

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Pharma-News

Journal für Mineralstoffwechsel

2008; 15 (2), 108-114

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens und
Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische Gesellschaft
für Rheumatologie



Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel

Pharma-News

Rheumatoide Arthritis frühzeitig behandeln

Die Ergebnisse der aktuellen COMET-Studie zeigen, dass eine frühzeitige Behandlung der Rheumatoiden Arthritis mit dem TNF- α -Blocker Etanercept (Enbrel®) bei jedem zweiten Patienten in dieser Studie zur Remission geführt hat.

BOSTON – Je länger eine Rheumatoide Arthritis (RA) besteht, desto höher ist das Risiko für Gelenksschäden mit schweren Beeinträchtigungen von Mobilität und Lebensqualität. In der rezenten COMET-Studie (COMBination of Methotrexate and ETanercept in Active Early Rheumatoid Arthritis) [1], deren Ergebnisse vor kurzem beim amerikanischen Rheumatologenkongress erstmals präsentiert wurden, wurde daher die Wirksamkeit einer Therapie mit dem Tumor-Nekrose-Faktor-alpha- (TNF- α -) Blocker Etanercept (Enbrel®) bereits im Frühstadium der Erkrankung untersucht.

Rheumatoide Arthritis im Frühstadium

Insgesamt 542 RA-Patienten aus 22 Ländern nahmen an der doppelblinden Studie teil. Einschlusskriterien waren unter anderem eine kurze Krankheitsdauer (3 Monate bis 2 Jahre) sowie keine vorangegangene Methotrexat-Therapie. Der mittlere DAS28 (Mean Disease Activity Score in 28 Gelenken) betrug 6,5. Die durchschnittlich 51-

jährigen Teilnehmer wurden in zwei Gruppen randomisiert und erhielten entweder Methotrexat in Monotherapie (n = 268) oder Methotrexat kombiniert mit dem TNF- α -Blocker Etanercept (n = 274).

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die nach 52 Behandlungswochen eine DAS28-Remission (DAS28 < 2,6) erreichten. Sekundäre Endpunkte waren ACR20-, ACR50- und ACR70-Response. Damit wurde erstmals in einer Studie mit Etanercept die klinische Remission auf Basis des Krankheitsaktivitätswertes als primärer Endpunkt definiert.

Signifikante Vorteile unter Etanercept

Mit der COMET-Studie wurden die guten Ergebnisse der TEMPO-Studie nun auch im Frühstadium der RA bestätigt. Die Ergebnisse zeigen signifikante Vorteile für jene Patienten, die Etanercept zusätzlich zur Standardtherapie mit Methotrexat erhalten hatten. Nach 52 Wochen waren 50% der Patienten aus der Etanercept-Gruppe in Remission, verglichen mit nur 28% aus der Methotrexat-Monotherapiegruppe (p < 0,001) (Abb. 1). Diese deutlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurden bereits nach zwei Therapiewochen – und zu jedem Zeitpunkt danach – beobachtet. Bei zwei von drei Patienten (64%) konnte zumindest eine deutliche Verringerung der Krankheitsaktivität (DAS28 \leq 3,2) unter Etanercept beobachtet werden (versus 41% unter Methotrexat-Monotherapie).

Auch bei den sekundären Endpunkten schnitten die Patienten signifikant besser ab, wenn sie mit Etanercept behandelt wurden. Die Ergebnisse im Detail: Einen ACR70-Response erreichten 48% der Patienten, die zusätzlich zu Methotrexat auch Etanercept erhielten (versus 28% unter Methotrexat-Monotherapie). Der ACR50 wurde von 71% der Patienten unter Etanercept erzielt (versus 49% unter Methotrexat-Monotherapie; alle Ergebnisse: LOCF-Population).

Keine auffälligen Nebenwirkungen

Die Verträglichkeit war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, in der Methotrexat-Monotherapiegruppe wurden schwerere Nebenwirkungen bei 12,7%, unter Etanercept kombiniert mit Methotrexat bei 12,0% der Patienten dokumentiert, wobei die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen in der Methotrexat-Monotherapiegruppe sogar geringfügig höher war. Hinsichtlich des Auftretens von Infektionen oder Malignomen gab es keine Unterschiede. Auch sind keine Fälle von Tuberkulose, opportunistischen Infekten oder demyelinisierenden Krankheiten aufgetreten.

Etanercept möglichst frühzeitig vordern

Diese Studienergebnisse unterstützen den Einsatz der Kombinationstherapie von Enbrel® und Methotrexat schon im Frühstadium einer Rheumatoiden Arthritis.

Literatur:

1. Emery P et al. Remission rates in subjects with active early rheumatoid arthritis – 1 year results of the COMET trial: Combination of Methotrexate and Etanercept in active early rheumatoid arthritis. Präsentiert als Abstract Nr. L17 beim 65. Jahreskongress des ACR (American College of Rheumatology) im November 2007 in Boston, Ma., USA.

Weitere Informationen:

Wyeth Lederle Pharma GmbH
Barbara Sturm
A-1150 Wien, Storchengasse 1
Tel. 01/89 114 314, Fax 01/89 114 399
E-Mail: sturmb@wyeth.com

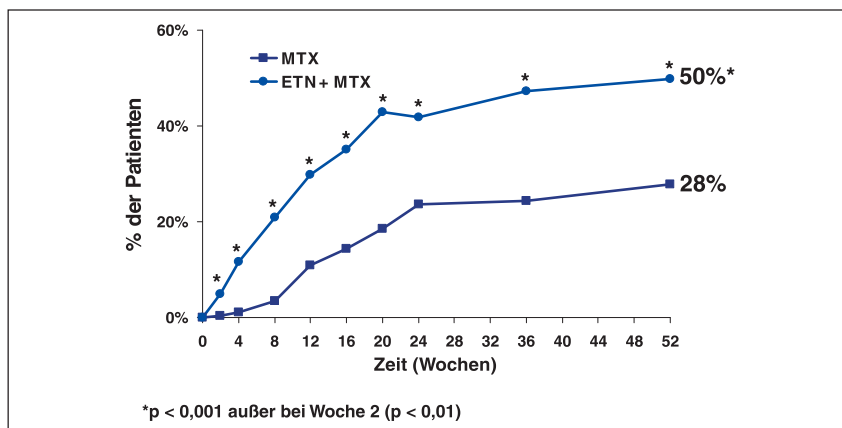


Abbildung 1: Signifikante DAS28-Remission (primärer Endpunkt) nach 52 Wochen (Copyright © Wyeth Lederle Pharma)

AUT-ENB02-0508

Risedronat (Actonel®): Signifikante und rasche Frakturrisiko-Reduktion bei Osteoporose*)

Die Häufigkeit nicht-vertebraler Frakturen, insbesondere der Hüfte, nimmt mit zunehmendem Alter stark zu und macht den Großteil der in der klinischen Praxis gesehenen osteoporotischen Frakturen aus. Gerade in Hinsicht auf das Hüftfrakturrisiko hat der rasche Wirkeintritt einer Behandlung daher besondere Bedeutung.

Orale Bisphosphonate werden am häufigsten zur Osteoporose-Therapie eingesetzt. Auch wenn es sich um eine pharmakologische Substanzklasse handelt, unterscheiden sich die einzelnen Vertreter jedoch hinsichtlich ihrer pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften deutlich voneinander.

Alendronat und Risedronat haben in randomisierten klinischen Studien nachweislich zu einer Reduzierung von Wirbelfrakturen geführt. Die primäre Analyse von Studien, in denen die Patienten über mindestens 3 Jahre nachverfolgt wurden, ergab für Risedronat eine signifikante Reduzierung der Inzidenz von nicht-vertebralen Frakturen um bis zu 39% und für Alendronat um bis zu 21%. Post-hoc-Analysen dieser Studiendaten lassen darauf schließen, dass Unterschiede im Beginn der Frakturrisikoreduktion bestehen.

Unterschiede im Beginn und Ausmaß der Frakturrisikoreduktion

Die signifikante Reduktion nicht-vertebraler Frakturen zeigte sich für die Dosierung von täglich 5 mg Risedronat bereits nach 6 Monaten, bei einer täglichen Dosierung von 10 mg Alendronat gibt es Angaben von 12 oder 24 Monaten. Diese möglichen Unterschiede im Ausmaß und Beginn der Frakturrisikoreduktion zwischen den Bisphosphonaten dürften auf ihre Differenzen in Struktur, Po-

tenz und Bindungseigenschaften zurückzuführen sein.

Wie Prof. Dr. Robert Lindsay vom Helen Hayes Hospital, West Haverstraw, NY, im Rahmen des Sixth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ECCEO), 2006 in Wien, betonte, besteht bei jedem Bisphosphonat eine „einzigartige Balance zwischen physikochemischen und biologischen Eigenschaften“.

REAL-Studie unter klinischen Alltagsbedingungen

Ob Alendronat und Risedronat unter klinischen Alltagsbedingungen gleichermaßen zur Reduktion nicht-vertebraler Frakturen führen, wurde in der Risedronat- und Alendronat-(REAL-) Kohortenstudie geprüft. Für die retrospektive Beobachtungsstudie wurden Krankenversicherungsdaten von postmenopausalen Frauen im Alter von ≥ 65 Jahren herangezogen, die erstmals 1-mal wöchentlich 35 mg Risedronat (n = 12.215) oder Alendronat (n = 21.615) 70 mg (92%) oder 35 mg (8%) erhalten hatten. Es konnte gezeigt werden, dass nach einem Behandlungsjahr die Inzidenz nicht-vertebraler Frakturen insgesamt (Oberarm, Schlüsselbein, Handgelenk, Becken, Hüfte, Bein) in der Risedronat-Gruppe um 18% (relative Risikoreduktion, RRR), die Inzidenz von Hüftfrakturen um 43%

(RRR) niedriger war als in der Alendronat-Gruppe (Abb. 1).

REAL-CONTROL: Vergleich mit geringer Bisphosphonat-Gabe

Eine weitere Analyse aus demselben Datenmaterial (REAL-CONTROL) verglich das Auftreten der Hüftfrakturen aus der Risedronat- und Alendronat-Gruppe jeweils mit einer Kontrollgruppe, die nur eine einzige Bisphosphonat-Verschreibung über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten erhalten hatte. Während im Vergleich zur Kontrollgruppe unter Alendronat keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden konnten, kam es in der Risedronat-Gruppe bereits nach einem Jahr zu einer 50%igen relativen Risikoreduktion für Hüftfrakturen.

Autorin: Dr. Myriam Hanna-Klinger

Quellen:

Silverman et al., Osteoporos Int 2007.
6th ECCEO, 15.–18. März 2006 in Wien.
Delmas et al., J Bone Miner Res 2007.

Weitere Informationen:

sanofi-aventis GmbH, Österreich
SATURN Tower
A-1220 Wien, Leonard-Bernstein-Straße 10
Tel. 01/801 85-0, Fax 01/801 85-8500
www.sanofi-aventis.at

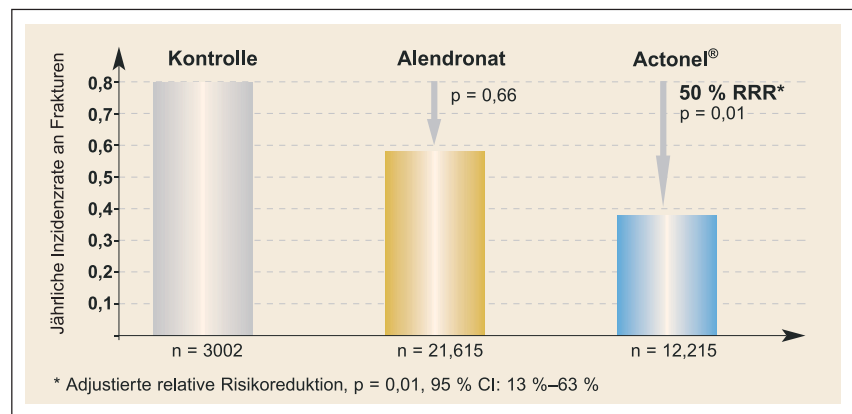


Abbildung 1: Signifikante Hüftfraktur-Risikoreduktion mit Risedronat vs. Kontrollgruppe bereits nach einem Jahr (nach Delmas et al.)

*) Genehmigter Nachdruck aus Gyn-Aktiv 1/08

Teriparatid (Forsteo®):

Moderne Osteoporosetherapie: Knochendichte versus Knochenqualität

Die Knochenfestigkeit wird durch vielfältige strukturelle und materielle Faktoren bestimmt, die in einem komplexen Wechselspiel miteinander interagieren und in ihrer Gesamtheit als Knochenqualität („Bone Quality“) bezeichnet werden. Moderne osteoanabole Therapien wie Teriparatid (Forsteo®) sind in der Lage, die Knochenqualität und damit die mechanische Kompetenz des Knochens signifikant zu erhöhen.

Konzept der „Bone Quality“

Die Osteoporose stellt eine systemische Erkrankung des Skelettsystems dar, die mit einer Verringerung der Knochenmasse sowie einer Veränderung der Mikroarchitektur einhergeht. In den Diagnosekriterien der World Health Organization werden die unterschiedlichen Stadien der Osteoporose und das daraus resultierende Frakturrisiko nach wie vor auf Basis der Knochendichtemessung differenziert. Letztere stellt eine verlässliche Methode zur Bestimmung des Verlustes an Knochenmasse dar. Forschungsergebnisse zeigen jedoch, dass die Abschätzung des Frakturrisikos auf alleiniger Basis der Densitometrie unzureichend ist, da viele frakturgefährdete Patienten (ebenso wie Patienten mit bereits manifesten Frakturen) eine normale Knochendichte aufweisen. In jüngerer Zeit wurde die Definition der Entität „Osteoporose“ um das Konzept der verminderten Knochenfestigkeit („Bone Strength“) erweitert. Demnach wird die Knochenfestigkeit durch eine ganze Reihe von Faktoren determiniert, die in einem komplexen Wechselspiel miteinander interagieren und in ihrer Gesamtheit die strukturelle und materielle Integrität des Knochens (Knochenqualität, „Bone Quality“) bestimmen. Als „Bone Quality“ kann also die Summe der struktu-

rellen (Knochengeometrie, trabekuläre/kortikale Mikroarchitektur) und der materiellen Eigenschaften (Mineral- und Kollagengehalt, Mikroschäden) des Knochens angesehen werden. Damit unterliegt die Knochenqualität den dynamischen Prozessen des Knochenumbaus.

Osteoanabole Therapie

Das Spektrum der bei der Osteoporose zur Verfügung stehenden Therapieoptionen hat sich in den letzten Jahren stark erweitert. Für Fälle mit fortgeschrittener Osteoporose stehen osteoanabol wirksame Substanzen (Parathormon-Präparate) zur Verfügung, die zu einer echten Knochenneubildung und damit zu einer Verbesserung der Knochenqualität führen. Parathormon (PTH) entfaltet bei pulsatiler, niedrigdosierter Gabe verschiedene osteoanabole Wirkungen, die im Frühstadium vor allem in einer Aktivierung ruhender Knochenbelegszellen zu aktiven Osteoblasten bestehen. In weiterer Folge werden Osteoblasten-aktivierende Mechanismen und Apoptose-hemmende Effekte induziert. Neue Matrix wird sowohl in Resorptionslakunen als auch an Knochenoberflächen, die zuvor keinen Resorptionsprozess durchlaufen haben, verstärkt gebildet. Anzahl und Dicke der Knochen trabekel sowie deren Vernetzungsgrad nehmen dadurch zu. Sekundär kommt es zu einer Steigerung des gesamten Knochenumbaus, wobei alte Knochen substanz durch neue ersetzt wird (Abb. 1).

Forsteo®: Signifikante Risikoreduktion für extraverbrale und vertebrale Frakturen

Mit Teriparatid (Forsteo®), dem rekombinanten PTH-Fragment 1–34, steht ein echtes Osteoanabolikum zur Verfügung, das in Fachkreisen als wertvolle Therapieoption bei fortgeschrittener Osteoporose gilt. Die für die osteoanabole Wirkung notwendige pulsatile Stimulation von PTH-sensitiven Zielzellen ist dadurch gewährleistet, dass Forsteo® einmal täglich subkutan appliziert wird. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Forsteo® (rasches eingipfliges An-

und Abfluten) erklären die äußerst geringe Inzidenz von Hyperkalzämien unter Forsteo® (in Studien < 1%). Forsteo® führt zu einer Remineralisierung innerer (sowohl trabekulärer als auch kortikaler) Knochenoberflächen und erhöht dadurch die mechanische Kompetenz des Knochens. Für Forsteo® wurde eine signifikante Risikoreduktion sowohl für extraverbrale als auch vertebrale Frakturen bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose gezeigt [1]. Das relative Risiko für eine neue mittelschwere oder schwere Wirbelfraktur wurde unter der Therapie mit Forsteo® bei Patientinnen mit leichter vorbestehender Wirbelfraktur um 62% und bei Patientinnen mit schwerer prävalenter Fraktur sogar um 95% gesenkt. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich bezüglich der Frakturanzahl: Bei Vorliegen von ≥ 3 vorbestehenden Frakturen reduzierte Forsteo® das Risiko für eine neue mittelschwere oder schwere Fraktur um 92% [2]. Rezente Studien belegen, dass selbst bei Osteoporosepatientinnen, die über einen längeren Zeitraum mit Antiresorptiva vorbehandelt wurden, von einem zusätzlichen therapeutischen Benefit durch eine nachfolgende osteoanabole Therapie mit Teriparatid auszugehen ist [3].

Osteoporose beim Mann

Epidemiologische Studien zeigen, dass die Osteoporose beim Mann zunehmend an gesundheitspolitischer Relevanz gewinnt. Etwa 27% der osteoporotischen Hüftfrakturen betreffen Männer, die Inzidenz ist steigend [4, 5]. Bislang steht dem Kliniker allerdings eine limitierte wissenschaftliche Datenlage zu therapeutischen Strategien in der Behandlung der männlichen Osteoporose zur Verfügung. Orwoll et al. (2000) [6] berichteten erstmals in einer kontrollierten Studie über den Effekt von Alendronat in der Therapie der Osteoporose bei Männern. In einer rezenten Studie derselben Arbeitsgruppe wurde die Wirksamkeit von Forsteo® in der Behandlung der Osteoporose beim Mann untersucht [7]. Es wurden 437 Männer mit hypogonadaler oder idiopathischer Osteoporose (mittleres Alter: 58,7 Jahre) über



Abbildung 1: Osteoanaboler Wirkmechanismus: Bildung neuer Knochensubstanz durch Parathormon (PTH) (Copyright © Eli Lilly and Company)

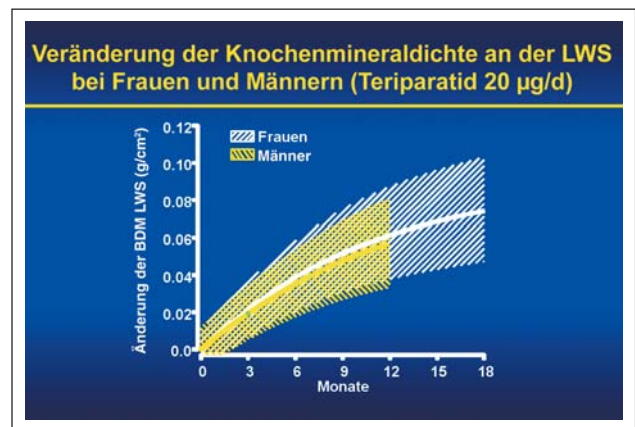


Abbildung 2: Gleicher Zugewinn der Knochenmineraldichte unter Forsteo® für Frauen und Männer (nach [9], Data on File; Copyright © Eli Lilly and Company)

eine Dauer von 11 Monaten mit Teriparatid (20 µg oder 40 µg) oder mit Placebo behandelt. Unter der Therapie mit Forsteo® stieg die Knochenmineraldichte („Bone Mineral Density“, BMD) an der Lendenwirbelsäule bereits nach 3 Monaten signifikant an und zeigte zu Studienende Zunahmen von 5,9 % (20 µg) und 9,0 % (40 µg) (jeweils $p < 0,001$ versus Placebo). Die BMD im Bereich des Oberschenkelhalses nahm um 1,5 % (20 µg; $p = 0,029$) bzw. um 2,9 % (40 µg; $p < 0,001$) zu. 355 Männer nahmen an einer Nachbeobachtung teil, bei der die BMD und das Frakturrisiko in den 30 Folgemonaten nach Beendigung der Therapie mit Forsteo® oder Placebo untersucht wurden [8]. Es zeigten sich im Beobachtungszeitraum allmähliche, geringgradige BMD-Abnahmen nach Beendigung der Forsteo®-Behandlung, allerdings waren die BMD der Lendenwirbelsäule sowie die Gesamtwerte im Bereich der Hüfte auch nach 30 Monaten immer noch signifikant höher als zu Baseline ($p \leq 0,001$). Bei Patienten, die im Folgezeitraum antiresorptiv behandelt wurden, zeigte sich ein Trend zu weiteren BMD-Verbesserungen. Im Vergleich zur ehemaligen Placebogruppe zeigte sich bei Patienten, die mit Forsteo® behandelt worden waren, im Beobachtungszeitraum

eine Risikoreduktion für eine Wirbelkörperfraktur um 51 % ($p = 0,07$; signifikante Reduktion des Risikos für mittelschwere oder schwere Fraktur um 83 %; $p = 0,01$). Die Autoren schlussfolgerten, dass auch männliche Osteoporose-Patienten in hohem Ausmaß von einer Behandlung mit Forsteo® profitieren, wobei eine anschließende Therapie mit Antiresorptiva einen günstigen, die Wirkung aufrechterhaltenden Effekt aufweisen dürfte. Gezeigt werden konnte auch, dass keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Effektivität von Forsteo® bestehen. Während eines 1-jährigen Studienzeitraumes [9] lag der Zugewinn der Knochenmineraldichte für Frauen (N = 1637) und Männer (N = 437) in der gleichen Größenordnung (Abb. 2).

Literatur:

1. Neer RM et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434–41.
2. Gallagher JC et al. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1583–7.
3. Boonen S et al., for the EUROFORIS Investigators. Effects of prior antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Dec 26, Epub ahead of print.

4. Boonen S et al. The diagnosis and treatment of male osteoporosis: Defining, assessing, and preventing skeletal fragility in men. *Eur J Intern Med* 2007; 18: 6–17.
5. Gullberg B et al. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997; 7: 407–13.
6. Orwoll ES et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604–10.
7. Orwoll ES et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 9–17.
8. Kaufman JM et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 2005; 16: 510–6.
9. Satterwhite J et al. Men and postmenopausal women with osteoporosis have similar lumbar spine bone mineral density responses to recombinant human parathyroid hormone (1–34) despite pharmacokinetic and biochemical marker differences. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (Suppl): S255.

Weitere Informationen:

Eli Lilly Ges.m.b.H.
 Mag. Birgit Messner
 A-1030 Wien, Kölblgasse 8–10
 Tel. 01/711 78 451, Fax 01/711 78 551
 E-Mail: messner_birgit@lilly.com

Kalzium/Vitamin-D-Substitution

- ca. 700.000 Frauen und Männer in Österreich leiden an Osteoporose
- ca. 15.000 Oberschenkelhalsfrakturen pro Jahr
- 20 % der betroffenen Patienten versterben noch im selben Jahr

Osteopenie: Risikofaktoren frühzeitig erkennen

Betrachtet man diese Zahlen, gewinnt die frühzeitige Prävention zunehmend an Bedeutung.

Osteopenie als Systemerkrankung des Skeletts zeigt sich in einer Verminderung der Knochenmasse bei einem T-Wert von –1 bis –2,5 sowie einer Qualitätsverschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes. Os-

teopenie kann mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergehen, weshalb es wichtig ist, entsprechende Risikofaktoren frühzeitig zu erkennen, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Zu nennen sind hier vor allem die familiäre Vorbelastung, kalziumarme Ernährung sowie bestimmte Medikamente und Erkrankungen.

Bei unzureichender Kalzium/Vitamin-D-Zufuhr bis zum dreißigsten Lebensjahr besteht die Gefahr, dass der Peak Bone Mass nicht erreicht wird bzw. die Knochenmasse frühzeitig abnimmt.

Eine adäquate Kalzium/Vitamin-D-Substitution vermindert nicht nur das erhöhte Frakturrisiko (Chapuy et al.) signifikant, sondern auch das mit zunehmendem Alter erhöhte Sturzrisiko (Pfeifer et al.). Die neuromuskuläre Koordination und die Beweglichkeit können deutlich verbessert werden. Experten

fordern daher verstärkt eine bessere Versorgung der betroffenen Bevölkerung mit dieser Substitutionstherapie.

Mit Cal-D-Vita® steht eine patientenfreundliche Formulierung als Kautablette zur Verfügung. Die empfohlene tägliche Dosierung von 1.200 mg Kalzium und 800 IE Vitamin D (= 2 Tabletten) entspricht exakt der in der Chapuy-Studie nach Evidence-based-Medicine-Kriterien geprüften Substitution.

Patienten schätzen Cal-D-Vita® gerade wegen der besonders guten Verträglichkeit, der einfachen Einnahme und des guten Geschmacks (Abb. 1, 2).

Auf einem Rezept können 2 OP 60 kassenfrei verordnet werden.

Weitere Informationen:

Bayer Austria GmbH
 01/711 46-0

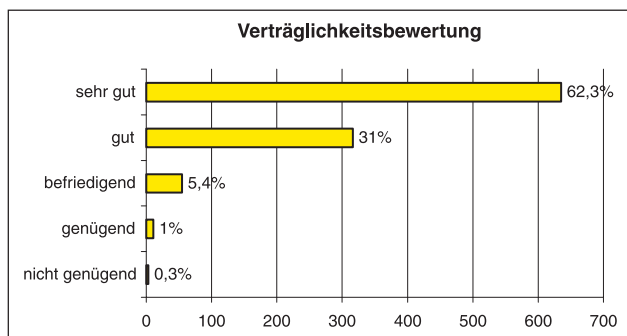


Abbildung 1: Praxis-Studie Cal-D-Vita®: Verträglichkeitsbewertung

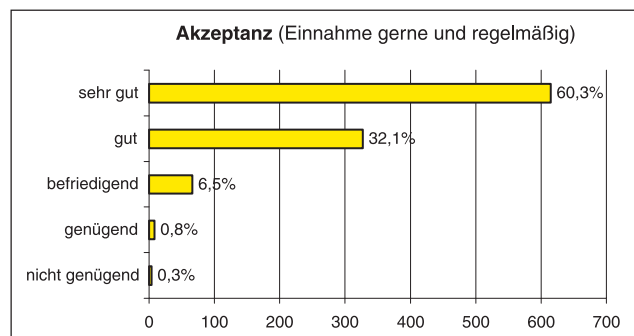


Abbildung 2: Praxis-Studie Cal-D-Vita®: Akzeptanz

Neuer Maßstab in Prävention und Therapie der Osteoporose

Mit der Einführung des neuen FRAX™-Tools auf Basis des WHO Technical Reports (7) in diesem Jahr wurde die Diagnose des Frakturrisikos deutlich leichter. Durch seine Verwendung gelingt es, Hochrisikopersonen zu finden, die dann kosteneffektiv behandelt werden können. Mit Alendronat (Fosamax®) steht ein nachgewiesenes kosteneffektives und wirksames Medikament zur Vorbeugung und Therapie von Frakturen bei Frauen und Männern zur Verfügung.

Das FRAX™-WHO-Fracture-Risk-Assessment-Tool (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) berechnet die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer Hüftfraktur oder einer größeren osteoporotischen Fraktur. Letztere ist definiert als eine klinische Fraktur der Wirbelsäule, des Unterarms oder des Oberarmknochens. Das Berechnungsmodell wurde entwickelt unter der Schriftführung von **John A. Kanis**, Präsident der IOF, auf Basis der Verwendung klinischer Risikofaktoren mit oder ohne Einbeziehung einer Knochendichtemessung. Die Integration von klinischen Risikofaktoren in Verbindung mit Knochendichte und Alter verbessert die Sensitivität der Frakturvorhersage ohne Verschlechterung der Spezifität. Es verdeutlicht auch den Paradigmenwechsel vom reinen T-Score-Pragmatismus der Knochendichtemessung (WHO-Defini-

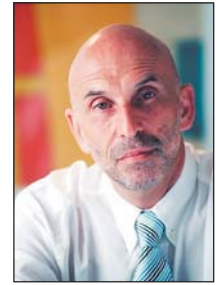
tion 1994) hin zu einer Aussage über das absolute Frakturrisiko.

FRAX™ kann für Frauen und Männer verwendet werden und auch dort, wo Knochendichtemessungen nicht oder nur schwer möglich sind. Trotzdem bleibt die Densitometrie (DXA) zentrale Komponente jeder Vorsorge, da es noch keine zufriedenstellenden klinischen Alternativen gibt, Knochenqualität unabhängig von der Knochendichte zu beurteilen. Daneben gibt es aber noch weitere Determinanten des Frakturrisikos wie Sturzneigung, Alter, Geschlecht und diverse andere klinische Risikofaktoren. Im FRAX™-Modul sind dies: niedriger Body-Mass-Index, Frakturen nach dem 50. Lebensjahr, Hüftfraktur eines Elternteils, Glukokortikoidtherapie, Rheumatoide Arthritis, andere Ursachen einer sekundären Osteoporose, Nikotinkonsum und Alkoholabusus.

Die Verwendung dieses Moduls aus dem Web ist eine in der täglichen Praxis rasch und ohne großen Aufwand durchzuführende Maßnahme mit einer sehr hohen Aussagekraft und von gewaltigem Nutzen, weil damit alle weiteren Therapieentscheidungen erleichtert werden.

Wir haben heute eine Reihe hoch wirksamer Medikamente für die Prophylaxe und Therapie der Osteoporose in Händen. In Zukunft werden Medikamente aber, noch mehr als bisher, nicht nur ihre therapeutische Sicherheit und Wirksamkeit, sondern auch ihre Kosteneffektivität beweisen müssen. Im Falle der Os-

teoporosetherapie stellt Alendronat diesbezüglich auch weiterhin den etablierten Goldstandard dar. Die publizierten 10-Jahres-Daten sowie auch Vergleichsstudien dieser Substanz bestätigen diese Aussage. Noch immer werden frakturgefährdete Personen nicht rechtzeitig erkannt und selbst bestehende osteoporotische Frakturen nicht entsprechend behandelt. Es ist unsere Aufgabe, in Klinik und niedergelassener Praxis diese Versorgungslücken zu schließen.



Dr. Bernhard Svejda

Autor: B. Svejda

Korrespondenzadresse:

Dr. Bernhard Svejda
Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe
A-9020 Klagenfurt, Stauderplatz 5
E-Mail: svejda@aon.at

Weitere Informationen:

MSD Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H
Mag. Ina Lacker
A-1220 Wien, Donau-City-Straße 6
Tel. 01/260 44-161, Fax 01/260 44-33 161
E-Mail: ina_lacker@merck.com

05-2008-FSM-2008-AT-3902-PR

Fachkurzinformation siehe Seite 97.

Anabolic Therapy with Osteoporosis: New Aspects and Insights – Dennis Black

Am 16. Österreichischen Osteoporoseforum, welches vom 15.–17.05.2008 in St. Wolfgang, Oberösterreich, stattfand, sprach Prof. Dennis Black über neue Aspekte und Erkenntnisse in der osteoanabolen Therapie mit Parathormon (PTH). D. Black ist seit 1987 Professor am Department für Epidemiologie und Biostatistik an der Universität Kalifornien in San Francisco. Er war und ist an der Planung und Durchführung vieler bedeutender Studien im Indikationsgebiet Osteoporose maßgebend beteiligt. Im Rahmen seines Vortrages stellte Prof. Black unter anderem die Studienergebnisse der randomisierten, verblindeten Frakturstudie (TOP-Studie) mit PTH (1–84) vor, bei der unter PTH (1–84)-Therapie eine 61%ige Risikoreduktion für vertebrale Frakturen nachgewiesen werden konnte. Bei jener Gruppe, die zu Studieneintritt keine bevorstehende Fraktur hatte, zeigte sich sogar eine 68%ige Risikoreduktion für neu auftretende Wirbelfrakturen. Dies spricht laut Prof. Black dafür, PTH (1–84) auch als Medikament für unbehandelte Hochrisikopatienten einzusetzen, um eine erste Fraktur zu vermeiden. Untersuchungen der Knochenmineraldichte in dieser Studie zeigten einen signifikanten Anstieg an der Lendenwirbelsäule um 6,8% sowie an der Hüfte um 2,1%. Wie unter allen PTH-Therapien, so auch in der TOP-Studie, fiel die Knochenmineraldichte am Radius nach 18 Monaten Behandlungsdauer ab. Dennoch zeigten Stabilitätstests, dass sich die kortikale Steifigkeit des Knochens am Radius verbesserte, was laut Prof. Black ein weiterer Hinweis dafür ist, dass man nicht alle Parameter der Knochenqualität anhand der Knochenmineraldichte erklären kann. Messungen der Knochenstoffwechselfparameter, 3D- μ CT-Untersuchungen und Histomorphometrie zeigten ganz ähnliche positive Effekte auf den Knochen unter PTH (1–84) wie vorangegangene Studien mit Parathormon. Eine laut Prof. Black von der europäischen Zulassungsbehörde geforderte Post-hoc-Subgruppenanalyse des TOP-Patientenkollektives ergab eine 43%ige nicht signifikante Risikoreduktion für neu auftretende nicht vertebrale Frakturen. Prof. Black wies auch auf das ungewöhnlich hohe Vorkommen von Hyperkalzämien unter PTH (1–84) in der TOP-Studie hin. Dies erkläre sich aber laut Prof. Black durch die höheren

Serum-Kalzium-Werte bei Einschluss und die Aufnahme von leicht hyperkalzämischen Patienten in die Studie (Einschluss bis 10,7 mg/dl, üblich seien 10,2 mg/dl). Eine aktuell laufende Studie mit PTH (1–84) und den üblichen maximalen 10,2 mg/dl Serum-Kalzium als Einschlusskriterien zeigt nach einem Monat Behandlungsdauer und 241 eingeschlossenen Patienten eine 5%ige Hyperkalzämie-Rate, betonte Prof. Black.

Prof. Black diskutierte auch das Konzept, PTH mit antiresorptiven Substanzen zu kombinieren. Er stellte die Frage, ob es klinisch gesehen zu einem synergistischen Effekt kommt, wenn man anabol wirkendes PTH und antiresorptiv wirkende Substanzen gleichzeitig oder auch abwechselnd verabreicht. Dazu stellte er eine Studie vor, in der PTH (1–34) zusätzlich zu fortlaufender Alendronat-Therapie gegeben wurde, was einen zusätzlichen Gewinn an Knochenmineraldichte von 5% gegenüber der Alendronat-Monotherapie ergab. Aufgrund dieser Ergebnisse warf Prof. Black die Frage auf, ob man bei beginnender PTH-Therapie mit der antiresorptiven Therapie fortfahren sollte. Dennoch, die PaTH-Studie mit PTH (1–84) zeigte deutlich, dass die gleichzeitige Gabe von PTH mit dem Bisphosphonat Alendronat keinen Vorteil gegenüber der PTH-Monotherapie bringt, so Prof. Black. Er zeigte auch, dass es einen sogenannten Blunting-Effekt gibt, wenn man nach erfolgter antiresorptiver Therapie direkt mit einer PTH-Monotherapie fortsetzt. Der anabole Effekt einer PTH-Monotherapie würde durch die vorangegangene Gabe von Bisphosphonaten abgeschwächt. Eine Vergleichsstudie mit Alendronat und Risedronat zeigte auch, dass die Knochenformationsmarker mit Alendronat langsamer ansteigen und die Zuwachsrate der Knochenmineraldichte mit 5,1% nach 12 Monaten bei Risedronat höher ist als der 3,6%ige Zuwachs bei Alendronat. Eine andere Studie zeigte dahingegen, dass dieser Blunting-Effekt bei Kombinationstherapie von PTH mit Zoledronat kaum gegeben ist. Diese Ergebnisse veranlassten Prof. Black zu der Überlegung, ob es Unterschiede zwischen den verschiedenen Bisphosphonaten hinsichtlich des Blunting-Effektes gibt und ob das Therapie-schemata, wie Bisphosphonate verabreicht werden, eine Rolle spielen kann. Weiterführende Studien sollten klären, ob es einen Unterschied zwischen wöchentlicher, monatlicher oder jährlicher Verabreichung von Antiresorptiva in Kombination mit PTH gibt. Keinen

Zweifel gibt es für Prof. Black darüber, dass man nach erfolgter PTH-Monotherapie mit einer antiresorptiven Therapie anschließen sollte. Dies wurde, wie er darstellte, sehr eindrucksvoll in der PaTH-Studie gezeigt. In dieser Studie wurden alle Patienten im ersten Jahr mit PTH behandelt, im zweiten Jahr erhielt dann eine Hälfte Alendronat, die andere Hälfte ein Placebo. Dabei zeigte sich, dass Alendronat-Gabe nach PTH-Monotherapie die Knochenmineraldichte erhält und sogar weiter steigen lässt, +12% im Vergleich zum Ausgangswert vor PTH-Therapie. Behandlung mit Placebo im zweiten Jahr aber führt zum Knochenverlust von +4% verglichen mit dem Ausgangswert.

Zum Schluss stellte Prof. Black noch einen direkten Vergleich der beiden in Österreich am Markt erhältlichen Parathormone PTH (1–34) und PTH (1–84) hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit an. Dabei zeigte sich, dass es keine wesentlichen Unterschiede bei der Zunahme an Knochenmineraldichte an der Wirbelsäule (6–7% vs. 7–8%), Hüfte (1–1,5% vs. 1–2%) oder trabekulärer Knochenmineraldichte (25–30% vs. 15–20%) gibt. Auch die Knochenformation gemessen mittels P1NP nach 3 Monaten Behandlung war mit +150% bei beiden Präparaten gleich.

Zusammenfassend stellte Prof. Black fest, dass Parathormon (PTH) eine hoch wirksame anabole Substanz zur Behandlung von Osteoporose ist, welche im Allgemeinen gut vertragen wird. Dennoch wären weitere Studien notwendig, um das optimale Therapie-regime einer eventuellen Kombination von PTH mit antiresorptiv wirkenden Substanzen zu klären. Geringfügige Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen PTH (1–34) und PTH (1–84) seien unbedeutend, da sich in der klinischen Wirksamkeit keine wesentlichen Unterschiede zeigten.

Zusammengefasst von Dr. Erich Durchschlag, Nycomed Pharma GmbH

Weitere Informationen:

Nycomed Pharma
Dr. Erich Durchschlag
EURO PLAZA, Gebäude F
A-1120 Wien, Technologiestraße 5
Tel. 01/815 02 02-707,
Fax 01/815 02 02-900
E-Mail: erich.durchschlag@nycomed.com

Hochwertige medizinische Fortbildungen von Actiopharm

Seit mehreren Jahren finden im Rahmen des Actiopharm-Fortbildungskalenders Veranstaltungen wie EKG-Kurse, Seminare zum Thema „Herzrhythmusstörungen“ sowie Expertenmeetings und Workshops zum Thema „Kardiologie und Rheumatologie“ sowohl für Turnusärzte als auch für Ärzte in der Facharztausbildung oder Fachärzte statt.

Alle von uns durchgeführten Veranstaltungen bieten höchstes wissenschaftliches Niveau durch ausgewählte nationale und internationale Referenten und finden größtenteils in Form von Kleingruppen statt. Besonderes Augenmerk legen wir auf die Umsetzbarkeit des Gelernten in der täglichen Praxis, was durch einen gelungenen Mix aus Referaten und gemeinsam erarbeiteten Kasuistiken garantiert wird. Für Turnusärzte haben wir vor drei Jahren eine eigene EKG-Fortbildungsreihe gestartet, die sich in besonderer Weise an den Bedürfnissen dieser Kundengruppe orientiert.

Bei unseren Kursen ist als Besonderheit hervorzuheben, dass die wissenschaftlichen Inhalte ausschließlich durch ein „Scientific

Das Programm 2008

Veranstaltung für Fachärzte

- **EKG-Seminar: Pearls and Pitfalls 2008 – Easy 2**
26.–27.09.2008
Hotel Schaffenrath, Salzburg
- **Workshop: Früherkennung der rheumatoiden Arthritis**
03.–04.10.2008
Unterach am Attersee
- **EKG-Seminar: Pearls and Pitfalls 2008 – Easy 1**
24.–25.10.2008
Austria Trend Hotel Congress Innsbruck
- **EKG-Seminar: Pearls and Pitfalls 2008 – Tricky**
14.–15.11.2008
Novotel Wien West

Veranstaltungen für Turnusärzte

- **Grundkurs: EKG-Diagnostik im klinischen Alltag**
08.11.2008
Novotel Wien West
- **Grundkurs: EKG-Diagnostik im klinischen Alltag**
08.11.2008
Hotel Bokan exklusiv, Graz
- **Grundkurs: EKG-Diagnostik im klinischen Alltag**
22.11.2008
Austria Trend Hotel Congress Innsbruck

Board“ definiert werden und produktspezifische Informationen nicht im Fokus der einzelnen Seminare stehen.

Nähere Informationen zu den einzelnen Veranstaltungen und Anmeldung zu den Seminaren finden Sie auf unserer Homepage www.actiopharm.com unter „Fortbildung“.

Weitere Informationen:



Actiopharm GmbH
Lutz Boshamer
Tel. 01/879 16 76-418,
E-Mail: lutz.boshamer@actiopharm.com

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MINERALSTOFFWECHSEL

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2009)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
