

# Medikamente zur Behandlung der Osteoporose (1)



FOTO: PD DR. MED. STEPHAN SCHARLA

In Presse, Funk und Fernsehen wird der Laie vermehrt mit Berichten über verschiedene Möglichkeiten der medikamentösen Osteoporose-Therapie konfrontiert. Eine Entwicklung, die verunsichern kann. Vor diesem Hintergrund möchten wir Betroffenen in unserem MobilienLEBEN einen ausführlichen und umfassenden Überblick über die verschiedenen Therapie-Optionen geben.

VON PD DR. MED. HABIL. STEPHAN SCHARLA, BAD REICHENHALL

In einem ersten Schritt sollen vier neue Osteoporose-Medikamente vorgestellt werden.

Da jedoch „neu“ nicht immer unbedingt „besser“ bedeutet, werden wir in der nächsten Ausgabe unseres MobilienLEBEN in derselben Ausführlichkeit auch die „altbewährten“ Osteoporose-Medikamente vorstellen, die selbstverständlich weiterhin nützlich sind.

## Ibandronat (Bonviva®)

### ➔ Zusammenfassung

Ibandronat ist ein Osteoporosemedikament aus der Wirkstoffgruppe der Bisphosphonate. Es wurde im Jahr 2005 als Monatstablette (einmal im Monat eine Tablette zu 150 mg) und im Jahr 2006 als 3-Monats-Spritze (3 mg intravenös alle 3 Monate) zugelassen. Die Innovation bestand in den Darreichungsformen, zum einen die weniger häufige Tabletteneinnahme mit dadurch besserer Verträglichkeit für einige Patientinnen, und zum anderen die Anwendung über Spritzen in die Vene, was eine Anwendung auch bei Patientinnen mit Magen/Darm-Erkrankungen und/oder Tablettenunverträglichkeit möglich macht.

In der ursprünglichen Zulassungsstudie für Ibandronat mit 2,5 mg täglich oral wurde das Risiko für Wirbelkörperbrüche gesenkt, in einer Untergruppenanalyse auch das Risiko für periphere Knochenbrüche. Da mit der Monatstablette und mit der 3-Monats-Spritze noch bessere Knochendichtezuwächse als in der ursprünglichen Studie erzielt werden, erkennen die Zulassungsbehörden die Wirksamkeit auch für die neuen Darreichungsformen an.

Das Nebenwirkungsprofil von Ibandronat ist günstig. Bei der Darreichungsform mit der Spritze in die Vene werden Magen/Darm-Beschwerden vermieden. Allerdings kann die von der Stoffgruppe der Bisphosphonate bekannte Akut-Phase-Reaktion nach intravenöser Injektion auftreten. Dabei handelt es sich um grippeähnliche Beschwerden mit Gelenk- und Gliederschmerzen und leichtem Fieber, die für die Dauer von 1 – 2 Tagen in ca. 5 % der Fälle nach der erstmaligen Injektion auftreten können. Über Kieferknochennekrosen als Neben-

wirkungen wurden bei der Anwendung von Ibandronat zur Osteoporosetherapie nicht berichtet. Unbeeinflusst blieben Leber- und Nierenfunktion.

### ➔ Chemische Eigenschaften von Ibandronat und Wirkmechanismus

Ibandronat (Ibandronsäure) gehört zur Medikamentengruppe der Bisphosphonate. Dabei handelt es sich um eine chemische Substanzklasse, die sich durch ein zentrales Kohlenstoffatom mit 2 daran gebundenen Phosphatgruppen auszeichnet. Diese Phosphatgruppen bestimmen wesentlich die Bindung des Ibandronat an das Knochenmineral (Hydroxylapatit). An das Kohlenstoffatom sind zwei weitere Molekülreste gebunden, von denen ein Rest eine Hydroxylgruppe, der andere Rest eine stickstoffhaltige Seitenkette ist (1-hydroxy-3-(methylpentylamino)-propylidene bisphosphonat). Wie die anderen stickstoffhaltigen Bisphosphonate auch, hemmt das Ibandronat ein wichtiges Enzym des zellulären Stoffwechsels der Osteoklasten (Knochenfresszellen), die Farnesylpyrophosphat-Synthase. Im Vergleich mit anderen Bisphosphonaten hat Ibandronat aufgrund seiner besonderen chemischen Struktur eine stark hemmende Wirkung auf den Zellstoffwechsel der Osteoklasten. Durch die Hemmung des Zellstoffwechsels kommt es zu einer geringeren Aktivität der Osteoklasten und zu einer verringerten Osteoklastenzahl. Durch die Potenz des Ibandronat kommt man mit geringen Substanzmengen aus, was die Darreichungsform mit langen Einnahmeintervallen ermöglicht.

### ➔ Pharmakokinetik von Ibandronat (Aufnahme in den Körper, Speicherung und Ausscheidung)

Bei der oralen Applikation als Tablette wird Ibandronat wie alle oralen Bisphosphonate nur zu einem geringen Teil (ca. 5 %) aus dem Darm aufgenommen. Bei der intravenösen Verabreichung verbleibt ca. 50 % im Knochen, der Rest wird über die Niere ausgeschieden. Im Knochen kommen praktisch nur die Knochenfresszellen (Osteoklasten) im Rahmen des Knochenabbaus mit dem Medikament in Kontakt und werden dadurch gehemmt. Dies führt zu einer starken Hemmung des Knochenabbaus und auch generell des Knochenumbaus, wobei aber die Zusammensetzung des Knochens nicht geändert wird, wie tierexperimentelle Studien ergeben haben. In um-

fangreichen tierexperimentellen Studien konnte auch nachgewiesen werden, dass die Knochenbruchheilung oder auch die Einheilung von Implantaten nicht verschlechtert wird. Andere Zellen oder Gewebe des Körpers kommen so gut wie gar nicht mit Ibandronat in Kontakt, was die spezifische, auf den Knochen bezogene Wirkung und die geringe Nebenwirkungsrate erklärt. Eine mögliche Wirkung auf Zellen (z.B. Immunzellen oder auch Tumorzellen bei Knochenmetastasen) in der räumlichen Umgebung von Knochenabbaustellen erscheint jedoch möglich. Ibandronat hat nach Absetzen eine längere Verweilzeit im Knochen als Risedronat, aber eine kürzere Halbwertszeit als Alendronat oder Zoledronat.

#### ➔ **Klinische Wirkung von Ibandronat bei Patientinnen mit Osteoporose**

Als starker Hemmer des Knochenabbaus kommt das Ibandronat bei verschiedenen Skeletterkrankungen zum Einsatz, so zum Beispiel zur Behandlung der Hypercalciämie (Erhöhung des Blutcalciumspiegels). 2004 wurde die BONE-Studie veröffentlicht, in der die Patienten über 3 Jahre mit 2,5 mg Ibandronat behandelt wurden (Chesnut et al: J Bone Miner Res 2004;19:1241). Die Knochendichte stieg über 3 Jahre um 6,5 % an der Lendenwirbelsäule und um 3,4 % am hüftnahen Oberschenkelknochen an. Über 3 Jahre konnte eine Reduktion des Risikos für Wirbelbrüche um 62 % gezeigt werden. In einer Untergruppe der Patienten mit einer sehr niedrigen Knochendichte am Schenkelhals konnte auch eine Reduktion des Risikos für nichtvertebrale Frakturen um 69 % gezeigt werden. Eine intermittierende orale Gabe von Ibandronat (mit tablettenfreien Intervallen) hatte in dieser Studie einen vergleichbaren Effekt auf die Frakturrate. In der Mobile-Studie wurde gezeigt, dass die Verabreichung von 150 mg Ibandronat einmal im Monat oral zu einer mindestens so guten Zunahme der Knochendichte wie die tägliche Einnahme führt, und in einer weiteren Studie führte die intravenöse Injektion von 3 mg Ibandronat alle 3 Monate (3-Monats-Spritze) zu einer noch besseren Zunahme der Knochendichte. Somit ist davon auszugehen, dass diese jetzt verwendeten Applikationsformen genauso gute Effekte auf die Senkung des Knochenbruchrisikos aufweisen (Reginster et al. Ann Rheum Dis 2006;65:654; Delmas et al. Arthritis & Rheumatism 2006;54:1838).

#### ➔ **Nebenwirkungen und Gegenanzeigen**

In der BONE-Studie mit der oralen Applikation gab es keine in Art und Häufigkeit von der Kontrollgruppe signifikant abweichende Nebenwirkungen. Bei der Anwendung von Ibandronat als Spritze kann, wie bei anderen Bisphosphonaten auch, durch eine Stimulation von Immunzellen bei einigen Patienten (ca. 5 %) kurzzeitig eine grippeähnliche Reaktion auftreten, die durch Fieber, Muskelschmerz, Kopfschmerz, und Gelenkschmerzen gekennzeichnet ist. Diese grippeähnlichen Beschwerden treten hauptsächlich nur nach der ersten Spritze auf, und sie halten auch nur ein bis zwei Tage an. So genannte Kieferknochennekrosen (die insbesondere bei Krebspatienten in Zusammenhang mit hochdosierter Bisphosphonatbehandlung beobachtet werden), traten in den zitierten Osteoporosestudien mit Ibandronat nicht auf. Auch war die Heilung von Knochenbrüchen durch Ibandronat nicht verschlechtert. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen

Ibandronat oder andere Bestandteile des Medikamentes Bonviva, Hypocalciämie (erniedrigter Blut-Calcium-Spiegel), Schwangerschaft und Stillzeit, stark eingeschränkte Nierenfunktion.

#### ➔ **Beurteilung**

Ibandronat (Bonviva®) erweitert die Applikationsformen der Medikamentengruppe der Bisphosphonate. Durch die Monatstablette kann bei einigen Patientinnen die Verträglichkeit und Akzeptanz der oralen Therapie mit Tabletten verbessert werden. Die 3-Monats-Spritze ist insbesondere für Patienten mit Problemen der Tabletteneinnahme und/oder mit Magen-Darm-Erkrankungen eine gute Therapieoption.

## **Parathormon 1-84 (Preatact®)**

#### ➔ **Zusammenfassung**

Humanes Parathormon 1-84 gehört zu den osteoanabolen Medikamenten, d.h. seine Wirkung besteht in der Stimulation des Knochenaufbaus. Ein weiterer, schon länger zugelassener Vertreter ist das humane Parathormon-Fragment hPTH-1-34 (Teriparatid). Humanes Parathormon 1-84 ist identisch mit dem in den Nebenschilddrüsen hergestellten natürlichen Hormon Parathormon, welches den Calciumstoffwechsel reguliert. Parathormon hat im Knochen sowohl die Eigenschaft, die Knochenaufbauzellen zu stimulieren, als auch den Knochenabbau anzuregen. Bei der Anwendung als Osteoporosetherapeutikum überwiegt aufgrund der Anwendungsart die Stimulation des Knochenaufbaus. Parathormon 1-84 wird einmal täglich als Spritze subcutan (unter die Haut in das Unterhautfettgewebe) verabreicht (bevorzugte Injektionsstelle ist die Bauchhaut). Diese Injektionen können von den Patientinnen selbst mit einer Injektionshilfe (Pen) vorgenommen werden. Die zugelassene Gesamttherapiedauer beträgt 2 Jahre. Während der Therapie kommt es zur Knochenneubildung, was sich anhand der biochemischen Marker für Osteoblastenaktivität, anhand von histologischen Knochenuntersuchungen und anhand der Zunahme der Knochendichte nachweisen lässt. In der Zulassungsstudie wurde bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (überwiegend noch ohne Knochenbruch) signifikant das Risiko für Wirbelkörpereinbrüche gesenkt. Da diese Studie nicht dafür ausgerichtet war, auch die Wirkung auf nichtvertebrale Knochenbrüche zu untersuchen, liegen hierfür keine Daten vor. Das Nebenwirkungsprofil ist günstig, es kann jedoch relativ häufig (in mehr als einem Viertel der Patientinnen) zu einem Anstieg des Blutcalciumspiegels kommen, was eine Dosisreduktion erfordert. Der Blutcalciumspiegel muss deshalb unter Therapie überwacht werden. Parathormon 1-84 ist für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose der Frau zugelassen.

#### ➔ **Chemische Eigenschaften von Parathormon 1-84 und Wirkmechanismus**

Parathormon 1-84 ist ein Peptidhormon, das aus 84 Aminosäuren zusammengesetzt ist. Es wird natürlicherweise in den Nebenschilddrüsen auch beim Menschen gebildet. Parathormon bindet sich an spezifische Rezeptoren (PTH/PTHrP –Re-

zeptor, PTH1R) auf den Osteoblasten (Knochenaufbauzellen) beziehungsweise auf den osteoblastären Vorläuferzellen. Die Bindung des aminoterminalen Endes des Parathormonmoleküls an den Rezeptor führt zur Aktivierung von mehreren second messenger –Wegen (Signalketten), zu denen die Bildung von cAMP, Steigerung des cytoplasmatischen ionisierten Calciums, und Aktivierung von PLC und PKC gehört. Die Aktivierung der Postrezeptor-Signalketten wird offensichtlich durch die Dauer der Rezeptor-Aktivierung durch Parathormon beeinflusst: Eine kurzzeitige Rezeptorbindung aktiviert andere Genmuster in der Zelle als eine dauerhafte Rezeptorstimulation. Die Effekte auf die osteoblastären Zellen bestehen in einer vermehrten Aktivierung von Wachstumsfaktoren und in einer Vermehrung der Osteoblasten. Parathormon bewirkt andererseits eine verstärkte Sekretion von Faktoren, die die Osteoklastenreife und –aktivität fördern, wie z.B. RANK-Ligand und Interleukin-6.

Bei der therapeutischen Anwendung von Parathormon mit einmal täglichen subcutanen Injektionen und nur kurzzeitiger Präsenz von Parathormon am Rezeptor überwiegen deutlich die Aktivierung der osteoblastären Zellen und die Steigerung der Knochenneubildung.

Darüber hinaus hat Parathormon auch an anderen Organen Effekte: In der Niere wird die Rückgewinnung von Calcium aus dem Primärurin gefördert, was zu einem verminderten Verlust von Calcium in den Urin führt (Calcium wird also im Körper zurückgehalten). Weiterhin aktiviert Parathormon in der Niere die Bildung der Hormonform von Vitamin D, das heißt, dass die Konzentration von 1,25-dihydroxyvitamin D (Calcitriol) ansteigt. Dies wiederum steigert die Aufnahme von Calcium aus der Nahrung im Darm. Diese Effekte erklären, warum Parathormon zu einem Anstieg der Blutcalcium-Konzentration führt.

Die therapeutische Anwendung von Parathormon mit einmal täglicher Gabe führt im Knochen zu einer Verdickung der

Knochenbälkchen und zu einer Verbesserung der Architektur der Knochenbälkchen.

#### ➔ **Pharmakokinetik von Parathormon 1-84 (Aufnahme in den Körper, Speicherung und Ausscheidung)**

Nach subcutaner Injektion befindet sich Parathormon zunächst im Unterhautfettgewebe (subcutanes Gewebe), aus dem es allmählich freigesetzt wird. In der Blutbahn lässt sich Parathormon für einige Stunden nach Injektion nachweisen. Das in der Blutbahn befindliche Parathormon wird rasch in der Leber abgebaut und die Fragmente werden teilweise über die Niere ausgeschieden.

#### ➔ **Klinische Wirkung von Parathormon 1-84 bei Patientinnen mit Osteoporose**

Die Zulassungsstudie wurde als vollständiger Aufsatz 2007 veröffentlicht (Greenspan et al. Ann Intern Med 2007;146:326). Es handelte sich um eine 18-monatige randomisierte doppelblinde plazebokontrollierte Studie. Es wurden insgesamt 2532 Frauen für diese Studie rekrutiert (mittleres Alter 64 Jahre). Alle Frauen erhielten 400 Einheiten Vitamin D und 700 mg Calcium täglich. Im aktiven Arm der Studie wurden täglich 100 µg rekombinantes humanes Parathormon 1-84 einmal täglich gegeben. Unter Parathormontherapie nahm die Knochendichte an der Wirbelsäule um 6,9 % zu und am hüftnahen Oberschenkelknochen um 2,1 %. Am Unterarm nahm die Knochendichte etwas ab (dies ist durch eine Zunahme des Durchmessers des Röhrenknochens unter Therapie erklärbar). Innerhalb von einem Monat bereits kam es zu einem Anstieg der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase als Marker für die Osteoblastenaktivität, im weiteren Verlauf stieg auch der Osteoklastenmarker NTX im Urin an (insgesamt also wurde der Knochenstoffwechsel aktiviert). Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde das Risiko für Wirbelkörperbrü-

che um 58 % gesenkt. Ein Effekt auf nichtvertebrale Knochenbrüche wurde nicht nachgewiesen (allerdings war die Studie dafür nicht ausgerichtet gewesen). Nach derzeitigem Kenntnisstand sollte nach Abschluss der Parathormontherapie eine antiresorptive (knochenabbauhemmende) Therapie angeschlossen werden, um den neu gebildeten Knochen vor Verlust zu schützen.

### ➔ Nebenwirkungen und Gegenanzeigen

Parathormon 1-84 kann aufgrund seiner Wirkung in den verschiedenen Organsystemen (Knochen, Niere, indirekt auch am Darm) den Serum-Calcium-Spiegel erhöhen. Eine Hypercalciämie (Blutcalciumerhöhung) trat bei 28 % der Patientinnen in der Parathormontherapiegruppe auf ( 4,5 % in der Kontrollgruppe). Eine Kontrolle der Serumcalciumspiegel unter Parathormon 1-84 -Therapie ist deshalb zu empfehlen, und bei erhöhtem Calcium ist die Calciumsupplementation zu verringern oder zu pausieren, auch kann auf eine Injektion von Parathormon 1-84 alle 2 Tage übergegangen werden.

Weitere Nebenwirkungen können Übelkeit, Schwindel, und Kopfschmerzen sein (bei abendlicher Injektion weniger ausgeprägt). Parathormon 1-84 ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen mit offenen Epiphysenfugen, bei Erkrankungen mit erhöhtem Risiko ossärer Tumoren, bei Morbus Paget, und bei primärem oder sekundärem Hyperparathyreoidismus.

### ➔ Beurteilung

Parathormon 1-84 ist ein anabol wirksames Therapeutikum, das vor allem bei solchen Patientinnen sinnvoll ist, die einen stark reduzierten Knochenstoffwechsel haben und/oder auf die antiresorptiven Medikamente (z.B. Bisphosphonate) nicht ausreichend ansprechen (weiteres Absinken der Knochendichte und/oder neue Frakturen trotz Therapie). Aufgrund der hohen Therapiekosten muss der Einsatz von Parathormon 1-84 medizinisch gut begründet werden.

## Strontiumranelat (Protelos®)

### ➔ Zusammenfassung

Strontium Ranelat wurde 2004 erstmals zur Therapie der Osteoporose bei der postmenopausalen Frau in Deutschland zugelassen. Die Leitlinien des Dachverbandes Osteologie (DVO) verleihen dem Strontium Ranelat den Empfehlungsgrad A (also die höchste Bewertung) für die Verminderung von Wirbelkörperbrüchen und von peripheren Knochenbrüchen (z.B. Oberschenkel, Unterarm, u.a.). Strontium Ranelat unterscheidet sich vom Wirkansatz her von den übrigen Osteoporosemedikamenten: es stimuliert den Knochenaufbau und es hemmt gleichzeitig den Knochenabbau, was für eine positive Knochenbilanz sorgt. Die jeweiligen Einzeleffekte sind aber jeweils schwächer ausgeprägt als es bei solchen Medikamenten der Fall ist, die den Abbauhemmern (Antiresorptiva) oder den Aufbaustimulatoren (Osteoanabolika) zugerechnet werden. Der Wirkmechanismus von Strontium Ranelat ist letztendlich noch nicht vollständig aufgeklärt, wobei Strontium Ranelat direkte Effekte auf die Knochenzellen ausübt, die durch Aktivierung Kationen-sensitiver Rezep-

toren und durch Effekte auf interzelluläre Botenstoffe (z.B. Osteoprotegerin ) erklärt werden. Strontium Ranelat ist einfach einzunehmen: Es wird in Form eines Granulates zur Herstellung einer Suspension angeboten, wobei die Einnahme einmal täglich abends mindestens 2 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme erfolgen soll. In den Zulassungsstudien wurde in einem Zeitraum von 3 Jahren eine Verminderung des Risikos für Wirbelbrüche und für Knochenbrüche des peripheren Skelettes gezeigt. In einer Gruppe besonders gefährdeter Personen wurde auch das Risiko für hüftnahe Oberschenkelbrüche (z.B. Oberschenkelhalsbrüche) vermindert. In Verlängerungsstudien war dieser Effekt auch noch nach 5 Jahren nachweisbar. Strontium Ranelat ist auch noch bei hochbetagten Patientinnen mit einem Alter von > 80 Jahren wirksam. Unerwünschte Wirkungen betreffen vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen (transiente Übelkeit und Durchfälle), die aber subjektiv meist tolerabel sind und meist nur am Anfang auftreten. Das Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen war in den Zulassungsstudien gering erhöht, und mittlerweile wurde auch über zwar selten auftretende, aber teilweise auch schwerwiegende allergische Reaktionen berichtet.

### ➔ Chemische Eigenschaften von Strontium Ranelat und Wirkmechanismus

Strontium Ranelat besteht aus 2 Atomen Strontium und einem Molekül Ranelicsäure. Strontium ist ein natürlich vorkommendes Element. Im Erdreich und Wasser liegt Strontium normalerweise in variablen niedrigen Konzentrationen vor (0,01 – 0,45 mmol/l), und eine normale Kost enthält ca. 0,023 – 0,046 mmol Strontium pro Tag. Chemisch und Physikalisch hat Strontium eine große Ähnlichkeit mit Calcium und mit Magnesium. Im Knochen lagert es sich an die Oberfläche der Mineralkristalle (Hydroxylapatit-Kristalle) an. Inwieweit eine mögliche Stabilisierung der Mineralkristalle zur klinischen Wirkung beiträgt, wird diskutiert. Strontium hat aber auch direkte Wirkung auf die Knochenzellen. In vitro (Zellkultur und Organkultur) steigert Strontium die Vermehrung von osteoblastären Vorläuferzellen und trägt somit zur Steigerung der Zahl von Knochenaufbauzellen bei, während die Aktivität und Resorptionskapazität von Osteoklasten (der Knochenabbauzellen) gehemmt wird. Der Wirkmechanismus auf molekularer Ebene ist dabei noch nicht vollständig aufgeklärt. Strontium aktiviert Kationen-sensitive Rezeptoren, und in Zellkulturen konnte eine Modulation von Botenstoffen wie Osteoprotegerin und RANKL gezeigt werden. Tierexperimentell wurde mit Strontium eine Vermehrung der Knochenmasse und eine Verbesserung der Knochenstruktur gezeigt, und der Knochen war nach Strontiumtherapie besser mechanisch belastbar, was einer verbesserten Festigkeit entspricht. In den Therapiestudien beim Menschen führte Strontium (im Vergleich zur Kontrollgruppe) zu einer leichten Abnahme von biochemischen Knochenresorptionsmarkern im Blut und zu einem leichten Anstieg der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase als Zeichen einer gesteigerten Knochenneubildung. Die histologische Auswertung von Knochenbiopsien zeigte im Studienverlauf bei den mit Strontium behandelten Patienten (im Vergleich zur Kontrollgruppe) eine höhere Knochenneubildung und in der dreidimensionalen ➔

Analyse mittels Mikro-Computertomographie eine bessere Knochenarchitektur. Dabei handelte es sich jedoch um eine Querschnittsanalyse und nicht um Daten aus gepaarten Proben vor und nach Therapie. (Arlot et al. J Bone Miner Res 2008;23:215).

### ➔ **Pharmakokinetik von Strontium Ranelat (Aufnahme in den Körper, Speicherung und Ausscheidung)**

Aus dem Darm wird Strontium zu ca. 25 – 30 % aufgenommen, die Aufnahme wird aber bei gleichzeitiger Zufuhr von Nahrung oder von Calcium vermindert (deshalb die Empfehlung, Strontium Ranelat erst in 2-stündigem Abstand zur Nahrungsaufnahme einzunehmen). Vitamin D verbessert die Aufnahme von Strontium aus dem Darm. Da Strontium chemisch und physikalisch eng mit Calcium verwandt ist, hat es eine hohe Affinität (Anheftung) an den Knochen, wo es sich bei fortgesetzter Zufuhr weiter ansammelt (akkumuliert). Auf der Mineralebene wird Calcium ungerichtet durch Strontium ersetzt, wobei Strontium sich vor allem in neu gebildetem Knochen anreichert. Strontium reichert sich hauptsächlich auf der Kristalloberfläche der Apatitkristalle der Mineralphase an, weniger im Kristallinneren.

Wenn die Strontiumzufuhr beendet wird, kommt es innerhalb von 6 Wochen zu einer Reduktion des Strontiumgehaltes des Knochens um ca. 50 %. Die Halbwertszeit für diese erste Ausscheidungsphase von Strontium beträgt ca. 41 Tage, es gibt aber eine zweite Phase der langsameren Ausscheidung mit einer Halbwertszeit von ca. 3 Jahren.

### ➔ **Klinische Wirkung von Strontium Ranelat bei Patientinnen mit Osteoporose**

Strontium Ranelat führt zu einer deutlichen Verbesserung der messbaren Knochenmineraldichte in der DXA-Analyse, im Mittel um 6 % im ersten Jahr der Behandlung. Da das in den Knochen eingelagerte Strontium aufgrund physikalischer Effekte die Messwerte der DXA-Messungen nach oben beeinflusst, müssen die Anstiege der Knochendichte allerdings für die veränderte Absorption korrigiert werden; bei einer inhomogenen Strontiumverteilung im Knochengewebe kann diese allerdings nur näherungsweise erfolgen. Die Wirkung von Strontium Ranelat auf das Knochenbruchrisiko wurde in zwei Studien mit der Dosis von 2g bei postmenopausalen Frauen mit einer manifesten Osteoporose getestet. Dabei wurde in der SOTI-Studie bei Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 70 Jahren über 3 Jahre eine 41%ige Senkung des Risikos für Wirbelbrüche im Vergleich zu Placebo gefunden. Die fraktursenkende Wirkung war bereits nach einem Jahr nachweisbar. (Meunier et al. N Engl J Med 2004; 350:459) In der TROPOS-Studie wurde bei älteren Frauen mit Osteoporose (durchschnittliches Alter 77 Jahre) das Risiko für nichtvertebrale Knochenbrüche um 16% gegenüber Placebo gesenkt. In einer Subgruppenanalyse fand sich für die Hochrisikogruppe eine Reduktion des Risikos für hüftnahe Oberschenkelbrüche um 36%. (Reginster et al. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2816). In der Verlängerung der Studie wurde nach 5 Jahren eine Risikoreduktion um 43 % gesehen. Dabei war die Zunahme der gemessenen Knochendichte am

Oberschenkelknochen signifikant mit der Risikoreduktion für neue Wirbelbrüche verknüpft (Bruyere et al. J Clin Metab 2007;92:3076).

### ➔ **Nebenwirkungen und Gegenanzeigen**

Unter Strontiumranelat kann es am Anfang der Behandlung zu Durchfällen kommen. Insgesamt trat Durchfall in den Zulassungsstudien bei 6,6 % der mit Strontium Ranelat behandelten Patientinnen und bei 4,3 % der mit Placebo (Scheinpräparat) behandelten Patientinnen auf. Übelkeit, Kopfschmerzen und allergischer Hauterscheinungen waren unter Strontium Ranelat ebenfalls etwas häufiger. Selten kann es zu schwerwiegenden allergischen Reaktionen kommen (so genanntes Dress-Syndrom), weshalb bei Auftreten von Hauterscheinungen das Medikament sofort abgesetzt werden muss. Unter Strontium Ranelat fand sich im Vergleich zur Kontrollgruppe ein ca. 1,4-fach höheres Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen (gesamte Häufigkeit 0,7 %). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) wird Strontium Ranelat nicht empfohlen.

### ➔ **Beurteilung**

Strontium Ranelat (Protelos®) erweitert das Therapiespektrum der Osteoporose mit einem neuen, besonderen Wirkprinzip. Hervorzuheben sind die nachgewiesene Wirkung auf das Risiko nicht nur von Wirbelbrüchen, sondern auch auf das Risiko von nichtvertebralen Brüchen und von hüftnahen Oberschenkelbrüchen. Auch wurde für Strontium Ranelat die Wirksamkeit bei älteren Patientinnen (über 80 Jahre) gezeigt. Die relative Risikosenkung für Knochenbrüche scheint im Vergleich mit anderen Therapeutika etwas geringer zu sein, wobei direkte Vergleichsstudien fehlen. Positiv zu werten ist der Nachweis der Wirksamkeit über eine Therapiedauer von bis 5 Jahren. Bisher gibt es nur Belege für die Wirksamkeit bei Frauen. Die Nebenwirkungsrate war in den Studien gering, in der Praxis muss vor allem auf das Auftreten von allergischen Reaktionen geachtet werden.

## Zoledronat (Aclasta®)

### ➔ **Zusammenfassung**

2007 wurde ein weiteres Medikament aus der Wirkstoffgruppe der Bisphosphonate zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose der Frau in Deutschland zugelassen: das Zoledronat (Zoledronäure). Damit wird das Spektrum der Osteoporose-Therapie um ein Präparat erweitert, das als Infusion nur einmal im Jahr appliziert werden muss. Es ist deshalb eine geeignete Therapie z.B. für solche Patientinnen, die mit der Einnahme von Tabletten Probleme haben oder Unverträglichkeiten für orale Präparate aufweisen. Durch die Behandlung mit Zoledronat wurde in der Zulassungsstudie im Vergleich zu einer Placebogabe sowohl das Risiko von Wirbelkörperbrüchen als auch das Risiko von Brüchen des peripheren Skeletts (z.B. Oberschenkelknochen, Unterarm) gesenkt. Speziell wurde auch das Risiko für hüftnahe Oberschenkelknochenbrüche (z.B. Schenkelhalsbrüche) signifikant

vermindert. In einer Nachfolge-Studie war Zoledronat auch bei solchen Patientinnen wirksam, die bereits einen hüftnahen Oberschenkelknochenbruch erlitten hatten: Neben einer Verminderung von weiteren Knochenbrüchen konnte darüber hinaus auch eine geringere Sterblichkeit bei den mit Zoledronat behandelten Patientinnen gezeigt werden. Das Nebenwirkungsprofil von Zoledronat ist günstig. Durch die Darreichungsform mit der Infusion in die Vene werden Magen/Darm-Beschwerden vermieden. Allerdings tritt die von der Stoffgruppe der Bisphosphonate bekannte Akut-Phase-Reaktion häufiger auf. Dabei handelt es sich um grippeähnliche Beschwerden mit Gelenk- und Gliederschmerzen und leichtem Fieber, die für die Dauer von 1 – 2 Tagen in ca. 20 % der Fälle nach der erstmaligen Infusion auftraten. Kieferknochennekrosen traten bei der Anwendung von Zoledronat zur Osteoporosetherapie nicht vermehrt auf (anders als in der Hoch-Dosisbehandlung bei Krebspatienten mit gleichzeitiger Chemotherapie). Unbeeinflusst blieben Leber- und Nierenfunktion.

#### ➔ **Chemische Eigenschaften von Zoledronat und Wirkmechanismus**

Zoledronat (Zoledronsäure) gehört zur Medikamentengruppe der Bisphosphonate. Dabei handelt es sich um eine chemische Substanzklasse, die sich durch ein zentrales Kohlenstoffatom mit 2 daran gebundenen Phosphatgruppen auszeichnet. Diese Phosphatgruppen bestimmen wesentlich die Bindung des Zoledronats an das Knochenmineral (Hydroxylapatit). An das Kohlenstoffatom sind zwei weitere Molekülreste gebunden, von denen ein Rest als Seitenkette ausgebildet ist, die aber auch ein Ringsystem enthalten kann. Beim Zoledronat sind im Ring der Seitenkette zwei Stickstoffatome eingefügt. Wie die anderen stickstoffhaltigen Bisphosphonate auch hemmt das Zoledronat ein wichtiges Enzym des zellulären Stoffwechsels der Osteoklasten (Knochenfresszellen), die Farnesylpyrophosphat-Synthase. Darüberhinaus kann Zoledronat den Zellstoffwechsel auch über die Bildung an ATP-Analoga beeinflussen (dadurch wird der Energiestoffwechsel der Zelle gehemmt). Im Vergleich mit anderen Bisphosphonaten hat Zoledronat aufgrund seiner besonderen chemischen Struktur mit die stärkste Bindung an das Knochenmineral und

die stärkste hemmende Wirkung auf den Zellstoffwechsel der Osteoklasten. Durch die Hemmung des Zellstoffwechsels kommt es zu einer geringeren Aktivität der Osteoklasten und zu einer verringerten Osteoklastenzahl.

#### ➔ **Pharmakokinetik von Zoledronat (Aufnahme in den Körper, Speicherung und Ausscheidung)**

Zoledronat wird bei Aufnahme über den Mund (orale Zufuhr) im Magen-Darm-Trakt nur sehr schlecht aufgenommen. Bei der medizinischen Anwendung wird Zoledronat deshalb in Form einer Infusion (Dauer 15 – 30 Minuten) direkt in die Vene zugeführt. Im Anschluss an die Infusion werden innerhalb von 24 Stunden ca. 40 % des Zoledronats über die Niere wieder ausgeschieden. Der Rest des Zoledronats gelangt in den Knochen und wird dort fest gebunden und gespeichert. Dies erklärt die lange Wirksamkeit (länger als ein Jahr) auch nach einmaliger Infusion. Im Knochen kommen praktisch nur die Knochenfresszellen (Osteoklasten) im Rahmen des Knochenabbaus mit dem Medikament in Kontakt und werden dadurch gehemmt. Dies führt zu einer starken Hemmung des Knochenabbaus und auch generell des Knochenumbaus, wobei aber auch nach Therapie über mehrere Jahre feingewebliche, histologische Untersuchungen an Knochenbiopsien immer noch eine ausreichende Knochenstoffwechselaktivität zeigten. Andere Zellen oder Gewebe des Körpers kommen so gut wie gar nicht mit Zoledronat in Kontakt, was die spezifische, auf den Knochen bezogene Wirkung und die geringe Nebenwirkungsrate erklärt. Eine mögliche Wirkung auf Zellen (z.B. Immunzellen oder auch Tumorzellen bei Knochenmetastasen) in der räumlichen Umgebung von Knochenbaustellen erscheint jedoch möglich.

#### ➔ **Klinische Wirkung von Zoledronat bei Patientinnen mit Osteoporose**

Als starker Hemmer des Knochenabbaus kommt das Zoledronat bei verschiedenen Skeletterkrankungen zum Einsatz, so zum Beispiel schon lange als Zusatztherapie bei Krebserkrankungen, um die Ausbreitung von Knochenmetastasen aufzuhalten (Metastase = Tochtergeschwulst). Weitere Einsatzmöglichkeiten sind die Hypercalciämie (Erhöhung des Blutcalciumspiegels) und die Paget-Erkrankung des Kno-

chens. Vor kurzem (2007) wurde nun aufgrund sehr positiver Studienergebnisse das Zoledronat auch für die Behandlung der Osteoporose der postmenopausalen Frau zugelassen. In der HORIZON-Studie wurden 7765 Patientinnen (mittleres Alter 73 Jahre) nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt: Eine Gruppe erhielt bei Studienbeginn, nach einem Jahr, und nach zwei Jahren jeweils eine einzelne intravenöse Infusion von 5 mg Zoledronat (über 15 Minuten), während die zweite Gruppe (Kontrollgruppe) zu den gleichen Zeitpunkten eine Infusion mit einem unwirksamen Scheinpräparat (Plazebo) erhielt. Die Studiendauer betrug 3 Jahre. Das Risiko für neue röntgenologisch nachweisbare Wirbelbrüche wurde um 70 % reduziert (3,3 % der Frauen in der Zoledronatgruppe erlitten neue Wirbelbrüche, während 10,9 % der Frauen in der Plazebogruppe einen Wirbelbruch erlebten). Das Risiko für mit Beschwerden verbundenen Wirbelbrüche wurde um 77 % vermindert. Auch das Risiko für hüftnahe Oberschenkelbrüche (z.B. Schenkelhalsbrüche) wurde um 41 % vermindert. Die Knochendichte stieg an der Wirbelsäule um 6,7 % an und am hüftnahen Oberschenkelknochen um 6,0 %. Der Knochenumbau wurde anhand von Laborparametern (Umbaumarker) abgeschätzt, und es wurde unter Zoledronat eine Reduzierung der Knochenumbaurate um ca. 60 % beobachtet.

In einer weiteren Studie wurde der Effekt von Zoledronat bei Patienten mit proximaler Femurfraktur (hüftnahe Oberschenkelknochenbrüche) untersucht, die eine Behandlung mit Bisphosphonat-Tabletten nicht durchführen konnten oder wollten. Innerhalb von 90 Tagen nach chirurgischer Behandlung des Knochenbruchs erhielten die Patienten entweder einmalig 5 mg Zoledronat (1065 Patienten) oder Plazebo (1062 Patienten). Der Median der Beobachtungszeit war 1,9 Jahre. Die Zahl der mit Beschwerden verbundenen Knochenbrüche wurde in dieser Studie um 35 % gesenkt, wobei eine Verminderung sowohl von Wirbelbrüchen als auch von Brüchen des peripheren Skeletts beobachtet wurde. Die Zahl der Patienten, die in der Beobachtungszeit nach der hüftnahen Oberschenkelfraktur verstarben, war nach Zoledronatbehandlung um 28 % vermindert. Zu erwähnen ist, dass alle Patienten in den zitierten Studien begleitend Calcium und Vitamin D erhielten.

### ➔ Nebenwirkungen und Gegenanzeigen

Bisphosphonate rufen insbesondere nach Anwendung als Spritze oder Infusion in die Vene durch eine Stimulation von Immunzellen bei einigen Patienten kurzzeitig eine grippeähnliche Reaktion hervor, die durch Fieber, Muskelschmerz, Kopfschmerz, und Gelenkschmerzen auffallen kann. Meist treten diese grippeähnlichen Beschwerden nur nach der Erst-Infusion auf und sie halten auch nur wenige Tage an. Zur Abmilderung oder Vermeidung sollte auf eine ausreichende Trinkmenge geachtet werden, weiterhin können auch nicht-steroidale Antirheumatika wie z.B. Ibuprofen kurzfristig eingenommen werden. In der HORIZON-Studie traten diese grippeähnlichen Beschwerden nach der ersten Infusion bei 32 % der Zoledronat-Patientinnen (aber auch bei 6 % der plazebobehandelten Patientinnen!) und nach der 2. Infusion noch bei 6,6 % und nach der dritten Infusion bei 2,8 % der Patientinnen auf. In der Studie mit Zoledronat bei Hüftfrakturpatienten wurden grippeähnliche Beschwerden dagegen

nur bei 6,9 % der Patienten nach der 1. Zoledronat-Infusion beobachtet. Aufgrund der Hemmung des Knochenabbaus kann es nach Zoledronat-Infusion zu einem Absinken des Blutcalcium-Spiegels kommen. Vor der Zoledronat-Infusion sollte deshalb eine Behandlung mit Calcium und Vitamin D bereits eingeleitet worden sein. Bisphosphonate können aufgrund der Ausscheidung über die Niere die Nierenfunktion beeinflussen, insbesondere nach zu schneller Verabreichung hoher Dosierungen über die Vene. In der HORIZON Studie zeigten 1,2 % der zoledronatbehandelten Patientinnen einen Kreatinin-Anstieg von mehr als 0,5 mg/dl, im Vergleich zu 0,4 % in der Plazebogruppe (Kreatinin ist ein Laborwert, der die Nierenfunktion repräsentiert). Eine ernsthafte Verschlechterung der Nierenfunktion wurde in der Zoledronatgruppe jedoch nicht häufiger als in der Plazebogruppe beobachtet. In der 2. Studie mit Zoledronat bei Hüftfrakturpatienten führte Zoledronat im Vergleich zu Plazebo zu keiner Verschlechterung der Nierenfunktion. Gemäß Fachinformation wird Zoledronat für Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht empfohlen. In der HORIZON-Studie traten bei 1,3 % der Zoledronat-Patientinnen, aber nur bei 0,5 % der plazebobehandelten Patientinnen behandlungsbedürftiges Vorhofflimmern (eine Herzrhythmusstörung) auf. Andere Herz-Kreislaufkomplikationen traten unter Zoledronat nicht häufiger auf. In der Studie zur Anschlussbehandlung nach Hüftfraktur war das Auftreten von Vorhofflimmern unter Zoledronat aber sogar eher seltener als unter Plazebo, so dass in Bezug auf Herz-Kreislaufkomplikationen unter Zoledronat-Therapie Entwarnung gegeben werden kann. So genannte Kieferknochennekrosen (die bei Krebspatienten in Zusammenhang mit hochdosierter Bisphosphonatbehandlung beobachtet werden), traten in den zitierten Osteoporosestudien mit Zoledronat nicht auf. Auch war die Heilung von Knochenbrüchen durch Zoledronat nicht verschlechtert. Selten kann es, wie bei allen Bisphosphonaten, zu vorübergehenden Bindehautentzündungen der Augen kommen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen Zoledronat oder andere Bestandteile des Medikaments Aclasta, Hypocalcämie (erniedrigter Blut-Calcium-Spiegel), Schwangerschaft und Stillzeit.

### ➔ Beurteilung

Zoledronat (Aclasta®) stellt eine wertvolle Innovation in der Osteoporosetherapie dar, indem dieses Medikament nur einmal im Jahr als venöse Infusion verabreicht wird. Daher ist es insbesondere für Patienten mit Problemen der Tabletteneinnahme und/oder mit Magen-Darm-Erkrankungen eine gute Therapieoption. Hervorzuheben ist auch die Wirksamkeit an allen Skelettorten (Wirbelsäule, periphere Knochen, Schenkelhals) und die sehr gute Risikoreduktion. Erstmals wurde auch die Effektivität der Therapie zur Verhinderung neuer Knochenbrüche bei Patienten gezeigt, die schon einen Schenkelhalsbruch erlitten haben, und dies auch bei älteren Patienten. Bisher sind Ergebnisse für eine Therapiedauer von 3 Jahren publiziert.

---

*Privatdozent Dr. med. habil. Stephan Scharla  
Internist & Endokrinologe/Diabetologe  
Salinenstraße 8, 83435 Bad Reichenhall*

# Medikamente zur Behandlung der Osteoporose (II)



FOTO: PD DR. MED. STEPHAN SCHARLA

Unseren Überblick über die verschiedenen medikamentösen Therapieoptionen bei Osteoporose möchten wir in dieser Ausgabe unseres **MobilenLEBEN** mit der ausführlichen und umfassenden Darstellung von vier „altbewährten“ Osteoporose-Medikamenten fortsetzen: Alendronat, Raloxifen, Risedronat und Teriparatid.

VON PD DR. MED. HABIL. STEPHAN SCHARLA, BAD REICHENHALL

## Alendronat (Fosamax®, Fosavance®, Alendronsäure-Generika)

### ➔ Zusammenfassung

Alendronat ist ein Osteoporosemedikament aus der Wirkstoffgruppe der Bisphosphonate. Es wurde bereits 1996 (damals zunächst als täglich einzunehmendes Präparat) zugelassen und stellt somit den ältesten Wirkstoff mit sehr gut wissenschaftlich nachgewiesener Wirksamkeit dar. Mittlerweile liegt Alendronat auch als einmal wöchentlich einzunehmende Präparation vor. Alendronat wird mittlerweile auch von Generika-Firmen als so genanntes Nachahmer-Präparat mit gleichem Wirkstoffgehalt angeboten. Das Original-Präparat wird inzwischen auch als Kombinationstablette mit Vitamin D3 angeboten (Fosavance). Die Zulassung liegt für postmenopausale Frauen und für Männer mit Osteoporose vor, und auch für die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose. Alendronat senkt das Risiko für Wirbelkörperbrüche und auch für periphere Knochenbrüche (= Knochenbrüche, die nicht die Wirbelsäule betreffen) sowie auch speziell von proximalen Femurfrakturen (Schenkelhalsbrüche).

Aufgrund der breiten Wirksamkeit und infolge der Preissenkungen durch die Generika-Hersteller wird Alendronat von der staatlichen Gesundheitsadministration (Krankenkassen, kassenärztliche Vereinigungen) als Leitsubstanz zur Osteoporose-Therapie favorisiert.

Die übliche Therapiedauer beträgt 3 – 5 Jahre.

### ➔ Chemische Eigenschaften von Alendronat und Wirkmechanismus

Alendronat (Alendronsäure) gehört zur Medikamentengruppe der Bisphosphonate. Dabei handelt es sich um eine chemische Substanzklasse, die sich durch ein zentrales Kohlenstoffatom mit 2 daran gebundenen Phosphatgruppen auszeichnet. Diese Phosphatgruppen bestimmen wesentlich die Bindung des Alendronat an das Knochenmineral (Hydroxylapatit). An das Kohlenstoffatom sind zwei weitere Molekülreste gebunden, von denen ein Rest eine Hydroxylgrup-

pe, der andere Rest eine stickstoffhaltige Seitenkette ist (4-amino-1-hydroxybutylidene -1,1-bisphosphonat). Wie die anderen stickstoffhaltigen Bisphosphonate auch hemmt das Alendronat ein wichtiges Enzym des zellulären Stoffwechsels der Osteoklasten (Knochenfresszellen), die Farnesylpyrophosphat-Synthase. Dadurch wird die Aktivität der Osteoklasten vermindert, und es kommt auch zu einer verringerten Osteoklastenzahl.

### ➔ Pharmakokinetik von Alendronat (Aufnahme in den Körper, Speicherung und Ausscheidung)

Bei der oralen Applikation als Tablette wird Alendronat wie alle oralen Bisphosphonate nur zu einem sehr geringen Teil aus dem Darm aufgenommen. Nach nächtlicher Nahrungskarenz sind im Durchschnitt nur 0,75 % bioverfügbar, wenn mit dem Frühstück 2 Stunden gewartet wird. Wenn der Abstand zum Frühstück auf eine halbe Stunde verringert wird, dann verringert sich die Bioverfügbarkeit nochmals. Die individuellen Unterschiede der Wirkstoffaufnahme aus der Tablette sind sehr groß. Alendronat wird praktisch unverändert über die Niere ausgeschieden. Nach Aufnahme von Alendronat kann ein Teil direkt wieder über die Niere ausgeschieden werden, der größere Anteil bindet sich an die Mineralphase im Knochen. Die Langzeit-Halbwertszeit von Alendronat beträgt wahrscheinlich länger als 10 Jahre (Gertz et al. Osteoporosis Int 1993;Suppl. 3:S13). Im Knochen kommen praktisch nur die Knochenfresszellen (Osteoklasten) im Rahmen des Knochenabbaus mit dem Medikament in Kontakt und werden dadurch gehemmt. Dies führt zu einer Verminderung des Knochenabbaus und auch generell des Knochenumbaus, wobei aber die Zusammensetzung des Knochens im allgemeinen nicht geändert wird, wie tierexperimentelle Studien ergeben haben.

In Einzelfällen kann es aber auch zu einer sehr starken Hemmung der Umbau- und Reparaturaktivität des Knochens kommen mit möglicherweise erhöhter Sprödigkeit des Knochens unter Langzeittherapie. Eine sehr lange Therapiedauer (> 5 Jahre) muss deshalb vom Arzt individuell entschieden werden, unter Berücksichtigung von Krankheitsaktivität und Knochendichte und individuellen Risiken. Andere Zellen oder Gewebe des Körpers kommen so gut wie gar nicht mit Alendronat in Kontakt, was die spezifische, auf den Knochen



bezogene Wirkung und die geringe Nebenwirkungsrate erklärt. Nach einer aktuellen Mitteilung von J.D. Ringe auf dem ECCEO –Kongress scheint die Bioverfügbarkeit der Alendronat-Generika schlechter zu sein als beim Originalpräparat (inwieweit sich möglicherweise Generika untereinander unterscheiden, ist nicht bekannt – der häufige Herstellerwechsel bei der Apothekenabgabe infolge der Rabattverträge erscheint in diesem Zusammenhang problematisch).

### ➔ **Klinische Wirkung von Alendronat bei Patientinnen mit Osteoporose**

Aufgrund der schon seit langem durchgeführten Anwendung von Alendronat liegen für diese Substanz Erfahrungen von vielen Patientinnen und Patienten vor, was einen sehr hohen Grad an Sicherheit für die klinischen Wirkungen und auch Nebenwirkungen bedeutet. Die grundlegenden Studien belegten eine Wirkung von Alendronat bei Frauen ohne vorbestehende Knochenbrüche und bei Frauen mit bestehenden Knochenbrüchen.

Die Frakturinterventions-Studie (FIT) zeigte bei Frauen mit vorbestehender Wirbelfraktur (insgesamt 2027 Studienteilnehmerinnen), dass das Risiko für neue röntgenologisch nachweisbare Wirbelbrüche um 47 % und das Risiko für hüftnahe Oberschenkelfrakturen um 51 % gesenkt wird (Black et al. The Lancet 1996;348:1535). Bei Frauen ohne vorbestehende Fraktur, aber mit niedriger Knochendichte, wurde das Risiko für extravertebrale Knochenbrüche um 47 % gesenkt (Pols et al. Osteoporos Int 1999;9:461). Bei Männern senkt Alendronat das Risiko für Wirbelbrüche um 62 % (Orwoll et al. N Engl J Med. 2000;343:604). Der Effekt auf die Absenkung der Frakturrate ist nach einem Jahr Therapiedauer bereits nachweisbar. Die meisten Studien liefen über 3 Jahre. Eine über 5 Jahre hinausgehende Therapiedauer ist wohl nur bei Patientinnen mit immer noch sehr niedriger Knochendichte sinnvoll. Alendronat verhindert auch bei postmenopausalen Frauen mit glukokortikoid-induzierter Osteoporose das Risiko für neue Knochenbrüche.

### ➔ **Nebenwirkungen und Gegenanzeigen**

Die Nebenwirkungen von Alendronat betreffen hauptsächlich den Gastrointestinaltrakt (Entzündungen der Speiseröhren- und Magenschleimhaut). Zur Verringerung des Nebenwirkungsrisikos müssen die Einnahmeverfahren beachtet werden: Einnahme nüchtern mit einem großen Glas Leitungswasser, danach Vermeidung einer liegenden Position (damit die Tablette in den Darm durchrutschen kann). Seltene Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen (Hautexantheme, Bindehautentzündung), sehr selten ist eine Leberentzündung berichtet worden. Ebenfalls sehr selten sind Kieferknochennekrosen mit der Anwendung von Alendronat bei Osteoporose in Zusammenhang gebracht worden.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen Alendronat, Hypocalcämie (erniedrigter Blut-Calcium-Spiegel), Erkrankungen der Speiseröhre, Schwangerschaft und Stillzeit, stark eingeschränkte Nierenfunktion.

### ➔ **Beurteilung**

Alendronat (Fosamax<sup>®</sup>, Generika Alendronsäure) ist unter den Medikamenten mit höchstem Wirksamkeitsnachweis (Evidenzgrad A) die Substanz mit der längsten Anwendungs-

zeit. Dies gibt Patienten und Ärzten sehr große Sicherheit. Da Bisphosphonate bei Vitamin D-Mangel nicht so gut wirken können, ist das Kombinationpräparat Alendronat + Vitamin D (Fosavance 5600) von Interesse. Ob die Nachahmer-Präparate (Generika) hinsichtlich Verträglichkeit und Bioverfügbarkeit wirklich mit dem Original vergleichbar sind, wird derzeit diskutiert.

## Raloxifen (Evista<sup>®</sup>)

### ➔ **Zusammenfassung**

Raloxifen ist ein Osteoporosemedikament aus der Wirkstoffgruppe der selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (abgekürzt SERMs). Raloxifen wird als Tablette einmal täglich eingenommen, unabhängig von Mahlzeiten und Tageszeit (d.h. es kann sowohl nüchtern als auch mit Mahlzeiten genommen werden). Raloxifen ist für die Prophylaxe und Therapie der postmenopausalen Osteoporose zugelassen. Raloxifen senkt das Risiko für Wirbelkörperbrüche, für eine kleine Versuchsgruppe mit manifester Osteoporose wurde auch eine Reduktion von peripheren Knochenbrüchen (= Knochenbrüche, die nicht die Wirbelsäule betreffen) gezeigt. Die Therapie mit Raloxifen hat als Zusatznutzen eine Senkung des Brustkrebsrisikos. Die Nebenwirkungsrate ist gering. Patientinnen mit erhöhtem Thrombose- oder Schlaganfallrisiko sollten jedoch nicht mit Raloxifen behandelt werden. Insbesondere bei Frauen kurz nach den Wechseljahren können Wechseljahresbeschwerden wie Schwitzen verstärkt werden. Die übliche Therapiedauer beträgt 3 – 5 Jahre.

### ➔ **Chemische Eigenschaften von Raloxifen und Wirkmechanismus**

Raloxifen gehört zur Medikamentengruppe der selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs). Raloxifen selbst ist kein Sexualhormon und auch kein Steroid, chemisch ist es ein Benzothiohenderivat. Raloxifen bindet jedoch an den Östrogenrezeptor und moduliert bzw. beeinflusst somit die Rezeptoraktivität. Da Raloxifen in anderer Weise als Östrogen den Östrogenrezeptor bindet, hat es in einigen Organen (z.B. Knochen) östrogenähnliche Wirkung, in anderen Organen (z.B. Brust) antiöstrogene Wirkung. An der Gebärmutter hat Raloxifen keine Wirkung. Durch die östrogenähnliche Wirkung im Knochen wird über die Bildung von spezifischen Signalstoffen (z.B. Osteoprotegerin) und über die Hemmung von bestimmten anderen Signalstoffen (Zytokine wie Interleukin 6) auf physiologischem Weg die Osteoklastenaktivität gehemmt, d.h. es kommt zu einer Bremsung des Knochenabbaus. Durch gleichzeitige Stimulation von Wachstumsfaktoren wird gleichzeitig der Knochenaufbau gefördert. Bei der therapeutischen Anwendung von Raloxifen in der Dosis von 60 mg täglich kommt vor allem die Hemmung des Knochenabbaus zum Tragen. Der Knochenstoffwechsel wird aber niemals vollständig unterdrückt, so dass Reparatur- und Umbauvorgänge im Knochen weitergehen können. Ebenso werden die Materialeigenschaften des Knochens nicht verändert.

### ➔ **Pharmakokinetik von Raloxifen (Aufnahme in den Körper, Speicherung und Ausscheidung)**

Bei der oralen Applikation als Tablette wird Raloxifen gut

aufgenommen. Raloxifen wird über die Leber verstoffwechselt, die Halbwertszeit ist relativ kurz, weshalb die Einnahme täglich erfolgen muss. Besondere Einnahmeverordnungen sind nicht zu beachten. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind bisher nicht beobachtet worden.

#### ➔ **Klinische Wirkung von Risedronat bei Patientinnen mit Osteoporose**

In der Zulassungsstudie für Raloxifen (MORE-Studie) wurden 7705 postmenopausale Frauen untersucht. In der zugelassenen Dosierung von 60 mg täglich wurde das Risiko für Wirbelkörperbrüche um 30 % gesenkt. Die fraktursenkende Wirkung schien um so stärker ausgeprägt, je schlechter der Ausgangswert der Knochendichte ist. (Ettinger et al. JAMA 1999;282:637). In nachträglichen Auswertungen dieser Studie für die Gruppe der Frauen, die bereits vor Therapiebeginn schwere Wirbelbrüche aufwiesen, wurde auch ein Schutzeffekt für extravertebrale (periphere) Knochenbrüche gezeigt. (Senkung des Risikos für Brüche z.B. an Armen, Beinen um 47 %). In Bezug auf klinische Wirbelbrüche (also solche, die Beschwerden wie Schmerzen verursachen), konnte eine Risikosenkung um 68 % bereits innerhalb des ersten Jahres gezeigt werden (Maricic et al. Arch Intern Med 2002;162:1140).

Nach Absetzen von Raloxifen beginnen die Patientinnen wieder Knochendichte zu verlieren, so dass diese Therapie möglichst langfristig angelegt sein sollte. In einer Beobachtungsstudie wurde ein guter Effekt auf die Schmerzsymptomatik, nicht nur an der Wirbelsäule, sondern auch an Gelenken nachgewiesen (Scharla et al. Current Medical Research and Opinion 2006;22:2393). Als positiver Zusatznutzen konnte sowohl in der Osteoporosestudie als auch in einer unabhängigen eigenen Studie eine Senkung des Risikos für Brustkrebs unter Raloxifenbehandlung nachgewiesen werden.

#### ➔ **Nebenwirkungen und Gegenanzeigen**

Unter Raloxifen kam es zwar selten, aber doch deutlich häufiger als in der Kontrollgruppe zu tiefen Venenthrombosen und zu Lungenembolien. Weiterhin können Wechseljahrsbeschwerden und Wadenkrämpfe auftreten. Selten sind allergische Reaktionen.

Gegenanzeigen: bestehende oder in der Vorgeschichte aufgetretene thromboembolische Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombose, Lungenembolie und Retinaventhrombose, eingeschränkte Leberfunktion, schwere Nierenschädigung, unklare Uterusblutungen.

#### ➔ **Beurteilung**

Raloxifen ist gut magenverträglich und deshalb gerade auch für Patientinnen mit Magen/Darm-Problemen geeignet. Die Wirkung auf den Knochen imitiert die normale Östrogenwirkung ist deshalb als physiologisch, d.h. der natürlichen Stoffwechselregulation entsprechend, anzusehen. Hervorzuheben ist der Zusatznutzen hinsichtlich der Vorbeugung vor Brustkrebs. Gegenanzeigen wie erhöhtes Thromboserisiko sind jedoch zu beachten.

## **Risedronat (Actonel<sup>®</sup>, Actonel + Ca/D<sup>®</sup>)**

#### ➔ **Zusammenfassung**

Risedronat ist ein Osteoporosemedikament aus der Wirkstoffgruppe der Bisphosphonate. Es wurde zunächst als täglich einzunehmendes Präparat zugelassen, später wurde Risedronat auch als einmal wöchentlich einzunehmende Präparation zugelassen (Wochentablette). Die Risedronat-Ta- ➔

Tablette muss morgens nüchtern eine halbe Stunde vor dem Frühstück mit Leitungswasser eingenommen werden, danach sollen die Patienten sich nicht wieder hinlegen. Risedronat wird inzwischen auch als Kombipackung mit Calcium und als Kombipackung mit Calcium/Vitamin D3 angeboten (Actonel plus Calcium, Actonel + Ca/D). Die Zulassung liegt für postmenopausale Frauen und für Männer mit Osteoporose vor, und auch für die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose. Risedronat senkt das Risiko für Wirbelkörperbrüche und auch für periphere Knochenbrüche sowie auch speziell von proximalen Femurfrakturen (Schenkelhalsbrüchen). Die Nebenwirkungsrate ist gering und betrifft vor allem den Magen-Darm-Trakt. Die übliche Therapiedauer beträgt 3 – 5 Jahre.

### ➔ Chemische Eigenschaften von Risedronat und Wirkmechanismus

Risedronat (Risedronsäure) gehört zur Medikamentengruppe der Bisphosphonate. Dabei handelt es sich um eine chemische Substanzklasse, die sich durch ein zentrales Kohlenstoffatom mit 2 daran gebundenen Phosphatgruppen auszeichnet. Diese Phosphatgruppen bestimmen wesentlich die Bindung des Risedronat an das Knochenmineral (Hydroxylapatit). An das Kohlenstoffatom sind zwei weitere Molekülreste gebunden, von denen ein Rest eine stickstoffhaltige Seitenkette ist. Bei Risedronat ist das Stickstoffatom in einen Ring eingebunden (Pyridinyl-Bisphosphonat). Wie die anderen stickstoffhaltigen Bisphosphonate hemmt auch Risedronat ein wichtiges Enzym des zellulären Stoffwechsels der Osteoklasten (Knochenfresszellen), die Farnesylpyrophosphat-Synthase. Dadurch wird die Aktivität der Osteoklasten vermindert, und es kommt auch zu einer verringerten Osteoklastenzahl.

### ➔ Pharmakokinetik von Risedronat (Aufnahme in den Körper, Speicherung und Ausscheidung)

Bei der oralen Applikation als Tablette wird Risedronat wie alle oralen Bisphosphonate nur zu einem sehr geringen Teil aus dem Darm aufgenommen (< 5 %). Die korrekte Einnahme morgens nüchtern mit mindestens 30-minütigem Abstand zum Frühstück ist für die Bioverfügbarkeit sehr wichtig. Nach Einnahme der Tablette werden bis 50 % gleich über die Niere ausgeschieden. Der Rest wird in den Knochen eingelagert. Risedronat wird nicht ganz so fest wie manche anderen Bisphosphonate an die Mineralphase gebunden, was eine gleichmäßigere Verteilung der Substanz im Knochen ermöglicht und die kürzere Halbwertszeit erklärt. Die Langzeit-Halbwertszeit von Risedronat ist z.B. kürzer als für Alendronat oder Zoledronat. Risedronat wird nicht verstoffwechselt und praktisch unverändert über die Niere ausgeschieden. Im Knochen kommen praktisch nur die Knochenfresszellen (Osteoklasten) im Rahmen des Knochenabbaus mit dem Medikament in Kontakt und werden dadurch gehemmt. Dies führt zu einer Verminderung des Knochenabbaus und auch generell des Knochenumbaus, wobei aber die Zusammensetzung des Knochens im allgemeinen nicht geändert wird, wie Studien mit Knochengewebsentnahme (Biopsien) und feingeweblicher und materialkundlicher Untersuchung ergeben haben. Andere Zellen oder Gewebe des Körpers kommen so gut wie gar nicht mit Risedronat in Kontakt, was die spezifische, auf den Knochen bezogene Wirkung und die geringe Nebenwirkungsrate erklärt.

### ➔ Klinische Wirkung von Risedronat bei Patientinnen mit Osteoporose

Die zusammenfassende Betrachtung der publizierten kontrollierten Studien zeigt für eine 3-jährige Behandlung mit Risedronat einen Rückgang der Wirbelbrüche um 36 % und der nichtvertebraler Frakturen um 27 %. Die Knochendichte nahm über 3 Jahre an der Lendenwirbelsäule um 4,5% und am Schenkelhals um 2,75% zu. Risedronat senkt die Rate an Schenkelhalsfrakturen bei 70-79 Jahre alten Frauen mit einer deutlich erniedrigten Knochendichte im Schenkelhalsbereich um 40 % (McClung et al., N Engl J Med 2001; 344:333). In dieser Studie waren Schenkelhalsbrüche auch das primäre Studienziel gewesen.

Die Senkung des Knochenbruchrisikos kann schon nach 6-monatiger Behandlungsdauer mit Risedronat gezeigt werden, sowohl in kontrollierten Studien als auch in Beobachtungsstudien unter Praxisbedingungen. Die Senkung des Knochenbruchrisikos konnte bis zu einer Dauer von 5 Jahren im Vgl. zu einer Kontrollgruppe gezeigt werden. Risedronat senkt auch das Risiko für Wirbelbrüche bei Patienten unter Glukokortikoid-Behandlung (Cortison-induzierte Osteoporose) (Wallach et al., Calcif Tissue Int 2000;67:277).

### ➔ Nebenwirkungen und Gegenanzeigen

Risedronat ist bei korrekter Einnahme generell als nebenwirkungsarm einzustufen. Die Nebenwirkungen von Risedronat betreffen hauptsächlich den Gastrointestinaltrakt (Entzündungen der Speiseröhren- und Magenschleimhaut). Diese treten in klinischen Beobachtungsstudien in bis zu 20 % auf. Die Verträglichkeit scheint aber besser zu sein als bei Alendronat, insbesondere Alendronat-Generika. Zur Verringerung des Nebenwirkungsrisikos müssen die Einnahmevervorschriften beachtet werden: Einnahme nüchtern mit einem großen Glas Leitungswasser, danach Vermeidung einer liegenden Position (damit die Tablette in den Darm durchrutschen kann). Seltenere Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Substanz, Hypokalzämie, schwere Nierenfunktionsstörungen.

### ➔ Beurteilung

Risedronat (Actonel®) gehört zur Medikamentengruppe der Bisphosphonate, die sich bei der Behandlung der Osteoporose bewährt hat. Es zeichnet sich durch schnellen Wirkungseintritt und durch nachgewiesene Wirkung gerade zur Verhinderung von Schenkelhalsbrüchen aus. Da Bisphosphonate bei Vitamin D- und Calcium-Mangel nicht so gut wirken können, ist die Kombinationspackung Risedronat + Vitamin D + Calcium (Actonel + Ca + D) von Interesse.

## Teriparatid = humanes Parathormon 1-34 (Forsteo®)

### ➔ Zusammenfassung

Humanes Parathormon 1-34 (Substanzname Teriparatid) gehört zu den osteoanabolen Medikamenten. Die Wirkung besteht also in der Stimulation des Knochenaufbaus. (Mittlerweile wurde ein weiterer Vertreter dieser Substanzklasse, das humane Parathormon 1-84 ebenfalls zugelassen, siehe

Report im letzten Mobilien Leben). Teriparatid entspricht dem biologisch aktiven Teilstück des menschlichen Parathormons, und es kann am Knochen und an der Niere die gleichen Wirkungen wie auch das natürliche Parathormon hervorrufen. Teriparatid wird einmal täglich als Spritze subcutan (unter die Haut in das Unterhautfettgewebe) verabreicht. Die bevorzugte Injektionsstelle ist die Bauchhaut. Diese Injektionen können von den Patientinnen selbst mit einer Injektionshilfe (Pen ) vorgenommen werden. Teriparatid ist nach der Injektion nur für ca. 3 Stunden in der Zirkulation nachweisbar. Diese pulsartige Wirkung ist verantwortlich dafür, dass im Knochen überwiegend der Aufbau (Knochenneubildung) angeregt wird, und nur sekundär auch Knochenabbauvorgänge stattfinden. In der Summe überwiegt die positive Knochenbilanz (= Zuwachs an Knochenmasse) . Dies lässt sich bei Patienten unter der Therapie mittels Laboruntersuchungen (Labormarker für die Osteoblasten-Tätigkeit), mittels Zuwachs der Knochendichte, und auch histologisch (feingewebliche mikroskopische Untersuchungen) nachweisen. Die pulsartige Therapie mit Teriparatid ruft also andere Wirkungen am Knochen hervor als das dauerhaft erhöhte Parathormon bei dem Krankheitsbild Hyperparathyreoidismus (Nebenschilddrüsenüberfunktion).

Der besondere Vorteil der Teriparatid-Behandlung ist die Verbesserung der Mikroarchitektur des Knochens. Das bedeutet, dass im Inneren des Knochens wieder mehr Knochenbälkchen entstehen, und dass auch die Verknüpfung bzw. Vernetzung der Knochenbälkchen wieder besser wird. Dies führt zu einer verbesserten Knochenfestigkeit. Die zugelassene Gesamtherapiedauer beträgt 18 Monate. In der Zulassungstudie wurde bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und schon vorhandenen Knochenbrüchen signifikant das Risiko für Wirbelkörperbrüche und auch für periphere Knochenbrüche gesenkt. Dieser vor Knochenbrüchen schützende Effekt hielt auch nach Beendigung des Teriparatid-Zyklus noch weiter an. Auch für Männer und für Patientinnen und Patienten mit Cortison-verursachter Osteoporose konnte eine Senkung des Knochenbruchrisikos gezeigt werden.

Das Nebenwirkungsprofil ist günstig. Aufgrund der pulsartigen Kinetik kommt es fast kaum zu Erhöhungen des Blutcalciumspiegels. Der Calciumspiegel muss deshalb unter Therapie nicht speziell überwacht werden. Teriparatid hat eine umfangreiche Zulassung erhalten: Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen (Frauen nach den Wechseljahren) und bei Männern mit einem hohen Knochenbruchrisiko, Behandlung der Glukokortikoid („Cortison“)-induzierten Osteoporose bei Frauen und Männern mit hohem Knochenbruchrisiko.

#### ➔ **Chemische Eigenschaften von Teriparatid (humanes Parathormon 1-34) und Wirkmechanismus**

Humanes Parathormon 1-34 (= Teriparatid) ist ein Peptid, das aus 34 Aminosäuren zusammengesetzt ist. Es entspricht dem biologisch wirksamen Teilstück des natürlicherweise in den Nebenschilddrüsen des Menschen gebildeten Parathormons. Teriparatid bindet sich an spezifische Rezeptoren (PTH/PTHrP-Rezeptor, PTH1R) auf den Osteoblasten (Knochenaufbauzellen) beziehungsweise auf den osteoblastären Vorläuferzellen. Die Bindung an den Rezeptor führt zur Aktivierung von mehreren second messenger -Wegen (Signalketten), zu de-

nen die Bildung von cAMP, Steigerung des cytoplasmatischen ionisierten Calciums, und Aktivierung von PLC und PKC gehört. Die Aktivierung der Postrezeptor-Signalketten wird offensichtlich durch die Dauer der Rezeptor-Aktivierung durch Parathormon beeinflusst: Eine kurzzeitige Rezeptorbindung aktiviert andere Genmuster in der Zelle als eine dauerhafte Rezeptorstimulation. Die Effekte auf die osteoblastären Zellen bestehen in einer vermehrten Aktivierung von Wachstumsfaktoren und in einer Vermehrung der Osteoblastären Vorläuferzellen. Auf der anderen Seite wird die Lebensdauer der reifen Osteoblasten verlängert. Beides führt zu einer Zunahme der Osteoblastenzahl und damit zu einer vermehrten Bildung neuen Knochens. Parathormon bewirkt andererseits eine verstärkte Sekretion von Faktoren, die die Osteoklastenreifung und -Aktivität fördern, wie z.B. RANK-Ligand und Interleukin-6. Bei der therapeutischen Anwendung von Teriparatid mit einmal täglichen subcutanen Injektionen und nur kurzzeitiger Präsenz des Hormonteilstücks am Rezeptor überwiegt deutlich die Aktivierung der osteoblastären Zellen und die Steigerung der Knochenneubildung. Darüber hinaus hat Teriparatid auch an anderen Organen Effekte: In der Niere wird die Rückgewinnung von Calcium aus dem Primärurin gefördert, was zu einem verminderten Verlust von Calcium in den Urin führt (Calcium wird also im Körper zurückgehalten). Weiterhin aktiviert Teriparatid in der Niere die Bildung der Hormonform von Vitamin D, was wiederum die Aufnahme von Calcium aus der Nahrung im Darm steigert. Dennoch kommt es bei Anwendung von Teriparatid in der zugelassenen Dosierung von 20 µg täglich subcutan nur äußerst selten zu einer bedeutsamen Erhöhung der Blutcalcium-Spiegel über den Normbereich hinaus. Die therapeutische Anwendung von Teriparatid mit einmal täglicher Gabe führt im Knochen zu einer Verdickung der Knochenbälkchen und zu einer Verbesserung der Architektur der Knochenbälkchen.

#### ➔ **Pharmakokinetik von Teriparatid (Aufnahme in den Körper, Speicherung und Ausscheidung)**

Nach subcutaner Injektion befindet sich Teriparatid zunächst im Unterhautfettgewebe (subcutanes Gewebe), aus dem es allmählich freigesetzt wird. In der Blutbahn lässt sich Teriparatid für ca. 3 Stunden nach Injektion nachweisen. Die Halbwertszeit beträgt etwa eine Stunde. Es wird angenommen, dass die Verstoffwechslung von Teriparatid in Leber und Niere stattfindet.

#### ➔ **Klinische Wirkung von Teriparatid bei Patientinnen und Patienten mit Osteoporose**

Die Zulassungsstudie wurde als vollständiger Aufsatz im Jahr 2001 veröffentlicht (Neer et al. N Engl J Med 2001;344:1434). Es handelte sich um eine randomisierte doppelblinde plazebokontrollierte Studie. Es wurden insgesamt 1637 Frauen für diese Studie rekrutiert (mittleres Alter 69 Jahre) . Alle Frauen erhielten 400 bis 1200 Einheiten Vitamin D und 1000 mg Calcium täglich. Es wurden 3 Gruppen gebildet. In den aktiven Armen der Studie wurden täglich 20 µg bzw. 40 µg Teriparatid einmal täglich s.c. gegeben. Die mittlere Therapiedauer mit Teriparatid betrug 19 Monate. Unter Teriparatidtherapie mit 20 µg tgl. nahm die Knochendichte an der Wirbelsäule um 9,7 % zu und am hüftnahen Oberschenkelknochen um 2,6 % . Am Unterarm veränderte die Knochendichte sich ➔

nicht signifikant. Innerhalb von einem Monat bereits kam es zu einem Anstieg der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase als Marker für die Osteoblastenaktivität, im weiteren Verlauf stieg auch der Osteoklastenmarker NTX im Urin an (insgesamt also wurde der Knochenstoffwechsel aktiviert). Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde das Risiko für neue Wirbelkörperbrüche um 65 % gesenkt. Das Risiko für zwei oder mehr neue Frakturen wurde um 77 % gesenkt. Insbesondere konnte das Knochenbruchrisiko auch bei solchen Patientinnen gesenkt werden, die schon eine sehr schwere fortgeschrittene Osteoporose mit mehreren Knochenbrüchen bereits vor Therapie aufwiesen (Gallagher et al. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1583).

Das Risiko für nichtvertebrale Knochenbrüche ohne adäquate Gewalteinwirkung wurde mit 20 µg Teriparatid täglich um 53 % gesenkt. Eine Reduzierung des Risikos von neuen Wirbelbrüchen unter Teriparatid wurde auch für Männer nachgewiesen (Kaufman et al. Osteoporos Int 2005;16:510). Teriparatid wurde bei Frauen und Männern mit Glukokortikoid-(Cortison)-induzierter Osteoporose miteinander verglichen: Teriparatid führte in dieser Patientengruppe zu einer stärkeren Knochendichtezunahme und zu einer geringeren Rate an neuen Wirbelbrüchen (Saag et al. 2007;357:2028). Nach derzeitigem Kenntnisstand sollte nach Abschluss der Teriparatidtherapie eine antiresorptive (Knochenabbau hemmende) Therapie angeschlossen werden, um den neu gebildeten Knochen vor Verlust zu schützen. Dies kann mit Raloxifen oder auch mit Bisphosphonaten geschehen.

#### ➔ Nebenwirkungen und Gegenanzeigen

Teriparatid kann aufgrund seiner Wirkung in den verschiedenen Organsystemen (Knochen, Niere, indirekt auch am Darm) den Serum-Calcium-Spiegel erhöhen. Eine relevante Hypercalciämie (Blutcalciumerhöhung) tritt jedoch nur sehr selten auf. Eine Kontrolle der Serumcalciumspiegel unter Teriparatid-Therapie ist deshalb entsprechend der Fachinformation nicht regelhaft notwendig. Potentielle Nebenwir-

kungen können Gliederschmerzen, Muskelkrämpfe, Übelkeit, Schwindel, und Kopfschmerzen sein (bei abendlicher Injektion weniger ausgeprägt). Teriparatid ist kontraindiziert Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, in Schwangerschaft und Stillzeit, bei vorbestehender Hypercalciämie, bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung, bei anderen Stoffwechselerkrankungen des Knochens, bei unklarer Erhöhung der alkalischen Phosphatase, bei Kindern und Jugendlichen mit offenen Epiphysenfugen, bei malignen Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen, und bei relevanter Strahlenexposition des Skeletts in der Vergangenheit.

#### ➔ Beurteilung

Teriparatid ist ein anabol wirksames Therapeutikum, das vor allem bei solchen Patientinnen und Patienten sinnvoll ist, die einen stark reduzierten Knochenstoffwechsel haben und/oder auf die antiresorptiven Medikamente (z.B. Bisphosphonate) nicht ausreichend ansprechen (weiteres Absinken der Knochendichte und/oder neue Frakturen trotz Therapie). Aufgrund der hohen Therapiekosten muss der Einsatz von Teriparatid medizinisch gut begründet werden. Der Therapiehinweis des gemeinsamen Bundesausschusses ist dabei zu beachten.

Für Patientinnen und Patienten mit schwerer Cortison-verursachter Osteoporose stellt die kürzlich erfolgte Zulassung von Teriparatid für diese Indikation eine wertvolle Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten dar.

---

*Privatdozent Dr. med. habil. Stephan Scharla  
Internist & Endokrinologe/ Diabetologe  
Salinenstraße 8,  
83435 Bad Reichenhall*