

# Bisphosphonate bei postmenopausaler Osteoporose: intravenös statt oral?

Ibandronat und Zoledronat können eine (teurere) Alternative sein

Die intravenöse Gabe von Bisphosphonaten bei Osteoporose ist bei Kontraindikationen für die orale Zufuhr indiziert oder bei Patientinnen, die die umständliche orale Einnahmeprozedur zu umgehen wünschen und/oder längere Behandlungsintervalle vorziehen. Mit Ibandronat und Zoledronat stehen zwei stickstoffhaltige Bisphosphonate für die i.v.-Therapie der Osteoporose zur Verfügung. Ibandronat (Bonviva®) ist alle drei Monate als i.v.-Injektion, Zoledronat (Aclasta®) als i.v.-Kurzinfusion über mindestens 15 Minuten einmal im Jahr zu verabreichen.

## ARZNEIMITTELBRIEF

Oral einzunehmende Bisphosphonate der zweiten und dritten Generation mit stickstoffhaltiger Seitenkette sind zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose etabliert (1, 8). Für die Bisphosphonate Alendronat (Fosamax® oder Generika [2–4, 8]) und Risedronat (Actonel® [5–8]) liegen klare Daten zur Wirksamkeit bezüglich Senkung des Frakturrisikos, Zunahme der Knochendichte, Minderung des Knochenabbaus und zu den UAW vor. Seit einigen Jahren ist auch Ibandronat (Bonviva®) als Tablette à 150 mg einmal pro Monat zur Therapie der Osteoporose zugelassen. Aufgrund der geringen Resorption (-1%) aus dem Gastrointestinaltrakt, die durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme weiter verschlechtert wird, und wegen der potenziellen Schädigung der Ösophagusschleimhaut, ist eine aufwendige Einnahmeprozedur notwendig. Sie wirkt

## Merksätze

- ❑ Mit Zoledronat i.v. wurde die bisher wirksamste Verhinderung (-70%) von osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen im Vergleich mit anderen Bisphosphonaten erreicht. Es verhindert auch Hüftfrakturen.
- ❑ Bei Ibandronat ist eine Risikosenkung für vertebrale Frakturen nur für die orale Formulierung (2,5 mg/Tag) belegt (62%); für Hüftfrakturen fand sich lediglich bei einer Untergruppe mit erhöhtem Frakturrisiko eine Reduktion.
- ❑ Bei den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) stehen grippeähnliche Symptome im Vordergrund, die häufiger als unter oraler Gabe von Bisphosphonaten aufzutreten scheinen und nach Zoledronat i.v. vermutlich häufiger sind als nach Ibandronat i.v. Die renale Verträglichkeit ist gut, wenn die Kreatininclearance nicht < 30 ml/min ist.
- ❑ Unter Zoledronat i.v. kam es bei 1,3 Prozent der Patientinnen zu Vorhofflimmern, bisher ohne plausible pathophysiologische Erklärung.
- ❑ Auch bei der intravenösen Bisphosphonattherapie muss immer eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D sichergestellt sein.

sich negativ auf die Compliance der Patientinnen und Patienten aus (9). Deshalb und bei Kontraindikationen beziehungsweise Unverträglichkeit oraler Bisphosphonate sind i.v. applizierbare eine Alternative in der Therapie der Osteoporose. Selbstverständlich gehört auch zu einer i.v.-Bisphosphonattherapie bei Osteoporose eine ausreichende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D.

### Ibandronat

**Wirksamkeit:** Die einzige zuverlässige Frakturstudie zu Ibandronat ist die multizentrische, doppelblinde BONE-Studie (10–12), die zur Zulassung von Ibandronat als Tablette zu

2,5 mg/Tag führte. Diese Dosierung wurde jedoch in Europa nicht vermarktet. Alle weiteren Studien, die zur Zulassung der Darreichungsformen 150 mg einmal pro Monat per os beziehungsweise 3 mg/3 ml Lösung als Fertigspritze führten, sind sogenannte Noninferiority- oder Bioäquivalenz-Studien. Die primären Endpunkte waren die Veränderungen der Knochendichte und der Knochenumbauparameter. In der BONE-Studie (911) wurden 2946 Frauen im Alter zwischen 55 und 80 Jahren mit vorbestehenden vertebralem Frakturen und T-Score-Werten (Knochendichte) zwischen -2 und -5 entweder mit Ibandronat 2,5 mg/Tag oder intermittierend mit insgesamt 12 Dosen zu je 20 mg jeden zweiten Tag alle drei Monate oder mit Placebo behandelt. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit neuer morphologisch sicherer vertebraler Frakturen nach drei Jahren Behandlung. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem klinische, osteoporotische, nicht vertebrale Frakturen, Veränderungen der Knochendichte und der chemischen Marker des Knochenstoffwechsels.

Am Ende der Studie, nach drei Jahren, war die Rate neu aufgetretener vertebraler, morphometrischer Frakturen in beiden Ibandronatgruppen signifikant niedriger (4,7% bei täglicher beziehungsweise 4,9% bei intermittierender Gabe) als in der Placebogruppe (9,6%), entsprechend einer Risikoreduktion klinischer Frakturen von 49 beziehungsweise 48 Prozent. Dieser Unterschied zwischen Therapie- und Placebogruppe war erst nach dem zweiten, jedoch noch nicht nach dem ersten Jahr signifikant. Bei nicht vertebralem Frakturen, insgesamt nur in geringer Zahl aufgetreten, fand sich kein Unterschied zwischen den drei Behandlungsgruppen. Dies wurde von den Autoren darauf zurückgeführt, dass der mittlere T-Score-Wert der Gesamthüfte von -1,73 vergleichsweise nur gering pathologisch und das Risiko für Frakturen in dieser Altersklasse vergleichsweise niedrig war. Eine retrospektive Analyse der Patientinnen mit einem T-Score von < -3 im Schenkelhals erbrachte dann auch hier eine relative Risikosenkung von 69 beziehungsweise 37 Prozent bei täglicher beziehungsweise intermittierender Gabe von Ibandronat. Die Knochendichte der LWS (L2-L4) war nach drei Jahren um 6,5 (täglich) beziehungsweise 5,7 (intermittierend) beziehungsweise 1,3 Prozent (Placebo) angestiegen; die entsprechenden Daten der Hüfte: +3,4, +2,9 beziehungsweise -0,7 Prozent. Die biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels zeigten bereits nach drei Monaten eine deutliche Reduktion von Knochenresorption und -aufbau, verglichen mit der Placebogruppe.

1997 und 2004 wurden die Ergebnisse zweier kleiner Studien (13, 14) und einer grösseren (15) zur Dosisfindung für die intermittierende i.v.-Gabe von Ibandronat veröffentlicht. Erst in der auf zwei Jahre angelegten DIVA-Studie wurde mit der Veröffentlichung der Ein-Jahres-Ergebnisse (16) das optimale Dosis-Intervall-Regime für Ibandronat i.v. (2 mg alle zwei Monate beziehungsweise 3 mg alle drei Monate) etabliert, verglichen mit der täglichen oralen Gabe von 2,5 mg. Primärer Endpunkt war die relative Veränderung der Knochendichte der LWS (L2-L4), ein Surrogatparameter. An dieser Studie nahmen 1395 Frauen (55-80 Jahre) mit T-Score-Werten von

-2,5 bis -5 teil. Patientinnen mit Serumkreatininwerten > 2,4 mg/dl und mit vorangegangener Bisphosphonatbehandlung waren ausgeschlossen. Die Wirksamkeit von Ibandronat i.v. erwies sich in beiden Gruppen gegenüber der täglichen oralen Medikation als nicht unterlegen, sogar als signifikant überlegen: Die Knochendichte in der LWS stieg um 5,1 (2 mg alle zwei Monate) beziehungsweise 4,8 (3 mg alle drei Monate) beziehungsweise 3,8 Prozent (2,5 mg/Tag oral) an. Die Knochendichte in der Gesamthüfte nach einem Jahr stieg um 2,6 vs. 2,4 vs. 1,8 Prozent und im Schenkelhals um 2,0 vs. 2,3 vs. 1,6 Prozent an. Die Zunahme war an LWS und Hüfte signifikant grösser in den i.v.-Gruppen als nach oraler Gabe. Der Abfall der Knochenabbauparameter war in allen drei Behandlungsarmen gleich.

*Sicherheit:* Die Verträglichkeit war in allen drei Behandlungsarmen gleich gut und gleichmässig auf die Therapiearme verteilt. Lediglich die grippeähnlichen Symptome traten in den i.v.-Gruppen häufiger auf (5,1 bzw. 4,9 vs. 1,1%). Die renale Verträglichkeit war in allen drei Gruppen gut. Bei 244 Patienten aus der Drei-Monate-i.v.-Gruppe, bei denen vor und nach Applikation ein EKG geschrieben wurde, fand sich kein Effekt von Ibandronat auf Herzfrequenz, AV-Überleitung, Depolarisation und QT-Intervall. Kieferosteonekrosen wurden nicht beobachtet. Ibandronat (3-mg/ml-Fertigspritze) ist zur Behandlung der Osteoporose zugelassen.

### Zoledronat

*Wirksamkeit:* Zoledronat ist bereits seit einigen Jahren zur Therapie des Morbus Paget des Knochens zugelassen (Aclasta®, 5 mg in 100 ml, als Kurzinfusion über mindestens 15 Minuten zu geben). Kürzlich erfolgte auch die Zulassung für die Therapie der Osteoporose. Die Wirksamkeit bei Osteoporose wurde bereits 2002 nachgewiesen (17). An der internationalen, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Zulassungsstudie HORIZON (18) nahmen 7765 Frauen im Alter von 65 bis 89 Jahren mit postmenopausaler Osteoporose teil (T-Score-Werte  $\leq$  2,5 am Schenkelhals mit oder ohne vorbestehende vertebrale Frakturen oder T-Score-Werte  $\leq$  -1,5 mit radiologischem Nachweis von mindestens zwei milden oder einer mittelschweren Wirbelkörperfraktur). Patientinnen mit reduzierter Kreatininclearance < 30 ml/min) oder mit Nachweis einer Albuminurie (> 2+ im Urin-Stix) wurden nicht in die Studie aufgenommen. Die Patientinnen wurden in zwei Gruppen stratifiziert, je nachdem, ob sie zusätzlich knochenwirksame Medikamente einnahmen, wie Raloxifen (Evista®), unterschiedliche Hormonpräparate, Calcitonin (Miacalcic®) oder Ipriflavon (Gruppe 2), oder nicht (Gruppe 1). Einmal pro Jahr erhielten die Patientinnen 5 mg Zoledronat in 100-ml-Lösung als Kurzinfusion über mindestens 15 Minuten oder Placebo. Primäre Endpunkte waren neue morphologische Wirbelfrakturen (nur im Stratum 1 ohne zusätzliche antiosteoporotische Therapie) und Hüftfrakturen (alle Patientinnen) nach ein, zwei und drei Jahren. Sekundäre Endpunkte waren unter anderen Veränderungen der Knochendichte an der Hüfte und in einer

Subgruppe auch an der LWS, gemessen mit DXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) sowie Veränderungen der Marker des Knochenumbaus, ebenfalls in zwei Subgruppen. Neben der üblichen Erfassung von UAW wurde bei 5035 Patienten 9 bis 11 Tage nach jeder Infusion Kalzium und Kreatinin im Serum gemessen. Ausserdem wurde bei 559 Patientinnen vor sowie 9 bis 11 Tage nach der dritten Infusion ein EKG geschrieben (ausgenommen Patientinnen mit einer QT-Zeit-verlängernden Medikation). Einige UAW wurden speziell begutachtet, wie okuläre, renale, kardiovaskuläre Ereignisse und Osteonekrosen (Kiefer, Hüfte, Knie), inkomplette Frakturheilung und Hypokalziämie.

Nach drei Jahren fand sich eine deutliche Risikoreduktion von Wirbelkörperfrakturen: 10,9 Prozent Placebo vs. 3,3 Prozent Zoledronat (= 70%; RR: 0,30; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,24–0,38) und von Hüftfrakturen: 2,5 Prozent Placebo vs. 1,4 Prozent Zoledronat (= 41%; RR: 0,59; KI: 0,42–0,83). Es liess sich ein signifikanter Anstieg der Knochendichte nach drei Jahren (6,71% in der LWS, 6,02% an der Gesamthüfte, 5,06% am Schenkelhals) und ein Abfall der Knochenumbauparameter nach einem Jahr nachweisen.

**Sicherheit:** Todesfälle, schwere unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund von UAW waren in beiden Studiengruppen gleich häufig, jedoch fanden sich in der Verumgruppe signifikant mehr UAW, die hauptsächlich die Symptome direkt nach der Infusion betrafen. Eines der fünf häufigsten Symptome mit Beginn innerhalb von drei Tagen nach der Infusion (Fieber, Myalgien, influenzaähnliche Symptome, Kopfschmerz, Arthralgien) trat nach der ersten Infusion bei 31,6 Prozent (Verum) vs. 6,2 Prozent (Placebo) der Patientinnen auf, nach der zweiten Infusion bei 6,6 vs. 2,1 Prozent und nach der dritten Infusion bei 2,8 vs. 1,1 Prozent. Über influenzaähnliche Symptome allein berichteten 7,8 vs. 1,6 Prozent, Fieber 16,1 vs. 2,1 Prozent, Myalgien 9,5 vs. 1,7 Prozent, Arthralgien 6 vs. 2,0 Prozent und Kopfschmerzen 7,1 vs. 2,3 Prozent. Diese Symptome wurden als mild bis moderat klassifiziert und verschwanden nach drei Tagen. Bei 1,3 Prozent der Patientinnen in der Zoledronatgruppe fand sich 9 bis 11 Tage nach der Infusion eine Kreatininerhöhung von > 0,5 mg/dl, die bei 85 Prozent innerhalb von 30 Tagen, bei dem Rest nach einem Jahr wieder unterhalb dieser Grenze lag. Nach drei Jahren gab es keine signifikante Differenz des Serumkreatinins und der Kreatininclearance zwischen Therapie- und Placebogruppe. Unerwartet waren signifikant häufigere Arrhythmien: bei 6,9 Prozent (n = 266) in der Zoledronatgruppe vs. 5,3 Prozent (n = 203) in der Placebogruppe. Vorhofflimmern, als Subkategorie aller Arrhythmien, trat bei 1,3 Prozent (n = 50) in der Bisphosphonatgruppe und bei 0,5 Prozent (n = 20) in der Placebogruppe auf. In der EKG-Substudie wurde dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht gefunden. Kieferosteonekrosen wurden spontan nicht gemeldet. Nach spezieller Suche wurden aber 2 mögliche Fälle identifiziert, 1 in der Bisphosphonat- und 1 in der Placebogruppe, ebenso Osteonekrosen in Hüfte und Knie (4 vs. 3). Vorübergehende und asymptomatische Hypokalziämien

(< 2,075 mmol/l) fanden sich 9 bis 11 Tage nach der Infusion bei 49 (Verum) beziehungsweise 1 Patientin (Placebo).

In der Zoledronatgruppe traten auch vermehrt entzündliche Augenerkrankungen (meist Konjunktivitiden) innerhalb von 15 Tagen nach der Infusion auf (3,34 vs. 2,65%).

Zoledronat (5 mg i.v. einmal/Jahr) reduzierte in einer weiteren plazebokontrollierten HORIZON-Studie bei PatientInnen mit operierter Schenkelhalsfraktur signifikant erneute Frakturen (3,8 vs. 1,7%; p = 0,02) sowie die Gesamtletalität (25).

### **Bewertung und Preise**

Ibandronat und Zoledronat sind beides wirksame und – in der für Osteoporose angewendeten Dosierung – vergleichsweise nebenwirkungsarme Bisphosphonate. Die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit von Zoledronat ist klar. Die Minderung des Risikos ist für Wirbelkörper- und Hüftfrakturen nachgewiesen. Hinsichtlich der Verhinderung von Wirbelkörperfrakturen ist die Wirksamkeit in den verwendeten Dosierungen möglicherweise stärker als bei anderen Bisphosphonaten. Allerdings sind Vorbehalte angebracht, da diese Befunde nicht in direkt vergleichenden Studien («Head-to-head») ermittelt wurden. Für Risedronat per os wird eine Risikoreduktion von 38 Prozent (29% Placebo vs. 18% Verum) bei manifester (6) und von 31 Prozent (16,3% Placebo vs. 11,3% Verum) bei präklinischer Osteoporose (5) für vertebrale und von 28 Prozent (3,9% Placebo vs. 2,8% Verum) für Hüftfrakturen (7) angegeben. Unter Alendronat per os ergab sich eine Reduktion vertebraler Frakturen beziehungsweise Hüftfrakturen von 47 Prozent (15 vs. 8%) beziehungsweise 50 Prozent (2,2 vs. 1,1%) bei manifester (3) und von 55 Prozent (3,8 vs. 1,7%) beziehungsweise 18 Prozent (1,1 vs. 0,9%) bei präklinischer Osteoporose (4). Ibandronat führte in der BONE-Studie (10–12) bei täglicher oraler Gabe von 2,5 mg zu einer Reduktion von 51 Prozent (9,6% Placebo vs. 4,7% Verum) für Wirbelkörper, jedoch nicht für Hüftfrakturen (8,2% Placebo vs. 9,1% Verum). Eine Post-hoc-Subgruppen-Analyse, wie sie später bei Frauen durchgeführt wurde, die einen besonders pathologischen T-Score-Wert am Schenkelhals hatten, ist zum Nachweis der Wirksamkeit methodisch nicht akzeptabel (19). Nach dem jetzigen Stand ist eine Wirksamkeit von Ibandronat an der Hüfte nicht sicher nachgewiesen. In der DIVA-Studie (16) liess sich eine Nichtunterlegenheit beziehungsweise sogar eine Überlegenheit der intermittierenden i.m.-Gabe von Ibandronat gegenüber der täglichen oralen Gabe (BONE-Studie) nur beim Anstieg des Surrogatparameters Knochendichte zeigen.

Die Sicherheit beider i.v. applizierbarer Bisphosphonate bei Osteoporosepatientinnen ist relativ gut. Für Ibandronat und Zoledronat ergaben sich bezüglich UAW, die zum Abbruch der Studie führten, bezüglich schwerer UAW und Todesfälle zwischen den Behandlungsgruppen und im Vergleich mit Placebo keine signifikanten Unterschiede (BONE-, DIVA- und HORIZON-Studie). Allerdings treten nach der Infusion sowohl von Ibandronat als auch von Zoledronat häufiger Symptome auf, die zusammenfassend als «influenza-like

symptoms» bezeichnet werden. Ein schlüssiger Vergleich dieser Symptome post infusionem ist bei fehlendem «Head-to-head-Vergleich» beider Medikamente und unklarer Definition dieser Symptome nicht zuverlässig möglich, jedoch scheinen sie nach Zoledronat häufiger aufzutreten. Auch nach oraler Gabe von Bisphosphonaten, insbesondere nach höherer Einzeldosis, sind diese Symptome beschrieben worden (20). Die renale Verträglichkeit von Ibandronat scheint bei Beachtung von Kontraindikationen gut zu sein, wenn auch die Nierenfunktion leider nicht unmittelbar nach der Injektion, sondern erst zwei beziehungsweise drei Monate nach der letzten beziehungsweise unmittelbar vor der nächsten Injektion kontrolliert wurde. Auch unter Zoledronat waren am Ende der Studie nach drei Jahren Serumkreatinin und Kreatininclearance in beiden Gruppen gleich. Allerdings stieg neun bis elf Tage nach der Infusion bei 1,3 Prozent der Patienten das Serumkreatinin vorübergehend an.

Für Osteonekrosen des Kiefers im Zusammenhang mit beiden Bisphosphonaten gibt es in den Studien keine sicheren Hinweise. Kieferosteonekrosen sind bei Anwendung von Ibandronat beziehungsweise Zoledronat in der Tumortherapie bei zehn- bis zwölfmal höherer Dosierung beschrieben worden, sehr selten auch unter oraler Bisphosphonattherapie der Osteoporose (21). Auch symptomatische Hypokalziämien traten nach i.v.-Gabe beider Bisphosphonate bei Osteoporose-Patientinnen nicht auf, obwohl in der HORIZON-Studie in den Laborkontrollen neun bis elf Tage nach der Infusion leichte (asymptomatische), vorübergehende Hypokalziämien nachgewiesen wurden. Nach i.v.-Gabe von Bisphosphonaten, allerdings in hoher Dosierung bei Tumorpatienten, sind zum Teil schwere Hypokalziämien beschrieben worden (22).

Unerwartet und in seiner Genese nicht genau zu erklären, trat häufiger Vorhofflimmern unter Zoledronat als unter Placebo auf, und zwar zu einem Zeitpunkt (in den meisten Fällen  $\geq 30$  Tage nach Infusion), zu dem kein Bisphosphonat mehr in der Zirkulation nachweisbar ist. In Post-hoc-Analysen der FIT-Studie (23) wurde ebenfalls über häufigeres Vorhofflimmern unter Alendronat per os berichtet.

Insgesamt ist die HORIZON-Studie mit Zoledronat i.v. präziser, als es die Studien zur i.v.-Anwendung von Ibandronat sind. Dies betrifft die Definition von Wirbelkörper- und Hüftfrakturen als primäre Endpunkte, die gezielte Suche nach UAW, die bereits von Bisphosphonaten bekannt sind, und die Kontrolle von Laborparametern kurz nach der Infusion und nicht erst kurz vor der nächsten.

Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen orale Bisphosphonate sind die jetzt zugelassenen i.v.-Bisphosphonate ein Fortschritt im Vergleich mit der in solchen Fällen bis anhin notwendigen «Off-label»-Gabe. Durch die langen Behandlungsintervalle und insbesondere durch die ärztlicherseits

vorzunehmende i.v.-Applikation könnte die Compliance verbessert werden. Andererseits steht aus Sicht der Patienten die Wirksamkeit eines Medikaments an erster Stelle der Beurteilung, was wiederum die Compliance verbessert (24).

Im Preis pro Jahr unterscheiden sich schon die oralen Bisphosphonate Alendronat (Fosamax®, 70 mg einmal/Woche: Fr. 497.-), Risedronat (Actonel®, 35 mg einmal/Woche: Fr. 775.-) und Ibandronat (Bonviva®, 150 mg einmal/Monat: Fr. 736.-). Die Alendronatgenerika per os sind demgegenüber billiger (z.B. Alendronat Sandoz, 70 mg einmal/Woche: Fr. 372.-). Bonviva® i.v. 3 mg/ml alle drei Monate kostet pro Jahr wie die Monatstablette ebenfalls Fr. 736.-. Die Jahreskosten für Zoledronat (Aclasta®) betragen Fr. 687.- (reine Medikamentenkosten zu Publikumspreisen, Stand 1.1.2008). ■

Literatur:

1. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. S3-Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Gesellschaften für Osteologie e.V.: [www.uni-klinikumgiessen.de/med3/leitlinien/Osteologie/osteo-leitlinien-lang.pdf](http://www.uni-klinikumgiessen.de/med3/leitlinien/Osteologie/osteo-leitlinien-lang.pdf)
2. Liberman, U.A., et al.: N Engl J Med 1995, 333, 1437.
3. Black, D.M. et al.: (FIT = Fracture Intervention Trial): Lancet 1996, 348, 1535.
4. Cummings, S.R. et al. (FIT = Fracture Intervention Trial): JAMA 1998, 280, 2077.
5. Harris, S.T. et al. (VERT = Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy): JAMA 1999, 282, 1344.
6. Reginster, J. et al. (VERT = Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy): Osteoporos Int 2000, 11, 83.
7. McClung, M.A. et al. (HIP = Hip Intervention Program): N Engl J Med 2001, 344, 333.
8. AMB 2004, 38, 33.
9. Payer, J. et al.: Biomed Pharmacother 2007, 611, 191.
10. Chesnut III, C.H. et al. (BONE = Oral Bandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe): J. Bone Miner. Res. 2004, 19, 1241.
11. Delmas, P.D. et al. (BONE = Oral Bandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe): Osteoporos Int 2004, 15, 792.
12. Feisenberg, D. et al. (BONE = Oral Bandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europa): Bone 2005, 37, 651.
13. Thidbaud, D. et al.: Am J Med 1997, 103, 298.
14. Adami, S. et al.: Bone 2004, 34, 881.
15. Recker, R. et al.: Bone 2004, 34, 890.
16. Delmas, P.D. et al. (DIVA = Dosing IntraVenous Administration): Arthritis Rheum 2006, 54, 1838.
17. Reid, I.R. et al.: N Eng J Med 2002, 346, 653; s.a. AMB 2002, 36, 29.
18. Black, D.M. et al. (HORIZON Pivotal fracture trial = Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid Once yearly): N Eng J Med 2007, 356, 1809.
19. Boonen, S. et al.: Osteoporos Int 2005, 16, 1291.
20. Bock, O. et al.: J. Musculoskelet. Neuronal Interact 2007, 7, 144.
21. Woo, S.B. et al.: Ann Intern Med 2006, 144, 753. Erratum ibidem 2006, 145, 235; s.a. AMB 2007, 41, 15.
22. Peter, R. et al.: BMJ 2004, 328, 335; s.a. AMB 2004, 38, 60.
23. Cummings, S.R. et al. (FIT = Fracture Intervention Trial): N Eng J Med. 2007, 356, 1895.
24. Weiss, T.W. und McHorney, C.A. (PREFER-US study): Health Expect. 2007, 10, 211.
25. Lyles, K.W. et al. (HORIZON Recurrent fracture trial = Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid Once yearly): N Eng J Med 2007, 357, 1799.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Arzneimittelbrief» Nr. 5, Mai 2007. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Herausgeber D. von Herrath und W. Thimme.