

### Aktuelle Osteoporose-Therapie mit Bisphosphonaten

# Löst die intravenöse Behandlung das Compliance-Problem?

**ZÜRICH – Alle aktuell zur Osteoporose-Therapie eingesetzten Bisphosphonate werden von Experten bezüglich Wirksamkeit als gleichwertig eingeschätzt. Für die intravenöse Ibandronat-Quartalspritze liegen jetzt Langzeitresultate über fünf Jahre vor. Angesichts der beträchtlichen Compliance-Probleme beim Einsatz peroraler Bisphosphonate eröffnet die intravenöse Therapie attraktive neue Möglichkeiten.**

Von den zur Osteoporose-Therapie verfügbaren Medikamenten werden Bisphosphonate am häufigsten eingesetzt, nicht nur peroral, sondern in letzter Zeit auch intravenös. Bisphosphonate vermindern den Knochenabbau, wobei die Wirksamkeit aller Bisphosphonate vergleichbar ausgeprägt ist, berichtete **PD Dr. Daniel Uebelhart**, Leitender Arzt, Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin, Universitätsspital Zürich, am Fortbildungssymposium „Osteoporose im Fokus“, organisiert von GlaxoSmithKline AG und Roche Pharma (Schweiz) AG. Die Knochendichte nimmt an allen wichtigen Stellen des Skeletts zu (u.a. Wirbelsäule, Schenkelhals) und die Knochenabbaumarke werden stark reduziert. „Bisphosphonate verringern nachweislich die Inzidenz symptomatischer Wirbel- und Hüftfrakturen“, sagte Dr. Uebelhart.

ten (täglich 2,5 mg). Im Vergleich zur peroralen Behandlung waren die Therapien mit der gebräuchlichen Quartalspritze (3 mg alle 3 Monate i.v.) und mit dem nicht registrierten Dosierungsschema (2 mg alle 2 Monate i.v.) ebenso wirksam oder signifikant besser wirksam.<sup>1</sup> Die Studie wurde unter der Bezeichnung DIVA LTE\*\* als Openlabel-Extensionsstudie



PD Dr. Daniel Uebelhart

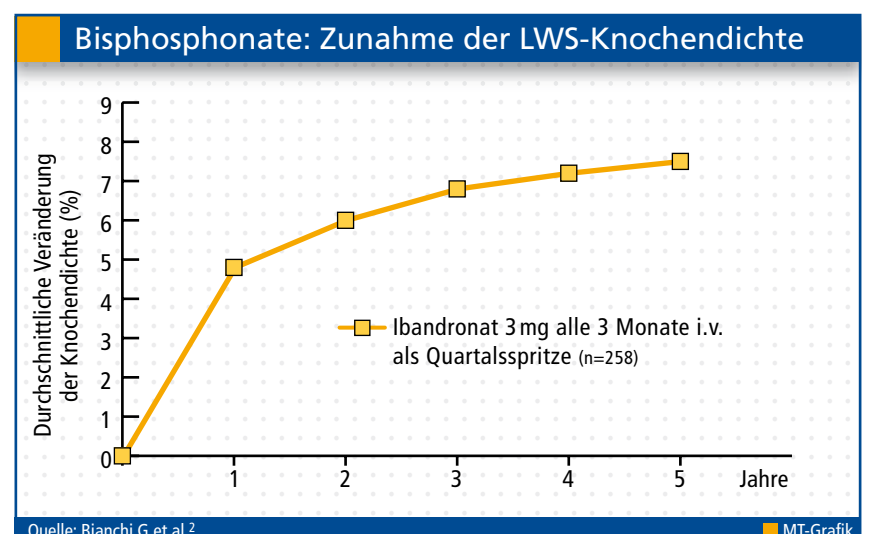
die noch weitere drei Jahre fortgeführt, sodass jetzt für Bonviva® i.v. 5-Jahresdaten vorliegen.<sup>2</sup> Im Rahmen der DIVA-LTE-Studie wurden postmenopausale Osteoporose-Patientinnen entsprechend den beiden intravenösen Dosierungsschemata behandelt. Auch nach den ersten zwei Behandlungsjahren (DIVA) erreichte das intravenöse Bisphosphonat in den anschliessenden drei

Jahren (DIVA LTE) noch eine weitere Zunahme der Knochendichte im Bereich der Lumbalwirbelsäule (Grafik 1). An der Gesamthüfte konnten die nach 2 Jahre erreichten Knochendichtewerte mit Ibandronat i.v. persistent gehalten werden.<sup>2</sup>

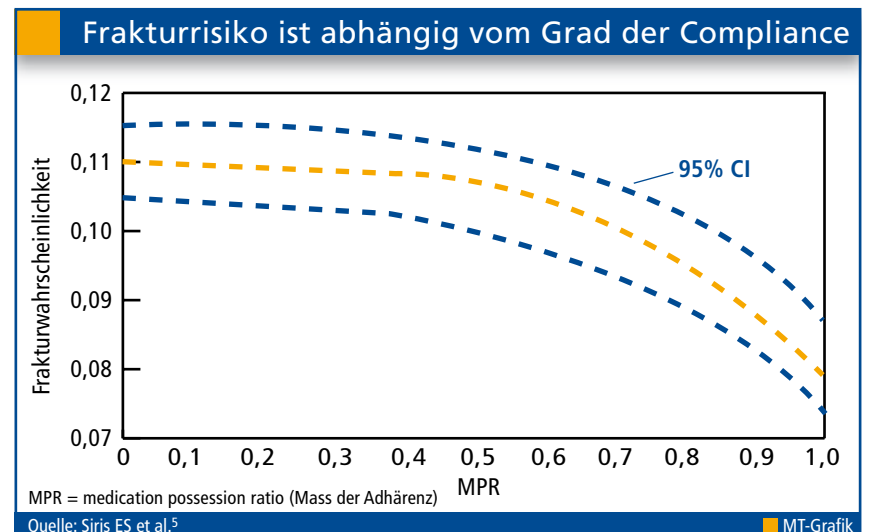
#### Die Crux mit der Compliance

Die Persistenz entspricht der Zeitdauer, während der ein Medikament eingenommen wird.<sup>3</sup> Viele Patientinnen bleiben nicht persistent bei der verordneten Osteoporosetherapie. Schon drei Monate nach Therapiebeginn mit oralen Bisphosphonaten wird die Persistenz mangelhaft.<sup>4</sup> Nach einem Jahr werden die zur täglichen Einnahme verschriebenen Bisphosphonate nur noch von 31,7% der Patientinnen genommen und Wochentabletten noch von 44,2%.<sup>4</sup> Die intravenöse Bisphosphonat-Therapie eröffnet neue Möglichkeiten zur Verbesserung der Persistenz.

Patientinnen, die ihr Medikament vorschriftsgemäss einnehmen, sind compliant. Der Begriff Adhärenz umfasst sowohl die Persistenz als auch die Compliance und bedeutet, dass ein Medikament vorschriftsgemäss während einer bestimmten Zeitdauer eingenommen wird.<sup>3</sup> Die Adhärenz kann durch die MPR (medication possession ratio) gemessen werden. Untersuchungen von Rezepteinlösungen zeigen auf, wieviele Tabletten den Patientinnen während einer gewissen Zeitperiode zur Verfügung standen. Muss beispielsweise



Grafik 1: An der LWS (L2-L4) bewirkt die Ibandronat-Quartalspritze während insgesamt 5 Jahren eine Zunahme der Knochendichte.



Grafik 2: Unterhalb der Adhärenzschwelle von 50% ist das Frakturrisiko nach 24 Monaten fast gleich hoch wie ohne Bisphosphonat-Tabletteneinnahme.

### Risikofaktoren für Osteoporose

## Mit FRAX das 10-Jahres-Frakturrisiko berechnen

**Der im Internet verfügbare FRAX-Rechner zur Bestimmung des Frakturrisikos eignet sich für die Praxis als einfaches, zeitsparendes Hilfsmittel.**



Professor Dr. Kurt Lippuner

Die Knochendichte stellt den besten einzelnen Prädiktor für das Frakturrisiko dar. Damit wird aber nicht das gesamte Frakturrisiko erfasst, denn eine Reihe weiterer Faktoren beeinflusst das Frakturrisiko massgeblich, sagte **Professor Dr. Kurt Lippuner**, Chefarzt der Poliklinik für Osteoporose, Inselspital, Bern.

Der computerbasierte Algorithmus FRAX berechnet aufgrund folgender Risikofaktoren das individuelle 10-Jahres-Frakturrisiko von Frauen und Männern im Alter zwischen 40 und 90 Jahren:

- Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index
- Vorausgehende Fraktur (spontan oder bei leichtem, inadäquatem Trauma)

- Hüftfraktur eines Elternteils
- Gegenwärtiges Rauchen
- Orale Glukokortikoide (aktuell oder früher)
- Rheumatoide Arthritis
- Stark mit sekundärer Osteoporose assoziierte Krankheit
- Alkoholkonsum (≥ 30 g Alkohol täglich)

Der Algorithmus kann auch ohne vorherige Bestimmung der Knochendichte benutzt werden, um herauszufinden, ob weitere Abklärungen angebracht sind. Wenn bereits eine Knochendichtemessung durchge-

führt wurde, wird der Wert für den Schenkelhals beim FRAX-Risikorechner eingefügt. Von der Homepage der Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose ([www.svgo.ch](http://www.svgo.ch)) gelangt man über einen Link zum FRAX-Risikorechner ([www.shf.ac.uk/FRAX/](http://www.shf.ac.uk/FRAX/)), der das absolute 10-Jahres-Frakturrisiko basierend auf Schweizer Daten berechnet. Bei einer 65-jährigen Frau (BMI 25) ohne Risikofaktoren beträgt das 10-Jahres-Frakturrisiko in der Schweiz 9,5%.<sup>6</sup> Würde diese Frau bei der Knochendichtemessung (Schenkelhals) einen T-Score von -2,5 SD (Behandlungsindikation) aufweisen, wäre das Risiko 14%. Würde ein T-Score von -1,0 SD gemessen und hätte ihre Mutter eine Hüftfraktur erlitten, wäre das Risiko 16%.<sup>6</sup> Derzeit ist es aber in der Schweiz noch nicht möglich, aufgrund des berechneten erhöhten absoluten 10-Jahres-Frakturrisikos eine Osteoporosetherapie einzuleiten.

ein Medikament einmal täglich eingenommen werden, sind für 60 Tage 60 Tabletten nötig (MPR = 100%). Wenn aber zwei Wochen verstreichen, bis das nächste Rezept eingelöst wird, stehen für 74 Tage nur 60 Tabletten zur Verfügung und die MPR sinkt auf 81%.<sup>3</sup>

Eine Studie untersuchte die Adhärenz zur oralen Bisphosphonat-Therapie (tägliche Einnahme und Wochentabletten) aufgrund der Daten von zwei amerikanischen Krankenversicherungs-Datenbanken.<sup>5</sup> Daten von 35 537 Frauen, die ein Rezept für ein orales Bisphosphonat erhalten hatten, wurden für eine Follow-up-Periode von zwei Jahren ausgewertet. Die Studie deckte signifikante Zusammenhänge zwischen der Adhärenz und dem Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen auf.<sup>5</sup>

Wenn die aufgrund der MPR abgeschätzte Adhärenz unter 50% beträgt, bleibt das Frakturrisiko fast gleich hoch wie ohne Bisphosphonat-Therapie (MPR=0%).<sup>5</sup> Der Nutzen der oralen Bisphosphonat-Therapie wird also durch Compliance-mängel vermindert oder zunichte gemacht. Wenn sich die Adhärenz oberhalb der Schwelle von 50% befindet, können die Patientinnen von der Therapie profitieren

und zwar umso mehr, je besser ihre Adhärenz ist (Grafik 2). Nur wenn die Patientinnen orale Bisphosphonate vorschriftsgemäss und langfristig einnehmen, hat die Therapie Chancen, vor Frakturen zu schützen. Die intravenöse Ibandronat-Therapie geht das für das Frakturrisiko bedeutsame Adhärenzproblem elegant an. Bei dieser Behandlungsform wird vom Arzt sichergestellt, dass die Patientinnen die volle, für drei Monate benötigte Dosis bekommen, so der Referent.

\* DIVA = Dosing IntraVenous Administration  
\*\* DIVA LTE = DIVA long-term extension

#### Referenzen:

- Eisman JA et al., Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol* 2008; 35: 488-497
- Bianchi G et al., Efficacy of iv ibandronate is maintained over 5 years: the DIVA LTE study. *EULAR* 2009, Abstract und Poster FRI0422; [www.eular.org](http://www.eular.org)
- Badamgarav E et al., A new look at osteoporosis outcomes: the influence of treatment, compliance, persistence, and adherence. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1009-1012
- Cramer JA et al., Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1453-1460
- Siris ES et al., Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1013-1022
- Lippuner K et al., FRAX® assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland. *Osteoporos Int* 2009, Jun 11 (Epub ahead of print)

#### IMPRESSUM

**Idee und Konzeption:**  
INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23,  
Postfach, 4002 Basel  
**Information:** GlaxoSmithKline AG,  
Roche Pharma (Schweiz) AG  
**Objektleitung:** Dr. med. Christine Mücke  
**Redaktion:** Alfred Lienhard, Winfried Povollnik  
**Layout:** Patrik Brunner  
**Produktion:** Patrik Brunner  
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages

BONVIVA® 150 mg: Monatstablette und BONVIVA® i.v.: Fertigspritze mit Injektionslösung 3 mg/3 ml. W: Ibandronat. Ind: Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zur Reduktion des Risikos von vertebralem Frakturen. D oral: 1 x monatlich 150 mg. Einnahme morgens 60 Min. vor der ersten Einnahme von Nahrung oder Flüssigkeit (inkl. Mineralwasser) und von oralen Arzneimitteln (einschliesslich Kalzium). Tabletten unzerkaut mit Leitungswasser (≥ 200 ml) in aufrecht sitzender oder stehender Haltung schlucken. Danach 60 Minuten nicht hinlegen. D i.v.: 3 mg alle 3 Monate als i.v. Injektion über 15–30 Sekunden zu verabreichen. Der intravenöse Applikationsweg ist strikt einzuhalten. KI: Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. Schwangerschaft/Stillzeit. Unkorrigierte Hypokalzämie (bei i.v.) VM: Hypokalzämie und andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels sollen vorher wirksam therapiert werden. Auf ausreichende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D ist zu achten. VM oral: Bei klinischen Zeichen und Symptomen, die auf eine ösophagale Reizung hinweisen, ist die Therapie abzubrechen. Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von NSARs. VM i.v.: Die intravenöse Verabreichung kann eine vorübergehende Abnahme der Serumkalziumwerte bewirken. Sie wird bei Patienten mit einem Serumkreatininwert über 200 µmol/l (2,3 mg/dl) oder einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min nicht empfohlen. Regelmässige Untersuchung der Patienten, die gleichzeitig an anderen Krankheiten leiden oder Medikamente, mit potenziellen Nebenwirkungen auf die Niere nehmen. Der intravenöse Applikationsweg ist strikt einzuhalten, da bei intraarterieller oder paravenöser Injektion Gewebeschäden möglich sind. IA: Die Einnahme von Nahrung und Flüssigkeit, insbesondere Produkte, die Kalzium und andere mehrwertige Kationen enthalten, vermindert die Resorption (bei oral). Keine Inhibition des hepatischen Cytochrom P450-System. Keine Wechselwirkung mit Tamoxifen oder Hormonersatztherapie (Östrogene), oder Melphalan/Prednisolon. UAW oral: Das Sicherheitsprofil von 150 mg 1 x monatlich und 2.5 mg Bonviva täglich ist ähnlich. Für die tägliche Dosierung wurde eine placeboähnliche Verträglichkeit belegt. Häufiger als bei Placebo wurden Dyspepsie, Übelkeit, Brechreiz, Bauchschmerzen, Diarrhö, Exanthem, Kopfschmerz, Myalgie, grippeähnliche Symptome (vorübergehend, nach der ersten Dosis) beobachtet; selten: Überempfindlichkeitsreaktionen. UAW i.v.: Kopfschmerzen, Grippe-ähnliche Symptome, Müdigkeit, Asthenie, Reaktionen an der Injektionsstelle, Exanthem, Angioödem, Gesichtsschwellung, Urtikaria; Überempfindlichkeitsreaktionen; Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhö, Obstipation, Gastritis; Arthralgie, Myalgie, Schmerzen des Bewegungsapparates, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen; Phlebitis/Thrombophlebitis. Abgabekategorie B, P: Blisterpackungen mit 1 oder 3 Tabletten. Packung mit 1 Fertigspritze mit Injektionslösung. Kassenpflichtig. Weitere Informationen zu Bonviva oral und Bonviva i.v.: Arzneimittel-Kompendium der Schweiz ([www.documed.ch](http://www.documed.ch))