

Intravenöses Zoledronat

Jahresinfusion als Osteoporosetherapie für Frauen und Männer

Umfassender Frakturschutz, Vermeidung von Complianceproblemen, breites Indikationsspektrum und gute Verträglichkeit gehören zu einer optimierten Osteoporosetherapie. An einem Satellitensymposium der Firma Novartis beleuchteten Experten, inwieweit diese Kriterien mit der Jahresinfusion von Zoledronat erfüllt werden.

Ziel der Osteoporosetherapie sei es letztlich, die mit Frakturen assoziierte Mortalität, Morbidität und Beeinträchtigung der Lebensqualität zu verhindern, betonte Professor Ego Seeman vom Austin Health Medical Centre, University of Melbourne, Australien. Wirbelfrakturen machten nur 20 Prozent der klinischen Frakturen aus, die sich bei über 50-jährigen Frauen ereignen, stellte der Referent klar (1). Es ist deshalb bei der Auswahl der Osteoporosetherapie wichtig, dass das Medikament nachweislich das Frakturrisiko auch an den übrigen Lokalisationen senkt.

Gesteigertes Knochenremodelling reduzieren

Intravenöses Zoledronat unterdrückt das Knochenremodelling und eignet sich darum als sicheres und wirksames Osteoporosemedikament für Frauen und Männer, so Seeman. Knochen verfügen über zelluläre Mechanismen, welche die Lokalisation und das Ausmass von Ermüdungsschäden erkennen und diese reparieren. Altersabhängig kommt es jedoch zu vier fundamentalen Veränderungen dieser Reparaturmaschinerie, die zur Brüchigkeit von Knochen beitragen können:

- Die periostale Knochenbildung nimmt nach Beendigung des Wachstums ab.
- Die Knochenbildung durch Osteoblasten nimmt im frühen Erwachsenenalter ab.
- Die Knochenresorption durch Osteoklasten nimmt nach der Menopause vorübergehend zu.
- Als treibende Kraft für die strukturelle Schwächung nimmt die Intensität des Remodellings an den intrakortikalen, endokortikalen und trabekulären Oberflächen nach der Menopause erheblich zu.

In der Folge wird bei jedem Remodellingvorgang mehr Knochen entfernt als danach wieder neu deponiert. Kortikaler Knochen wird deshalb allmählich dünner und porös. Bei starker Verdünnung von trabekulärem Knochen kommt es zu Perforationen. Indem Zoledronat das Aus-

mass des Remodellings reduziert, bewirkt das Bisphosphonat, dass sich weniger neue Resorptionshöhlen bilden und die progrediente Verdünnung und die Entstehung von Perforationen gebremst werden. Nachhaltige Suppression des Remodellings ist mit einer kontinuierlichen Zunahme der Knochenmineraldichte verbunden, hauptsächlich bedingt durch sekundäre Mineralisierung von Knochen, der nicht neu gebildet, aber noch stärker als zuvor mineralisiert wird. Die Supprimierung des Remodellings drosselt den Mechanismus, der Mikroschäden repariert, und die Zunahme der Knochendichte ist mit erhöhter Gewebesteifigkeit verbunden. In Tierversuchen wurde bei lang dauernder Bisphosphonattherapie eine Akkumulation von Mikroschäden festgestellt. Trotz Zunahme der Materialsteifigkeit überwiegt aber der Nutzen der Strukturhaltung, so der Referent.



Ego Seemann



Socrates Papapoulos

Indikationen und Studien

Bisphosphonate entfalten ihre Wirkung hauptsächlich an Knochenlokalisationen mit erhöhtem Remodelling. Sie reduzieren dort den Knochenumsatz, was mit einer Zunahme der Knochendichte verbunden ist. Zoledronat sei das potenteste derzeit erhältliche Bisphosphonat, sagte Professor Socrates Papapoulos vom Leiden University Medical Center, Leiden, Niederlande. Zoledronat 5 mg, einmal jährlich intravenös infundiert, wurde in einem umfangreichen Forschungsprogramm bei Tausenden von Patienten mit einem breiten Spektrum osteoporosebezogener Indikationen evaluiert. Das Medikament ist sowohl bei postmenopausalen Frauen als auch bei Männern zur Behandlung der Osteoporose registriert. Weitere zugelas-

sene Indikationen sind die Behandlung und Prävention der glukokortikoidinduzierten Osteoporose, die Prävention klinischer Frakturen nach Schenkelhalsfraktur sowie die Osteopeniebehandlung bei postmenopausalen Frauen. Papapoulos gab einen Überblick über die Studien, welche die Registrierung für die Indikationen ermöglichten.

Behandlung für Frauen und Männer

Im Horizon Pivotal Fracture Trial schützte Zoledronat bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose an allen wichtigen Skelettllokalisierungen signifikant und nachhaltig vor klinischen Frakturen. Nach drei Jahren betrug die relative Risikoreduktion im Vergleich zu Placebo für Wirbelfrakturen 70 Prozent, für Hüftfrakturen 40 Prozent und für nicht vertebrale Frakturen 25 Prozent (2). Nach Ansicht des Referenten noch wichtiger waren die Resultate des Horizon Recurrent Fracture Trial. Bei Frauen und Männern, die kurz vor Studienbeginn eine Hüftfraktur bei geringem Trauma erlitten hatten und deshalb ein hohes Risiko für weitere Frakturen aufwiesen, senkte Zoledronat nicht nur die Inzidenz klinischer Frakturen (relative Risikoreduktion 35%), sondern auch die Gesamtmortalität (3).

Bei Männern mit Osteoporose erwies sich Zoledronat in einer zweijährigen Non-Inferiority-Studie im Vergleich zur Alendronatwochentablette bezüglich der Zunahme der LWS-Knochendichte als nicht unterlegen (4).

Glukokortikoidtherapien sind die häufigsten Ursachen sekundärer Osteoporose. Eine Studie wies für Zoledronat (1-mal jährlich intravenös) im Vergleich zu Risedronat (täglich peroral) bezüglich Prävention und Therapie der glukokortikoidinduzierten Osteoporose eine höhere Wirksamkeit nach. Die Knochendichte nahm an der LWS innerhalb eines Jahres mit Zoledronat signifikant stärker zu als mit Risedronat, sowohl in der Behandlungsgruppe (BMD-Zunahme mit Zoledronat 4,1%, mit Risedronat 2,7%) als auch in der Präventionsgruppe (2,6% bzw. 0,6%) (5).

Bei postmenopausalen Frauen mit Osteopenie und mindestens einem Risikofaktor wird eine einzige intravenöse Infusion empfohlen (6). In einer randomisierten placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde nachgewiesen, dass sich Zoledronat bei postmenopausalen Frauen mit geringer Knochendichte zur Prävention des Knochenverlusts eignet. Eine Gruppe erhielt eine einzige Zoledronatinfusion und nach 12 Monaten eine Placeboinfusion, die zweite Gruppe zwei Zoledronatinfusionen im Abstand von 1 Jahr und die dritte Gruppe zwei Placeboinfusionen. Während die LWS-Knochenmineraldichte nach 2 Jahren in der Placebogruppe abgenommen hatte (-1,32%), war in beiden Zoledronatgruppen eine Zunahme feststellbar (um 4,42% nach einer einzigen Infusion bzw. um 5,18% nach zwei Infusionen) (7). Der Knochenumsatz wurde in beiden Zoledronatgruppen im Vergleich zur Placebogruppe signifikant reduziert.

Über unerwünschte Wirkungen informieren

In den ersten drei Tagen können nach der ersten Zoledronatinfusion grippeähnliche Symptome auftreten. Eine Wiederholung dieser akuten Reaktionen nach der zweiten Infusion sei sehr selten, sagte der Referent. Er fügte hinzu, dass bei Patienten, die bereits zuvor mit einem Aminobisphosphonat behandelt worden sind, praktisch nie mit einer solchen Reaktion gerechnet werden müsse. Die Gabe von Paracetamol oder Ibuprofen kurz nach der Infusion reduziert die Häufigkeit der Symptome (6).

Im Horizon Pivotal Fracture Trial kam Vorhofflimmern in der Zoledronatgruppe signifikant häufiger vor als in der Placebogruppe (2). Die Rhythmusstörung trat aber nicht kurz nach der Infusion, sondern meist erst mehr als 30 Tage später auf. Zoledronat ist dann in der Zirkulation nicht mehr nachweisbar und eine biologische Erklärung für die Auslösung der Rhythmusstörung ist nicht bekannt. In anderen Studien kam es nicht gehäuft zu dieser unerwünschten Wirkung, sodass die Fakten nicht für eine tatsächliche Assoziation sprächen, sagte Papapoulos.

Atypische Femurfrakturen bei geringem Trauma (subtrochanterer Femurschaftfrakturen) in Zusammenhang mit Bisphosphonattherapien sind zurzeit ein heiss diskutiertes Thema. Im Horizon Pivotal Fracture Trial kamen solche Frakturen nicht häufig vor, insgesamt waren es 6 Frakturen bei 5 Frauen (8). In der Zoledronatgruppe waren 3 Frauen mit 4 Frakturen betroffen, in der Placebogruppe 2 Frauen. Die Zahlen seien zu klein, um eine verlässliche statistische Risikoberechnung zu ermöglichen, sagte der Referent.

Alfred Lienhard

Interessenlage: Dieser Bericht wurde von Novartis finanziell unterstützt.

Referenzen:

1. Kanis J et al. Osteoporos Int 2004; 15: 20–26.
2. Black DM et al. N Engl J Med 2007; 356: 1809–1822.
3. Lyles KW et al. N Engl J Med 2007; 357: 1799–1809.
4. Orwoll E et al. Journal of Bone and Mineral Research, published online: 30 April 2010.
5. Reid DM et al. Lancet 2009; 373: 1253–1263.
6. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, 2010: Fachinformation Aclasta®.
7. McClung M et al. Obstet Gynecol 2009; 114: 999–1007.
8. Black DM et al. N Engl J Med 2010; 362: 1761–1771.

Satellitensymposium «Zoledronic acid 5mg: optimizing fracture protection in osteoporosis treatment» der Firma Novartis im Rahmen des IOF-Osteoporose-Weltkongresses am 6. Mai 2010 in Florenz.