

# Medical Tribune

# NEWS

Aventis Pharma AG informiert

November 2001

## Neues Bisphosphonat zur Prophylaxe und Therapie Stärkt die Knochen und verhindert Frakturen

**GENF – Das neue Bisphosphonat Risedronat eignet sich zur antiresorptiven Beeinflussung verschiedener Erkrankungen mit erhöhter Knochenresorption wie postmenopausale und Steroid-Osteoporose oder M. Paget. Risedronat erhöht die Knochendichte bei postmenopausalen Frauen bereits im Lauf von sechs Monaten signifikant. Schon innerhalb des ersten Behandlungsjahres reduziert Risedronat im Vergleich zu Plazebo das Wirbelfrakturnisiko um fast zwei Drittel, berichtete Professor Dr. Pierre Delmas, Department of Rheumatology and Bone Diseases, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, am Launch-Symposium von Risedronat.**



Prof. Dr.  
Pierre Delmas

Mehr als 15 000 Patienten wurden in Phase-III-Studien mit Risedronat einbezogen. Wie wirksam Risedronat Wirbelfrakturen verhindern kann, wurde in den beiden randomisierten, plazebokontrollierten VERT-Doppelblindstudien (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy) während 3 Jahren untersucht.

An der nordamerikanischen VERT-Studie beteiligten sich in 110 Zentren insgesamt 2458 Frauen, die bereits mindestens eine Wirbelfraktur aufwiesen, deren Menopause schon mehr als 5 Jahre zurücklag und deren Alter weniger als 85 Jahre betrug. Alle Teilnehmerinnen erhielten Kal-

zium und bei niedrigem Serumspiegel auch Vitamin D. Professor Delmas betonte, dass Kalzium und Vitamin D als alleinige Osteoporosetherapie nicht ausreichend sind. Die Behandlung mit zusätzlich täglich 5 mg Risedronat vermochte nach 3 Jahren die Inzidenz neuer Wirbelfrakturen im Vergleich zu Plazebo signifikant um 41 % zu senken. Absolut wurde die Frakturhäufigkeit um 5% redu-

ziert: Die Inzidenz von neuen Wirbelfrakturen über 3 Jahre betrug in der 5 mg-Risedronat-Gruppe 11 % gegenüber 16 % in der Plazebo-Gruppe. Um eine neue Wirbelfraktur zu verhindern, müssen also 20 postmenopausale Frauen mit Osteoporose während 3 Jahren behandelt werden. Im ersten Behandlungsjahr war der Effekt mit einer relativen Reduktion von 65 % am ausgeprägtesten. Dank Risedronatbe-

### Verhinderung osteoporotischer Frakturen – Aktueller Stand der Evidenz

	Wirbelfrakturen	Andere Frakturen (z.B. Schenkelhalsfrakturen)
Östrogene	+	0
Alendronat	+++	++
Risedronat	+++	++
Raloxifen (SERM)	+++	0
Calcitonin-Nasenspray	+	0
Natriumfluorid	0/+	0

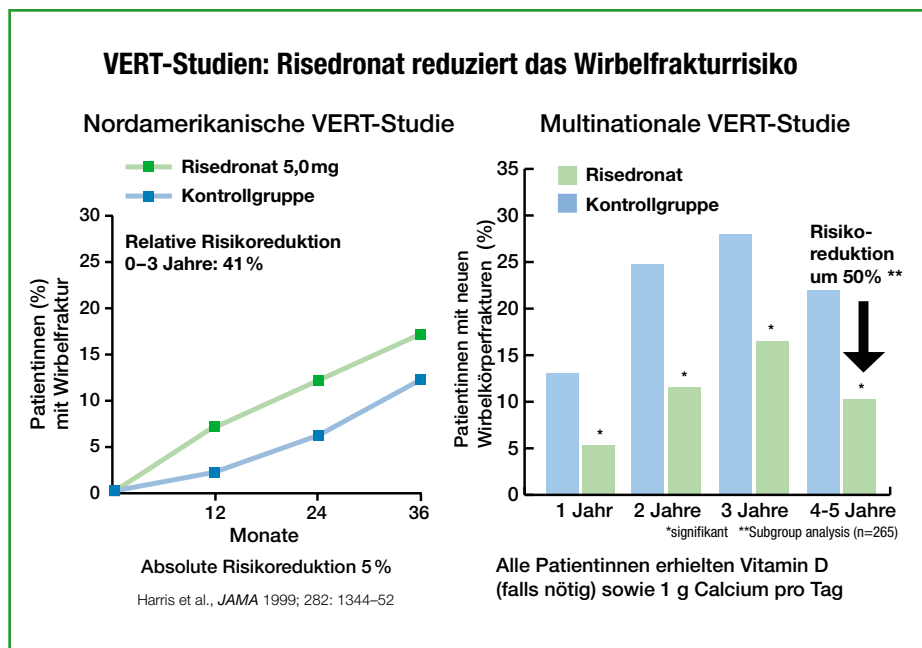
*Wirksamkeit, die den Effekt von Kalzium und Vitamin D übersteigt. Beurteilung der Evidenz aufgrund von randomisierten, plazebokontrollierten Studien. Nach Pierre Delmas.*

handlung kam es auch signifikant seltener zu nichtvertebralen Frakturen (39 %ige Reduktion). Die Knochendichte nahm im Vergleich zu Placebo bereits im Lauf der ersten 6 Monate signifikant zu.

Die an 80 Zentren in Europa und Australien durchgeführte multinationale VERT-Studie umfasste 1226 postmenopausale Frauen mit mindestens zwei vorbestehenden Wirbelfrakturen. Weil die Frauen an einer schwereren Osteoporose litten als in der nordamerikanischen VERT-Studie, ergab sich auch eine höhere Inzidenz von Frakturen. Die mit Risedronat erreichte Reduktion von Wirbelfrakturen war signifikant und betrug im ersten Jahr 61 %, in drei Jahren 49 %. Die absolute Risikoreduktion betrug in drei Jahren 10,9 % und die NNT (number needed to treat) 10.

Bei nichtvertebralen Frakturen wurde eine Reduktion von 33 % (an der Limite der Signifikanz,  $p=0,06$ ) festgestellt. Die Knochendichte nahm signifikant zu. In einer zweijährigen Verlängerung der Studie erhielten 135 Frauen Risedronat und 130 Frauen Placebo. Auch im 4. und 5. Behandlungsjahr resultierte mit Risedronat im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion von Wirbelfrakturen um 50 % (Risedronatgruppe: 11,1 % neue Wirbelfrakturen, Placebogruppe: 22,3 %). Die Weiterbehandlung nach drei Jahren ist also von Nutzen.

Professor Delmas wies darauf hin, dass es auch möglich ist, Risedronat bei postmenopausalen Frauen zusammen mit einer Hormonersatztherapie zu verwenden.



den. Der resorbierte Anteil von Risedronat wird unverändert durch die Nieren, der nicht resorbierte Anteil unverändert im Stuhl ausgeschieden. Bei Patienten mit nur leicht oder mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance über 30 ml/min) ist in der Regel keine Dosisanpassung erforderlich. Risedronat soll nicht zusammen mit Präparaten, die Kalzium-, Aluminium- oder Magnesiumionen enthalten, eingenommen werden. Es wird empfohlen, Bisphosphonate in aufrechter Körperhaltung mit mindestens 2 dl Wasser einzunehmen und sich danach während 30 Minuten nicht hinzulegen. Allerdings

scheint sich das Risiko von Ösophagusulzerationen in der Regel auf Aminobisphosphonate zu beschränken, während Risedronat ein Pyridinyl-Bisphosphonat ist.

#### IMPRESSUM

**Verlag:** Medical Tribune AG  
Urs Graf-Strasse 8  
Postfach 368, 4020 Basel  
Tel. 061 / 312 55 66 Fax 061 / 312 55 60

**Verlagsleitung:** Inge Schmidt

**Redaktion:** Alfred Lienhard, Winfried Powollik

**Production:** Patricia Stachniss

**Gestaltung:** Patrik Brunner, Gisela Koller

© Medical Tribune AG 2001

Eine Sonderproduktion im Auftrag von  
Aventis Pharma AG

## Kurzporträt von Risedronat

Risedronat, ein Pyridinyl-Bisphosphonat, ist eine synthetische Verbindung, die strukturell dem natürlichen Pyrophosphat gleicht. Pyrophosphat, dessen Grundgerüst aus Phosphor-Sauerstoff-Phosphor besteht, ist an der Regulation des Knochenumbaus beteiligt. Weil das Grundgerüst in Bisphosphonaten durch Phosphor-Kohlenstoff-Phosphor ersetzt wurde, sind Medikamente wie Risedronat widerstandsfähig gegen den enzymatischen Abbau durch Pyrophosphatasen. Risedronat, das sich im Knochen an Hydroxyapatit anlagert, hemmt die Osteoklastenfunktion und erhöht die Apoptoserate. Dadurch nimmt die Knochenresorption ab, während die Knochenneubildung auf reduziertem Niveau erhalten bleibt. Insgesamt resultiert daraus eine Zunahme der Knochendichte und eine Abnahme des Frakturrisikos. Während der Risedronatbehandlung wird normaler Knochen gebildet, wie Knochenbiopsien gezeigt haben.

Einmal täglich 5 mg Risedronat werden empfohlen:

- bei Frauen zur Prävention und Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

- bei Frauen und Männern zur Prävention und Behandlung der kortikosteroidinduzierten Osteoporose.

Wochentabletten zu 35 mg sind in Vorbereitung.

Einmal täglich 30 mg Risedronat zyklisch während jeweils 2 Monaten werden empfohlen zur Behandlung des M. Paget (Osteodystrophia deformans).

Speisen und Getränke halbieren die ohnehin geringe Resorption von Risedronat im Gastrointestinaltrakt (Bioverfügbarkeit 0,6 %). Dennoch stehen flexible Einnahmemöglichkeiten zur Auswahl:

- morgens mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück
- tagsüber mit mindestens zweistündigem Abstand zum Essen oder Trinken
- abends mindestens 2 Stunden nach dem Abendessen, jedoch spätestens 30 Minuten vor dem Zubettgehen.

Risedronat wird im Körper nicht metabolisiert und beeinflusst das Zytochrom-P450-Enzymsystem in der Leber nicht.

## Gefürchtete Schenkelhalsfrakturen

# Neuer Frakturschutz für betagte Frauen

**BASEL – Von allen Osteoporosemedikamenten vermögen nur die Bisphosphonate nachweislich den Mineralgehalt auch im Bereich des proximalen Femurs zu erhöhen. Entsprechend senken sie das Risiko der besonders gefürchteten Schenkelhalsfrakturen. Mit Risedronat wurde erstmals eine grosse, prospektive Studie durchgeführt, bei der Femurfrakturen den primären Endpunkt darstellten. Dr. Marius Kraenzlin, Endokrinologische Praxis, Basel, erläuterte die Ergebnisse dieser aufschlussreichen Studie auf dem Launch-Symposium von Risedronat.**



Dr. Marius Kraenzlin

In einer klinischen Studie wurde die Wirkung von Risedronat auf Femurfrakturen untersucht (HIP-Studie, Hip Intervention Program). Dies ist die bisher einzige prospektive Studie, die als primäres Ziel Femurfrakturen analysiert. Die Risedronat Behandlung erfolgte doppelblind, randomisiert, plazebokontrolliert über 3 Jahre. Von den insgesamt 9331 teilnehmenden, betagten Frauen erlitten 232 eine Femurfraktur, zumeist eine Schenkelhals- (60 %) oder eine intertrochantäre Fraktur (33 %). Mit Risedronat konnte das Frakturrisiko im Vergleich zu Plazebo signifikant um 30 % gesenkt werden, wobei alle Frauen zusätzlich Kalzium und Vitamin D bei niedrigem Serumspiegel erhielten. In der Untergruppe von 5445 Frauen im Alter von 70 bis 79 Jahren, bei denen eine Osteoporose densitometrisch am Schenkelhals nachgewiesen wurde, liess sich die Frakturinzidenz dank Risedronatbehandlung sogar signifikant um 40 % von 3,2 (Plazebo) auf 1,9 % senken. Bei Frauen in dieser Gruppe, die schon vor Beginn der Studie mindestens eine Wirbelfraktur erlitten hatten, reduzierte Risedronat das Femurfrakturrisiko signifikant um 60 %. Je grösser das Risiko war, desto ausgeprägter war also auch die Risikosenkung. Immer wieder wird diskutiert, ob es möglich ist, Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko bereits aufgrund einer Befragung über Risikofaktoren zu identifizieren. Es wäre durchaus wünschenswert, ohne weitere Untersuchungen den anamnestisch ge-

fährdeten Frauen eine antiresorptive Therapie anbieten zu können, um das Frakturrisiko wirksam zu senken. Leider sind diese Wünsche nicht realisierbar, denn die HIP-Studie machte klar, dass eine anamnestische Risikoselektion für die Therapieentscheidung nicht ausreicht. Dies zeigte sich in einer zweiten Untergruppe, die aus 3886 Frauen im Alter von 80 und mehr Jahren bestand.

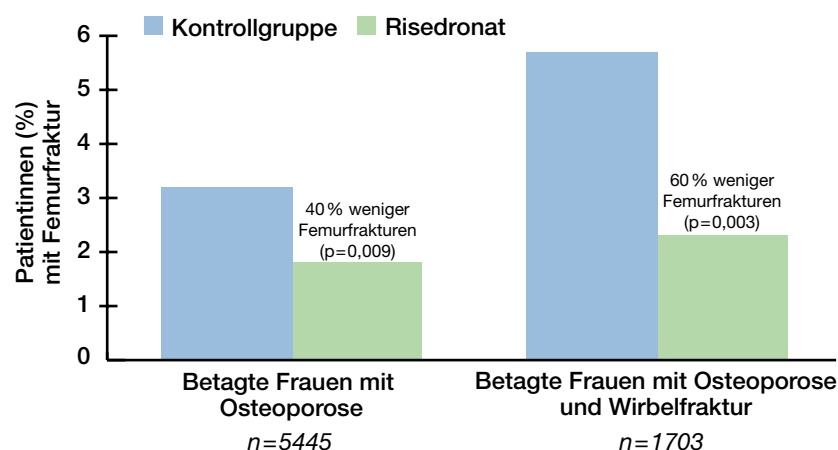
Mehrheitlich wurde in dieser älteren Gruppe keine Densitometrie durchgeführt. Es stand also meist nicht fest, ob die Frauen überhaupt eine Osteoporose aufwiesen. Sie gaben aber mindestens einen anamnestischen Risikofaktor für Stürze und Femurfrakturen an (z.B. pathologischer Stuhltest, also Schwierigkeiten beim Aufstehen aus dem Sitzen, unsicherer Gang, schlechte Psychomotorik, Stürze mit Verletzungen im letzten Jahr, Femurfraktur in der Vergangenheit oder bei der Mutter, Rauchen). In dieser Gruppe gelang es nicht, mit Risedronat das Frakturrisiko signifikant zu senken (Femurfraktur-Inzidenz 4,2 % mit Risedronat, 5,1 % mit Pla-

zebo,  $p=0,35$ ). Es braucht also die Densitometrie, um diejenigen Frauen zu identifizieren, die von der Risedronatbehandlung profitieren können. Dr. Kraenzlin erinnerte auch an den Einsatz von Hüftprotektoren, die das Frakturrisiko um 60 % verringern. Unerwünschte Ereignisse kamen in der HIP-Studie mit Risedronat nicht häufiger vor als mit Plazebo. Die Behandlung wurde in gleicher Häufigkeit (18 %) wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen. Diese hohe Abbruchrate ist durch das hohe Alter der Teilnehmerinnen erklärt. Je ein Fünftel der Probandinnen wies gastrointestinale unerwünschte Ereignisse auf, beispielsweise Bauchschmerzen oder Dyspepsie. Nur selten wurde eine Ösophagitis (mit Risedronat in 1,7 %, mit Plazebo in 1,9 %) oder ein Speiseröhrenulkus (Risedronat 0,3 %, Plazebo 0,4 %) festgestellt.

In Risedronatstudien hat sich gezeigt, dass auch Patientinnen mit aktiver Magen-Darm-Erkrankung oder mit Medikamenteneinnahme (nichtsteroidale Entzündungshemmer, Acetylsalicylsäure, H<sub>2</sub>-Antagonisten, Protonenpumpenhemmer) während der Risedronatbehandlung in gleicher Häufigkeit unerwünschte Ereignisse im Gastrointestinaltrakt entwickeln wie mit Plazebo. In Endoskopiestudien kamen Magenzulzera mit dem Pyridinyl-Bisphosphonat Risedronat signifikant seltener vor als mit dem Amino-Bisphosphonat Alendronat.

### HIP-Studie: Femurfrakturstudie mit Risedronat

Ergebnisse der Gruppe betagter Frauen (70- bis 79-jährig) mit densitometrisch nachgewiesener Osteoporose



## Steroid-Osteoporose

# Neues Bisphosphonat als Frakturprophylaxe

**ZÜRICH – Bei Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, verdienen die häufigen ossären Nebenwirkungen mit Frakturgefahr besondere Beachtung. Praktische Tipps zur Vorbeugung und Behandlung der Steroid-Osteoporose gab PD Dr. Hans Jörg Häuselmann, Zentrum für Rheuma- und Knochenerkrankungen, Klinik im Park, Zürich, auf dem Launch-Symposium von Risedronat.**



PD Dr. Hans Jörg Häuselmann

Die durch Glukokortikoide induzierte Osteoporose zeichnet sich durch einen raschen initialen Verlust von 5 bis 15 % der Knochendichte aus. Betroffen ist vor allem trabekulärer Knochen, also hauptsächlich die Wirbelsäule. Glücklicherweise ist der Knochenverlust potenziell reversibel. Es kommt zu einer generellen Verdünnung der Knochen trabekel, wobei die Brücken anfänglich nicht brechen. Nur wenn mit der Behandlung zu lange zugewartet wird, kommen auch irreversible Mikrofrakturen dazu. Unter Experten besteht keine Einigkeit, ab welcher Steroiddosis mit einer Osteoporose

zu rechnen ist. Möglicherweise liegt die Dosisschwelle bereits bei täglich 5 mg Prednison oder tiefer.

Zahlreiche Studien haben nachgewiesen, dass Bisphosphonate eine sehr gute Wirkung auf die Steroid-Osteoporose entfalten. Mit Risedronat kann die Frakturrate signifikant von 16 % (Plazebo) auf 5 % gesenkt werden.

Wenn eine Steroidbehandlung von mehr als 3 Monaten Dauer geplant ist oder bereits begonnen wurde, sollte unabhängig von der Steroiddosierung eine Densitometrie (mit DXA, Zweispektren-Röntgenabsorptiometrie) durchgeführt werden. Bei dieser Indikation wird die DXA-Untersuchung immer von den Krankenkassen bezahlt. Bei einem T-Score unter  $-1,5$  sollte die Frage geklärt werden, ob ein Hypogonadismus besteht. Die Osteoporose-Grundbehandlung (Risikofaktoren-Modifikation sowie täglich 1500 mg Kalzium und 800 IE Vitamin D<sub>3</sub>) wird bei Frauen mit Hypogonadismus

durch eine Hormonersatzbehandlung und bei Männern durch eine Testosterontherapie ergänzt. Wenn kein Hypogonadismus vorhanden ist, empfiehlt Dr. Häuselmann eine Bisphosphonatbehandlung.

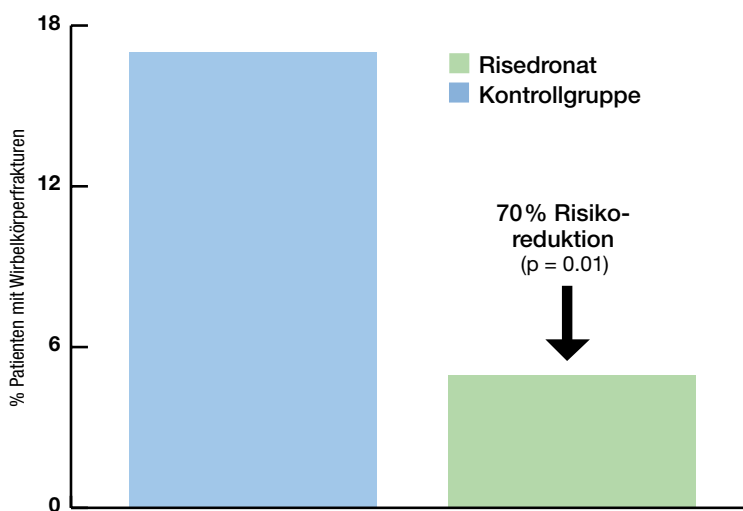
Die DXA-Untersuchung sollte nach 6 bis 12 Monaten wiederholt werden. Falls der Knochendichteverlust in dieser Zeit 3% übersteigt, rät Dr. Häuselmann zu einer Kombinationstherapie (z.B. Hormonersatztherapie + Bisphosphonat oder Calcitonin + Bisphosphonat).

### Osteoporose: Die unterschätzte Gefahr

**GENF – In der Bevölkerung der Schweiz leidet schätzungsweise eine halbe Million Menschen an Osteoporose. Sind osteoporotische Frakturen der Preis, der heute unweigerlich für die Verlängerung des Lebensabends zu bezahlen ist? Keineswegs, wenn die modernen Präventions- und Behandlungsmöglichkeiten optimal genutzt werden!**

Es gilt, die zahlreichen Osteoporose-Risikofaktoren zu beachten (z.B. Östrogenmangel, Hypogonadismus beim Mann, Rauchen, geringe Kalziumaufnahme, starker Alkoholkonsum, wenig körperliche Bewegung, lang dauernde Kortikosteroidtherapie, Behandlung mit Antiepileptika, chronische Darmerkrankungen wie M. Crohn oder Zöliakie) und die Diagnose frühzeitig zu stellen, bevor es zur ersten Fraktur kommt. Leider sind aber die Osteoporose-Gefahren im Bewusstsein der Bevölkerung noch viel zu wenig verankert, bedauerte **Dr. René Rizzoli**, Médecin adjoint, Division des Maladies Osseuses, Département de Médecine Interne, Hôpitaux Universitaires de Genève. Nach dem 50. Geburtstag – dem durchschnittlichen Menopausezeitpunkt – sind Frauen mit einem Risiko von 40 % konfrontiert, dass sie im Verlauf des weiteren Lebens eine osteoporotische Fraktur erleiden. Bei Männern beträgt das Risiko 13 %. Jede fünfte Frau, die eine Wirbelfraktur erleidet, muss ohne Risedronatbehandlung im Lauf des folgenden Jahres erneut mit einer Wirbelfraktur rechnen! Dies ergab die Analyse der Daten von 2725 postmenopausalen Frauen, die weltweit in vier Risedronat-Behandlungsstudien in der Plazebogruppe während der Studie Wirbelfrakturen erlitten.

### Risikoreduktion bei kortikosteroid-induzierter Osteoporose mit Risedronat



Patienten, die  $>7.5$  mg/Tag Prednison oder Äquivalent einnahmen. Patienten leiteten die Kortikosteroid-Therapie entweder innerhalb von 3 Monaten mit der Einnahme von 500 mg/Tag Calcium ein oder befolgten eine Therapie während mehr als 6 Monaten mit 1 g/Tag Calcium + 400 IU/Tag Vitamin D. n=518

Nach Beginn einer oralen Kortikosteroid-Therapie steigt das Risiko eines Bruches rapid.