

Neue Option bei postmenopausaler Osteoporose

Bisphosphonat als einmal jährliche Infusion

Bei Osteoporose werden meist Bisphosphonatabletten zur Frakturprävention verordnet, doch die Compliance ist problematisch: Rund die Hälfte der Betroffenen nimmt diese Medikamente bereits nach einem Jahr nicht mehr regelmässig ein. Abhilfe versprechen Bisphosphonatinfusionen, die viermal (Bonviva®) oder nur einmal (Aclasta®) pro Jahr verabreicht werden. An einer Pressekonferenz zur Einführung von Aclasta® in der Schweiz informierte Professor Karl Lippuner über die Studienergebnisse zur einmal jährlichen Bisphosphonatinfusion und die Anwendung in der Praxis.

«Die einmal jährliche Infusion von Zoledronat reduziert signifikant das Risiko von Wirbelfrakturen, Hüftfrakturen und anderen nicht vertebralem Frakturen bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose», sagte Professor Karl Lippuner, Chefarzt der Poliklinik für Osteoporose des Universitätsspitals Bern. Dies ergab die HORIZON-Studie (siehe *Kasten*), an welcher sein Team als drittgrösstes Zentrum massgeblich beteiligt war. Da bei dieser Studie Frakturen als primärer Endpunkt erfasst wurden, erfüllte Zoledronat i.v. als erstes intravenöses Bisphosphonat alle Qualitätsmerkmale

zum Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, so Lippuner.

Hingegen habe man für das bereits seit Ende 2006 zugelassene Ibandronat i.v. die Wirksamkeit bisher nur indirekt dokumentiert, indem man dessen Gleichwertigkeit mit Ibandronatabletten hinsichtlich der Knochendichteentwicklung nachwies (Non-inferiority-Studie; für die Ibandronatabletten hatte man die Reduktion von Wirbelbrüchen zuvor bereits einmal nachgewiesen). Lippuner betonte, dass er damit keinesfalls die Wirksamkeit von Ibandronat i.v. infrage stellen wolle, doch sei es nun schwieriger geworden, wissenschaftliche Argumente zugunsten von Ibandronat i.v. zu finden. Hinsichtlich der Kosten liegen die beiden Präparate gemäss der Spezialitätenliste des BAG nicht weit auseinander: Die Jahresdosis Bonviva® kostet 735.80 Franken (12 Tabletten oder 4 Infusionen), Aclasta® schlägt mit 686.65 Franken pro Jahr zu Buche.

Vitamin D und Kalzium weiterhin nötig

Karl Lippuner wies darauf hin, dass auch die einmal jährliche Infusion des Bisphosphonats die Complianceproblematik nicht völlig beseitigen wird, denn weiterhin müssen Kalzium und Vitamin D regelmässig eingenommen werden, um das Frakturrisiko zu senken. Auch in der HORIZON-Studie erhielten alle Teilnehmerinnen 1000 bis 1500 mg Kalzium und 400 bis 1200 IE Vitamin D pro Tag.

Die Entscheidung zwischen Bisphosphonatablette oder -infusion hängt primär von der Präferenz der Patientin ab. Die Frage, ob überhaupt ein Bisphosphonat verordnet werden sollte, ist nicht nur von der Knochendichte abhängig, auch wenn diese bei den Indikationskriterien im Vordergrund steht. Der T-Score gibt an, um wie viele Standardabweichungen die Knochendichte vom Durchschnitt junger, gesunder Erwachsener abweicht. Man geht davon aus, dass eine Abweichung um -1 das Frakturrisiko verdoppelt. Ein T-Score ab -2,5 oder nicht traumatische Frakturen gelten als Indikationen für Bisphosphonate. Lippuner erläuterte, dass das Frakturrisiko immer auch von weiteren Risikofaktoren abhängig sei. Dazu gehören beispielsweise Alter und Sturzrisiko, die

familiäre Belastung und Medikamente mit Einfluss auf die Knochendichte. Der Osteoporoseexperte ist davon überzeugt, dass es in der Zukunft möglich sein wird, das Frakturrisiko exakter vorauszusagen (z.B. «Sie haben ein persönliches Risiko von 20%, in den nächsten

Kasten: Resultate der HORIZON-Studie

7765 postmenopausale Frauen (mittleres Alter 73 Jahre) mit etablierter Osteoporose gemäss T-Score $\leq -2,5$ am Schenkelhals mit oder ohne Wirbelfraktur oder T-Score $\leq -1,5$ mit radiologisch nachgewiesenen Wirbelfrakturen (2 leichte oder 1 mittelschwere) wurden in zwei Gruppen randomisiert. Sie erhielten je 3 Infusionen im Abstand von 12 Monaten (5 mg Zoledronat oder Plazebo); eine begleitende Osteoporosetherapie war erlaubt (Hormone, Raloxifen, Calcitonin, Tibolon usw.). Primäre Endpunkte waren neu aufgetretene Wirbelfrakturen (bei Patientinnen ohne zusätzliche Osteoporosemedikation) und Hüftfrakturen (bei allen). Sekundäre Endpunkte waren andere Frakturen, Knochenmineraldichte, Knochenumsatzmarker und Verträglichkeit.

In dem 3-jährigen Studienzeitraum traten in der Zoledronatgruppe 3,3 Prozent neue radiologisch nachgewiesene Wirbelbrüche auf, in der Plazebogruppe 10,9 Prozent. Dies entspricht einer relativen Risikominderung von 70 Prozent. Diese lag somit über den Erfahrungen mit oralen Bisphosphonaten, von denen relative Risikominderungen von 40 bis 50 Prozent bekannt sind. Die 3-Jahresinzidenz von Hüftfrakturen betrug 1,4 Prozent mit Zoledronat gegenüber 2,4 Prozent unter Plazebo (41% relative Risikominderung). Nicht vertebrale Frakturen gingen um 25 Prozent zurück (8 vs. 10,7%), beliebige klinische Frakturen um 33 Prozent (8,4 vs. 12,8%) und klinische Wirbelfrakturen um 77 Prozent (0,5 vs. 2,6%). Knochendichte und Knochenstoffwechsel wurden durch Zoledronat positiv beeinflusst. Insgesamt traten in der Zoledronatgruppe mehr Nebenwirkungen auf, dabei handelte sich aber meist um die bekannten, leichten bis mittelschweren Kurzzeitphänomene bei intravenösen Bisphosphonaten (Fieber, Myalgie, grippeähnliche Symptome, Kopfschmerzen). Schweres Vorhofflimmern war in der Zoledronatgruppe häufiger (50 vs. 20 Patientinnen; $p < 0,001$).

Black DM et al.: Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal Osteoporosis. *New Engl J Med* 2007; 356: 1809-1822.

Tabelle: Studienergebnisse zur Wirksamkeit einzelner Substanzen gegen verschiedene Frakturen

Substanzen	Wirbelfrakturen	andere Frakturen
Vitamin D + Kalzium	?	+
Östrogen + Gestagen	+	+
Alendronat per os	+	+
Risendronat per os	+	+
Ibandronat per os	+	-
Ibandronat i.v.	+*	-
Zoledronat i.v.	+	+
Raloxifen	+	-
Calcitonin	+	-
Teriparatid (rhPTH [1-34])	+	+

* Wirksamkeit nur indirekt nachgewiesen

Quelle: Vortrag von Professor Kurt Lippuner an der Pressekonferenz zur Einführung von Zoledronat i.v. (Aclasta®) in der Schweiz, Zürich 6.12.2007.

5 Jahren einen Knochenbruch zu erleiden.»). Heute sei man aber noch nicht so weit. Aus diesem Grund orientiere man sich an den Einschlusskriterien der einschlägigen Studien. In der Praxis gebe es aber manchmal auch schwierig zu beurteilende Grenzfälle, so Lippuner.

Nebenwirkungen

Mit der Zoledronatinfusion gehen kurzzeitig Nebenwirkungen einher, die typisch für die intravenöse Gabe von Bisphosphonaten sind: Fieber, Myalgie, grippeähnliche Symptome, Kopfweh, Gelenkschmerzen. Diese verschwinden jedoch in der Regel nach drei bis vier Tagen. Um die Fortsetzung der Therapie nicht zu gefährden, sei es trotzdem sehr wichtig, die Patienten darüber aufzuklären, sagte Lippuner. In Einzelfällen könne es auch bis zu sieben Tage dauern.

Osteonekrosen im Kiefer sind eine aus der Onkologie bekannte, schwere Nebenwirkung der intravenösen Bisphosphonate. In der HORIZON-Studie gab es in der Placebo- und in der Zoledronatgruppe je 1 Fall. Eine Überprüfung ergab, dass die Bisphosphonatinfusion nicht daran schuld war. Gemäss einem Zentralregister für Kieferosteonekrosen unter Bisphosphonattherapie, das von Professor Dieter Felsenberg am Zentrum für Muskel- und Knochenforschung an der Charité in Berlin geführt wird, beträgt die Inzidenz für Kieferosteonekrosen unter Bisphosphonattherapie zur Frakturprävention bei Osteoporose 1 zu 100 000. Möglicherweise entspreche dieser Wert dem «Hintergrundrauschen» in der gesunden Bevölkerung, denn man wisse nicht, welche Inzidenz auch ohne das Medikament zu erwarten sei, sagte Karl Lippuner. In seiner langjährigen Erfahrung hat er jedenfalls noch nie einen Fall von Osteonekrose bei Osteoporosepatienten unter Bisphosphonattherapie gesehen, wohl aber 2 Fälle bei Tumorpatienten. Grund dafür könnte die um ein Vielfaches höhere Bisphosphonatdosis in der Onkologie sein, doch möglicherweise gibt es auch weitere, tumorbedingte Risikofaktoren.

Noch unklar ist die Relevanz der häufigeren Arrhythmien in der Zoledronatgruppe (6,9% vs. 5,5%). Es könnte sich um einen Zufallsbefund handeln, der aber noch genauer überprüft werden müsse, so die Autoren der HORIZON-Studie. ◆

Renate Bonifer