

Bazedoxifen

Kurt Lippuner

Universitätspoliklinik für Osteoporose, Inselspital, Bern

Wirkmechanismus

Bazedoxifen gehört zur Klasse der selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM). Es wirkt am Östrogenrezeptor – abhängig vom Zell- und Gewebetyp und von den Zielgenen – einerseits als Agonist auf den Knochen sowie teilweise den Lipidstoffwechsel, andererseits als Antagonist auf Mamma- und Uterusgewebe.

Studienresultate

Bei postmenopausalen Frauen reduziert Bazedoxifen die Knochenumbaurate, bewirkt eine Zunahme der Knochendichte der Lendenwirbelsäule und reduziert die Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen.

In einer dreijährigen Osteoporose-Behandlungsstudie wurden 7492 postmenopausale Frauen mit Osteoporose ohne Wirbelfrakturen oder mit Osteoporose und mindestens einer leichten asymptomatischen Wirbelfraktur im Alter von 50 bis 85 Jahren (Durchschnittsalter 66 Jahre) untersucht [1]. Die Patientinnen erhielten entweder Bazedoxifen (20 oder 40 mg/Tag), Raloxifen (60 mg/Tag) oder Placebo. Eine dreijährige Behandlung mit Bazedoxifen reduzierte die Inzidenz vertebraler Frakturen bei Patientinnen mit Osteoporose um 42%, bei Patientinnen mit Osteoporose und mindestens einer vorbestehenden Fraktur um 45% gegenüber Placebo. Insgesamt 3146 Frauen aus der 3-Jahres-Studie wurden während zweier weiterer Jahre in der Extensionsstudie mit Bazedoxifen 20 mg, Bazedoxifen 40/20 mg respektive Placebo (ohne Raloxifen) behandelt [2]. In der Gruppe mit 40 mg Bazedoxifen wurde die Dosis nach vier Jahren auf 20 mg reduziert. Nach fünfjähriger Behandlungsdauer war das Risiko für neue Wirbelfrakturen in der Gruppe mit 20 mg Bazedoxifen 36% niedriger als dasjenige in der Placebogruppe. Die Knochenmineraldichte (BMD) der Lendenwirbelsäule hatte unter 20 mg Bazedoxifen nach sechs Monaten gegenüber Placebo signifikant zugenommen; dieser Effekt blieb über drei Jahre erhalten [1]. Auch der Effekt von Bazedoxifen in Bezug auf die Knochendichte der Hüfte war ab dem sechsten Monat signifikant.

In einer zweijährigen Osteoporose Präventionsstudie mit 1583 postmenopausalen Frauen im Durchschnittsalter von 58 Jahren und Osteopenie (T-Wert der BMD zwischen -1 und -2,5) wurde die Wirkung von Bazedoxifen (10, 20 oder 40 mg/Tag) mit derjenigen von Raloxifen (60 mg/Tag) bzw. Placebo hinsichtlich der BMD verglichen [3]. Letztere blieb bei den mit 20 mg Bazedoxifen behandelten Frauen erhalten, während in der Placebogruppe ein signifikanter Verlust beobachtet wurde. In die-

ser Studie war der Behandlungseffekt von 20 mg Bazedoxifen versus Placebo bereits nach sechs Monaten statistisch signifikant und blieb über zwei Jahre erhalten. Die Unterschiede versus Placebo in Bezug auf die Knochendichte der Hüfte lagen in einer vergleichbaren Gröszenordnung [3].

Stellenwert im Vergleich mit anderen Medikamenten

Im Gegensatz zu anderen antiresorptiven Therapien der postmenopausalen Osteoporose (Bisphosphonate, Denosumab) bewirkt Bazedoxifen keine nennenswerte Zunahme der Knochendichte in anderen Bereichen des Skeletts als der Wirbelsäule. Auch konnte Bazedoxifen keinen Nachweis einer Reduktion nicht-vertebraler Frakturen (zum Beispiel Hüftfrakturen) erbringen.

Im Vergleich zu Raloxifen, einem SERM, der seit über zehn Jahren in der Schweiz zur Behandlung und Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zugelassen ist, erscheint die knochenbezogene Wirksamkeit (Knochendichte, Frakturen) von Bazedoxifen von ähnlichem Ausmass. Während hinsichtlich der Reduktion des Wirbelfrakturenrisikos kein Unterschied zwischen Bazedoxifen und dem als aktiven Komparator mitgeführten Raloxifen beobachtet wurde, lag die Zunahme der Knochendichte unter Bazedoxifen signifikant hinter derjenigen unter dem Komparator Raloxifen zurück [1]. Es ist ein ähnliches kardiovaskuläres und endometriales Sicherheitsprofil der beiden SERM anzunehmen; allerdings konnte in den Zulassungsstudien von Raloxifen eine Reduktion der Inzidenz invasiver Mammakarzinome nachgewiesen werden [4, 5], was mit Bazedoxifen bisher nicht der Fall war.

Kritische Bemerkungen

Über eine Therapiedauer von bis zu fünf Jahren wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens einer Endometriumhyperplasie oder eines Endometriumkarzinoms zwischen Bazedoxifen und Placebo beobachtet [6, 7]. Auch war die Inzidenz von Mammakarzinomen nach zwei bzw. drei Jahren in der Bazedoxifengruppe ähnlich jener in der Placebogruppe. Bazedoxifen 20 mg bewirkt eine signifikante Reduktion der Serumwerte für Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin sowie einen signifikanten Anstieg des HDL-Cholesterinspiegels im Vergleich zu Placebo [6]. Jedoch war die Häufigkeit ischämischer Schlaganfälle und transitorischer

ischämischer Attacken pro 1000 Frauenjahre in der Gruppe mit 20 mg Bazedoxifen ähnlich wie in der Placebogruppe, in der Gruppe mit 40 mg Bazedoxifen sogar höher [6]. Zudem hatten die mit Bazedoxifen behandelten Frauen in der Osteoporose-Behandlungsstudie ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Netzhautvenenthrombose) [6].

Der häufigste unerwünschte Effekt, der während einer Therapie mit Bazedoxifen auftreten und zu einem Therapieabbruch führen kann, sind Hitzewallungen [6]. Nicht zuletzt aus diesem Grund wurde die Entwicklung einer kombinierten Anwendung von Bazedoxifen mit konjugierten Östrogenen vorangetrieben. Die Zulassung dieser Kombination steht jedoch derzeit noch aus.

Preis, Zulassung, Applikation

Conbriza[®], eine Filmtablette mit 20 mg Bazedoxifen, ist in der Schweiz für die Behandlung und Prävention der postmenopausalen Osteoporose bei Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko indiziert (bei einem densitometrisch ermittelten T-Wert von mindestens -1 an der Wirbelsäule oder am Schenkelhals). Conbriza[®] ist in der Schweiz in zwei Packungsgrößen (28 und 84 Filmtabletten) zu einem Publikumspreis (inkl. MWSt) von CHF 60.20 bzw. CHF 144.80 erhältlich. Die entsprechenden Preise für Raloxifen (Evista[®]) liegen mit CHF 53.90 bzw. CHF 126.25 etwas darunter. Conbriza[®] ist seit dem 1. Februar 2011 kassenpflichtig für die Behandlung und Prävention der Osteoporose oder bei Fraktur.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Kurt Lippuner
 Universitätspoliklinik für Osteoporose
 Inselspital
 CH-3010 Bern
[kurt.lippuner\[at\]insel.ch](mailto:kurt.lippuner[at]insel.ch)

Literatur

- 1 Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1923-34.
- 2 Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AW, Tegljaerg CS, Felsenberg D, et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int.* 2012; 23:351-63.
- 3 Miller PD, Chines AA, Christiansen C, Hoek HC, Kendler DL, Lewiecki EM, et al. Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-yr results of a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2008;23:525-35.
- 4 Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1751-61.
- 5 Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006;355:125-37.
- 6 Christiansen C, Chesnut CH, Adachi JD, Brown JP, Fernandes CE, Kung AW, et al. Safety of bazedoxifene in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase 3 study of postmenopausal women with osteoporosis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11:130.
- 7 de Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, Lips P, Sawicki AZ, Levine AB, et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int.* 2011;22:567-76.