



Osteoporose news

Nr. 3/01

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

Satelliten-Symposium anlässlich des Osteologie-Kongresses in Wiesbaden 2001

Osteoporose und Actonel® – Es kann viel passieren in einem Jahr

Die schnelle Therapie der Osteoporose ist nötig, möglich und wirtschaftlich

Heute stehen zur Behandlung der Osteoporose effektive medikamentöse Therapien zur Verfügung, die in klinischen Studien nach den höchsten Kriterien der Evidence-based Medicine geprüft wurden. „Die eingesetzten Substanzen sollten aber nicht nur wirksam, sondern auch möglichst schnell wirksam sein“, verdeutlichte Prof. Hans-Peter Kruse, Hamburg, im Rahmen des Actonel Satelliten-Symposiums anlässlich des Osteologie-Kongresses in Wiesbaden Anfang April 2001.

Wie viel innerhalb eines Jahres passieren kann, zeigen die neuen Studiendaten der Kontrollgruppen zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose mit Risedronat. Obwohl die Patientinnen 1000 mg Calcium erhielten und auch niedrige Vitamin D-Spiegel ausgeglichen wurden, betrug die Inzidenz einer erneuten Wirbelkörperfraktur innerhalb von 12 Monaten nach einer prävalenten Fraktur 11,5%. Bei zwei und mehr prävalenten Frakturen waren es bereits 24%. „Insgesamt erleidet jede

fünfte Frau innerhalb eines Jahres nach einer Wirbelkörperfraktur eine weitere“, sagte Kruse (Abb. 1). Aus diesen neuen Daten wird die Notwendigkeit einer Therapie deutlich, die schnell das Frakturrisiko senken kann.

Schnelle Wirksamkeit unter Risedronat

Die schnelle Wirksamkeit ließ sich mit dem Bisphosphonat Risedronat eindrucksvoll belegen. Innerhalb eines Jahres konnte das Auftreten neuer morphometrischer Wirbelkörperfrakturen bei Patientinnen mit manifester Osteoporose um bis zu 65% gesenkt werden (Abb. 2). Bereits nach sechs Monaten war eine signifikante Reduktion von Wirbelkörperfrakturen gegenüber der Kontrollgruppe zu beobachten, obwohl beide Gruppen, die Verum- und die Placebogruppe, 1000 mg Calcium und 500 Einheiten Vitamin D erhielten. Auch Ergebnisse aus Studien bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose, an denen auch männliche Osteoporosepatienten teilnahmen, zeigten eine signifikante Senkung des Frakturrisikos bereits nach einem Jahr.

Frakturen kosten immens viel Geld

Die Behandlungs- und Folgekosten (inklusive Rehabilitation, Heil- und Hilfsmittel) einer Fraktur sind beträchtlich. Für die proximalen Femurfrakturen liegen verschiedene Berechnungen vor, die sich auf rund 46.000,- DM pro Fraktur und pro Jahr belaufen. Bei jährlich 117.000 Frakturen in Deutschland sind das 5,4 Milliarden DM. Etwa 20% der Patienten, die eine proximale Schenkelhalsfraktur erleiden, versterben an den direkten oder indirekten Folgen dieses Ereignisses innerhalb eines Jahres. Ebenfalls rund 20% der über 75-jährigen Patientinnen müssen nach dem Frakturereignis dauerhaft in einem Pflegeheim versorgt werden. Daraus resultiert eine hochgradige Einschränkung der Lebensqualität, die laut Kruse ihren Ausdruck darin findet, dass 80% dieser Frauen vorgezogen hätten zu sterben.

Eine gezielte Osteoporosetherapie lohnt sich auch finanziell

Die Zahl der Patienten, die über einen bestimmten Zeitraum behandelt werden muss, um ein Ereignis (eine Fraktur) zu verhindern (NNT = number needed to treat), ist nach Kruse ein gutes Maß, die Effektivität



Abb. 1 – Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen: erhöhtes Risiko nach frischen Frakturen

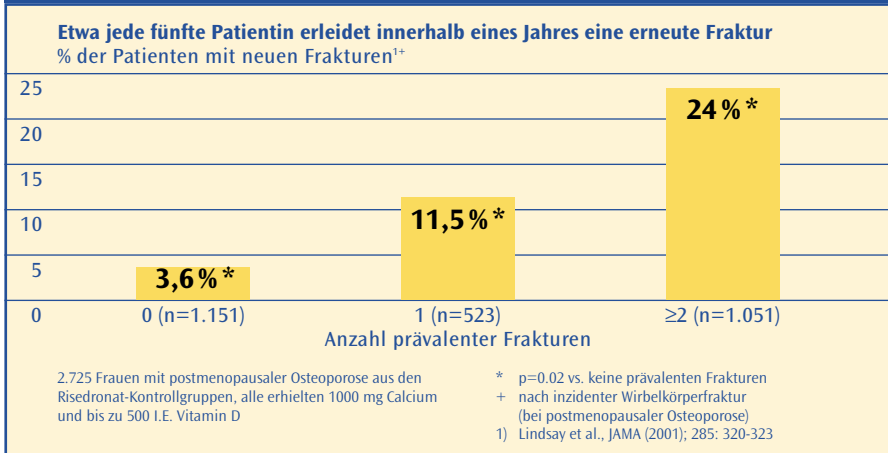
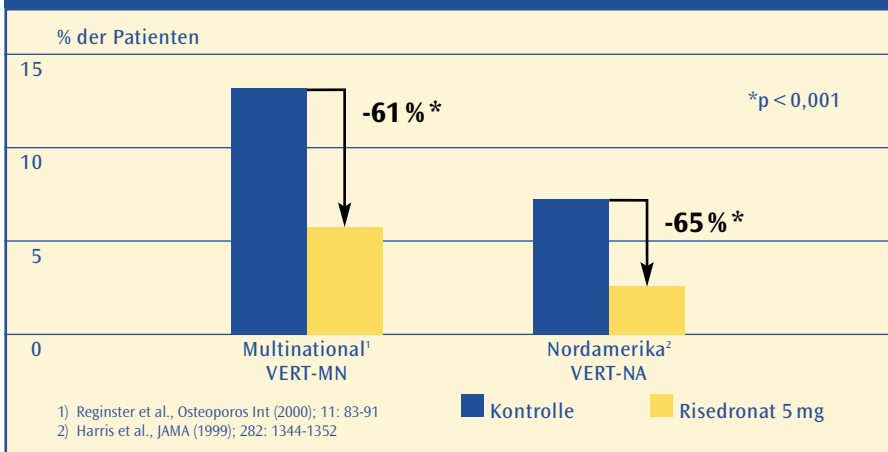


Abb. 2 – Effekt auf Wirbelkörperfrakturen nach 1. Jahr



einer Therapie zu beurteilen. Für Patientinnen mit manifester Osteoporose liegt sie bei einer 3-jährigen Therapie mit Risedronat zwischen 10 und 25 für Wirbelkörperfrakturen und bei 29 für proximale Schenkelhalsfrakturen. Bei Jahrestherapiekosten von etwa 1.100,- DM beträgt der finanzielle Aufwand, Wirbelfrakturen zu vermeiden, rund 33.000,- DM. Für die proximale Femurfraktur liegen diese Kosten bei rund 87.000,- DM. „Die Summen erscheinen hoch, doch der Vergleich der direkten Behandlungskosten plus der häufigen Folgekosten durch z. B. dauerhafte häusliche Pflege oder Heimversorgung zeigt, dass eine gezielte Therapie der Osteoporose unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten auch sinnvoll ist.“

Risedronat reduziert signifikant das Risiko proximaler Schenkelhalsfrakturen

In Wiesbaden wurden die mit Spannung erwarteten Studienergebnisse zur Wirksamkeit von Risedronat hinsichtlich der Risikoreduktion von Schenkelhalsfrakturen bei Frauen mit manifester Osteoporose vorgestellt. McClung, M.R. et al.: *New England Journal of Medicine*, Vol. 344, No. 5, S. 333-340 (2001)

Das Risedronat „Hip Intervention Program“ (HIP) ist die erste prospektive, plazebokontrollierte Studie mit einem Bisphosphonat, bei der die Reduktion von Hüftfrakturen der

primäre Endpunkt ist, betonte Prof. Johann D. Ringe, Leverkusen. Insgesamt wurden 9.331 Patientinnen in dieses Studienprogramm eingeschlossen und über drei Jahre mit Risedronat oder Plazebo behandelt. Alle Patienten erhielten 1000 mg Calcium/Tag, und falls die Vitamin D-Spiegel zu niedrig waren, wurden 500 I.E. Vitamin D supplementiert. Die Patientinnen wurden dabei zwei unterschiedlichen Gruppen zugeordnet: In Gruppe 1 wurden Patienten mit erniedrigter Knochendichte aufgenommen, die einen T-Score am Schenkelhals < -3 hatten, die zwischen 70 und 79 Jahre alt waren und mindestens einen Risikofaktor für Hüftfrakturen oder T-Score < -4 aufwiesen. In Gruppe 2 war eine erniedrigte Knochendichte nicht Voraussetzung für den Studieneinschluss. Die Patientinnen konnten lediglich auf der Basis klinischer Risikofaktoren in die Studie aufgenommen werden, sofern sie mindestens 80 Jahre alt waren. Dabei handelte es sich überwiegend um Faktoren, die für Stürze prädisponieren, wie Fallneigung, Probleme beim Aufstehen aus einem Stuhl oder Gangunsicherheit.

Bei manifester Osteoporose bis zu 60 % Reduktion des Frakturrisikos nach drei Jahren Therapie

Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tabelle 1 aufgelistet. Bei den Patientinnen, die aufgrund einer erniedrigten Knochenmasse am Schenkelhals (T-Score < -4 bzw. T-Score < -3 und einem klinischen Risikofaktor für Hüftfrakturen) in die Studie aufgenommen wurden (Gruppe 1), kam es zu einer Risikoreduktion von 40 % (p=0.009). Sehr deutlich war der Effekt in der besonders gefährdeten Gruppe von Patientinnen mit mindestens einer prävalenten Wirbelkörperfraktur. Hier konnten 60 % der Hüftfrakturen unter Risedronat verhindert werden (NNT=29).

Insgesamt (Gruppe 1 und 2) traten im Zeitraum von drei Jahren 232 Hüftfrakturen auf, für die gesamte Population ergab sich eine 30%ige Reduktion für Hüftfrakturen (p=0,02). In der Gruppe 2 (hohes Alter und Risikofak-



toren) zeigte die Therapie mit Risedronat keinen Vorteil im Vergleich zur Behandlung mit Calcium und Vitamin D. Die meisten Patienten dieser Gruppe wurden aufgrund von „Risikofaktoren für Hüftfrakturen“ rekrutiert, so dass eine Aussage zum Osteoporoserisiko der Patienten nicht möglich ist. Das Ergebnis zeigt deshalb, dass klinische „Risikofaktoren für Hüftfrakturen“ und hohes Alter wahrscheinlich keinen Hinweis auf das Ansprechen einer antiresorptiven Therapie mit Risedronat geben können.

Fazit der „HIP-Studie“

Bei den besonders gefährdeten Patientinnen mit Osteoporose und mindestens einer prävalenten Wirbelkörperfraktur beträgt die Risikoreduktion für Schenkelhalsfrakturen 60%. Diese Population profitiert auch besonders von der schnell einsetzenden Risikoreduktion für Wirbelkörperfrakturen durch Risedronat. Risedronat verringert das Risiko für Schenkelhalsfrakturen bei Patientinnen mit Osteoporose aufgrund niedriger Knochendichte signifikant um 40%.

Gute Verträglichkeit ist kein Zufall

Ausgehend von Etidronat, dem ersten klinisch eingesetzten Bisphosphonat, sind in den letzten Jahren eine Reihe von Modifikationen der Molekülstruktur vorgenommen worden. So konnte durch die Einfügung eines Stickstoffatoms die relative Potenz dieser Substanzen auf die Hemmung der Osteoklastenfunktion erheblich verstärkt werden. Mit Risedronat, so verdeutlichte PD Dr. Andreas Grauer, European Medical Director Bone, Procter & Gamble Pharmaceuticals, Genf, wurde ein hochwirksames Medikament entwickelt, bei dem durch die Einbettung des Stickstoffatoms in eine Ringstruktur (Pyridinylgruppe) gleichzeitig die lokale Aggressivität des Stickstoffs abgemildert wird. Somit liegt die Verträglichkeit von Risedronat in Bezug auf Nebenwirkungen des oberen Gastrointestinaltraktes auch in Hochrisikopopulationen auf Plazebo-niveau. Diese Eigenschaft ist besonders dann von Bedeutung, wenn die Schutzfunktion der Magenschleimhaut durch andere Faktoren beeinträchtigt ist.

Praxisnahe Studienbedingungen beweisend

Um das Medikament so praxisnah wie möglich an einer Population zu untersuchen, die dem klassischen Osteoporosepatienten nahe kommt, wurden bewusst Patientinnen mit aktiven gastrointestinalen Erkrankungen oder Vorerkrankungen, Patientinnen mit regelmäßiger gleichzeitiger Einnahme von Kortikosteroiden, NSARs, Einnahme von H₂-Blockern oder Protonenpumpenhemmern in das klinische Studienprogramm aufgenommen. Aber selbst hier war das Auftreten unerwünschter Ereignisse unter Risedronat-Behandlung vergleichbar mit der Kontrollgruppe.

Endoskopiestudien zeigen: Bisphosphonate unterscheiden sich in ihrem Schädigungspotenzial

Als Teil des Risedronat-Studienprogramms wurden bei ca. 15% der Patienten mit unerwünschten Wirkungen im Gastrointestinal-Trakt Endoskopien durchgeführt. Obwohl weder die Patienten noch die Untersucher wussten, ob es sich um Verum oder Plazebo handelte, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Entstehung von Ulzera im oberen Gastrointestinaltrakt.

Bestätigt wurden diese Befunde in vergleichenden endoskopischen Studien. Eine der wichtigsten ist die randomisierte Studie an 515 gesunden postmenopausalen Frauen (Lanza et al., *Gastroenterology* 2000; 119: 631-638). Verglichen wurde Alendronat (ALN) mit dem Pyridinyl-Bisphosphonat Risedronat (RIS) in der Dosierung, wie sie für die Behandlung dieser Patientenklientel empfohlen wird, d. h. 10 mg respektive 5 mg/Tag. Eine endoskopische Untersuchung fand vor der Therapie sowie an den Tagen 8 und 15 statt. Bei 9 von 221 (4,1%) der auswertbaren Patientinnen der Risedronat-Gruppe wurden während der Behandlung Magenzulzera (Durchmesser > 3 mm) festgestellt, während dies in der Alendronat-Gruppe bei 30 von 227 Patienten (13,2%) der Fall war (p < 0,001). Der mittlere gastrale Endoskopiescore war am 8. und 15. Tag in der Risedronat-

Tabelle 1 – Die wichtigsten Studienergebnisse nach dem 3. Behandlungsjahr im Vergleich zur Kontrollgruppe

Behandlungsgruppen	Reduktion des Hüftfrakturrisikos	Anzahl der Patienten	NNT	
Gruppe 1 (Patienten mit niedriger BMD)	40 %	n = 5.445	77	p = 0,009
Gruppe 1 (Patienten mit ≥ 1 prävalenter WK-Fraktur und niedriger BMD)	60 %	n = 1.703	29	p = 0,003
Gruppe 1+2	30 %	n = 9.331	91	p = 0,02

mod. nach: McClung et al., *N Engl J Med* (2001); 344, 5: 333-340
Geusens et al., *Calcif Tiss Int* (2000); Suppl. 1, 67

Tabelle 2 – Zahl (n) und Inzidenz (%) von Magenzulzera

	ALN		RIS	
	n	%	n	%
Insgesamt	n = 30 (227)	13,2%	n = 9 (221)	4,1% (p < 0,001)
Tag 8	n = 21 (241)	8,7%	n = 9 (232)	3,9% (p < 0,04)
Tag 15	n = 20 (231)	8,7%	n = 8 (227)	3,5% (p < 0,03)

mod. nach Lanza et al., *Gastroenterol.* (2000); 119: 631-638



Gruppe niedriger als in der Alendronat-Gruppe ($p < 0,001$). Die Studienergebnisse zeigen nach Grauer eindeutig, dass sich Bisphosphonate in ihrem Schädigungspotenzial des oberen Gastrointestinaltraktes unterscheiden (Tabelle 2).

Verbesserte Versorgung von Osteoporosepatienten dringend notwendig

Zwar wurde die Osteoporose von der UNO und der WHO unter die 10 ökonomisch bedeutendsten Volkskrankheiten des 21. Jahrhunderts eingeordnet, doch verhält dieser Ruf anscheinend größtenteils ohne Wirkung. „Auch in Deutschland ist eine deutlich verbesserte Versorgung von Osteoporosepatienten dringend notwendig“, mahnte PD Dr. Klaus Abendroth, Jena.

Das mangelhafte Bewusstsein für Osteoporose in der täglichen ärztlichen Praxis und die ungenügende Frakturachsorge sind jedoch nur einige Aspekte des aktuellen Defizits.

20. bis 22. September
Deutscher Rheumakongress,
Leipzig

3. bis 6. Oktober
Deutscher Orthopädenkongress,
Berlin

12. bis 16. Oktober
American Society for Bone and Mineral Research, Phoenix,
Arizona

20. Oktober
Weltosteoporose-Tag

Wie effizient sind eigentlich die Diagnostik- und Behandlungsverfahren?

Um das herauszufinden und zu analysieren, wurde gemeinsam mit dem Regionalen Expertenkreis Osteoporose (REKO) in Sachsen und Thüringen und 18 interdisziplinären Qualitätszirkeln zur Osteoporose eine entsprechende Dokumentation erarbeitet und ausgewertet. Dabei wurden die unterschiedlichen fachspezifischen diagnostischen Fähigkeiten und Fertigkeiten durch Standardisierung auf ein „kleinstes gemeinsames diagnostisches Programm“ ausgeglichen.

Ausgehend von zahlreichen Leitlinien wurde gemeinsam eine Osteoporoserisiko-Liste erarbeitet und an 1000 Patienten überprüft. Als häufigste anamnestische Prädiktoren traten vor allem die nach dem 35. Lebensjahr erlittenen Frakturen und die vor dem 44. Lebensjahr eingetretene Menopause auf.

Erstaunlich war nach Abendroth, dass durch die fünf klinischen Merkmale (Größenabnahme, BMI < 22 , Rundrücken, lokaler Rückenschmerz, Tanenbaumphänomen) und die vier typischen Röntgenzeichen der Osteoporose (Rahmenwirbel, Betonung der Längstrabekel, Wirbeldeformierung und Wirbelfraktur) an BWS und LWS nur 62 % bzw. 50 % der densitometrisch bestimmten Osteoporosen identifizierbar waren, dies aber bei einer „Fehlerquote“ von 25 % bzw. 21 % Osteoporose-typischer Befunde bei normaler Knochendichte! Weiterhin zu denken gibt das Ergebnis eines intra-individuellen Vergleichs densitometrischer QCT- und pQCT-Befunde. Diese Untersuchung wurde an 172 Frauen durchgeführt: Nur in 52 % kam es zu übereinstimmenden diagnostischen Aussagen.

Regionale Osteoporose-Kompetenzzentren als Partner der hausärztlichen Grundversorgung

Nach Abendroth stellt sich aufgrund dieser diagnostischen Unsicherheiten die Frage, ob eine vergleichende Therapieeffizienz in der täglichen Praxis realisierbar ist. Aufgabe der Qualitätszirkel für die nächsten 3-4 Jahre muss deshalb sein, für mehr Transparenz zu sorgen.

Um Osteoporosepatienten in Zukunft optimal erfassen und betreuen zu können, plädierte Abendroth für regionale Osteoporosezentren als Partner der hausärztlichen Grundversorgung. Diese Zentren sollten technisch optimal ausgerüstet, die Kollegen entsprechend fortgebildet werden, und die Kammern und KVen sollten den Sonderstatus entsprechend zertifizieren. Als „Keimzellen“ für diese regionalen Zentren würden sich etablierte und gut arbeitende interdisziplinäre Qualitätszirkel anbieten.

Satelliten-Symposium „Osteoporose und Actonel® – Es kann viel passieren in einem Jahr“ anlässlich des Osteologie-Kongresses in Wiesbaden (5. April 2001), Bericht: Ingo Deris

Besuchen Sie uns im Internet

www.osteoporose.com
www.actonel.de

- Informieren Sie sich rund um das Thema Osteoporose
- Kontaktieren Sie unsere Experten zu Ihren spezifischen Fragen zum Thema Osteoporose
- Diskutieren Sie Osteoporosekasuistiken mit Ihren Kollegen
- Holen Sie sich bei uns speziell abgestimmte Rezepte für Osteoporosepatienten, machen Sie den Download und geben Sie diese an Ihre Patienten weiter