



Bisphosphonate und Wirbelkörper

Frage

Eine 61-jährige Patientin mit Osteoporose wird seit etwa vier Jahren mit Risedronat (Actonel®), Kalzium und Vitamin D behandelt. Die osteopenischen Knochendichtewerte am Femur haben sich minimal verbessert, an der LWS verschlechtert. Gibt es bezüglich der **Wirkung am Wirbelkörper** einen Unterschied der Bisphosphonate Risedronat und Alendronat? Ist eine Umstellung sinnvoll?

Antwort

Sowohl für Alendronat als auch für Risedronat ist eine Risikoreduktion für vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen in der Sekundärprävention belegt. In der Primärprävention ist dies nur für Wirbelkörperfrakturen unter Alendronat der Fall. Im Vergleich der beiden Substanzen zeigte sich in einer randomisierten kontrollierten Studie ein signifikant größerer Anstieg der **Knochendichte** unter Alendronat in der Sekundärprävention. Ob sich die beiden Substanzen auch in der **Frakturprävention** unterscheiden, kann aufgrund des etwas besseren Abschneidens von Alendronat in placebokontrollierten Studien vermutet werden. In einer direkten Vergleichsstudie wurde diese wichtigere klinische Frage allerdings nicht untersucht.

Zusätzlich muss erwähnt werden, dass die optimale Dauer einer Therapie mit Bisphosphonaten nicht bekannt ist. Eine Langzeiteinnahme scheint mit einer deutlichen Zunahme atypischer Femurfrakturen einherzugehen. Daher kann beim derzeitigen Kenntnisstand eine über 4 Jahre dauernde Therapie bzw. ein Präparatwechsel nach dieser Zeit nicht empfohlen werden.

Evidenz	Evidenzgrad (Levels of Evidence, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine)	
Größerer Anstieg der Knochendichte unter Alendronat versus Risedronat	Evidenzgrad 1b	1 RCT
Unterschied der Substanzen in der Frakturprävention	Kein Evidenzgrad	Keine Vergleichsstudie

Allgemeines

Bei der **Osteoporose** kommt es durch eine niedrige Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes zu einem konsekutiven Anstieg der Knochenfragilität und der Neigung zu Frakturen. Die Prävalenz liegt (auf der Grundlage der WHO-Definition; DXA T-Wert <-2,5) bei postmenopausalen Frauen bei etwa 7% im Alter von 55 Jahren. Sie steigt auf 19% im Alter von 80 Jahren an [1].

Bisphosphonate hemmen sowohl die Resorption der Knochensubstanz wie auch den Knochenabbau durch Hemmung der Osteoklasten. Bei der Frage der klinischen Wirksamkeit dieser Substanzen muss beachtet werden, dass die oft untersuchte Knochendichte nur ein Surrogatparameter ist und nur indirekt einen Rückschluss auf ein tatsächliches Frakturrisiko erlaubt. Weiterhin muss grundsätzlich zwischen einer Primärprävention, d.h. einer Reduktion des Frakturrisikos bei Patientinnen mit normaler oder reduzierter Knochendichte, aber ohne anamnestiche Frakturen und einer Sekundärprävention, d.h. bei Patientinnen mit vorbestehender Osteoporose **und** Frakturen unterschieden werden.

Studienlage zur Alendronat und Risedronat

In zwei systematischen Übersichtsarbeiten der Cochrane Collaboration wurde unabhängig voneinander die Effektivität sowohl von Alendronat als auch Risedronat zur primären und sekundären Präven-

tion osteoporotischer Frakturen im Vergleich zu Placebo analysiert. Für Risedronat zeigte sich in den sieben inkludierten Studien an mehr als 14.000 Frauen **kein** signifikanter Effekt in der Primärprävention. Für die Sekundärprävention fand sich in Bezug auf Wirbelkörperfrakturen eine 39% relative Risikoreduktion (RR 0,61; 95% CI 0,5–0,76), das entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 5% und einer NNT von 20. Für nicht-vertebrale Frakturen lag die absolute Risikoreduktion bei 2% und für Schenkelhalsfrakturen bei 1% (NNT 50 bzw. 100) [2].

Im Vergleich dazu zeigte sich für Alendronat in elf Studien an mehr als 12.000 Frauen auch in der Primärprävention (allerdings nur für Wirbelkörperfrakturen) eine 45% relative Risikoreduktion (RR 0,55; 95% CI 0,43–0,69), was einer absoluten Risikoreduktion von 2% und einer NNT von 50 entspricht. In der Sekundärprävention kam es zu einer absoluten Risikoreduktion von 6% (NNT = 17) für Wirbelkörperfrakturen, von 2% (NNT = 50) für nicht-vertebrale Frakturen und von 1% (NNT = 50) für Schenkelhalsfrakturen [3].

Aus den Daten der zwei zitierten Übersichtsarbeiten könnte eine leichte Überlegenheit von Alendronat vermutet werden. Diese Hypothese müsste jedoch durch eine direkte randomisiert-kontrollierte Vergleichsstudie bestätigt werden.

Eine derartige Studie wurde 2005 von Rosen et al. durchgeführt (FACT Fosamax Actonel Comparison Trial) [4]. Hier erhielten 1053 postmenopausale Patientinnen (Ø 64,5 Jahre) über einen Zeitraum von 12 Monaten entweder einmal wöchentlich 70 mg Alendronat

oder 35 mg Risedronat. Als Begleitmedikation wurden 1000 mg Kalzium und 400 I.E. Vitamin D verabreicht. Alle inkludierten Patientinnen hatten eine verringerte Knochendichte (BMD < 2 Standardabweichungen unter dem Durchschnittswert). Es zeigte sich ein signifikant größerer Anstieg der Knochendichte unter Alendronat im Trochanter (3,4% vs 2,1%), der Hüfte (2,2% versus 1,2%) und in der Lendenwirbelsäule (3,7% vs. 2,6%). Weiterhin fand sich ein überlegener antiresorptiver Effekt (gemessen an biochemischen Parametern des Knochenumbaus) unter Alendronat. Die allgemeine und gastrointestinale Verträglichkeit der beiden Substanzen war vergleichbar.

Aus der ursprünglichen Patientengruppe wurden nach 12 Monaten 833 postmenopausale Frauen in eine weitere randomisierte doppelblinde Verlängerungsstudie mit gleichen Vergleichsgruppen aufgenommen. Es zeigte sich, dass die Unterschiede der Effektivität zwischen Alendronat und Risedronat zunahm. Nach insgesamt 24 Monaten lag die Differenz der Knochendichtezunahme für die LWS bei 1,8% (95% CI 1,2–2,5 %) zugunsten von Alendronat. Der Unterschied beim Knochenumsatz blieb konstant [5].

Relevanz für die Praxis

Obwohl die zitierte Vergleichsstudie eine Überlegenheit von Alendronat im Vergleich zu Risedronat im Hinblick auf die Knochendichte zeigt, muss sie für den klinischen Alltag kritisch betrachtet werden. Bei der Knochendichte handelt

es sich um einen **Surrogatparameter**. Die Frage, ob die Substanzen sich auch in der Frakturprävention unterscheiden, welches ja die klinisch relevante Frage wäre, wurde in der Vergleichsstudie nicht untersucht. Dies lässt sich allenfalls durch das etwas bessere Abschneiden von Alendronat in den placebokontrollierten Studien vermuten, müsste jedoch durch eine direkte Vergleichsstudie mit relevanten klinischen Endpunkten (z.B. Frakturrate) bewiesen werden.

Weiterhin ist die optimale Dauer einer Therapie mit Bisphosphonaten nicht bekannt. Die Effektivität im Rahmen der Frakturprävention bei Osteoporose ist nur für bis zu 3–4 Jahren durch Studien valide abgesichert. Zusätzlich kommt es möglicherweise unter der Langzeiteinnahme von Bisphosphonaten zu einer Zunahme atypischer Femurfrakturen. Nach Daten einer US-amerikanischen Beobachtungsstudie sind diese Frakturen zwar selten, ihre Häufigkeit scheint aber mit der Dauer des Bisphosphonatgebrauchs zuzunehmen, von 2 pro 100.000/Jahr in den ersten beiden Jahren auf 78 pro 100.000/Jahr nach acht Anwendungsjahren [6].

Daher kann beim derzeitigen Kenntnisstand eine über vier Jahre dauernde Bisphosphonattherapie bzw. ein Präparatewechsel nach dieser Zeit nicht empfohlen werden.

Dr. Nora Bachofner

Rechercheservice

Evidenzbasierte Medizin

Paracelsus Medizinische

Privatuniversität Salzburg

Stand der Recherche: Juni 2011

Quellen

1. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen AWMF-Leitlinien-Register Nr. 034/003 Entwicklungsstufe: 3
2. Wells GA, Cranney A, Peterson J et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD004523. DOI: 10.1002/14651858.CD004523.pub3
3. Wells GA, Cranney A, Peterson J et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD001155. DOI: 10.1002/14651858.CD001155.pub2
4. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, de Papp AE. Fosamax Actonel Comparison Trial Investigators. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. J Bone Miner Res 2005; 20: 141–51
5. Bonnick S, Saag KG, Kiel DP, McClung M, de Papp AE. Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. J Clin Endocrinol Metab 2006; doi:10.1210/jc.2005–2602
6. Shane E, Burr D, Ebeling PR et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone and Mineral Research. 2010 Nov; 25: 2267–94