

AMB 2007, 41, 81

Ibandronat und Zoledronat: Intravenös applizierbare Bisphosphonate bei postmenopausaler Osteoporose

Zusammenfassung: Die intravenöse Gabe von Bisphosphonaten (BP) bei Osteoporose ist bei Kontraindikationen für die orale Zufuhr indiziert oder bei Patient(inn)en, die die umständliche orale Einnahmeprozedur zu umgehen wünschen und/oder längere Behandlungsintervalle vorziehen. Mit Ibandronat (Bonviva® 3 mg/ml Fertigspritze, zugelassen seit März 2006) und Zoledronat (Aclasta®, zugelassen seit Oktober 2007) stehen zwei stickstoffhaltige BP für die i.v. Therapie der Osteoporose zur Verfügung. Das erste ist alle drei Monate als streng i.v. Injektion, das zweite als i.v. Kurzinfusion über mindestens 15 Minuten einmal im Jahr zu verabreichen.

Mit Zoledronat i.v. wurde die bisher höchste Verhinderung (-70%) von osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen im Vergleich mit anderen BP erreicht. Es verhindert auch Hüftfrakturen. Bei Ibandronat ist eine Risikosenkung für vertebrale Frakturen nur für die orale Formulierung (2,5 mg/d) belegt (-62%); für Hüftfrakturen fand sich lediglich bei einer Untergruppe mit erhöhtem Frakturrisiko eine Reduktion.

Bei den UAW stehen Grippe-ähnliche Symptome im Vordergrund, die häufiger als unter oraler Gabe von BP aufzutreten scheinen und nach Zoledronat i.v. vermutlich häufiger sind als nach Ibandronat i.v. Die renale Verträglichkeit ist gut, wenn die Kreatinin-Clearance nicht < 30 ml/min ist. Unter Zoledronat i.v. kam es bei 1,3% der Patientinnen zu Vorhofflimmern, ohne dass es bisher eine plausible pathophysiologische Erklärung dafür gibt.

Einleitung: Oral einzunehmende BP der 2. und 3. Generation mit stickstoffhaltiger Seitenkette sind zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose etabliert (1, 8). Für die BP Alendronat (2-4, 8) und Risedronat (5-8) liegen klare Daten zur Wirksamkeit bezüglich Senkung des Frakturrisikos, Zunahme der Knochendichte, Minderung des Knochenabbaus und zu den UAW vor. Seit Februar 2004 ist auch Ibandronat als Tablette à 150 mg einmal/Monat zur Therapie der Osteoporose

zugelassen. Aufgrund der geringen Resorption (~1%) aus dem Gastrointestinaltrakt, die durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme weiter verschlechtert wird, und wegen der potenziellen Schädigung der Ösophagusschleimhaut, ist eine aufwändige Einnahmeprozedur notwendig. Sie wirkt sich negativ auf die Compliance der Patient(inn)en aus (9). Deshalb und bei Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeit oraler BP sind i.v. applizierbare eine Alternative in der Therapie der Osteoporose. Selbstverständlich gehört auch zu einer i.v. BP-Therapie bei Osteoporose eine ausreichende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D.

Ibandronat: *Wirksamkeit:* Die einzige zuverlässige Frakturstudie zu Ibandronat ist die multizentrische, doppelblinde BONE-Studie (10-12), die zur Zulassung von Ibandronat als Tablette zu 2,5 mg/d führte. Diese Dosierung wurde jedoch in Europa nicht vermarktet. Alle weiteren Studien, die zur Zulassung der Darreichungsformen 150 mg einmal/Monat per os bzw. 3 mg/3 ml Lösung als Fertigspritze führten, sind sog. Noninferiority- oder Bioäquivalenz-Studien. Die primären Endpunkte waren die Veränderungen der Knochendichte und der Knochenumbauparameter. In der BONE-Studie (9-11) wurden 2946 Frauen im Alter zwischen 55 und 80 Jahren mit vorbestehenden vertebralem Frakturen und T-score-Werten (Knochendichte) zwischen -2 und -5 entweder mit Ibandronat 2,5 mg/d oder intermittierend mit insgesamt 12 Dosen zu je 20 mg jeden 2. Tag alle drei Monate oder Plazebo behandelt. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit neuer morphologisch sicherer vertebraler Frakturen nach drei Jahren Behandlung. Sekundäre Endpunkte waren u.a. klinische, osteoporotische, nicht-vertbrale Frakturen, Veränderungen der Knochendichte und der chemischen Marker des Knochenstoffwechsels.

Am Ende der Studie, nach drei Jahren, war die Rate neu aufgetretener vertebraler, morphometrischer Frakturen in beiden Ibandronat-Gruppen signifikant niedriger (4,7% bei täglicher bzw. 4,9% bei intermittierender Gabe) als in der Plazebo-Gruppe (9,6%), entsprechend einer Risikoreduktion klinischer Frakturen von 49% bzw. 48%. Dieser Unterschied zwischen Therapie- und Plazebo-Gruppe war erst nach dem 2., jedoch noch nicht nach dem 1. Jahr signifikant. Bei nicht-vertebralen Frakturen, insgesamt nur in geringer Zahl aufgetreten, fand sich kein Unterschied zwischen den drei Behandlungsgruppen. Dies wurde von den Autoren darauf zurückgeführt, dass der mittlere T-score-Wert der Gesamthüfte von -1,73 vergleichsweise nur gering

pathologisch und das Risiko für Frakturen in dieser Altersklasse vergleichsweise niedrig war. Eine retrospektive Analyse der Patientinnen mit einem T-score von < -3 im Schenkelhals erbrachte dann auch hier eine relative Risikosenkung von 69% bzw. 37% bei täglicher bzw. intermittierender Gabe von Ibandronat. Die Knochendichte der LWS (L2-L4) war nach drei Jahren um 6,5% (täglich) bzw. 5,7% (intermittierend) bzw. 1,3% (Plazebo) angestiegen; die entsprechenden Daten der Hüfte: +3,4%, +2,9% bzw. -0,7%. Die biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels zeigten bereits nach drei Monaten eine deutliche Reduktion von Knochenresorption und -aufbau verglichen mit der Plazebo-Gruppe.

1997 und 2004 wurden die Ergebnisse zweier kleiner Studien (13, 14) und einer größeren (15) zur Dosisfindung für die intermittierende i.v. Gabe von Ibandronat veröffentlicht. Erst in der auf zwei Jahre angelegten DIVA-Studie wurde mit der Veröffentlichung der Ein-Jahres-Ergebnisse (16) das optimale Dosis-Intervall-Regime für Ibandronat i.v. (2 mg alle zwei Monate bzw. 3 mg alle drei Monate) etabliert, verglichen mit der täglichen oralen Gabe von 2,5 mg. Primärer Endpunkt war die relative Veränderung der Knochendichte der LWS (L2-L4), ein Surrogat-Parameter. An dieser Studie nahmen 1395 Frauen (55-80 Jahre) mit T-score-Werten von -2,5 bis -5 teil. Patientinnen mit Serum-Kreatininwerten $> 2,4$ mg/dl und mit vorangegangener BP-Behandlung waren ausgeschlossen. Die Wirksamkeit von Ibandronat i.v. erwies sich in beiden Gruppen gegenüber der täglichen oralen Medikation als nicht unterlegen, sogar signifikant überlegen: Die Knochendichte in der LWS stieg um 5,1% (2 mg alle zwei Monate) bzw. 4,8% (3 mg alle drei Monate) bzw. 3,8% (2,5 mg/d oral) an. Die Knochendichte in der Gesamthüfte nach einem Jahr stieg um 2,6% vs. 2,4% vs. 1,8% und im Schenkelhals um 2,0% vs. 2,3% vs. 1,6% an. Die Zunahme war an LWS und Hüfte signifikant größer in den i.v. Gruppen als nach oraler Gabe. Der Abfall der Knochenabbauparameter war in allen drei Behandlungsarmen gleich.

Sicherheit: Die Verträglichkeit war in allen drei Behandlungsarmen gleich gut und gleichmäßig auf die Therapiearme verteilt. Lediglich die Grippe-ähnlichen Symptome traten in den i.v. Gruppen häufiger auf (5,1% bzw. 4,9% vs. 1,1%). Die renale Verträglichkeit war in allen drei Gruppen gut. Bei 244 Patienten aus der Drei-Monate-i.v.-Gruppe, bei denen vor und nach Applikation ein EKG geschrieben wurde, fand

sich kein Effekt von Ibandronat auf Herzfrequenz, AV-Überleitung, Depolarisation und QT-Intervall. Kieferosteonekrosen wurden nicht beobachtet. Ibandronat ist seit März 2006 unter dem Handelsnamen Bonviva[®] (3 mg/ml Fertigspritze) zur Behandlung der Osteoporose zugelassen.

Zoledronat: Wirksamkeit: Zoledronat ist bereits seit April 2005 zur Therapie des Morbus Paget des Knochens zugelassen (Aclasta[®], 5 mg in 100 ml, als Kurzinfusion über mindestens 15 min zu geben). Die Zulassung für die Therapie der Osteoporose erfolgte im Oktober 2007. Die Wirksamkeit bei Osteoporose wurde bereits 2002 nachgewiesen (17). An der internationalen, multizentrischen, doppelblinden, plazebokontrollierten, randomisierten Zulassungsstudie HORIZON (18) nahmen 7765 Frauen im Alter von 65-89 Jahren mit postmenopausaler Osteoporose teil (T-score-Werte $\leq -2,5$ am Schenkelhals mit oder ohne vorbestehende vertebrale Frakturen oder T-score-Werte $\leq -1,5$ mit radiologischem Nachweis von mindestens zwei milden oder einer mittelschweren Wirbelkörperfraktur). Patientinnen mit reduzierter Kreatinin-Clearance (< 30 ml/min) oder mit Nachweis einer Albuminurie ($> 2+$ im Urin-Stix) wurden nicht in die Studie aufgenommen. Die Patientinnen wurden in zwei Gruppen stratifiziert, je nachdem, ob sie zusätzlich knochenwirksame Medikamente einnahmen, wie Raloxifen, unterschiedliche Hormonpräparate, Calcitonin oder Ipriflavin (Gruppe 2), oder nicht (Gruppe 1). Einmal pro Jahr erhielten die Patientinnen 5 mg Zoledronat in 100 ml Lösung als Kurzinfusion über mindestens 15 min oder Plazebo. Primäre Endpunkte waren neue morphologische Wirbelfrakturen (nur im Stratum 1 ohne zusätzliche antiosteoporotische Therapie) und Hüftfrakturen (alle Patientinnen) nach ein, zwei und drei Jahren. Sekundäre Endpunkte waren u.a. Veränderungen der Knochendichte an der Hüfte und in einer Subgruppe auch an der LWS, gemessen mit DXA (Dual energy X-ray Absorptiometry) sowie Veränderungen der Marker des Knochenumbaus, ebenfalls in zwei Subgruppen. Neben der üblichen Erfassung von UAW wurde bei 5035 Patienten 9-11 Tage nach jeder Infusion Kalzium und Kreatinin im Serum gemessen. Außerdem wurde bei 559 Patientinnen vor sowie 9-11 Tage nach der dritten Infusion ein EKG geschrieben (ausgenommen Patientinnen mit einer QT-Zeit-verlängernden Medikation). Einige UAW wurden speziell begutachtet, wie okuläre, renale, kardiovaskuläre Ereignisse und Osteonekrosen (Kiefer, Hüfte, Knie), inkomplette Frakturheilung und Hypokalziämie.

Nach drei Jahren fand sich eine deutliche Risikoreduktion von Wirbelkörperfrakturen: 10,9% Plazebo vs. 3,3% Zoledronat (= 70%; RR: 0,30; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,24-0,38) und von Hüftfrakturen: 2,5% Plazebo vs. 1,4% Zoledronat (= 41%; RR: 0,59; CI: 0,42-0,83). Es ließ sich ein signifikanter Anstieg der Knochendichte nach drei Jahren (6,71% in der LWS, 6,02% an der Gesamthüfte, 5,06% am Schenkelhals) und ein Abfall der Knochenumbauparameter nach einem Jahr nachweisen.

Sicherheit: Todesfälle, schwere unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund von UAW waren in beiden Studiengruppen gleich häufig, jedoch fanden sich in der Verum-Gruppe signifikant mehr UAW, die hauptsächlich die Symptome direkt nach der Infusion betrafen. Eines der fünf häufigsten Symptome mit Beginn innerhalb von drei Tagen nach der Infusion (Fieber, Myalgien, Influenza-ähnliche Symptome, Kopfschmerz, Arthralgien) trat nach der 1. Infusion bei 31,6% (Verum) vs. 6,2% (Plazebo) der Patientinnen auf, nach der 2. Infusion bei 6,6% vs. 2,1% und nach der 3. Infusion bei 2,8% vs. 1,1%. Über Influenza-ähnliche Symptome allein berichteten 7,8% vs. 1,6%, Fieber 16,1% vs. 2,1%, Myalgien 9,5% vs. 1,7%, Arthralgien 6% vs. 2,0% und Kopfschmerzen 7,1% vs. 2,3%. Diese Symptome wurden als mild bis moderat klassifiziert und verschwanden nach drei Tagen. Bei 1,3% der Patientinnen in der Zoledronat-Gruppe fand sich 9-11 Tage nach der Infusion eine Kreatininerhöhung von > 0,5 mg/dl, die bei 85% innerhalb von 30 Tagen, bei dem Rest nach einem Jahr wieder unterhalb dieser Grenze lag. Nach drei Jahren gab es keine signifikante Differenz des Serumkreatinins und der Kreatinin-Clearance zwischen Therapie- und Plazebo-Gruppe. Unerwartet waren signifikant häufigere Arrhythmien: bei 6,9% (n = 266) in der Zoledronat-Gruppe vs. 5,3% (n = 203) in der Plazebo-Gruppe. Vorhofflimmern, als Subkategorie aller Arrhythmien, trat bei 1,3% (n = 50) in der BP-Gruppe und bei 0,5% (n = 20) in der Plazebo-Gruppe auf. In der EKG-Substudie wurde dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht gefunden. Kieferosteonekrosen wurden spontan nicht gemeldet. Nach spezieller Suche wurden aber zwei mögliche Fälle identifiziert, einer in der BP- und einer in der Plazebo-Gruppe, ebenso Osteonekrosen in Hüfte und Knie (4 vs. 3). Vorübergehende und asymptomatische Hypokalziämien (< 2,075 mmol/l) fanden sich 9-11 Tage nach der Infusion bei 49 (Verum) bzw. einer Patientin (Plazebo). In der

Zoledronat-Gruppe traten auch vermehrt entzündliche Augenerkrankungen (meist Konjunktivitiden) innerhalb von 15 Tagen nach der Infusion auf (3,34% vs. 2,65%).

Zoledronat (5 mg i.v. einmal/Jahr) reduzierte in einer weiteren plazebokontrollierten HORIZON-Studie bei Patient(inn)en mit operierter Schenkelhalsfraktur signifikant erneute Frakturen (3,8% vs. 1,7%; $p = 0,02$) sowie die Gesamtleblichkeit (25).

Bewertung und Preise: Ibandronat und Zoledronat sind beides wirksame und - in der für Osteoporose angewendeten Dosierung - vergleichsweise nebenwirkungsarme BP. Die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit von Zoledronat ist klar. Die Minderung des Risikos ist für Wirbelkörper- und Hüftfrakturen nachgewiesen. Hinsichtlich der Verhinderung von Wirbelkörperfrakturen ist die Wirksamkeit in den verwendeten Dosierungen möglicherweise stärker als bei anderen BP. Allerdings sind Vorbehalte angebracht, da diese Befunde nicht in direkt vergleichenden Studien („Head-to-head“) ermittelt wurden. Für Risedronat per os wird eine Risikoreduktion von 38% (29% Plazebo vs. 18% Verum) bei manifester (6) und von 31% (16,3% Plazebo vs. 11,3% Verum) bei präklinischer Osteoporose (5) für vertebrale und von 28% (3,9% Plazebo vs. 2,8% Verum) für Hüftfrakturen (7) angegeben. Unter Alendronat per os ergab sich eine Reduktion vertebraler Frakturen bzw. Hüftfrakturen von 47% (15% vs. 8%) bzw. 50% (2,2% vs. 1,1%) bei manifester (3) und von 55% (3,8% vs. 1,7%) bzw. 18% (1,1% vs. 0,9%) bei präklinischer Osteoporose (4). Ibandronat führte in der BONE-Studie (10-12) bei täglicher oraler Gabe von 2,5 mg zu einer Reduktion von 51% (9,6% Plazebo vs. 4,7% Verum) für Wirbelkörper-, jedoch nicht für Hüftfrakturen (8,2% Plazebo vs. 9,1% Verum). Eine Post-hoc-Subgruppen-Analyse, wie sie später bei Frauen durchgeführt wurde, die einen besonders pathologischen T-score-Wert am Schenkelhals hatten, ist zum Nachweis der Wirksamkeit methodisch nicht akzeptabel (19). Nach dem jetzigen Stand ist eine Wirksamkeit von Ibandronat an der Hüfte nicht sicher nachgewiesen. In der DIVA-Studie (16) ließ sich eine Nicht-Unterlegenheit bzw. sogar eine Überlegenheit der intermittierenden i.v. Gabe von Ibandronat gegenüber der täglichen oralen Gabe (BONE-Studie) nur beim Anstieg des Surrogatparameters Knochendichte zeigen.

Die Sicherheit beider i.v. applizierbarer BP bei Osteoporose-Patientinnen ist relativ gut. Für Ibandronat und Zoledronat ergaben sich bezüglich UAW, die zum Abbruch der Studie führten, bezüglich schwerer UAW und Todesfällen zwischen den Behandlungsgruppen und im Vergleich mit Plazebo keine signifikanten Unterschiede (BONE-, DIVA- und HORIZON-Studie). Allerdings treten nach der Infusion sowohl von Ibandronat als auch Zoledronat häufiger Symptome auf, die zusammenfassend als „Influenza-like symptoms“ bezeichnet werden. Ein schlüssiger Vergleich dieser Symptome post infusionem ist bei fehlendem „Head-to-head-Vergleich“ beider Medikamente und unklarer Definition dieser Symptome nicht zuverlässig möglich, jedoch scheinen sie nach Zoledronat häufiger aufzutreten. Auch nach oraler Gabe von BP, insbesondere nach höherer Einzeldosis, sind diese Symptome beschrieben worden (20). Die renale Verträglichkeit von Ibandronat scheint bei Beachtung von Kontraindikationen gut zu sein, wenn auch die Nierenfunktion leider nicht unmittelbar nach der Injektion, sondern erst zwei bzw. drei Monate nach der letzten bzw. unmittelbar vor der nächsten Injektion kontrolliert wurde. Auch unter Zoledronat waren am Ende der Studie nach drei Jahren Serum-Kreatinin und Kreatinin-Clearance in beiden Gruppen gleich. Allerdings stieg 9-11 Tage nach der Infusion bei 1,3% der Patienten das Serum-Kreatinin vorübergehend an.

Für Osteonekrosen des Kiefers im Zusammenhang mit beiden BP gibt es in den Studien keine sicheren Hinweise. Kieferosteonekrosen sind bei Anwendung von Ibandronat bzw. Zoledronat in der Tumorthherapie bei 10-12mal höherer Dosierung beschrieben worden, sehr selten auch unter oraler BP-Therapie der Osteoporose (21). Auch symptomatische Hypokalziämien traten nach i.v. Gabe beider BP bei Osteoporose-Patientinnen nicht auf, obwohl in der HORIZON-Studie in den Laborkontrollen 9-11 Tage nach der Infusion leichte (asymptomatische), vorübergehende Hypokalziämien nachgewiesen wurden. Nach i.v. Gabe von BP, allerdings in hoher Dosierung bei Tumorpatienten, sind z.T. schwere Hypokalziämien beschrieben worden (22).

Unerwartet und in seiner Genese nicht genau zu erklären trat häufiger Vorhofflimmern unter Zoledronat als unter Plazebo auf, und zwar zu einem Zeitpunkt (in den meisten Fällen ≥ 30 Tage nach Infusion), zu dem kein BP mehr in der

Zirkulation nachweisbar ist. In Post-hoc-Analysen der FIT-Studie (23) wurde ebenfalls über häufigeres Vorhofflimmern unter Alendronat per os berichtet.

Insgesamt ist die HORIZON-Studie mit Zoledronat i.v. präziser als die Studien zur i.v. Anwendung von Ibandronat. Dies betrifft die Definition von Wirbelkörper- und Hüftfrakturen als primäre Endpunkte, die gezielte Suche nach UAW, die bereits von BP bekannt sind, und die Kontrolle von Laborparametern kurz nach der Infusion und nicht erst kurz vor der nächsten.

Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen orale BP sind die jetzt zugelassenen i.v. BP ein Fortschritt im Vergleich mit der in solchen Fällen bisher notwendigen „Off-label“-Gabe. Durch die langen Behandlungsintervalle und insbesondere durch die ärztlicherseits vorzunehmende i.v. Applikation könnte die Compliance verbessert werden. Andererseits steht aus Sicht der Patienten die Wirksamkeit eines Medikaments an erster Stelle der Beurteilung, was wiederum die Compliance verbessert (24).

Im Preis pro Jahr unterscheiden sich die oralen BP Alendronat = Fosamax[®] (70 mg einmal/Woche), Risedronat = Actonel[®] (35 mg einmal/Woche) mit je 561 € und Ibandronat = Bonviva[®] (150 mg einmal/Monat) mit 555 € nicht wesentlich. Die Alendronat-Generika per os sind deutlich billiger (382-399 €). Bonviva[®] i.v. 3 mg/ml alle drei Monate ist teurer (611 €). Zoledronat = Aclasta[®] (für M. Paget) kostet 561 € im Jahr.

Literatur

1. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. S3-Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Gesellschaften für Osteologie e.V.: <http://www.uniklinikum-giessen.de/med3/leitlinien/osteologie/osteo-leitlinien-lang.pdf>
2. Liberman, U.A., et al.: N. Engl. J. Med. 1995, **333**, 1437.
3. Black, D.M., et al.: (FIT = Fracture Intervention Trial): Lancet 1996, **348**, 1535.
4. Cummings, S.R., et al. (FIT = Fracture Intervention Trial): JAMA 1998, **280**, 2077.
5. Harris, S.T., et al. (VERT = Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy): JAMA 1999, **282**, 1344.
6. Reginster, J., et al. (VERT = Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy): Osteoporos. Int. 2000, **11**, 83.
7. McClung, M.R., et al. (HIP = Hip Intervention Program): N. Engl. J. Med. 2001, **344**, 333.

8. AMB 2004, **38**, 33.
9. Payer, J., et al.: Biomed. Pharmacother. 2007, **61**, 191.
10. Chesnut III, C.H., et al. (BONE = Oral **I**Bandronate **O**steoporosis vertebral fracture trial in **N**orth America and **E**urope): J. Bone Miner. Res. 2004, **19**, 1241.
11. Delmas, P.D., et al. (BONE = Oral **I**Bandronate **O**steoporosis vertebral fracture trial in **N**orth America and **E**urope): Osteoporos. Int. 2004, **15**, 792.
12. Felsenberg, D., et al. (BONE = Oral **I**Bandronate **O**steoporosis vertebral fracture trial in **N**orth America and **E**urope): Bone 2005, **37**, 651.
13. Thiébaud, D., et al.: Am. J. Med. 1997, **103**, 298.
14. Adami, S., et al.: Bone 2004, **34**, 881.
15. Recker, R., et al.: Bone 2004, **34**, 890.
16. Delmas, P.D., et al.: (DIVA = **D**osing **I**ntra**V**enous **A**dministration): Arthritis Rheum. 2006, **54**, 1838.
17. Reid, I.R., et al.: N. Engl. J. Med. 2002, **346**, 653; s.a. AMB 2002, **36**, 29b.
18. Black, D.M., et al. (HORIZON Pivotal fracture trial = **H**ealth **O**utcomes and **R**educed Incidence with **Z**oledronic acid **O**Nce yearly): N. Engl. J. Med. 2007, **356**, 1809.
19. Boonen, S., et al.: Osteoporos. Int. 2005, **16**, 1291.
20. Bock, O., et al.: J. Musculoskelet. Neuronal Interact. 2007, **7**, 144.
21. Woo, S.B., et al.: Ann. Intern. Med. 2006, **144**, 753. Erratum ibidem 2006, **145**, 235; s.a. AMB 2007, **41**, 15.
22. Peter, R., et al.: BMJ 2004, **328**, 335; s.a. AMB 2004, **38**, 60a.
23. Cummings, S.R., et al. (FIT = **F**racture **I**ntervention **T**rial): N. Engl. J. Med. 2007, **356**, 1895.
24. Weiss, T.W., und McHorney, C.A. (PREFER-US study): Health Expect. 2007, **10**, 211.
25. Lyles, K.W., et al. (HORIZON Recurrent fracture trial = **H**ealth **O**utcomes and **R**educed Incidence with **Z**oledronic acid **O**Nce yearly): N. Engl. J. Med. 2007, **357**, 1799.