



# Osteoporose

# news

Nr. 2/02

Ein Service von Aventis Pharma Deutschland und Procter & Gamble Pharmaceuticals – Germany GmbH

Neue Erkenntnisse zum besseren Verständnis der Osteoporose und deren Behandlung

## Entscheidend bei der schnellen Reduktion des Frakturrisikos ist der Erhalt der trabekulären Mikroarchitektur des Knochens

Erkrankungen des Bewegungsapparates werden in den nächsten Jahrzehnten zu einer der größten Herausforderungen des öffentlichen Gesundheitswesens. „Die Zahl der über 65-jährigen in der europäischen Gemeinschaft wird sich bis zum Jahr 2040 verdoppeln, die der über 80-jährigen bis 2050 etwa verdreifachen“, erklärte Prof. Dr. Georg Leb, Leiter der Klinischen Abteilung für Endokrinologie/ Nuklearmedizin der Universitätsklinik Graz und Präsident des diesjährigen Osteologiekongresses („Osteologie 2002“ Graz, 6.-10. März 2002).

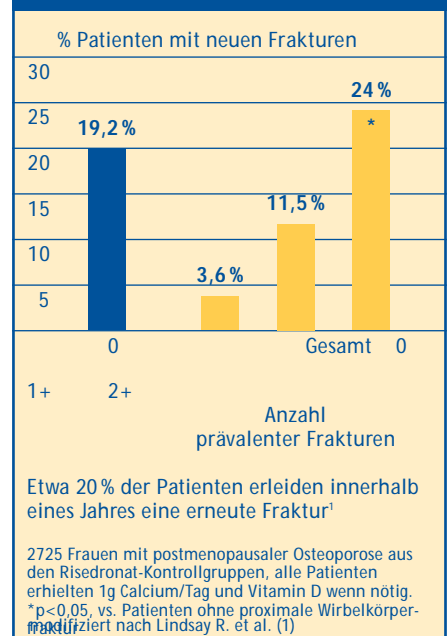
Vor allem die Osteoporose stellt nach Aussage von Prof. Dr. K. Klaushofer, Wien, ein Gesundheitsproblem dar, das in seiner Dimension durchaus verglichen werden kann mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Lungen- und Krebserkrankungen. Diese Bedeutung werde jedoch sowohl in der Einschätzung der Öffentlichkeit als auch bei den Verantwortlichen der Gesundheitssysteme weit unterschätzt. Das gilt auch für Deutschland. So ist nach Prof. Dr. H. Minne, Bad Pyrmont, nicht nachzuvollziehen, dass erst

dann wirklich etwas für die Patienten getan wird, wenn schon Frakturen aufgetreten sind.

### Dynamik der Osteoporose wird immer noch unterschätzt

Sobald die erste Wirbelkörperfraktur aufgetreten ist, treten weitere Frakturen wesentlich schneller auf als bis vor kurzem noch angenommen wurde. Diese Dynamik begründet die Forderung nach einer möglichst rasch wirksamen Therapie. Eine entscheidende Rolle zur schnellen Reduktion des Frakturrisikos soll der Erhalt der trabekulären Mikroarchitektur des Knochens spielen, wie sich vor kurzem mit der 3D-Micro-Computertomographie darstellen ließ. Neue Studien zeigen eindrucksvoll, dass Risedronat besonders diese trabekuläre Mikroarchitektur erhält, was eine schnelle Reduktion des Frakturrisikos erklären könnte.

Abb. 1 – Stärkster einzelner Risikofaktor „Prävalente Wirbelkörperfrakturen“



In Graz vorgestellt wurden außerdem die Resultate zweier Anwendungsbeobachtungen, in denen gezeigt werden konnte, dass Risedronat in der täglichen Praxis hält, was in klinischen Studien belegt werden konnte.



## Schnelle Wirksamkeit bei der Reduktion von Frakturen

„Das Auftreten der ersten Wirbelkörperfraktur stellt einen dramatischen Wendepunkt in der weiteren Osteoporoseentwicklung dar“, betonte Prof. Dr. Harald Dobnig, Graz. Nach einem solchen Ereignis steigt das zukünftige Frakturrisiko drastisch an, denn etwa 20% dieser Patienten erleiden innerhalb des nächsten Jahres eine weitere Wirbelkörperfraktur (Abb. 1).<sup>1</sup>

Diese neuen Erkenntnisse erhärten die Forderung nach möglichst schneller Wirksamkeit der Therapie: Nach Dobnig muss nicht nur ein Umdenken bei den behandelnden Ärzten gefordert werden, sondern es müssen auch moderne Medikamente eingesetzt werden, die den Nachweis einer raschen Reduktion des Risikos neuer Wirbelkörperfrakturen erbringen. „Je früher dieser Therapieeffekt nachweisbar ist, desto rascher wird auch die Hochrisiko-Patientin vor weiteren Frakturereignissen geschützt und die individuell mitunter deutlich beschleunigte Frakturkaskade unterbrochen“, so Dobnig. Eine Basistherapie mit Kalzium und Vitamin D sei hier entschieden zu wenig.

## Erhalt der trabekulären Mikroarchitektur spielt entscheidende Rolle bei der schnellen Reduktion des Frakturrisikos.



Prof. Dr. D. Felsenberg

Osteoporotische Frakturen basieren nach Aussage von Prof. Dieter Felsenberg, Berlin, auf Veränderungen sowohl der Knochenmasse als auch der Knochenstruktur.<sup>2</sup> Messungen der Knochendichte (BMD) oder die Reduktion des Knochenabbaumarkers NTX sind zwar unabdingbar zur Diagnose einer Osteoporose und wichtig für die grobe Einschätzung des damit einhergehenden Frakturrisikos, doch geht beispiels-

Abb. 2 – 3D-Mikro-Computertomographie des Wirbelkörpers einer gesunden Frau



weise eine NTX-Reduktion von mehr als 35% im Vergleich zum Ausgangsbefund nicht mit einer weiteren Reduktion des Frakturrisikos einher.<sup>3</sup> Der Erhalt der Knochenstruktur sollte jedoch zur Einschätzung einer Therapie herangezogen werden. Denn entscheidend für den Erhalt der Knochenfestigkeit ist die Konservierung der knöchernen Mikroarchitektur mit Erhalt der Trabekeldicke, des Trabekelabstandes und insbesondere der horizontalen trabekulären Querverbindungen: Der Erhalt der horizontalen Querverbindungen erbringt nach Berechnungen eine höhere Stabilität des Knochens (Abb. 4, 5). Veränderungen der trabekulären Mikroarchitektur des Knochens können heute sehr genau mit der 3-dimensionalen Micro-Computertomographie (3D-Micro-CT) erfasst werden, wobei eine quantitative und qualitative Analyse der Struktur möglich ist. (Abb. 2, 3).

## Risedronat schützt die wichtigen horizontalen trabekulären Querverbindungen.

Richtungsweisend für den Therapieeffekt auf die Mikroarchitektur sind die Studien von Dufresne et al., am Mini-Pig Modell, ca. 80 kg schweren Tieren.<sup>4</sup> Alle Tiere waren ovariectomiert und wurden 18 Monate mit

Abb. 3 – 3D-Mikro-Computertomographie des Wirbelkörpers einer Frau mit Osteoporose



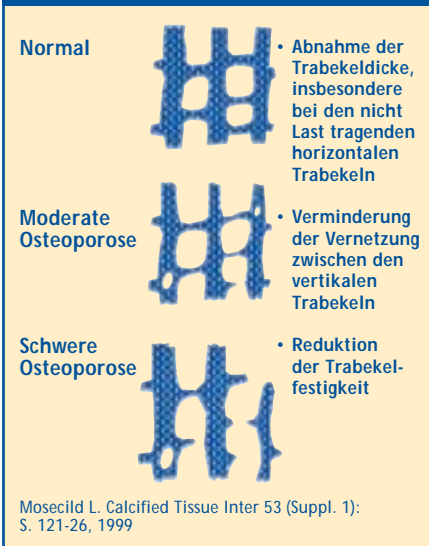
Risedronat oder Placebo behandelt (n = 10/11). Hier zeigte sich, dass nach 18 Monaten Risedronat-Therapie eine Konservierung der knöchernen Mikroarchitektur festzustellen war, die wesentlich zur Knochenfestigkeit beitrug.

Auch die Analyse gepaarter Beckenkamm-Biopsien mittels 3 D Micro-CT bei früh-postmenopausalen Frauen zeigen signifikante Unterschiede in der Knochenarchitektur zwischen Placebo und Risedronat.<sup>5</sup> Unter Placebo wurde nach einem Jahr Behandlung eine signifikante Abnahme des Knochenvolumens und der trabekulären Dicke beobachtet, außerdem fand sich eine signifikante Verschiebung hin zu einer vorwiegend stäbchenartigen Knochenstruktur und eine Zunahme des Marrow-Star-Volumens als Maß für die Porosität. Unter der anti-resorptiven Risedronat-Therapie hingegen zeigte sich eine Konservierung der knöchernen Mikroarchitektur mit Erhalt der Trabekeldicke, des trabekulären Knochenvolumens und des Marrow-Star-Volumens.

Ähnliche Effekte konnten Borah et al. an Patienten der VERT-NA-Studie nachweisen. Hier zeigte sich nach drei Jahren Risedronat-Behandlung sowohl eine vergleichbare Trabekeldicke, als auch ein vergleichbares Knochenvolumen, während in der Placebogruppe die Trabekeldicke und das Knochenvolumen deutlich abnahmen.



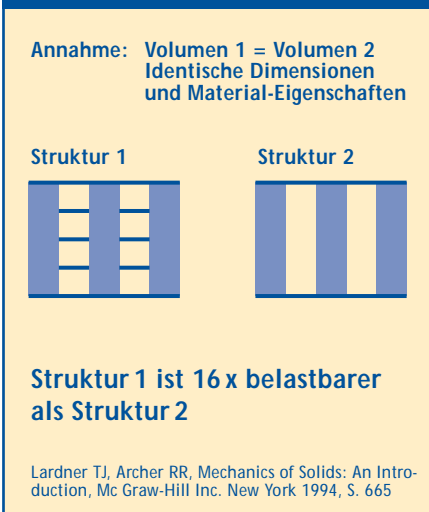
**Abb. 4 – Welchen Einfluß hat die Mikroarchitektur auf die Knochenfestigkeit?**



Der in diesen Arbeiten nachgewiesene Erhalt der Knochenmikroarchitektur unter Risedronat-Therapie steht nach Felsenberg in Einklang mit der schnellen Risikoreduktion für Wirbelkörperfrakturen bei der postmenopausalen Osteoporose (PMO) und der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose (CIO).<sup>7, 8, 9, 10</sup>

Mit diesen Mikro-CT-Untersuchungen kann gezeigt werden, dass es bei Osteoporosepatientinnen zu entscheidenden qualitativen Veränderungen der Knochenstruktur kommt. Insbesondere die Umwandlung der horizontalen Trabekel und plattenartigen

**Abb. 5 – Horizontale Trabekel sind wichtig für die Knochenfestigkeit (Eular Buckling Theorie)**



Strukturen in dünne stabartige Elemente, reduziert ganz erheblich die Festigkeit und erhöht die Bruchgefahr. Was aber noch wichtiger ist: Dieser Prozess kann gestoppt werden. Dazu Felsenberg: „Ein entscheidender Faktor für die Knochenfestigkeit ist die Knochenmikroarchitektur. Diese wird durch Risedronat erhalten und ist offenbar verantwortlich für die schnelle Antifraktur-Wirksamkeit.“

**Erhalt der Mikroarchitektur durch Actonel® 5 mg trägt zur schnellen und wirksamen Frakturrisikoreduktion bei.**

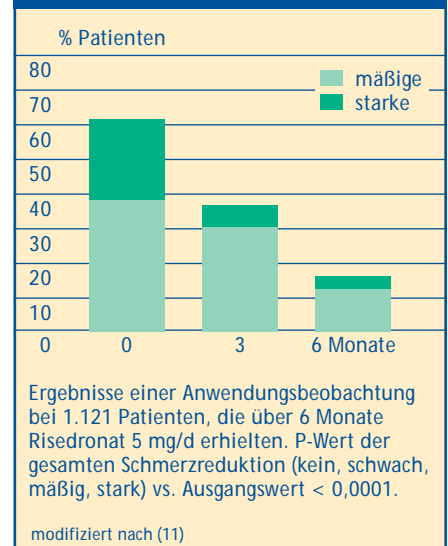
Risedronat ist nach Dobnig die bislang einzige Substanz, die eine Reduktion des Risikos morphometrisch nachgewiesener Wirbelkörperfrakturen bereits nach einem Jahr Behandlung in mehreren unabhängigen Studien um bis zu 70 % zeigen konnte.<sup>6, 7, 8, 9</sup> Der Nachweis dieser morphometrischen Wirbelkörperfrakturen basiert auf einer sehr exakten radiologischen Analyse der einzelnen Wirbelkörperhöhen. Bei den „klinischen“ Wirbelkörperfrakturen, die primär schmerzhaft sind und eine noch größere Bedeutung für die Lebensqualität der Osteoporose-Patienten haben, konnte sogar schon nach 6 Monaten das Frakturrisiko signifikant reduziert werden.<sup>9</sup> Nach 12 Monaten zeigte sich eine Reduktion des klinischen Wirbelkörperfrakturrisikos um 69 % ( $p = 0.009$ ). Sehr gute Ergebnisse mit Risedronat wurden auch bei der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose erzielt. Unter Glukokortikoiden kann es schon bei einer Langzeittherapie mit 2,5 mg/Tag Prednisolonäquivalent zum Knochenmasseverlust kommen, wobei das Risiko in den ersten Monaten besonders hoch ist und ein Anstieg der Glucocorticoid-Dosis das Risiko erhöht. Deshalb ist hier besonders schnelles Handeln erforderlich und – wie es in der Risedronat-Studie gezeigt werden konnte – auch möglich.

**Risedronat – bewährt auch unter Praxisbedingungen**

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Risedronat (Actonel® 5 mg) konnte mittlerweile auch unter Praxisbedingungen gezeigt werden. Priv. Doz. Dr. Stephan Scharla, Schönau stellte in Graz erstmals die Ergebnisse von zwei Anwendungsbeobachtungen vor, in denen Wirksamkeit, Verträglichkeit, Lebensqualität und Compliance im Verlauf von durchschnittlich 6,6 Monaten untersucht wurden.<sup>11, 5</sup>

An der in Deutschland durchgeführten Anwendungsbeobachtung nahmen 9188 Osteoporose-Patienten (Alter im Median: 68,7 Jahre) und 2.739 Ärzte unterschiedlicher Facharztgruppen teil, davon 47 % Orthopäden, 37% Allgemeinärzte und 11 % Internisten. Über 95 % der Osteoporose Patienten waren weiblich, postmenopausal, wiesen einen BMD T-Score  $< -2,5$  SD Größenverlust, Osteoporose-Risikofaktoren (Familienanamnese, Kortikoid-Therapie etc.) und Osteoporose-bedingte Frakturen und Schmerzen auf. Unmittelbar vor Einschluss in die Studie hatten nur 45 % der Patienten irgendeine Osteoporosetherapie erhalten. Bei 36,8 % der Patienten bestanden prävalente Frakturen und bei über der Hälfte der Patienten Begleiterkrankungen.

**Abb. 6 – Inzidenz starker und mäßiger Rückenschmerzen an LWS (nach 6 monatiger Behandlung)**





Im Patientenfragebogen zur Lebensqualität zeigte sich im Therapieverlauf eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität. Lediglich 7,3 % der Patienten gaben unerwünschte Nebenwirkungen an, wobei 97 % davon nicht schwerwiegend waren. Das Gesamturteil der teilnehmenden Ärzte war hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit bei über 85 % gut bzw. sehr gut. In der 6 Monate dauernden, in Österreich durchgeführten, Anwendungsbeobachtung (AWB) mit 153 teilnehmenden Ärzten und 1121 Osteoporose-Patienten mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren kam es zu vergleichbaren Ergebnissen. Hier zeigte sich u.a. ein erheblicher Rückgang der Inzidenz starker und mäßiger Rückenschmerzen an der Lendenwirbelsäule (Abb. 6).

Zusammenfassend bestätigen die beiden großen Anwendungsbeobachtungen die Ergebnisse der klinischen Studien hinsichtlich einer guten Wirksamkeit und Verträglichkeit von Actonel® 5 mg. Die schnelle Verbesserung der Lebensqualität innerhalb von nur 6 Monaten und die deutliche und anhaltende Schmerzreduktion trägt dazu bei, dass eine kontinuierliche Bisphosphonat-Therapie

von den Patienten auch über längere Zeit angenommen wird. 85 % der deutschen und 93 % der österreichischen Patienten haben die Therapie über das Studienende von 6 Monaten hinaus fortgeführt. Dies spricht für eine gute Compliance und damit auch die gute Verträglichkeit von Actonel® 5 mg.

#### Literatur

1. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E.; Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 285: 320-323 (2001)
2. Chesnut CH 3rd, Rose CJ; The Bone Quality Discussion Group. Reconsidering the effects of antiresorptive therapies in reducing osteoporotic fracture. *JBM* 2001; 12: 2163-72
3. Eastell R, Barton I, Hannon RA et al.; *JBM* 2001; 16 (suppl. 1): S163
4. Dufresne et al., Chmielewski PA, Borah B et al.; *JBM* 2001; 16 (suppl 1): S404
5. Data on file P&G
6. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al.; Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282: 1344-52
7. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, et al.; Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 83-91
8. Eastell R et al.; Risedronate rapidly reduces vertebral fracture risk in patients with varying degrees of osteoporotic severity *Osteoporosis Int* 2000; 11 (suppl.2): 564
9. Wallach S, Cohen S, Reid DM et al.; Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fractures in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int*, 2001; 67: 277-285
10. Watts NB et al.; Risedronate reduces the risk of clinical vertebral fractures in just 6 months *JBM* 2001; 16 (suppl. 1): SU 409
11. Pusch HH; Patientenakzeptanz und Verträglichkeit von Risedronat zur Osteoporosetherapie. *J Mineralstoffwechsel* 2001, 3: 56-60

#### Actonel 5 mg Filmtabletten.

**Wirkstoff:** Risedronsäure, Mononatriumsalz.  
**Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 5 mg Risedronsäure, Mononatriumsalz (Natriumrisedronat) (entspr. 4,64 mg Risedronsäure). Sonst. Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Crospovidon, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose; Eisenoxidhydrat (E172), Hypromellose, Macrogol 400, Hypromellose, Macrogol 8000, Siliciumdioxid, Titandioxid (E171).  
**Anwendungsgebiete:** Behandlung der Osteoporose bei Frauen nach der Menopause; zur Verringerung des Risikos für Wirbelbrüche. Bei Frauen nach der Menopause mit manifester Osteoporose darüber hinaus Verringerung des Risikos für Knochenbrüche an der Hüfte. Weiterhin Vorbeugung des Knochenmasseverlustes bei Frauen nach der Menopause, die ein erhöhtes Risiko für Osteoporose aufweisen. Aufrechterhaltung oder Steigerung der Knochenmasse bei Frauen nach der Menopause, die über >3 Monate höhere Dosen an Glucocorticoiden einnehmen müssen (tägl.  $\geq 7,5$  mg Prednison oder Prednisonäquivalente).  
**Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Natriumrisedronat oder sonstige Bestandteile von Actonel, Hypokalzämie, schwere Störungen der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), Schwangerschaft und Stillzeit. Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Kindern und Heranwachsenden wurden nicht untersucht.  
**Nebenwirkungen:** Häufig: *Verdauungssystem:* Verstopfung, Verdauungsstörungen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Durchfall. *Bewegungsapparat:* Schmerzen in Knochen und Muskeln. *Nervensystem:* Kopfschmerzen. Gelegentlich oder selten mit Bisphosphonaten in Verbindung gebrachte unerwünschte Wirkungen: *Verdauungssystem:* Ösophagitis, Gastritis, Dysphagie, Duodenitis, Ösophagus-Ulkus, Ösophagusstriktur und Glossitis. *Sinnesorgane:* Iritis (In klinischen Studien) *Laborbefunde:* Bei einigen Patienten frühe, vorübergehende, asymptotische und leichte Verminderungen der Calcium- und Phosphatkonzentrationen im Serum, sehr selten auffällige Leberwerte.  
**Dosierungsanleitung:** Einmal täglich 1 Filmtablette Actonel 5 mg mit einem Glas Wasser (120 ml) unzerkaut, in aufrechter Körperhaltung auf nüchternen Magen einnehmen, dann 30 min nicht hinlegen. Die Einnahme kann erfolgen entweder morgens 30 min vor der ersten Nahrungsaufnahme oder zu einer anderen Tageszeit mit Mindestabstand von 2 h zur Aufnahme von Nahrung und Getränken (ausgenommen Wasser) oder abends mind. 2 h nach dem Essen aber mind. 30 min vor dem Hinlegen. Weitere Informationen s. Gebrauchs- und Fachinformation. **Verschreibungspflichtig.**  
**Handelsformen:** 14 (N1), 28 (N2), 98 (N3) Filmtabletten. **Stand:** 9/2001. **Pharmazeutischer Hersteller und Unternehmer:** Procter & Gamble Pharmaceuticals-Germany GmbH, Dr.-Otto-Röhm-Straße 2-4, 64331 Weiterstadt. **Mitvertrieb:** Aventis Pharma Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Call Center 069-905 220 44

**10. bis 14. Mai**  
IOF World Congress on Osteoporosis, Lissabon

**25. bis 29. Mai**  
European Symposium on Calcified Tissue, Zagreb

**18. bis 21. September**  
Rheumatologen-Kongress, Berlin

**20. bis 24. September**  
ASBMR, San Antonio

**25. bis 28. September**  
Orthopäden-Kongress, Berlin

Besuchen Sie uns im Internet

[www.osteoporose.com](http://www.osteoporose.com)  
[www.actonel.de](http://www.actonel.de)

- Informieren Sie sich rund um das Thema Osteoporose.
- Kontaktieren Sie online unsere Experten zu Ihren spezifischen Fragen zum Thema Osteoporose.
- Diskutieren Sie Osteoporosekasuistiken mit Ihren Kollegen.
- Downloaden Sie speziell abgestimmte Rezepte für Osteoporosepatienten von unserer Website und geben Sie diese an Ihre Patienten weiter.