

Reduktion osteoporotischer Wirbelfrakturen durch moderne Bisphosphonate bereits im ersten Therapiejahr

Johann D. Ringe und A. Dorst, Leverkusen

Die Dynamik der Osteoporose nach der ersten Fraktur macht deutlich, dass eine moderne Therapie der manifesten Osteoporose in der Lage sein muss, das Auftreten von Frakturen schon im ersten Behandlungsjahr signifikant zu senken. Im Folgenden sollen die gegenwärtig zugelassenen Osteoporose-Therapeutika unter diesem Gesichtspunkt vorgestellt werden.

Neue Daten aus großen, gut kontrollierten Studien haben in letzter Zeit zu einer veränderten Sichtweise der Osteoporose geführt. Die osteoporotische Fraktur ist bei der Betrachtung der Erkrankung immer mehr in den Mittelpunkt gerückt. Die Gründe hierfür sind vielfältig:

- Die Fraktur ist der Endpunkt der Erkrankung, der letztlich das klinische Bild der Osteoporose bestimmt und damit den entscheidenden Faktor für die Minderung der Lebensqualität der Patienten darstellt. Die Frakturen von Wirbelkörpern, Schenkelhals und distalem Radius sind gleichzeitig die Krankheitsmanifestationen, die die entsprechenden Folgekosten für die Gesellschaft verursachen.
- Eine erste Wirbelkörperfraktur, so konnte in großen epidemiologischen Studien in den USA (Study of osteoporotic fractures, SOF) [1] und in Europa (European prospective osteoporosis study [EPOS]) [2] gezeigt werden, ist der wichtigste einzelne Risikofaktor für weitere Wirbelkörperfrakturen.

Die *Verhinderung* der *osteoporotischen Fraktur* muss damit das klare Therapieziel einer jeden Osteoporose-Therapie sein. Damit wird der eindeutige Nachweis der Reduktion neuer osteoporotischer Frakturen zum entscheidenden Endpunkt, der heute für moderne Osteoporosestudien gefordert wird. Die günstige Beeinflussung von Surrogatparametern für den Therapieerfolg, etwa ein Anstieg der Knochendichte oder eine Reduktion von Knochenstoffwechsel-

markern, ist ohne entsprechende Daten zur Frakturdeklaration nicht mehr ausreichend, um ein Medikament als wirksam einzustufen [3].

Die Bedeutung der Wirbelkörperfraktur für die Lebensqualität betroffener Patienten lässt sich an neuen Erkenntnissen ablesen, die zeigen, dass jede Wirbelkörperfraktur klinisch bedeutsam ist, obwohl nur jede dritte klinisch sofort als solche erkannt wird [4]. In einer speziellen Auswertung des Frakturarmes der FIT-Studie (Fracture intervention trial) [5], in der die Patientinnen systematisch nach zwei und drei Jahren an Brustwirbelsäule (BWS) und Lendenwirbelsäule (LWS) geröntgt worden waren, zeigten diejenigen mit einer klinisch aufgefallenen neuen Wirbelkörperfraktur eine deutlich ausgeprägtere klinische Symptomatik, gemessen an Tagen mit Rückenschmerzen und Tagen, an denen Bettruhe nötig war [6]. Überraschend war aber, dass auch die Patientinnen, deren neue Wirbelkörperfraktur erst im Rahmen der systematischen Röntgenuntersuchung verifiziert wurde, zuvor deutlich mehr Tage mit Rückenschmerzen oder Tage der Bettlägerigkeit angegeben hatten als Patientinnen, die im Beobachtungszeitraum keine neuen Frakturen erlitten hatten [6].

Die *Wirbelkörperfraktur* ist offenbar auch ein Wendepunkt im Hinblick auf die Dynamik der Erkrankung. Bereits im ersten Beobachtungsjahr steigt das Risiko für weitere Wirbelkörperfrakturen massiv, wenn bereits eine oder mehrere prävalente Frakturen vorliegen. Diese Erkenntnisse entstammen einer Analyse der Daten von 2 725 Frauen aus dem Kontrollkollektiv des Risedronsäure-Phase-III-Programms. Alle diese Frauen hatten neben Placebo 1 000 mg Ca²⁺ und bis zu 500 I.E. Vitamin D, wenn nötig, erhalten.

Bei Patientinnen mit einer prävalenten Fraktur zu Behandlungsbeginn war das Risiko 5-mal so hoch wie das von nicht-

frakturierten Patientinnen, bei zwei Wirbelkörperfrakturen steigt das Risiko auf das 7,5fache, bei drei sogar auf das 12fache [7]. Dieses Phänomen tritt nach inzidenten frischen Frakturen noch deutlicher zu Tage. 20% der Patientinnen nach einer frischen Wirbelkörperfraktur im Studienverlauf erleiden innerhalb eines Jahres eine weitere Fraktur [8]. Diese Dynamik der Osteoporose nach der ersten Fraktur macht deutlich, dass eine moderne Therapie der manifesten Osteoporose in der Lage sein muss, das Auftreten von Frakturen schon im ersten Behandlungsjahr signifikant zu senken. Im Folgenden sollen die gegenwärtig zugelassenen Osteoporose-Therapeutika unter diesem Gesichtspunkt durchleuchtet werden.

Nachgewiesene Reduktion von Wirbelkörperfrakturen nach einem Jahr

Nach den Kriterien der Evidence-based Medicine ist für die höchste Evidenzklasse A der konsistente Nachweis einer eindeutigen Wirksamkeit, in diesem Falle einer Reduktion von Wirbelkörperfrakturen, in mehreren großen, prospektiv randomisierten, doppelblinden Studien gefordert. Eine solche Datenlage ist derzeit nur für die oral verfügbaren Aminobisphosphonate *Alendronsäure* (Fosamax®) [5, 9] und *Risedronsäure* (Actonel®) [10, 11] sowie für den SERM (selektiven Estrogen-Rezeptor-Modulator) *Raloxifen* (Evista®) [12] vorhanden. Daten zur Reduktion von Wirbelkörperfrakturen liegen ferner für das Bisphosphonat *Etidronsäure* [13], eine *Hormonersatztherapie* und bestimmte Fluoridformulierungen vor [14, 15]. Die

Für die Verfasser:

Prof. Dr. Johann D. Ringe, Klinikum Leverkusen, Dhünnberg 60, 51375 Leverkusen

Studienlage für diese Medikamente genügt jedoch aus verschiedenen Gründen nicht den Kriterien der höchsten Evidenzklasse. Für Vitamin D gibt es Daten der höchsten Evidenzklasse, allerdings nur im Hinblick auf die Reduktion von nicht-vertebralen Frakturen und nicht für Wirbelkörperfrakturen. Die größte Vitamin-D-Studie wurde allerdings bei wahrscheinlich Vitamin-D-defizienten institutionalisierten Patientinnen durchgeführt, so dass die Ergebnisse damit möglicherweise nicht zu verallgemeinern sind [16].

Eine Reduktion von Wirbelkörperfrakturen konnte in großen kontrollierten Studien höchster Evidenzklasse bis vor kurzem frühestens nach drei Jahren Therapie gezeigt werden. Diese lange Behandlungszeit bis zum Erzielen eindeutiger Resultate hat sicher auch zu einem hierzulande verbreiteten therapeutischen Nihilismus beigetragen. Neue Erkenntnisse zeigen jedoch, dass bei entsprechender Therapie eine deutliche Reduktion neuer Wirbelkörperfrakturen auch schon nach nur einem Jahr Therapiedauer zu erzielen ist. Daten hierzu liegen für die beiden Bisphosphonate *Risedronsäure* und *Alendronsäure* vor, für letzteres bislang noch nicht als Originalarbeit, sondern in Form eines Symposiumsabstracts. Die ersten Originalpublikationen, in denen eine eindeutige Reduktion des Risikos für neue Wirbelkörperfrakturen nach einem Jahr dokumentiert werden konnte, basieren auf zwei unabhängigen Studien aus dem Risedronsäure-Phase-III-Programm [10, 11].

Risedronsäure

Risedronsäure ist ein Pyridinyl-Bisphosphonat, bei dem das Stickstoffatom, das für die Wirkungsverstärkung verantwortlich zeichnet, in eine Ringstruktur eingebunden ist. Hierdurch soll eine gegenüber den Aminobisphosphonaten bessere gastrointestinale Verträglichkeit gewährleistet werden.

Risedronsäure wurde im bisher größten klinischen Osteoporose-Phase-III-Studienprogramm bei über 15 000 postmenopausalen Frauen mit und ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen untersucht. Ein Teil der Studien wurde jedoch auch bei Patienten mit Glucocorticoid-

induzierter Osteoporose durchgeführt. Alle Studien waren multizentrisch, randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert.

Studien zur Reduktion von Wirbelkörperfrakturen

Zwei Studien wurden bei insgesamt 3 684 postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose zur Reduktion weiterer Wirbelkörperfrakturen durchgeführt. In der nordamerikanischen Studie (VERT-NA) wurden 2 458 Patientinnen in 110 Zentren, in der multinationalen Studie (VERT-MN) 1 226 Patientinnen in 80 Zentren in Europa und Australien/Asien eingeschlossen. Die Einschlusskriterien dieser beiden Studien unterschieden sich leicht:

In der VERT-MN-Studie waren mindestens zwei Wirbelkörperfrakturen zu Studienbeginn vorausgesetzt. In der VERT-NA-Studie wurden zusätzlich auch Patientinnen mit nur einer Wirbelkörperfraktur aufgenommen, wenn die Knochendichte an der LWS einen T-Score von $< -2,0$ SD aufwies. In beide Studien wurden Frauen eingeschlossen, die mindestens fünf Jahre postmenopausal und maximal 85 Jahre alt waren. Die Patientinnen wurden prospektiv randomisiert einer der drei Behandlungsgruppen Risedronsäure 2,5 mg/Tag, Risedronsäure 5 mg/Tag oder Placebo zugeordnet. Alle Patientinnen erhielten zusätzlich 1 000 mg Ca^{2+} /Tag sowie bis zu 500 I.E. Vitamin D bei Vitamin-D-Spiegeln unter 16 ng/ml. Der Studienarm mit 2,5 mg Risedronsäure wurde im Laufe der Studie abgebrochen, da aus unabhängigen Studien die Überlegenheit der 5-mg-Dosierung bei gleich guter Verträglichkeit abgeleitet werden konnte.

Primärer Endpunkt war die Bestimmung der Frakturinzidenz, also die Häufigkeit neuer Frakturen an bisher unauffälligen Wirbelkörpern. Laterale Röntgenaufnahmen wurden zu Studienbeginn und anschließend systematisch

alle zwölf Monate über drei Jahre angefertigt. Für die Diagnose prävalenter Wirbelkörperfrakturen zu Studienbeginn und die neu auftretenden, inzidenten Wirbelkörperfrakturen wurden quantitative und semiquantitative Verfahren eingesetzt.

Die systematische Anfertigung jährlicher Röntgenbilder erlaubte die prospektive geplante Analyse des Antifraktur-effekts bereits nach einem Jahr. Unter der Therapie mit 5 mg Risedronsäure kam es innerhalb des ersten Therapiejahres zu einer signifikanten Senkung der Inzidenz neuer Wirbelkörperfrakturen um 65 % in der nordamerikanischen Studie und um 61 % in der multinationalen Studie ($p < 0,001$) im Vergleich zur Placebo-Gruppe [10, 11].

Bei einer Subgruppe dieser Patientinnen, der so genannten Hochrisiko-Gruppe, die bereits bei Studienbeginn mindestens zwei Wirbelkörperfrakturen aufwies, zeigte sich eine noch deutlichere Senkung der Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen nach nur einem Jahr Therapie um bis zu 74 % in der nordamerikanischen Studie [17]. Das Risiko für zwei oder mehr neue Frakturen konnte sogar um bis zu 96 % vermindert werden.

Aus diesen Daten ergibt sich eine NNT (number needed to treat) von nur 14 Patienten für ein Jahr in der multinationalen Studie (VERT-MN), um eine neue Wirbelfraktur zu vermeiden.

Parallel zu diesen Veränderungen wurden signifikante Anstiege von Knochendichte an Wirbelsäule und Schenkelhals sowie deutliche Reduktionen der Knochenumsatzmarker registriert.

Die Daten zur effektiven Reduktion des Wirbelkörperfrakturrisikos sind über mehrere Studien hinweg konsistent nachweisbar. In einer Analyse der HIP-Studie, in der primär Schenkelhalsfrakturen untersucht wurden, wurden ebenso systematische jährliche Röntgenaufnahmen von BWS und LWS angefertigt. Auch hier bestätigte sich eine signifikante Wirbelkörperfrakturrisikoreduktion nach einem Jahr. In der Gesamtpopulation dieser älteren Frauen (Durchschnittsalter 78 Jahre, 30 % Frauen mit prävalenten Wirbelkörperfrakturen) lag die Reduktion bei 55 % ($p < 0,001$), in der Gruppe derer mit mindestens zwei prävalenten Wirbelkörperfrakturen sogar bei 67 % und bei

T-Score

Abweichung der Knochendichte vom Mittelwert junger gesunder Erwachsener, ausgedrückt in Standardabweichungen (SD)

denen, die neben zwei prävalenten Wirbelkörperfrakturen auch noch eine erniedrigte Knochendichte (T-Score $< -2,5$ SD) aufwiesen, sogar bei 93% [18]. Eine weitere Bestätigung der Daten findet sich in den Studien zur Prävention und Therapie der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose, wo sich bei der gemeinsamen Auswertung der beiden Zulassungsstudien eine Reduktion des Risikos für Wirbelkörperfrakturen um 70% ergab [19].

Alendronsäure

Alendronsäure ist ein Aminobisphosphonat mit einer endständigen Aminogruppe, für das eine Reduktion von Wirbelkörperfrakturen erstmals 1995 beschrieben wurde [20]. Die Daten zur Reduktion von Wirbelkörperfrakturen mit Alendronsäure stammen im Wesentlichen aus dem Fracture Intervention Trial, einer zweiarmigen Studie. Im so genannten Wirbelkörperfrakturarm (FIT 1) wurden 2027 postmenopausale Frauen zwischen 55 und 81 Jahren und einer Knochendichte von $0,68 \text{ g/cm}^2$ (entspricht einem T-Wert von etwa $-2,1$ SD), mit mindestens einer morphometrisch nachweisbaren Wirbelkörperfraktur aufgenommen. Die Intervention bestand in einer oralen Alendronsäure-Therapie, die während der ersten zwei Jahre 5 mg Alendronsäure/Tag, im dritten Jahr 10 mg/Tag betrug [5].

4432 Patientinnen mit einer Knochendichte von $0,68 \text{ g/cm}^2$ (T-Wert ebenfalls etwa $-2,1$ SD) oder weniger, aber ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen, wurden in einen zweiten Studienarm (FIT 2) aufgenommen, in dem klinische Wirbelkörperfrakturen der primäre Endpunkt waren. Die Patientinnen erhielten ebenfalls in den zwei ersten Jahren 5 mg Alendronsäure, in den folgenden zwei Jahren 10 mg/Tag [9].

Da in den FIT-Studien keine systematischen jährlichen Röntgenuntersuchungen durchgeführt wurden, liegen aus diesem Programm leider keine Daten zur Reduktion aller morphometrisch gesicherten Wirbelkörperfrakturen nach einem Jahr vor. Klinisch evidente Frakturen wurden jedoch erfasst, und in einer retrospektiven Analyse wurden diese Daten kürzlich vorgestellt. Hierzu wurden

3658 Patientinnen aus den beiden FIT-Armen gepoolt, die entweder eine prävalente Wirbelkörperfraktur (also alle 2027 Patientinnen aus FIT 1) und/oder eine Knochendichte geringer als $-2,5$ SD am Schenkelhals hatten, also weitere 1631 Patientinnen aus dem FIT-2-Arm [21].

Die Zahl der Patientinnen mit neuen Frakturen, die im Rahmen dieser retrospektiven Analyse auswertbar waren, war relativ gering, was die Robustheit der statistischen Analyse verringert. Insgesamt kam es im ersten Beobachtungsjahr zu 27 Frakturen, 18 (1,05%) in der Kontroll-Gruppe, 8 (0,43%) in der Alendronsäure-Gruppe. Das relative Risiko wurde demnach durch die Therapie um 59% ($p < 0,03$) vermindert. Das Risiko multipler neuer Frakturen wurde ebenfalls signifikant vermindert, für zwei oder mehr Frakturen gab es eine Reduktion um 84%.

Beurteilung

Bei der Therapie der manifesten Osteoporose, also nach der ersten Wirbelkörperfraktur, ist es nicht nur wichtig, dass eine Therapie eine zuverlässige Fraktur-Reduktion bieten kann. Es ist nach neuen Erkenntnissen besonders wichtig, dass dieser Therapieeffekt früh erfolgt, da bereits im ersten Jahr nach einer frischen Fraktur im Schnitt jeder fünfte Patient eine neuerliche Wirbelkörperfraktur erleiden wird.

Gemessen an den derzeit publizierten Originalarbeiten kann mit Risedronsäure eine solche Wirksamkeit anhand prospektiv geplanter Analysen großer Studien belegt werden. Die Reduktion der Inzidenz neuer Wirbelkörperfrakturen um bis zu 65% innerhalb eines Jahres bei Frauen mit manifester Osteoporose, die konsistent in zwei unabhängigen Studien nachgewiesen werden konnte, zeigt eindeutig, dass schnelles Handeln nach einer frischen Wirbelkörperfraktur nicht nur nötig, sondern auch möglich ist. Dies gilt insbesondere auch deshalb, da in den Kontrollgruppen dieser Studien alle Patienten 1000 mg Ca^{2+} , und, wenn nötig, bis zu $500 \text{ I.E. Vitamin D}$ erhielten, das heißt, die erhebliche Fraktur-Reduktion ist zusätzlich zu einer Basistherapie mit Calciumsalzen und Vitamin D zu sehen.

Der schnelle Behandlungseffekt ist umso *ausgeprägter*, je *schlechter* die Ausgangssituation der Patientin ist. In einer Auswertung einer Hochrisiko-Gruppe mit mehr als zwei Wirbelkörperfrakturen zu Studienbeginn war sogar eine Fraktur-Reduktion um bis zu 74% innerhalb eines Jahres nachweisbar. Das Auftreten multipler (mehr als zwei) Wirbelkörperfrakturen konnte fast völlig verhindert werden (um bis zu 96%).

Für Alendronsäure gibt es im Hinblick auf die Ein-Jahres-Wirksamkeit bislang nur in Abstract-Form veröffentlichte Daten einer erneuten Analyse der klinischen Frakturen aus der FIT-Studie, die im Prinzip in die gleiche Richtung weisen. Sie zeigen in einer gepoolten Analyse – bei einer allerdings relativ geringen Zahl an Patienten mit Frakturen – eine 59%-Reduktion neuer Wirbelkörperfrakturen sowie eine Reduktion multipler (mehr als zwei) Wirbelkörperfrakturen um 84%.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass in den letzten Jahren eine Reihe von neuen Osteoporose-Therapeutika verfügbar geworden ist, wodurch sich in unterschiedlichen klinischen Ausgangssituationen verschiedene Therapieoptionen ergeben.

Bei Patientinnen mit manifester Osteoporose macht die vorhandene Datenlage für hochpotente Bisphosphonate diese Substanzgruppe eindeutig zur *Therapie der ersten Wahl*. Die Substanzklasse erfüllt aktuelle Anforderungen an eine moderne Osteoporose-Therapie für diese Patienten in hervorragendem Maße:

- Eine schnelle und effektive Reduktion von neuen Wirbelkörperfrakturen nach nur einem Behandlungsjahr, belegt in großen, gut kontrollierten Studien
- Eine sehr gute Wirksamkeit auch bei schwer betroffenen Patientinnen mit multiplen Frakturen

Besonders im Hinblick auf die rapide Progression einer manifesten Osteoporose nach der ersten Fraktur sind diese Eigenschaften von besonderer Bedeutung, um die Patienten vor den Folgen einer progredienten Osteoporose zu schützen.

Danksagung

Wir danken für wertvolle Diskussionsbeiträge und Anregungen den Kollegen: M. Dambacher, Zürich, R. Dreher, Bad Kreuznach, D. Felsenberg, Berlin, J. Franke, Bad Langensalza, H.-P. Kruse, Hamburg, M. Seibel, Heidelberg, J. Semler, Berlin, R. Ziegler, Heidelberg

Literatur

1. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999; 14:821-8.
2. Felsenberg D, Lunt M, Armbrecht G, Benevolenskaja L, et al. Rates and determinants of vertebral fracture incidence in European men and women. *J Bone Miner Res* 1999;14(Suppl 1):1105.
3. Ringe JD. Osteoporose-Dialog. 100 Fragen – 100 Antworten. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2000.
4. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJD. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 1992;7:221-7.
5. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41.
6. Nevitt MC, Thompson DE, Black DM, Rubin SR, et al. Effect of alendronate on limited-activity days and bed-disability days caused by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 2000;160:77-85.
7. Cooper C, Hanley D, Benamou L, Valent D, et al. Prevalent fractures predict new vertebral fractures in 1 year. *Calcif Tissue Int* 2000;66 (Suppl 1):P-259.
8. Lindsay R, Watts N, Roux C, Barton I, et al. One-in-five osteoporotic women will fracture again within one year of an incident vertebral fracture. *Calcif Tissue Int* 2000;66(Suppl 1):0-33.
9. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280: 2077-82.
10. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282:1344-52.
11. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
12. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-45.
13. Ringe JD. The interpretation of preclinical data in predicting bisphosphonate response in the treatment of osteoporosis. *Clin Ther* 1998;20: 648-60.
14. Ringe JD, Dorst A, Kipshoven C, Rovati LC, et al. Avoidance of vertebral fractures in men with idiopathic osteoporosis by a three year therapy with calcium and low-dose intermittent monofluorophosphate. *Osteoporos Int* 1998;8:47-52.
15. Ringe JD, Kipshoven C, Coster A, Umbach R. Therapy of established postmenopausal osteoporosis with monofluorophosphate plus calcium: dose-related effects on bone density and fracture rate. *Osteoporos Int* 1999;9:171-8.
16. Chapuy MC, Arlot ME, DuBoef F, Brun J, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327:1637-42.
17. Roux C, Miller P, Gennari C, Keller M, et al. Risedronate rapidly reduces vertebral fracture risk in postmenopausal women with established osteoporosis. *Arthr Rheum* 1999;42 (Suppl 9):1300.
18. Roux C, Wasnich R, Adachi J, Zippel H, et al. Risedronate rapidly and consistently reduces vertebral fracture risk in elderly postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2000;11(Suppl 2): 525.
19. Reid D, Devogelaer JP, Hughes R, Laan R, et al. Risedronate is effective and well tolerated in treating corticosteroid osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999;14(Suppl 1):1623.
20. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
21. Black DM, Thompson DE, Bauer D, Hochberg M, et al. The early antifracture effect of alendronate in women with osteoporosis: results from the fracture intervention trial. *Bone* 2000;26(Suppl):B24.

Bücherforum

Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten

Pharmakologie und therapeutische Anwendung. Von Horst Grobecker. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1999. 119 Seiten, 26 Abbildungen, 15 Tabellen. Kartoniert DM 48,-.

Seit kurzem steht mit den Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten eine neue Arzneimittelklasse für die Therapie des Bluthochdrucks zur Verfügung. Ihre zuverlässige antihypertensive Wirksamkeit bei Einmalgabe sowie ihre gute Verträglichkeit fördern die Patientencompliance und haben damit die Palette der blutdrucksenkenden Arzneimittel um eine

interessante, potente Wirkstoffgruppe bereichert. Daher lohnt es sich, sich mit den Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten auseinanderzusetzen.

Der Autor gibt zu Beginn einen knappen geschichtlichen Überblick über das Renin-Angiotensin-System, bevor er eingehender auf dessen Physiologie und Biochemie zu sprechen kommt. Hierbei werden unter anderem die Regulation der Reninsekretion, die verschiedenen Biosynthesewege des Angiotensins II, seine mannigfaltigen Wirkungen, die über den AT₁-Rezeptor vermittelt werden, sowie die verschiedenen Signaltransduktionswege des AT₁-Rezeptors besprochen.

In einem weiteren kurzen

Teil werden die Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten vorgestellt und die Unterschiede einer AT₁-Blockade zu einer ACE-Hemmung aufgezeigt.

Im Hauptteil des Buches werden nun die sechs im Handel befindlichen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten in alphabetischer Reihenfolge abgehandelt. Es werden jeweils die Ergebnisse aus pharmakokinetischen und pharmakodynamischen sowie aus klinischen Untersuchungen wiedergegeben. Der Autor setzt hierbei einen deutlichen Schwerpunkt auf die Besprechung von Candesartan, die fast die gleiche Seitenanzahl beansprucht wie die Besprechung der restlichen fünf Angiotensin-Antagonisten.

Leider haben sich einige Fehler in das Buch eingeschlichen. Beispielsweise ist die Renin-Struktur mittlerweile bekannt (S. 18), Renin wird in den juxtaglomerulären Zellen der afferenten Arteriole und nicht in der Macula densa gebildet (Abb. 1), Endothelin ist vasokonstriktorisch stärker wirksam als Angiotensin II (S. 21), und Valsartan hemmt den AT₁-Rezeptor nichtkompetitiv (S. 101).

Das vorliegende Buch kann als Einführung in die neue viel versprechende Arzneimittelklasse der Sartane betrachtet werden, allerdings sollte nicht jede Aussage kritiklos übernommen werden.

Dr. W. Menz, Mannheim