

Postmenopausale Osteoporose

Zoledronsäure 5 mg als neue Therapieoption

Bei der Behandlung von Patienten mit postmenopausaler Osteoporose sind orale Bisphosphonate derzeit die Standardtherapie. Die anti-resorptiv wirkenden Medikamente wurden bisher täglich, wöchentlich oder monatlich eingenommen. Mit Zoledronsäure 5 mg (Aclasta®) wird das therapeutische Armentarium zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose nun durch ein Bisphosphonat erweitert, das nur einmal jährlich per Infusion verabreicht wird.

Durch die Behandlung mit Zoledronsäure 5 mg wird die Inzidenz osteoporotischer Frakturen an allen relevanten Lokalisationen effizient reduziert. Dies belegen die Ergebnisse der grossen Studie HORIZON-PFT («Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid 5 mg once yearly-Pivotal Fracture Trial») (1). An dieser doppelblinden, plazebo-kontrollierten 36-monatigen Studie nahmen 7765 postmenopausale Frauen mit Osteoporose im mittleren Alter von

73 Jahren teil. Voraussetzung für die Teilnahme war ein T-Score $\leq 2,5$ am Schenkelhals mit oder ohne Wirbelkörperfrakturen oder ein T-Score $\leq 1,5$ mit mindestens zwei leichten oder einer mittelschweren morphometrischen Wirbelkörperfraktur. Die Patienten durften eine Begleittherapie gegen Osteoporose weiterführen und wurden dementsprechend in zwei Strata (ohne bzw. mit sonstiger Therapie) randomisiert. Sie erhielten über drei Jahre entweder einmal jährlich Zoledronsäure 5 mg als 15-minütige Infusion oder Plazebo. Alle Patienten nahmen eine Basistherapie aus 1000–1500 mg Calcium und 400–1200 IE Vitamin D ein.

70-prozentige Reduktion von Wirbelkörperfrakturen

Erstmalig für eine Einzelstudie bei Osteoporose wurde in HORIZON-PFT unter der Behandlung mit dem Bisphosphonat eine signifikante Reduktion aller osteoporotischen Frakturen erreicht. Die Drei-Jahres-Inzidenz von morphometrischen Wirbelkörperfrakturen betrug 3,3% unter Zoledronsäure und 10,9% unter Plazebo (Abbildung). Diese gegenüber Plazebo 70-prozentige Reduktion des Risikos für Wirbelkörperfrakturen übertrifft die in den Studien mit oralen Bisphosphonaten nachgewiesene Reduktion des Frakturrisikos.

In der Studie wurden insgesamt 23 Endpunkte untersucht. Die Tatsache, dass alle 23 Endpunkte unter Verum signifi-

kant besser beurteilt wurden als unter Plazebo, gibt ein deutliches Indiz für die überzeugende Wirksamkeit der neuen Substanz. Das Risiko für Hüftfrakturen verminderte sich unter Verum um signifikant 41% (1,4% vs. 2,5%; $p = 0,002$). Nicht-vertebrale Frakturen, klinische Frakturen und klinische Wirbelkörperfrakturen wurden um hochsignifikante 25%, 33% bzw. 77% reduziert ($p < 0,001$). Die Knochendichte stieg sowohl an der Lendenwirbelsäule (+ 6,7%), der Gesamthüfte (+ 6,0%) als auch am Schenkelhals (+ 5,1%) signifikant stärker an als unter Plazebo ($p < 0,001$). Die signifikante Reduktion der biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels gibt einen deutlichen Hinweis auf die verminderte Knochenumbaurate (Serum-C-Telopeptid, knochenspezifische alkalische Phosphatase, N-terminales Propeptid).

100-prozentige Compliance – hoher Frakturschutz

Bei der Einnahme oraler Bisphosphonate sind vergleichsweise komplexe Einnahmeverfahren zu beachten. Die Tabletten sollten nüchtern und in aufrechter Haltung mit ein bis zwei Gläsern Leitungswasser eingenommen werden, anschliessend sollten die Patienten 30 bzw. 60 Minuten in aufrechter Haltung bleiben und nichts essen. Die Zufuhr von calciumhaltigen Getränken oder von Nahrung kann einen deutlichen Wirkverlust zur Folge haben. Da diese Einnahmeverfahren für viele Patienten kom-

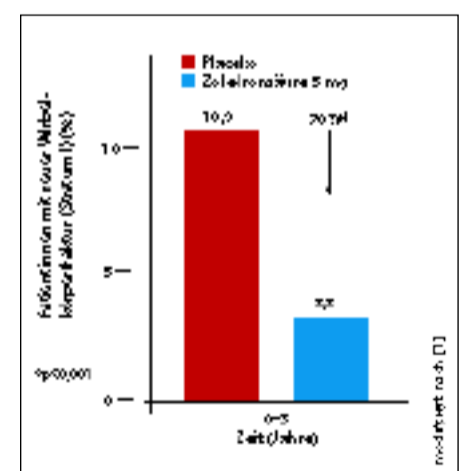


Abbildung: Reduktion des Risikos für Wirbelkörperfrakturen

pliziert sind, besteht ein erhöhtes Compliance-Problem. Dies belegt eine retrospektive amerikanische Kohortenstudie, in der die Daten von 35 537 Frauen ausgewertet wurden, denen ein Bisphosphonat verordnet worden war (2). Neben der Anzahl der vertebraalen und nicht-vertebraalen osteoporotischen Frakturen wurde in dieser Studie die Therapieadhärenz erfasst. Lediglich jede fünfte Patientin nimmt ihre orale Osteoporosemedikation demnach über einen Zeitraum von 12 Monaten konsequent ein. Doch bereits bei einer Compliance von 50% wird keine signifikante Reduktion des Frakturrisikos mehr erzielt. Das heisst: Nehmen Patienten mit Osteoporose jede zweite Tablette nicht oder nicht vorschriftsmässig ein, ist kein Fraktur-

Zoledronsäure 5 mg als neue Therapieoption

schutz mehr gegeben (3). Die Zulassung des neuen Bisphosphonats kann auch vor diesem Hintergrund als Fortschritt gewertet werden.

Zoledronsäure 5 mg ist das erste Medikament, das nur einmal jährlich verabreicht werden muss. Durch die einmal jährliche Gabe als intravenöse Kurzinfusion gelingt es, eine 100-prozentige Compliance über 1 Jahr sicherzustellen. Hinsichtlich des Ziels der Osteoporosetherapie, einen hohen Frakturschutz sicherzustellen, könnte dies einen wichtigen Beitrag leisten.

Warum ist eine Ein-Jahresgabe möglich?

Die spezifischen Eigenschaften von Zoledronsäure insbesondere hinsichtlich Bioverfügbarkeit, Knochenaffinität und Wirkpotenz bilden eine wichtige Voraussetzung für die einmal jährliche Gabe. Zoledronsäure wird aus dem Blut vollständig vom Organismus aufgenommen, die Bioverfügbarkeit beträgt 100%. Innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion werden 61% des Wirkstoffs in den Knochen eingebaut, 39% werden unverändert renal ausgeschieden. Im Unterschied dazu werden orale Bisphosphonate zu 99% ausgeschieden und nur 0,5% erreichen den Knochen. Zoledronsäure besitzt eine hohe Bindungsaffinität an den mineralisierten Knochen. Die Adsorptions-Affinitätskonstante an Hydroxylapatit ist grösser als bei anderen Medikamenten dieser Gruppe (4). Verglichen mit anderen Bisphosphonaten besitzt die Substanz eine hohe Wirkpotenz (5). Die antiresorptive Wirkung basiert auf der Blockade der FPP (Farnesylpyrophosphat)-Synthase im Mevalonsäurestoffwechsel, wodurch die Aktivität der Osteoklasten inhibiert und die Knochenresorption vermindert wird. Die spezifische Struktur von Zoledronsäure mit zwei Stickstoffatomen in der heterozyklischen Seitenkette bildet vermutlich die Grundlage dieser starken Hemmung der FPP-Synthase und der damit assoziierten ausgeprägten Hemmung der Osteoklasten.

Reduzierte Gesamtmortalität unter Zoledronsäure 5 mg

Knapp ein Drittel aller über 65-Jährigen stürzt zumindest einmal pro Jahr und von diesen erleiden etwa 30–40% schwerwiegende Verletzungen wie eine Fraktur des Schenkelhalses. Mit einer Mortalität von bis zu 25% innerhalb des ersten Jahres nach der Fraktur birgt diese Folgekomplikation der Osteoporose grosse Risiken. In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde nun erstmals gezeigt, dass die Behandlung mit einem Bisphosphonat nicht nur das Frakturrisiko reduziert, sondern auch die Sterblichkeit der Patienten vermindert.

An der randomisierten, plazebokontrollierten doppelblinden Studie nahmen 2127 Patienten mit einer Hüftfraktur teil, die chirurgisch versorgt worden war. Zusätzlich zur Basistherapie (Vitamin D und Calcium) erhielten die durchschnittlich 74,5 Jahre alten Patienten innerhalb von 90 Tagen nach der Operation randomisiert entweder jährlich Zoledronsäure 5 mg oder ein Plazebo. Die mediane Beobachtungszeit betrug 1,9 Jahre (6). In der Plazebogruppe trat bei 13,9% und in der Zoledronsäuregruppe bei 8,6% der

Patienten eine erneute klinische Fraktur auf. Damit wurde das Risiko für eine erneute klinische Fraktur durch Zoledronsäure 5 mg signifikant um etwa ein Drittel reduziert (35%; $p = 0,001$). Die Zahl der Todesfälle wurde durch Zoledronsäure 5 mg von 13,3% (Plazebo) auf 9,6% gesenkt. Dies entspricht einer signifikanten Reduktion des Risikos um etwa ein Viertel (28%; $p = 0,01$). Die in den Studien nachgewiesene Verminderung von Frakturrisiko und Mortalität in Verbindung mit den pharmakologischen Eigenschaften und den potenziellen Compliancevor-

teilen schaffen gute Voraussetzungen dafür, dass Aclastal (Zoledronsäure 5 mg) in der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zukünftig zu einer wichtigen Therapieoption avancieren wird. ♦

Literatur:

1. Black DM, et al.: Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–1822.
2. Downey TW, et al.: Adherence and persistence associated with the pharmacologic treatment of osteoporosis in a managed care setting. *South Med J* 2006; 99: 570–575.
3. 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.

4. Nancollas GH, et al.: Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: Differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006; 38: 617–627.

5. Dunford JE, et al.: Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296: 235–242.

6. Lyles KW, et al.: Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357: 1799–1809.