



Internationale Zeitschrift für ärztliche Fortbildung

Nr. /Mai 2006



Alendronat – ein anspruchsvolles Molekül

Fragen aus der Praxis

Alendronat – ein anspruchsvolles Molekül

Fragen aus der Praxis

unter Mitarbeit von

UNIV.-PROF. DR. HANS-PETER DIMAI, DR. MICHAEL ELNEKHELI, UNIV.-PROF. DR. GERD FINKENSTEDT, DR. REINHOLD GLEHR, UNIV.-PROF. DR. HEINZ HAMMER, DR. WOLFGANG E. KNOGLER, DR. RICHARD LEMERHOFER, UNIV.-PROF. DR. PETER PIETSCHMANN, DR. ERWIN REBHANDL, PRIM. UNIV.-PROF. DR. HEINRICH RESCH, UNIV.-PROF. DR. ANITA RIEDER UND UNIV.-PROF. DR. BERNHARD SCHWARZ

Als „stille Epidemie“ ist die Osteoporose eine der häufigsten und teuersten chronischen Erkrankungen, die aufgrund der Bevölkerungsentwicklung zunehmend an medizinischer und ökonomischer Bedeutung gewinnt. Die schwerwiegenden Komplikationen dieser systemischen Skeletterkrankung, die durch eine reduzierte Knochenfestigkeit charakterisiert ist, sind durch das gesteigerte Frakturrisiko an Prädelektionsstellen im Bereich der Wirbelsäule und Extremitätenknochen bedingt. Besonders gefürchtet sind hüftgelenksnahe Frakturen des Oberschenkelknochens, die meist eine Folge von Stürzen sind und Wirbelfrakturen, die auch spontan auftreten können. Das Auftreten von Frakturen bedeutet für die Betroffenen oft chronische Schmerzen, verringerte Lebensqualität, Verlust an Unabhängigkeit und teilweise frühzeitige Sterblichkeit. Aus volkswirtschaftlicher Sicht ergibt sich eine große Belastung durch Folgekosten aufgrund von Hospitalisierung, Rehabilitation und Pflegeleistungen. Bei Frauen und Männern zeigt die Inzidenz von Frakturen ohne adäquates Trauma mit steigendem Alter einen exponentiellen Anstieg. Etwa jeder zweite Knochenbruch wäre durch Prävention und eine effektive medikamentöse Behandlung vermeidbar, dennoch wird die Osteoporose oft zu spät diagnostiziert und nicht adäquat behandelt.

Die Prävention der Osteoporose ist eine lebenslange Aufgabe, die auf einer ausgewogenen Ernährung (ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr), regelmäßiger körperlicher Aktivität, dem Vermeiden von Risikofaktoren wie exzessivem Nikotin- und Alkoholkonsum sowie der Unfallverhütung basiert. Bei älteren Personen, bei denen ein direkter Zusammenhang zwischen der Frakturrate und dem altersbedingt erhöhten Sturzrisiko besteht, sind daher auch präventive Maßnahmen wie z.B. Training von Motorik und Koordinationsfähigkeit von zentraler Bedeutung. Im Rahmen der medikamentösen Behandlung könnte der richtige Einsatz pharmakologischer Therapiestrategien in Zukunft zu einer Verbesserung der Lebensqualität, vor allem der älteren Bevölkerung, beitragen (*Arznei & Vernunft*, 2005; *ÖGAM* 2005).

Wesentliche Voraussetzungen für ein erfolgreiches Management der Osteoporose sind eine Basismedikation aus Kalzium und Vitamin D sowie der Einsatz einer gut dokumentierten, evidenzbasierten spezifischen Pharmakotherapie, die eine größtmögliche Wirksamkeit und Sicherheit für die Patienten gewährleistet. Der zunehmende pharma-

koökonomische Druck und der aufgrund verstärkt verfügbarer Generika entstehende Wettbewerb konfrontiert heute viele Ärzte mit neuen Fragestellungen, die im Folgenden beleuchtet werden.

Welche Parameter sind bei der Wahl des Therapeutikums im Rahmen der Osteoporose-Behandlung zu beachten?

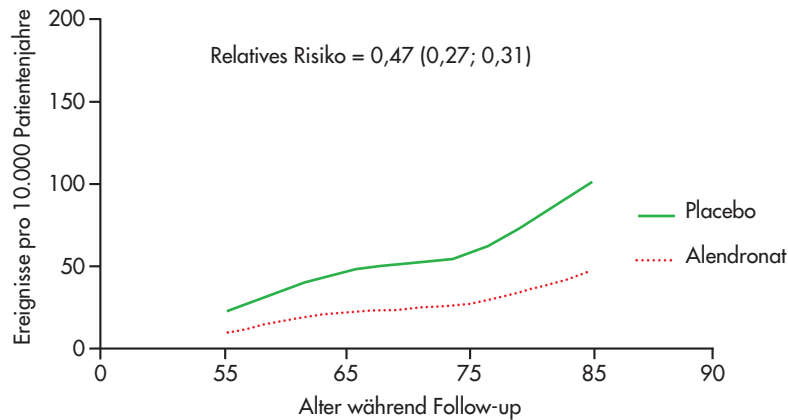
Das Hauptaugenmerk der Therapie liegt auf der Vermeidung von osteoporosebedingten Erst- oder Folgefrakturen. Insofern sollten bei der Wahl der medikamentösen Therapie in erster Linie eine gute und langjährig bestätigte Wirksamkeit hinsichtlich Knochenstabilisierung und Frakturprävention, ein günstiges und zugleich gut dokumentiertes Verträglichkeitsprofil sowie die langfristige Sicherheit im Vordergrund stehen. Darüber hinaus zeigte sich, dass eine einfache Verabreichungsform vor allem im Rahmen der Langzeittherapie die Compliance der Patienten begünstigt.

Für die spezifische medikamentöse Therapie der Osteoporose stehen knochenresorptionshemmende Substanzen (Bisphosphonate, selektiver Östrogen-Rezeptormodulator Raloxifen), Knochenneubildung stimulierende Substanzen (Parathormon-Analogon Teriparatid), Strontiumranelat und therapeutische Alternativen wie Fluorid, aktive Vitamin-D-Metabolite, anabole Steroide oder nasales Calcitonin zur Verfügung (*Arznei & Vernunft*, 2005).

Bisphosphonate sind metabolisch stabile organische Pyrophosphatanaloga und repräsentieren mittlerweile den „Goldstandard“ in der speziellen Pharmakotherapie der Osteoporose. Als antiresorptiv wirksame Substanzen entfalten sie eine langfristige Knochenprotektion, indem sie sich in die oberflächlichen Schichten der mineralisierten Knochen substanz einlagern und nach Aufnahme in die Osteoklasten die osteoklastäre Knochenresorption hemmen. Bisphosphonate senken den Knochenumbau und erhöhen die Knochenfestigkeit durch Verbesserung von Knochendichte, Mineralisation sowie Erhaltung der trabekulären Mikroarchitektur, woraus ein verringertes Frakturrisiko resultiert. Während für mehrere therapeutische Optionen ein reduziertes Risiko nur für vertebrale Frakturen bestätigt wurde, liegt für die Bisphosphonate Alendronat und Risedronat überzeugende Evidenz für eine Risikoreduktion von sowohl vertebrealen als auch nicht-vertebralen Frakturen vor (*Cranney et al.*, 2002; *Hosking et al.*, 2005; *Boonen et al.*, 2005).



Abbildung 1
Hüftfrakturraten pro 10.000 Patient*innenjahre* bei Patientinnen im Alter von 55–85 Jahren unter Alendronat vs. Placebo



*bezogen auf einen Beobachtungszeitraum von 3–4,5 Jahre

Hochberg et al., 2005

Therapie mit Bisphosphonaten: Gibt es Unterschiede?

Die derzeit am besten untersuchten Bisphosphonate Alendronat und Risedronat stehen in jeweils zwei Dosierungen mit unterschiedlichen Verabreichungsmodi (einmal täglich/wöchentlich) zur Verfügung, wobei z.B. für Alendronat die vergleichbare Wirksamkeit der beiden Einnahmeformen in einer einjährigen multizentrischen randomisierten Doppelblindstudie nachgewiesen wurde (Schnitzer et al., 2000).

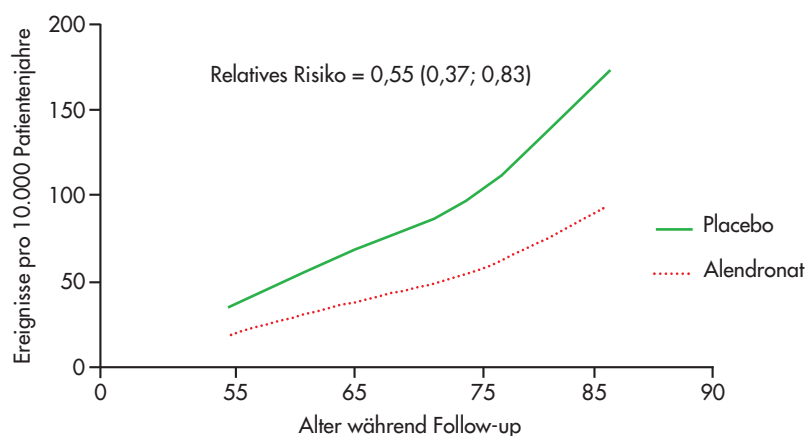
Die Vorteile der einmal wöchentlichen Dosierung (Alendronat 70mg, Risedronat 35mg) liegen in der einfacheren Anwendung und im günstigeren Verträglichkeitsprofil hinsichtlich gastrointestinaler Nebenwirkungen. Darüber hinaus ist die einmal wöchentliche Dosierung mit einer größeren Akzeptanz seitens der Patienten assoziiert, welche für die Compliance förderlich sein kann (Cramer et al.,

2005). Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Alendronat und Risedronat werden durch konsistente Daten aus zahlreichen klinischen Studien bestätigt, wobei für Alendronat eine langfristige Wirksamkeit durch 10-Jahresdaten bei postmenopausalen Frauen dokumentiert ist (Bone et al., 2004). Auch bei Männern mit Osteoporose wurden für Alendronat randomisierte und kontrollierte Studien publiziert (Orwoll et al., 2000), während für ältere Präparate meist nur unkontrollierte Studien mit eher geringer Fallzahl vorliegen (Arznei & Vernunft, 2005).

Mit Alendronat kann das Risiko vertebraler Frakturen um 48% (Black et al., 2000) und das von Hüftfrakturen um 55% (Papapoulos et al., 2005) verringert werden. Diese Ergebnisse bestätigte auch eine rezente Publikation mit 3.658 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose in der Altersgruppe von 55 bis 85 Jahren, die eine signifikante Senkung des Ri-



Abbildung 2
Wirbelfrakturraten pro 10.000 Patient*innenjahre* bei Patientinnen im Alter von 55–85 Jahren unter Alendronat vs. Placebo

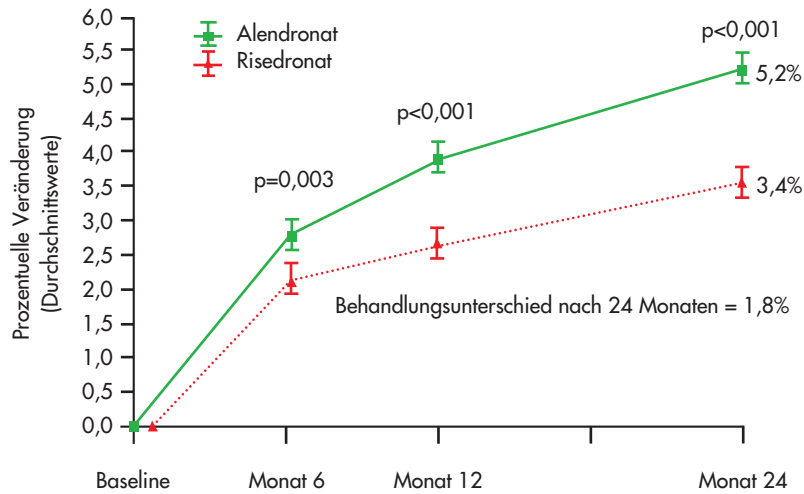


*bezogen auf einen Beobachtungszeitraum von 3–4,5 Jahre

Hochberg et al., 2005

Abbildung 3

Knochendichte gemessen am Oberschenkelhals unter Alendronat und Risedronat



Bonnick et al., 2005

sikos vertebraler und nicht-vertebraler Frakturen unter Alendronat unabhängig vom Alter zeigte (siehe Abbildungen 1, 2) (Hochberg et al., 2005). Die konsistente Risikoreduktion über ein Spektrum an Altersklassen zeigt, dass ältere Osteoporosepatientinnen ebenso von Alendronat profitieren wie jüngere Patientinnen, die absolute Risikoreduktion ist bei den älteren sogar größer.

Im direkten Vergleich zu Risedronat wurde unter Alendronat gemäß einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie mit insgesamt 1.053 postmenopausalen Patientinnen bei jeweils einmal wöchentlicher Dosierung ein signifikant stärkerer Zuwachs der Knochendichte nach 6 und 12 Monaten festgestellt.

Der Unterschied betrug nach 12 Monaten (Rosen et al., 2005):

- Trochanter +1,4% (95% KI: 0,8%, 1,9%; p<0,001)

- Gesamthüfte +1,1% (95% KI: 0,7%, 1,4%; p<0,001)
- Schenkelhals +0,7% (95% KI: 0,1%, 1,2%; p=0,005)
- LWS (Lendenwirbelsäule) +1,2% (95% KI: 0,7%, 1,6%; p<0,001)

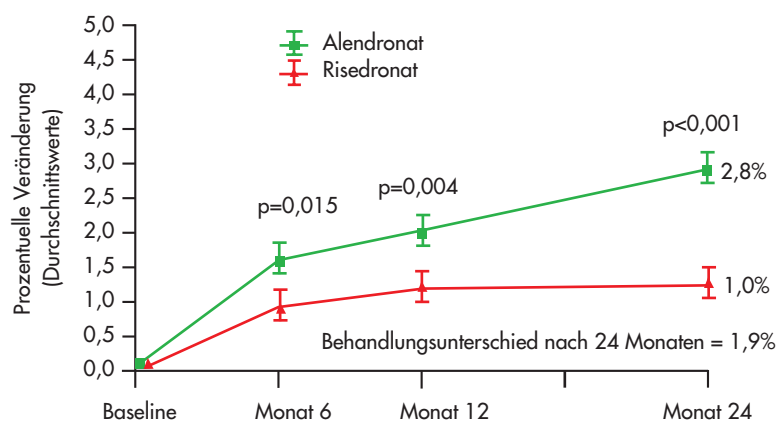
Eine signifikant stärkere antiresorptive Wirkung, dokumentiert anhand sämtlicher biochemischer Marker des Knochenumsatzes, war unter Alendronat bereits nach 3 Monaten zu verzeichnen (p<0,001). Bezüglich des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils waren die beiden Therapien vergleichbar (Rosen et al., 2005).

Diese Ergebnisse wurden in der erweiterten Vergleichsstudie über 2 Jahre bestätigt, wobei der gegenüber Risedronat signifikant größere Knochendichtezuwachs unter Alendronat nach 24 Monaten numerisch weiter zugenommen hatte (siehe Abbildungen 3, 4), (Bonnick et al., 2005):

- Trochanter +2,1% (p<0,001)

Abbildung 4

Knochendichte gemessen an der LWS* unter Alendronat und Risedronat



*Lendenwirbelsäule

Bonnick et al., 2005

- Gesamthüfte +1,7% ($p < 0,001$)
- Schenkelhals +1,9% ($p < 0,001$)
- LWS +1,8% ($p < 0,001$)

Diese Ergebnisse lassen aber keinen direkten Schluss auf Unterschiede in der Frakturwirksamkeit zu. Für die Klärung dieser Frage war die Studie auch nicht ausgelegt, die somit im Rahmen der Vergleichsstudie nicht erfasst wurde.

Die einmal wöchentliche Dosierung von Alendronat ist der einmal wöchentlichen Dosierung von Risedronat im Hinblick auf die Zunahme der Knochendichte sowie die Abnahme biochemischer Marker des Knochenumsatzes überlegen (*Arznei & Vernunft*, 2005).

Welche Faktoren können die Resorption und Bioverfügbarkeit oraler Bisphosphonate beeinflussen?

Orale Bisphosphonate sind sensible Präparate, die nur schlecht intestinal resorbiert werden. Die Resorption des Wirkstoffs ist vom pH-Niveau im Verdauungstrakt abhängig und wird durch den Kontakt mit Nahrung nahezu vollständig behindert (*Gertz et al.*, 1995). Um eine akzeptable Resorption und adäquate Bioverfügbarkeit sicherzustellen, wurde für die Praxis die morgendliche Einnahme auf nüchternen Magen und ein halbstündiges Intervall zwischen der Verabreichung des Medikaments und der nachfolgenden Nahrungsaufnahme festgesetzt. Da die Bioverfügbarkeit oraler Bisphosphonate aufgrund ihrer wenig ausgeprägten lipophilen Eigenschaften sehr gering (typischerweise $< 1\%$) ist, sind sie mit einer hohen inter- und intraindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik assoziiert. Die mittlere orale Bioverfügbarkeit von Alendronat (bezogen auf eine i.v.-Referenzdosis) betrug bei Frauen für Dosen von 5–70mg nach nächtlichem Fasten und 2 Stunden vor Aufnahme eines standardisierten Frühstücks 0,64%. Nach oraler Einnahme therapeutischer Dosen liegt die Plasmakonzentration von Alendronat unterhalb der Nachweisgrenze ($< 5\text{ng/ml}$). 55–60% des resorbierten Wirkstoffs erreichen den Knochen; der Rest wird über die Nieren ausgeschieden, wobei die Ausscheidung im Urin zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit herangezogen werden muss.

Aufgrund dieser speziellen Charakteristika oraler Bisphosphonate können bereits geringfügige Abweichungen in der Herstellung, Dosierung, Galenik oder im Auflösungsverhalten relevante Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit nach sich ziehen (*Epstein et al.*, 2003; *Epstein et al.*, 2005). Für den „Nachbau“ von Bisphosphonaten in Form von Generika eröffnen sich daher unterschiedliche Problemstellungen hinsichtlich der zu erwartenden Effekte in der klinischen Praxis.

Inwieweit wird die Bioverfügbarkeit durch die Galenik determiniert?

Bei therapeutisch sensiblen Präparaten wie Bisphosphonaten besteht eine starke Abhängigkeit der Bioverfügbarkeit von der galenischen Aufbereitung. Galenische Faktoren wie Granulation und Kristallisation, Größe, Dichte, Form und Hülle der Tabletten sowie Art und Zusammensetzung der ver-

wendeten Hilfsstoffe sind von einer nicht zu unterschätzenden Bedeutung, da sie die Bioverfügbarkeit von Bisphosphonaten unabhängig von deren Auflösungsverhalten wesentlich beeinflussen können (*Epstein et al.*, 2003; *Epstein et al.*, 2005). So wurde in Tierversuchen und klinischen Studien mittels radioaktiv bildgebender Verfahren nachgewiesen, dass die Beschaffenheit der Tablettenoberfläche einen kritischen Faktor für das Ausmaß der Adhärenz an der ösophagealen Mukosa darstellt und direkt mit der Transitzeit in der Speiseröhre assoziiert ist (*Channer & Virjee* 1985; *Perkins et al.*, 1994). In der therapeutischen Praxis kann bereits eine geringfügige Abweichung in der Galenik einen klinisch signifikanten Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Bisphosphonaten nach sich ziehen (*Epstein et al.*, 2005).

Ist die Galenik eines Präparates ein Indikator für dessen Verträglichkeit?

Die häufigste Nebenwirkung peroral verabreichter Bisphosphonate sind lokale Irritationen im oberen Gastrointestinaltrakt. Bei oraler Einnahme von Bisphosphonaten sind topische Nebenwirkungen in der Speiseröhre abhängig vom lokalen pH-Wert, der Einnahmefrequenz und Dosierung. Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die Schäden an der Ösophagus Schleimhaut verursachen können (z.B. Doxycyclin, Kaliumchlorid, Alprenolol), zeigen, dass Häufigkeit und Ausmaß der Schädigung auch durch galenische Charakteristika determiniert werden (*Petersen et al.*, 2003; *Kikendall* 1999). Das Risiko von gastrointestinalen Nebenwirkungen lässt sich durch eine ordnungsgemäße Einnahme reduzieren: Durch ausreichende Wasseraufnahme muss sichergestellt sein, dass die Tablette rasch die Speiseröhre passiert. Darüber hinaus sollten sich die Patienten nach Medikamenteneinnahme für zumindest 30 Minuten nicht hinlegen, um das ösophageale Refluxrisiko zu reduzieren.

Für das Alendronat-Originalpräparat wurde in großen klinischen Studien ein mit Placebo vergleichbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil nachgewiesen. So zeigte eine Studie mit 6.459 Frauen bei einem mittleren Follow-up von 3,8 Jahren keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz unerwünschter Ereignisse im oberen Gastrointestinaltrakt zwischen Placebo und Alendronat, wobei dies insbesondere auch für Risikogruppen mit hoher Vulnerabilität hinsichtlich ösophagealer und gastrointestinaler Nebenwirkungen (Frauen ≥ 75 Jahre mit vorherigen Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts oder Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika [NSAR]) zutrifft (*Bauer et al.*, 2000). Auch in Hinblick auf den Einsatz von Alendronat bei älteren und multimorbiden Patienten, die neben der Osteoporose-Therapie oft eine Vielzahl anderer Medikamente einnehmen, waren in Studien keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu verzeichnen.

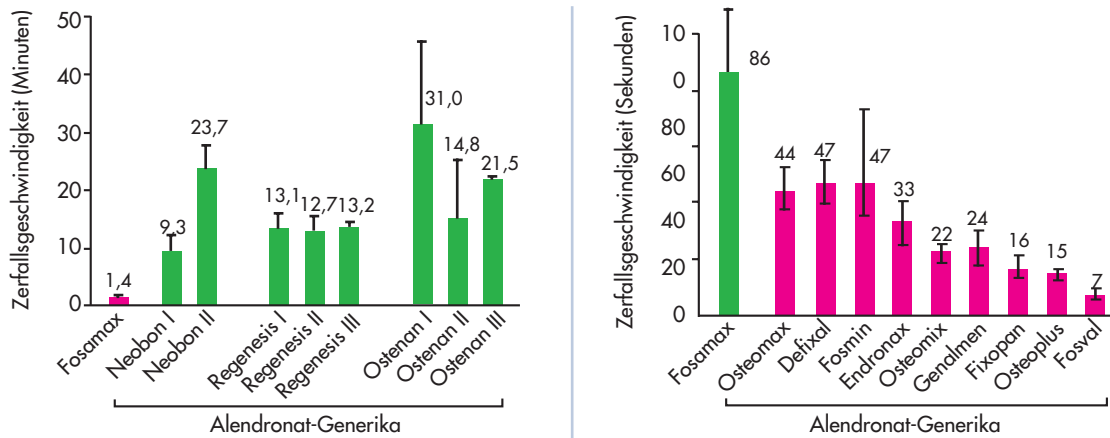
Inwieweit werden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bisphosphonaten durch das Auflösungsverhalten der Tablette beeinflusst?

Bei peroraler Verwendung von Bisphosphonaten sind vereinzelt Fälle von Ösophagitis als schwerwiegende Komplikation dokumentiert („Pill Ösophagi-



Abbildung 5

**Abweichende Auflösungsgeschwindigkeit von Alendronat-Generika im Vergleich zum Originalpräparat – Studie aus Lateinamerika
(Daten stammen nicht von österreichischen Alendronat-Generika)**



Epstein et al., 2005

tis“), die vor allem bei mangelnder Beachtung der Einnahmевorschrift beobachtet wird. Der verlängerte Kontakt des Medikaments mit der ösophagealen Mukosa gilt als entscheidender Pathomechanismus, der wiederum von mehreren Faktoren wie verzögertem Transit und Charakteristika der Darreichung beeinflusst wird. Die ordnungsgemäße Einnahme von Bisphosphonaten kann wesentlich dazu beitragen, das Risiko von Ulzerationen zu minimieren (Castell 1996; Cryer et al., 2002), wengleich Medikamente mit abweichendem Auflösungsverhalten per se mit einem erhöhten Risiko ösophagealer Nebenwirkungen behaftet sind (Epstein et al., 2003; Epstein et al., 2005):

Bei zu raschem Auflösungsverhalten steigt die Gefahr, dass die Tablette bereits in der Speiseröhre zerfällt, dort hängenbleibt und mit Nahrungsbestandteilen in Berührung kommt bzw. aufgrund der erhöhten Konzentration schwere Schäden an der Mukosa nach sich zieht. Besonders gefährdet für entsprechende Nebenwirkungen sind Patienten mit subklinischen Divertikeln oder Motilitätsstörungen der Speiseröhre oder Patienten mit ösophagealer Refluxkrankheit, die sich nicht an die Einnahmевorschrift halten. Bei einem zu langsamen Auflösungsverhalten der Tablette hingegen besteht ein erhöhtes Risiko, dass der Wirkstoff im Verdauungstrakt bereits wieder mit Speisen und Getränken in Berührung kommt, noch bevor eine adäquate Resorption stattgefunden hat. In beiden Fällen kann das unterschiedliche Auflösungsverhalten die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs verringern und die therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit beeinträchtigen.

Gibt es Unterschiede im Auflösungsverhalten von Originalpräparaten und Generika?

In-vitro-Vergleichsstudien mit Test- und Referenzpräparaten von Alendronat haben gezeigt, dass manche Generika-Tabletten 2–10-fach schneller zerfallen; andere Generika hingegen zerfallen min-

destens fünfmal langsamer als das Originalpräparat (siehe Abbildung 5) (Epstein et al., 2003; Epstein et al., 2005).

Das Verträglichkeitsprofil des Alendronat-Originalpräparats gegenüber Generika wurde in präklinischen Vergleichsstudien evaluiert, wobei im Tierversuch eine signifikant größere Irritation der Ösophagusschleimhaut und mehr ausgeprägte Ulzerationen bei Applikation von Generika nachgewiesen wurden (Epstein et al., 2005). Aufgrund des unterschiedlichen Auflösungsverhaltens patentgeschützter und nachgebauter Formulierungen von Bisphosphonaten sind Implikationen für die therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit im klinischen Setting in Betracht zu ziehen.

Sind Unterschiede beim therapeutischen Ansprechen auf Originalpräparate bzw. Generika im Rahmen der Osteoporose-Therapie zu erwarten?

Der Nachweis der Gleichwertigkeit von Generika und Originalpräparaten wird im Rahmen von Zulassungsverfahren üblicherweise nur indirekt über die Bioäquivalenz erbracht. Bioäquivalenz-Studien zielen darauf ab, eine vergleichbare Resorption zweier Präparate und weitgehend deckungsgleich verlaufende Plasmaspiegelkurven zu belegen. Somit prüfen sie lediglich, welcher Anteil des verabreichten Wirkstoffs in den systemischen Kreislauf gelangt und dann am Wirkort zur Verfügung steht. Die akzeptierte Schwankungsbreite der Bioverfügbarkeit von generischen Produkten liegt im Spektrum von 80–125% (bezogen auf die kumulative Urinausscheidung [90% KI]). Dies bedeutet, dass unter Generika desselben Wirkstoffs Abweichungen in der Bioverfügbarkeit von bis zu 45% vorliegen können (siehe Tabelle).

Der Einsatz von Alendronat-Generika basiert in der Regel auf verhältnismäßig kleinen Zulassungsstudien, die unter teils praxisfernen Bedingungen mit

Tabelle

**Vergleichswerte zur Pharmakokinetik Alendronat (Fosamax®) und Alendronat-Arrow-Generikum
(Study Report 2004, data on file)**

	Alendronat Arrow 4x10 mg (Test)	Fosamax® 4x10 mg (Referenz)
$Ae_{0,36}$ (μg) (Durchschnittswert)	105,0	101,4
R_{max} ($\mu\text{g}/\text{h}$) (Durchschnittswert)	35,9	36,4
T_{max} (h) (Mittelwert)	1,43	0,61
Bioverfügbarkeit (90% KI)	91,1–108,8% ($Ae_{0,36}$) 87,7–104,6% (R_{max})	

Abkürzungen:

$Ae_{0,36}$ = kumulative Urinausscheidung des unveränderten Wirkstoffs (36/48h nach Dosierung)

$Ae_{\%}$ = Urinausscheidung prozentuell zur Dosis

R_{max} = max. Urinausscheidungsrate

T_{max} = Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (h)

KI = Konfidenzintervall

gesunden Probanden durchgeführt wurden. So ist es beispielsweise möglich, dass ein Alendronat-Generikum lediglich an jungen gesunden Probanden, nicht jedoch an der eigentlichen Zielgruppe der über 65-jährigen Patienten getestet wird. Auch die im Rahmen von Bioäquivalenz-Prüfverfahren durchaus angewandte verlängerte Fastendauer von 4 Stunden nach der morgendlichen Nüchterneinnahme des Alendronat-Generikum ist fern jeder Praxis, denn im klinischen Alltag würde dies bedeuten, dass eine erstmalige Nahrungsaufnahme für die betreffenden Patienten erst gegen Mittag möglich wäre. Die für den Einsatz von Bisphosphonaten wichtigen präsystemischen Effekte in der Speiseröhre oder formulationsabhängige Interaktionen mit anderen Arzneimitteln werden in der Regel nicht erfasst, obwohl in Generika mitunter zusätzliche Hilfsstoffe vorhanden sind, die Interaktionen oder unerwartete Unverträglichkeitsreaktionen auslösen können. Da die ösophageale Schädigung auch dosisabhängig ist, weist ein hoch dosiertes Alendronat-Generikum (70mg einmal wöchentlich) diesbezüglich womöglich ein stärker erhöhtes Risiko auf (Caraco 2004). Aufgrund der Tatsache, dass die klinisch wichtigsten Nebenwirkungen oraler Bisphosphonate noch vor der Resorption des Wirkstoffs entstehen, sind Aussagen zum Sicherheitsprofil von Generika, die ausschließlich auf Bioäquivalenz-Studien basieren, als nicht akzeptabel anzusehen (Caraco 2004).

Welche Kriterien sind im Hinblick auf den Einsatz patentgeschützter Präparate vs. Generika aus Sicht des behandelnden Arztes relevant?

Im Spannungsfeld von therapeutischen und ökonomischen Kriterien wird die Entwicklung einer ent-

sprechenden Sensibilisierung seitens der Ärzte zunehmend relevant. Im Gegensatz zu anderen chronischen Erkrankungen ist eine engmaschige Kontrolle der Behandlungsziele in der Behandlung der Osteoporose nicht möglich bzw. nicht leicht zu implementieren. Die Wahl einer Therapie, deren Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil gemäß „Evidence based medicine“ (EBM) dokumentiert wurde, hat insofern große Bedeutung für den Therapieerfolg. Patentgeschützte Arzneimittel sind hinsichtlich ihrer Herstellung, Dosierung und Galenik umfassend geprüft. Die Tatsache, dass die Erfahrungen in der Praxis konsistent mit jenen aus klinischen Studien sind, ermöglicht dem behandelnden Arzt ein größtmögliches Maß an therapeutischer Sicherheit.

Das Alendronat-Originalpräparat wurde in Studien mit mehr als 20.000 Personen geprüft und zählt zu den am besten untersuchten Arzneimitteln in der Behandlung der Osteoporose (Epstein et al., 2005). Bislang gibt es keine Anhaltspunkte, dass diese guten Wirk- und Sicherheitsparameter von Alendronat zur Gänze auf nachfolgende Generika übertragbar sind (Caraco 2004). Da schon geringfügige Abweichungen in der Dosierung, im Auflösungsverhalten sowie zahlreiche galenische Faktoren das Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil in der klinischen Praxis beeinträchtigen können, erlauben Bioäquivalenz-Studien nur unzureichende Rückschlüsse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Generika (Epstein et al., 2003; Epstein et al., 2005). Um die therapeutische Äquivalenz zwischen dem patentgeschützten Originalpräparat und Generika sicherzustellen, sind umfassendere Untersuchungen, darunter auch große klinische Vergleichsstudien, erforderlich.



LITERATUR

[Arznei & Vernunft, 2005] Initiative Arznei & Vernunft „Osteoporose“. 2. Auflage, Oktober 2005

Bauer DC, Black D, Ensrud K, et al. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate. *The Fracture Intervention Trial. Arch Intern Med* 2000;160:517-525

Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, and Cummings SR. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4118-24

Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-1199

Bonnick S, Saag K, Kagan R, et al. 24 months of once weekly alendronate 70 mg produces greater gains in bone mineral density and greater reduction in markers of bone turnover than once weekly risedronate 35 mg with similar tolerability. Poster presented at the North American Menopause Society Meeting, San Diego, California, September 15th, 2005

Boonen S, Laan RF, Barton IP, and Watts NB. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int* 2005; 16 (10): 1291-8

Caraco Y. When bioequivalence does not ensure safety: The case of drugs that may injure the esophagus prior to absorption. *Clinical Pharmacology Unit, Department of Medicine, Jerusalem: July 2004, data on file*

Castell DO. Editorial. 'Pill esophagitis' – the case of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1058-1059

Channer KS, Virjee JP. The effect of formulation on oesophageal transit. *J Pharm Pharmacol* 1985;37:126-129

Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:570-578

Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, and Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21(9):1453-60

Cryer R, Bauer DC. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? *Mayo Clin Proc* 2002;77:1031-1043

Epstein S, Cryer B, Ragi S, et al. Disintegration/dissolution profiles of copies of Fosamax (alendronate). *Curr Med Res Opin* 2003;19:781-789

Epstein S, Geusens P, Fisher JE, et al. Disintegration and esophageal irritation profiles of alendronate formulations: Implications for clinical safety and efficacy. *The Journal of Applied Research* 2005;5:253-265

Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, et al. Studies of the oral bioavailability of alendronate. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:288-298

Hochberg MC, Thompson DE, Black DM, et al. Effect of alendronate on the age-specific incidence of symptomatic osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:971-976

Hosking DJ, Geusens P, Rizzoli R. Osteoporosis therapy: an example of putting evidence-based medicine into clinical practice. *Q J Med* 2005;98:403-413

Kikendall JW. Pill esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 1999;28(4):298-305

[ÖGAM 2005] Rebhandl E, Resch H et al. Früherkennung und Management der postmenopausalen Osteoporose in der allgmeinmedizinischen Praxis. Konsensus Statement unter der Ägide der ÖGAM (Österreichische Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin) 2005;14

Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, and Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343(9):604-10

Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, et al. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:468-474

Perkins AC, Wilson CG, Blackshaw PE, et al. Impaired oesophageal transit of capsule versus tablet formulations in the elderly. *Gut* 1994;35:1363-1367

Petersen KU, Jaspersen D. Medication-induced oesophageal disorders. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2(5):495-507

Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005;20:141-151

Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis (Alendronate Once-Weekly Study Group). *Aging Clin Exp Res* 2000;12:1-12

Study Report 2004, data on file (Fa. Merck Sharp & Dohme)



Experten-Meinungen



Univ.-Prof.
Dr. Hans-Peter DIMAI

Univ.-Prof. Dr. Hans-Peter Dimai, Graz

Die hohe Konsistenz von Daten betreffend die Wirkung von Alendronat zur Senkung des vertebrealen und nicht vertebrealen Frakturrisikos sowie das Sicherheitsprofil und publizierte Langzeit-Anwendungsdaten haben den „first line“ Anspruch von Alendronat in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose seit langem gefestigt.

Dr. Michael Elnekheli, Wien, Präsident des BÖG, Berufsverband österreichischer GynäkologInnen

Die zu erwartenden Effekte oraler Bisphosphonate und deren Verträglichkeit sind untrennbar verbunden mit Eigenschaften der Galenik, Bioverfügbarkeit und des Resorptionsverhaltens. Die klinische Wirksamkeit ist für das Alendronat-Originalpräparat ausreichend belegt, für Alendronat-Präparate ungleicher Galenik bestehen gewisse Bedenken, solange große klinische Vergleichsstudien mit den klassischen Endpunkten fehlen.



Dr. Michael ELNEKHELI



Univ.-Prof.
Dr. Gerd FINKENSTEDT

Univ.-Prof. Dr. Gerd Finkenstedt, Innsbruck

Alendronat ist das am besten untersuchte Bisphosphonat und Präparat in der Osteoporosetherapie. In bis zu 10-jährigen Studien und im klinischen Einsatz ist die exzellente Wirksamkeit und Verträglichkeit bestens dokumentiert. Die damit gewonnenen Erkenntnisse und Erfahrungen lassen sich nicht ohne weiteres auf Alendronatpräparate mit anderer Galenik übertragen.

Dr. Reinhold Glehr, Hartberg (QS-Referent der ÖGAM)

Allgemeinmediziner haben eine zentrale Rolle in der Früherkennung der Osteoporose und der Prävention ihrer schwerwiegenden Komplikationen. Die spezifische Pharmakotherapie mit Bisphosphonaten ermöglicht eine effektive und nachhaltige Frakturprophylaxe, wobei die Compliance in der Langzeittherapie durch die einmal wöchentliche Einnahme begünstigt wird. Der Einsatz einer gut dokumentierten Therapie garantiert größtmögliche Sicherheit und Verträglichkeit.



Dr. Reinhold GLEHR

Experten-Meinungen



Univ.-Prof.
Dr. Heinz HAMMER

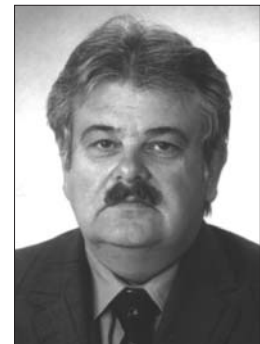
Univ.-Prof. Dr. Heinz Hammer, Graz

Erkrankungen der Speiseröhre, welche die Therapiesicherheit beeinflussen können, sind im Zunehmen. Die in die Herstellung des Alendronat-Originalpräparates eingeflossenen, jahrelangen Erfahrungen sind für die gastrointestinale Therapiesicherheit von unschätzbarem Wert.

Dr. Wolfgang E. Knogler, Wien

Jahrelange klinische Erfahrungen und unzählige Studien haben nur bestätigt, dass das Alendronat-Originalpräparat zur ersten Wahl für Osteoporosetherapie und Frakturprävention gehört. Die Komplexität von Tabletten hängt nicht nur vom Wirkstoffmolekül, sondern auch von anderen Bestandteilen und Fakten ab. Fraglich in diesem Konnex ist, ob die pharmakokinetische Eigenschaft von Alendronat-Generika vergleichbar ist mit dem Originalpräparat und die gleiche hohe Therapiesicherheit garantiert.

Nicht zuletzt spielen hier auch die Qualität der Galenik und die Prozesse in der Fertigungstechnik eine Rolle, daher bestehen bei vielen Ärzten, auch unter dem Gesichtspunkt des Fehlens von großen klinischen Vergleichsstudien, Bedenken hinsichtlich der Gleichwertigkeit.



Dr. Wolfgang E. KNOGLER



Dr. Richard LEMERHOFER

Dr. Richard Lemerhofer, Wien

Sicherheit der Osteoporosetherapie ist für uns Orthopäden ein wesentliches Kriterium. Die Sicherheit der Wirkung der Therapie ist dabei ebenso wichtig wie die Sicherheit betreffend Nebenwirkungen. Eine Therapie, die lange Zeit angewandt wird, muss beide Forderungen erfüllen. Die Therapie mit Alendronat gibt diese Sicherheit.

Univ.-Prof. Dr. Peter Pietschmann, Wien

Oral verabreicht sind die Bisphosphonate sensible Präparate; bereits geringe Abweichungen in der Galenik können relevante Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit nach sich ziehen.



Univ.-Prof.
Dr. Peter PIETSCHMANN

Experten-Meinungen

Dr. Erwin Rebhandl, Haslach (Präsident der ÖGAM)

Die Therapie der Osteoporose nimmt in der Allgemeinpraxis breiten Raum ein. Die einmal wöchentliche Einnahme von Bisphosphonaten fördert die Compliance und reduziert das Auftreten von Nebenwirkungen. Da Nebenwirkungen durch Bisphosphonate meist durch lokale Irritationen im oberen Verdauungstrakt bedingt sind, ist es besonders wichtig, dass man sich auf eine optimale Galenik verlassen kann, die auch durch entsprechende klinische Vergleichsstudien belegt ist. Alendronat erfüllt diese Voraussetzungen.



Dr. Erwin REBHANDL



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Heinrich RESCH

Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch, Wien

Alendronat ist sicherlich als Meilenstein und als der Goldstandard in der Therapie der Osteoporose anzusehen, mit dem sich jedes neue Präparat messen muss. Das Sicherheitsprofil mit Daten über mehr als ein Jahrzehnt ist beispielhaft. Man muss aber bedenken, dass die Wirksamkeit eines Moleküles auch von der Galenik abhängt und daher ist ein Umlegen auf andere chemische Formulierungen zweifelhaft.

Univ.-Prof. Dr. Anita Rieder, Wien

Aus Sicht der Public Health sind Maßnahmen der Lebensstilmodifikation, eine Basismedikation aus Kalzium und Vitamin D sowie eine evidenzbasierte spezifische Pharmakotherapie die wesentlichen Komponenten der Osteoporosetherapie und Frakturprophylaxe.



Univ.-Prof. Dr. Anita RIEDER



Univ.-Prof.
Dr. Bernhard SCHWARZ

Univ.-Prof. Dr. Bernhard Schwarz, Wien

Osteoporosebedingte Frakturen sind eine der wichtigsten kommenden sozialmedizinischen Herausforderungen. Prävention durch angemessenen Lebensstil und sofern indiziert konsequente medikamentöse Behandlung können die zu erwartenden Krankheitstrends deutlich günstig beeinflussen.

