oder zu einem beliebigen anderen Zeitpunkt des Tages

Auftreten neuer vertebraler Frakturen (RVE-Studie)

Behandlungszeit	Behandlungsgruppe	Anzahl Patienten	Anzahl Patienten mit Frakturen	% Patienten mit Frakturen*	Relatives Risiko (95% Konfidenz-Intervall)
0–1 Jahr	Placebo	334	45	13,0	0,39 (0,22–0,68)
	Risedronat 5mg/Tag	333	19	5,6	
0–3 Jahre	Placebo	346	89	29,0	0,51 (0,36–0,73)
	Risedronat 5mg/Tag	344	53	18,1	

Risedronat-Studie: Kumulative Inzidenz von Frakturen nach [2]

* Die %-Zahlen sind gemäß Kaplan-Meier als Schätzung der Überlebensfunktion angegeben

Vergleichende Endoskopiestudie Risedronat vs. Alendronat

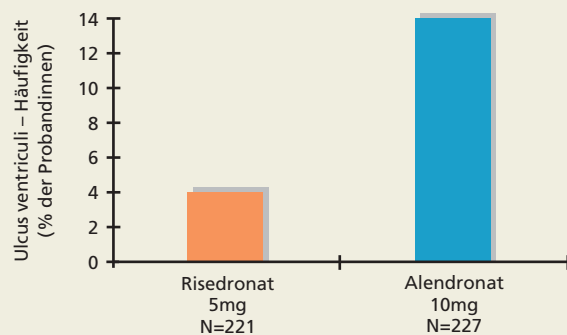
- gesunde postmenopausale Frauen >40 Jahre
- keine GI-Läsionen zu Studienbeginn
- 14 Tage Risedronat 5mg oder Alendronat 10mg eingenommen nach Vorschrift
- endoskopische Untersuchung an Tag 8 und 15
- primäres Zielkriterium

mit mindestens zwei Stunden Abstand zur Einnahme von Nahrung oder Getränken, aber spätestens 30 Minuten vor dem Zubettgehen.

Risedronat wird in einer aufrechten Körperhaltung zusammen mit einem Glas Wasser (mindestens 120ml) eingenommen. Die Patienten dürfen sich nach der Einnahme der Tabletten 30 Minuten lang nicht hinlegen.

Ulcus ventriculi – Häufigkeit

2 Wochen Einnahme von Risedronat oder Alendronat bei gesunden postmenopausalen Frauen (auswertbare Patientinnen)



Im Rahmen der Untersuchungen zur Wirksamkeit [1, 2] wurde auch die gastrointestinale Verträglichkeit bei einem nicht vorselektionierten Patientengut bewertet. Patienten mit gastrointestinaler Anamnese, NSAR- oder Aspirin-assoziiertem gastrointestinaler Intoleranz waren von der Wirksamkeitsstudie nicht ausgeschlossen. Die Inzidenz gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse wird in beiden Studien als mit der Placebo-Gruppe vergleichbar beschrieben.

Die Läsionen der Magenschleimhaut scheinen unter Risedronat-Therapie geringer ausgeprägt zu sein als unter Alendronat-Therapie [4]. Eine endoskopische Kurzzeitstudie spricht für eine unterschiedliche Schädigung der gastrointestinalen Mukosa in den empfohlenen Dosen [5].

Das Sicherheitsprofil für gastrointestinale Nebenwirkungen ist bei Patienten mit Risiko für Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes unter Risedronat-Therapie in der empfohlenen Dosis ähnlich wie unter Placebo. Allerdings muss gesagt werden, dass die untersuchten Patienten auch Kalzium einnahmen. Die häufig auftretenden Kalziumnebenwirkungen könnten mögliche Nebenwirkungen der Bisphosphonate überdecken.

Bei Beachtung der Einnahmemodalitäten zeigt die Gabe von 5mg Risedronat pro Tag bei Patienten unter Prüfungsbedingungen eine gute gastrointestinale Verträglichkeit. Eine weitere Beobachtung der gastrointestinalen Verträglichkeit von Risedronat in der breiten klinischen Anwendung ist allerdings erforderlich. ■

Literaturverzeichnis:

- (1) Harris ST, Watts NB, Genant HK et al.: Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal Osteoporosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 1999; 282: 1344–1352.
- (2) Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH et al.: Randomized Trial of the Effects of Risedronate on Vertebral Fractures in Women with Established Postmenopausal Osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2000; 11: 83–91.
- (3) Cohen S, Levy RM, Keller M et al.: Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. A twelve month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group study. *Arthritis & Rheumatism*, 1999; 11: 2309–2318.
- (4) Thomson A B R, Hunt R H, Lanza F L et al.: Risedronate has significantly lower incidence of gastric ulcers compared to alendronate. *World Congress on Osteoporosis 2000, Osteoporosis International, Vol 11 (Suppl 2) 201–202, Abstract 541.*
- (5) Lanza F L, Hunt R H, Thomson A B R et al.: Endoscopy study comparing risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Abstract (2000) in press.*