

Stellenwert von Risedronat

Gastrointestinale Verträglichkeit von Bisphosphonaten

P. Müller¹, B. Simon²

¹Krankenhaus Salem, Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. H. Seitz)

²Abteilung Gastroenterologie, Onkologie-Stoffwechsel, Kreiskrankenhaus Schwetzingen
(Direktor: Prof. Dr. B. Simon)

Bisphosphonate sind wirksam in der Behandlung der postmenopausalen und glukokortikoidinduzierten Osteoporose. Einige dieser Wirkstoffe, wie zum Beispiel Pamidronat und Alendronat, werden jedoch mit Schädigungen des oberen Gastrointestinaltrakts in Verbindung gebracht: Die Folgen sind Ösophagitis, Ösophagusstrikturen, aber auch Erosionen und Ulzera im Magen. Obwohl die Ursachen dieser Veränderungen nicht gänzlich geklärt sind, spricht die anatomische Verteilung der Schäden in Magen und Speiseröhre dafür, dass es sich hierbei um einen lokalen toxischen Effekt handelt. Risedronat, ein Bisphosphonat der dritten Generation, scheint weniger Schäden am oberen Gastrointestinaltrakt zu verursachen – auch bei Patienten mit erhöhtem Risiko.

Bisphosphonate haben sich in umfangreichen klinischen Studien als wirksam in Therapie und Prävention der postmenopausalen sowie der kortikoidinduzierten Osteoporose erwiesen. Aber auch bei M. Paget, osteolytischen Metastasen und maligner Hyperkalziämie können sie mit Erfolg eingesetzt werden (7, 10, 11, 13, 16, 21, 20, 25, 26, 28, 36, 42, 45, 47, 52, 53, 58, 59, 62–66). Zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose sind Alendronat, Etidronat und Risedronat zugelassen, weitere Bisphosphonate wie Pamidronat, Zolendronat und Clodronat werden bei tumorinduzierter Hyperkalziämie bzw. osteolytischen Knochenmetastasen eingesetzt.

Als strukturelle Analoga des Pyrophosphats, eines endogenen Regulators des Knochenbaus, binden Bisphosphonate an das Hydroxylapatit und hemmen so selektiv die osteoklastenvermittelte Knochenresorption. Die Knochenneubildung hingegen bleibt unberührt. Bei Osteoporosepatienten beispielsweise führt dieser Mechanismus zu einer signifikanten Zunahme der Knochendichte im Bereich von Wirbelsäule, Hüfte und restlichem Körperskelett (11, 45, 63). Schmerzhafte vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen können dadurch erfolgreich verhindert werden (5, 56, 57).

Bei Langzeitgabe eines Medikaments spielt neben der Wirksamkeit

auch die Verträglichkeit eine große Rolle. So wird zum Beispiel der breite Einsatz nichtsteroidaler Antirheumatika, aber auch einzelner Fluoride durch deren ungünstiges gastrointestinales Nebenwirkungsprofil limitiert (14, 23, 30, 67). Im Folgenden soll daher die gastrointestinale Verträglichkeit häufig eingesetzter Bisphosphonate eingehender diskutiert werden.

■ Bisphosphonate

Üblicherweise werden Bisphosphonate in zwei große Gruppen eingeteilt:

- Bisphosphonate ohne Stickstoffsubstitution: Clodronat (Ostac®), Tiludronat (Skelid®) und Etidronat (Didronel®, Diphos®).
- stickstoffhaltige Bisphosphonate: Pamidronat (Aredia®), Alendronat (Fosamax®), Ibandronat (Bondronat®), Zolendronat (Zometa®) und Risedronat (Actonel®).

Risedronat unterscheidet sich von allen anderen stickstoffhaltigen Bisphosphonaten dadurch, dass das Stickstoffmolekül in einen Pyridinring eingeschlossen ist.

Clodronat

Diese Substanz wird in oralen Tagesdosen von 800–1 600 mg eingesetzt, gastrointestinale Nebenwirkungen sind etwa ebenso häufig wie unter Plazebo (29, 48). Eine Ausnahme sind Diarrhöen, die geringgradig häufiger auftreten (51). Obwohl keine umfangreiche Postmarketingstudie publiziert ist, darf an ihrer insgesamt guten gastrointestinalen Verträglichkeit selbst bei breiter Anwendung festgehalten werden.

Etidronat

Die empfohlene Tagesdosis für Etidronat beträgt 400 mg über jeweils 14 Tage pro Quartal (69). Auch dieses Bisphosphonat hat sich als gut magenverträglich erwiesen – häufig wird es sogar Patienten gegeben, die andere Bisphosphonate nicht vertragen. So verursachte Etidronat in einer sieben Jahre dauernden Osteoporosestudie ebenso viele gastrointestinale Ereignisse wie das Plazebopräparat (44). Diese gute Verträglichkeit bestätigte auch eine englische Postmarketingstudie (72). Ein gewisses Handikap der Substanz bleibt jedoch bestehen: Im Vergleich gegenüber neueren Osteoporosepräparaten ist die Wirksamkeit von Etidronat insgesamt geringer.

Pamidronat

Die gastrointestinale Verträglichkeit des ersten Aminobisphosphonats ist bei oraler Gabe weniger günstig als die der beiden vorher beschriebenen. So wurden unter Tagesdosen von 150 mg erosive Refluxösophagitiden beobachtet (39). Dies war der Grund, warum die Substanz nur intravenös appliziert werden darf. Bis zu 90 mg täglich können dem Patienten intravenös

gegeben werden, ohne dass nennenswerte gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten. Besonders häufig wird Pamidronat zur Behandlung der malignen Hyperkalziämie eingesetzt.

Alendronat und Risedronat

Obwohl sich beide Substanzen chemisch voneinander unterscheiden, soll ihre gastrointestinale Verträglichkeit gemeinsam dargestellt werden. Sowohl Alendronat als auch Risedronat sind zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose zugelassen. Auch Studien zur Therapie des M. Paget (30 mg Risedronat bzw. 40 mg Alendronat täglich) sowie zur Behandlung und Prophylaxe der glukokortikoidinduzierten Osteoporose liegen für beide Wirkstoffe vor. Für Alendronat werden Tagesdosen von 10 mg und für Risedronat tägliche Gaben von 5 mg empfohlen. Außerdem steht Alendronat in einer einmaligen Wochendosis von 70 mg zur Therapie und von 35 mg zur Prophylaxe der postmenopausalen Osteoporose zur Verfügung. Risedronat hat kürzlich die Zulassung zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose für eine einmalige Wochendosis von 35 mg in der Bundesrepublik Deutschland erhalten (4, 35, 54, 62, 73).

Für beide Substanzen liegt umfangreiches Datenmaterial zur gastrointestinalen Verträglichkeit vor. Allerdings zeigen Phase-III- und Postmarketingstudien widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Sicherheit von Alendronat: In klinisch kontrollierten Studien war Alendronat ähnlich gut verträglich wie Plazebo: So waren in einer Metaanalyse an 6 500 Patienten mit postmenopausaler Osteoporose, die über einen Beobachtungszeitraum von mindestens vier Jahren behandelt worden (3), auch gastrointestinale Nebenwirkungsraten unter Alendronat und Plazebo vergleichbar (47,5 versus 46,2%). Diese Nebenwirkungsrate deckt sich mit den Ergebnissen des gesamten Alendronat-Entwicklungsprogrammes an über 17 000 Patientinnen (64, 74).

Im Postmarketing-Surveillance-Programm hingegen traten unter Alendronat gehäuft gastrointesti-

nale Nebenwirkungen auf – zum Beispiel abdominale Schmerzen, Nausea, Dyspepsie, Dysphagie, aber auch Refluxösophagitis, ösophageale Ulzera/Strikturen sowie Ulzera ventriculi. Besondere Aufmerksamkeit erlangten die ösophagealen Nebenwirkungen (1, 9, 40, 46, 68). Letztere führten zu einem Warnhinweis im Beipackzettel des Medikaments.

Profil gastrointestinaler Nebenwirkungen

Alendronat

In einer Ein-Jahres-Beobachtung kurz nach Einführung von Alendronat beschrieben Daoud und Licalta (12) bei 35% der 128 Patienten gastrointestinale Nebenwirkungen. Immerhin 26% der Patienten einer zweiten Studie (n = 77) beendeten die Behandlung aufgrund gastrointestinaler Symptome vorzeitig (27). Die bedeutsamste Komplikation war dabei die Ösophagusstriktur. Ettlinger et al. fanden in einer retrospektiven Untersuchung an 812 Patienten, dass Patienten unter Alendronat aufgrund von Problemen im oberen Gastrointestinaltrakt 1,6fach häufiger stationär aufgenommen werden mussten als nicht behandelte (15).

Diesen Befunden schenkte man jedoch längere Zeit keine größere Aufmerksamkeit. Man vermutete, dass die Patienten den vorgeschriebenen Einnahmemodus (Tab. 1) nicht einhielten und es sich besonders um ältere Patienten handelte, bei denen gastrointestinale Nebenwirkungen üblicherweise vermehrt auftreten. Nach Absetzen des Medikaments verschwanden die Symptome jedoch wieder, weshalb eine Verbindung zu Alendronat wahrscheinlich ist (8, 9).

Die beschriebenen ösophagealen Beschwerden bzw. Komplikationen setzen in der Regel nach wenigen Tagen bzw. Wochen ein. Eine Refluxösophagitis, einschließlich Ulzera, sowie Refluxsymptome bessern sich nach Absetzen des Medikaments unter einer säuresekretionshemmenden Behandlung (z.B. H2-Rezeptorantagonisten, Protonenpumpenhemmer) rasch.

Anders ist dies jedoch bei ösophagealen Blutungen, welche die Charakteristika einer tablettenindu-

Tab. 1 Einnahmemodus Alendronat / Risedronat

Patienten, die Alendronat (aber auch Risedronat) entweder einmal wöchentlich oder täglich einnehmen, sind gehalten, diese Medikamente mit einer ausreichenden Wassermenge von mindestens 200 ml einzunehmen. Danach soll der Patient über mindestens 30 Minuten eine aufrechte Körperhaltung einnehmen. Zudem darf die Tablette weder gekaut noch gelutscht werden.

zierten bzw. chemischen Ösophagitis aufweisen (2, 55). Eine besondere pathogenetische Rolle spielt hierbei die Tablettenadhäsion an der Ösophagusschleimhaut, aber auch das Zusammentreffen von saurem Reflux mit zurückgebliebenen Tablettenresten bzw. die durch Reflux in die Speiseröhre zurückbeförderten Tablettenteile. Der direkte schädigende Effekt des Präparats soll pH-abhängig sein. Nach tierexperimentellen Untersuchungen treten Ösophagusschleimhautläsionen unter Alendronat bevorzugt dann auf, wenn niedrige pH-Werte (pH < 3,5) vorliegen (50). Derart niedrige Werte können in der Speiseröhre auftreten, wenn der Patient unter einem nennenswerten sauren Reflux leidet. Aber auch Störungen der ösophagealen Motilität, die besonders bei älteren und wenig mobilen Patienten vorkommen, können solche Schleimhautläsionen begünstigen.

In endoskopischen Untersuchungen (Tab. 2) schädigte Alendronat auch die Magenschleimhaut. Auch hier gilt als mögliche Ursache ein direkt topischer Effekt der Substanz bzw. ein Synergismus mit gleichzeitig verabreichten nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR). Bis zu 50% der Frauen nehmen neben Bisphosphonaten gleichzeitig

NSAR-Präparate ein. Letzteres führt zu deutlich höheren gastrointestinalen Komplikationsraten als Alendronat allein (17). Fasst man die publizierten endoskopischen Studien zusammen, so finden sich unter Alendronat bei zahlreichen Patienten gastrale Erosionen, und in etwa 13% der Fälle kommen Ulzera ventriculi vor. Derartige Veränderungen können bereits nach vier Tagen auftreten.

In jüngster Zeit wird Alendronat statt einmal täglich in der einmal wöchentlichen Dosis von 70 mg eingesetzt. Dies soll auch die gastrointestinale Verträglichkeit entscheidend verbessern. Ob sich diese Erwartung auch gegenüber Placebo und in Postmarketingstudien erfüllen lässt, bleibt offen. Bisher haben die Gesundheitsbehörden vieler Länder den oben genannten Warnhinweis vor dem erhöhten Risiko ösophagealer Ulzera oder einer Refluxösophagitis nicht zurückgenommen.

Risedronat

Verträglichkeitsstudien mit Risedronat an mehr als 15 000 Patienten zeigen, dass sich seine gastrointestinale Nebenwirkungsrate nicht wesentlich von Placebo unterscheidet (21, 43, 52, 60, 73) – selbst bei Patienten, die gleichzeitig nichtstero-

idale Antirheumatika einnahmen bzw. in deren Anamnese eine gastrointestinale Vorerkrankung vorlag (24). Auch ein nennenswerter Abfall des Hämoglobins im Serum (> 2 g/l), war unter Risedronat nicht zu beobachten.

Für Risedronat wurde eine spezielle Filmtablette entwickelt. Sie gewährleistet einen raschen Transit und damit eine kurze Kontaktzeit mit der Ösophagusschleimhaut. So beträgt die ösophageale Transitzeit bei älteren Patienten im Durchschnitt nur 3,3 Sekunden. Zum Vergleich: Eine Gelatine kapsel benötigt für die Passage des Ösophagus 23,8 Sekunden (49). Diese schnelle ösophageale Clearance ließ sich auch bei Patienten mit Refluxösophagitis nachweisen. Dennoch finden sich in der Literatur Fallmitteilungen über ösophageale Läsionen unter Risedronat, besonders bei höherer Dosierung (66). Daher gelten auch für dieses Bisphosphonat die beschriebenen Einnahmeverfahren (Tab. 1).

In zwei umfangreichen endoskopisch kontrollierten Vergleichsstudien traten unter Risedronat weniger gastrale Ulzera auf als unter Alendronat: In der ersten Studie (33) nahmen die Patienten 5 mg Risedronat oder 10 mg Alendronat täglich ein. Unter Risedronat entwickelten

Tab. 2 Inzidenz eines Ulkus ventriculi unter Alendronat und Risedronat

Autoren	Medikament	Dosis (mg)	Therapiedauer	Patientenzahl	Ulzera n (%)	Ulzera unter Placebo n
Graham et al (18)	Alendronat	40	4 Tage	12	1 (8,3)	0
Lanza et al (31)	Alendronat	10	2 Wochen	21	2 (9,5)	0
Graham et al (19)	Alendronat	10	2 Wochen	15	3 (20,0)	0
Lanza et al (74)	Alendronat	5	2 Wochen	22	1 (4,5)	0
Graham et al. (17)	Alendronat	10	2 Wochen	24	2 (8,2)	0
Herrera et al (22)	Alendronat	5	4 Wochen	21	2 (9,5)	0
Marshall et al (41)	Alendronat	10	4 Wochen	25	2 (8,0)	0
Lanza et al (33)	Alendronat	10	2 Wochen	227	30 (13,2)	n.p.
	Risedronat	5	2 Wochen	221	9 (4,1)	n.p.
Lanza et al (32)	Alendronat	40	4 Wochen	89	3 (3,4)	0
	Risedronat	30	4 Wochen	87	2 (2,3)	0
	Aspirin	2600	1 Woche	20	10 (50)	0
Lanza et al (34)	Risedronat	5	2 Wochen	26	0 (0)	1
Thomson et al (71)	Alendronat	10	2 Wochen	297	36 (12,1)	n.p.
	Risedronat	5	2 Wochen	300	18 (6,0)	n.p.
Lowe et al (38)	Alendronat	5	4 Wochen	16	0 (0)	0

n.p. = nicht plazebokontrolliert

4,1% der Behandelten (9/221) Ulzera ventriculi, unter Alendronat waren dies 13,2% (30/227). In der zweiten vergleichbar langen Untersuchung, lag das Verhältnis der gastralen Ulzera unter 5 mg Risedronat bei 6,0% (18/300) gegenüber 12,1% (36/297) unter 10 mg Alendronat (71). In einer dritten Vergleichsstudie – diesmal über insgesamt vier Wochen – fanden Lanza et al (32) hingegen unter der hohen, für den M. Paget empfohlenen Dosierung von Risedronat (30 mg täglich) nahezu identische Ulkusinzidenzraten: 2,2% (2/89) unter Risedronat, 3,3% (3/90) unter 40 mg Alendronat täglich. Diese Ulkusraten waren geringer als die unter einer einwöchigen Aspiringabe von 2 600 mg täglich, aber höher als unter Placebo. Lanza et al (34) konnten jedoch über 14 Tage endoskopisch keine Unterschiede hinsichtlich des gastrokopischen Schädigungsscores unter 5 mg Risedronat bzw. Placebo erkennen. Klinisch kontrollierte Studien zur Häufigkeit gastroösophagealer Veränderungen unter Risedronat liegen in der Literatur im Gegensatz zu Alendronat bisher nicht vor – ebenso wenig wie Daten zur gastrointestinalen Verträglichkeit der einmal wöchentlichen Dosis von 35 mg.

Somit spricht einiges dafür, dass die gastrointestinale Verträglichkeit von Risedronat möglicherweise günstiger einzuschätzen ist als die von Alendronat (70). Beispielsweise durften selbst Patienten mit gastrointestinalen Symptomen oder Vorerkrankungen an den klinischen Studien zu Risedronat teilnehmen, wobei Nebenwirkungen nicht häufiger auftraten. In entsprechenden Alendronatstudien waren solche Vorerkrankungen in der Regel ein Ausschlusskriterium. Daher ist nicht zu erwarten, dass – auch bei breiter Anwendung – Korrekturen des Sicherheitsprofils von Risedronat nötig werden. Bislang fehlen allerdings umfangreiche Postmarketingbeobachtungen bzw. direkte klinische Vergleichsstudien.

■ Mögliche Schädigungsmechanismen

Ein möglicher Mechanismus für die Schleimhautschädigung unter

Bisphosphonaten ist die Bildung zytotoxischer ATP-Analoga. Primäre Aminobisphosphonate, wie Alendronat und Risedronat schränken die protektiven Eigenschaften der Schleimhaut wie Bicarbonat- und Mukussekretion, Prostaglandinbiosynthese und Schleimhautregeneration ein. Diese Substanzen weisen mit Phosphatidylcholin enge strukturelle Gemeinsamkeiten auf. Letzteres ist ein wesentlicher Bestandteil der Schleimhautbarriere und verstärkt aufgrund seiner polaren Gruppen die Säureresistenz der Magenmukosa (37, 61)

Wie bereits oben erwähnt, sind die Ursachen, die zur Schädigung der Ösophagusschleimhaut führen, sehr eng mit der Ablagerung der Tabletten im gastroösophagealen Übergangsbereich verknüpft. Der direkte schädigende Effekt ist pH-abhängig (50), wie es auch für Risedronat gezeigt wurde.

Für die Schädigung der Magenschleimhaut scheint ein anderer Mechanismus verantwortlich zu sein: Hier entstehen die stärksten Veränderungen bei einem pH-Wert von 6–7. Diese Beobachtung ist von klinischer Bedeutung, da eine gleichzeitige antisekretorische Behandlung – beispielsweise mit Protonenpumpenhemmern – das Ausmaß der Schäden durch Bisphosphonate über deren vermehrte Resorption noch verstärkt (6).

■ Fazit

Bisphosphonate sind Mittel erster Wahl in Therapie und Prävention der postmenopausalen sowie kortikoidinduzierten Osteoporose. Die einzelnen Substanzen unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihres schleimhautschädigenden Potenzials an Ösophagus und Magen, was das Interesse der Gastroenterologen hervorgerufen hat. Das Aminobisphosphonat Risedronat, dessen Stickstoffmolekül in einen Pyridinring integriert ist, scheint diesbezüglich günstiger abzuschneiden. Jedoch sind weitere endoskopische Studien – besonders bei Langzeitgabe – notwendig, um das exakte gastrointestinale Sicherheitsprofil dieser Substanzklasse besser abschätzen zu können.

Value of Risedronat – Toxic Effects of Bisphosphonates in the GI-Tract
Bisphosphonates are effective for treatment and prevention of postmenopausal and glucocorticoid induced osteoporosis. Some bisphosphonates such as pamidronate and alendronate have been associated with upper gastrointestinal adverse effects: esophagitis, esophageal strictures as well as gastric erosions and ulcers. Although the clinical significance of these is still uncertain, the anatomic distribution of both the gastric ulcer and esophageal damage is consistent with a topical irritant effect. Risedronate, a third generation bisphosphonate, is apparently not associated with an increased frequency of adverse GI-tract effects among patients with a high risk for these events.

Key Words

bisphosphonates – osteoporosis – upper gastrointestinal adverse effects – gastric ulcers

Literatur bei den Verfassern, bei der Redaktion

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. Bernd Simon
Kreiskrankenhaus Schwetzingen
Bodelschwinghstr. 11
68723 Schwetzingen