

Jahrgang 23

Nummer 5/2001

Risedronat (E. Gysling, A. de Luca)	17
Auch für dieses Bisphosphonat ist eine Wirkung bei Osteoporose klinisch dokumentiert. Der Stellenwert dieser Substanzgruppe ist jedoch noch nicht definitiv festgelegt.	
Pharmakotherapie im Spital nicht optimal (E. Gysling)	19

Synopsis

Risedronat

E. Gysling und A. de Luca

Risedronat (Risedronsäure, Actonel®) wird zur Behandlung der Osteoporose bei Frauen nach der Menopause oder infolge einer Kortikosteroidbehandlung sowie bei Morbus Paget empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Risedronat gehört zu den Bisphosphonaten, synthetischen Pyrophosphat-Derivaten, die eine hohe Affinität zu Hydroxyapatitkristallen haben. Pyrophosphat wird durch Phosphatasen rasch abgebaut, Bisphosphonate dagegen sind biologisch stabiler. Die Wirkung der Bisphosphonate beruht im wesentlichen auf der Hemmung der Osteoklasten, woraus sich eine reduzierte Knochenresorption ergibt. Weitere mögliche Wirkungsmechanismen sind von geringerer oder ungeklärter Bedeutung.¹

Pharmakokinetik

Bei Einnahme von Risedronat auf nüchternen Magen konnten bei gesunden Versuchspersonen nach knapp einer Stunde maximale Plasmaspiegel gemessen werden. Die Nahrung hat einen starken Einfluss auf die Resorption von Risedronat. So ist die systemisch verfügbare Arzneimittelmenge («area under the curve») ähnlich, wenn das Medikament eine halbe Stunde vor dem Frühstück oder 2 Stunden nach dem Nachtessen eingenommen wird. Längeres Fasten (d.h. Frühstück erst 1 bis 4 Stunden nach Risedronat-Einnahme) erhöht die Resorption bis auf das Doppelte.² Die Herstellerfirma bezeichnet die biologische Verfügbarkeit als durchschnittlich «kleiner als 1%». Wichtig ist auch, dass das Medikament nur mit (genügend) Wasser eingenommen wird. Wie andere Bisphosphonate wird Risedronat nicht metabolisch verändert. Die Ausscheidung erfolgt in mehreren Phasen. Die initiale Halbwertszeit beträgt 1,5 Stunden, die terminale Elimini-

nationshalbwertszeit etwa drei Wochen (was eine allmähliche Freisetzung aus dem Skelett widerspiegelt).² Nach Firmenangaben ist bei einer Kreatininclearance von mehr als 30 ml/min keine Dosisanpassung notwendig.

Klinische Studien

Osteoporose bei Frauen nach der Menopause

In einigen Studien wurde in erster Linie die Auswirkung von Risedronat (2,5 oder 5 mg/Tag) auf die *Knochendichte* untersucht. Risedronat führte in der Regel zu einer Zunahme der Knochendichte, die jedoch gegenüber Placebo oft nur bei einer Tagesdosis von 5 mg ein signifikantes Ausmass hatte.² In einer weiteren Studie wurde ein Östrogenpräparat (Premarin® 0,625 mg) mit der Kombination von Premarin® und Risedronat (5 mg/Tag) verglichen, allerdings ohne Placebokontrolle. Die kombinierte Behandlung ergab an einzelnen Stellen des Skeletts eine höhere Knochendichte als die Behandlung mit Östrogen allein.³

Interessanter sind die Studien, in denen auch die *Inzidenz von Frakturen* untersucht wurde. Dabei ist vorzuschicken, dass in diesen Studien jeweils neben Risedronat oder Placebo immer auch 1 g Calcium täglich und vielen Frauen auch Colecalciferol (Vitamin D₃) verabreicht wurde.

In einer 3jährigen Doppelblindstudie wurde die Wirksamkeit von Risedronat auf die Inzidenz von *Wirbelfrakturen* geprüft. Frauen wurden frühestens 5 Jahre nach der Menopause in die Studie aufgenommen, wenn sie *mindestens eine radiologisch nachweisbare Wirbelfraktur* hatten. 813 Frauen erhielten täglich 5 mg Risedronat, 815 erhielten Placebo. Unter Risedronat kam es während drei Jahren bei 11%, unter Placebo bei 16% (signifikant häufiger) zu einer neuen Wirbelfraktur. Der Unterschied war im ersten Behandlungsjahr am grössten. Auch nicht-vertebrale Frakturen waren unter 5 mg Risedronat signifikant seltener (n=33) als unter Placebo (n=52). Im Vergleich mit Placebo stieg zudem die Knochendichte in der mit Risedronat behandelten Gruppe an.⁴

In einer weiteren Doppelblindstudie wurden Frauen behandelt, die – wenigstens 5 Jahre nach der Menopause – *zwei oder mehr Wirbelfrakturen* hatten. Mit Röntgenbildern der thorakolumbalen Wirbelsäule wurde in regelmässigen Abständen nach