

Jahrgang 28

Nummer 5/2006

**Bisphosphonate** (UP.Masche) ..... 17

Bisphosphonate sind etablierte Medikamente für die Behandlung der Osteoporose und von tumorbedingten Knochenerkrankungen, indem sie Frakturen oder andere skelettale Ereignisse verhüten helfen. Vor allem die intravenös verabreichten Bisphosphonate können zu gravierenden Nebenwirkungen führen. Auch was die Langzeitanwendung von Bisphosphonaten betrifft, sind viele Fragen noch offen.

## Übersicht

### Bisphosphonate

UP. Masche

Manuskript durchgesehen von M. Kraenzlin, R. Krapf, M. Pecherstorfer, U. Strebel, B. Thürlimann

Bisphosphonate leiten sich chemisch von den Pyrophosphaten ab, die durch Kondensation von zwei Phosphaten entstehen und bei denen die beiden Phosphoratom über ein Sauerstoffatom miteinander verbunden sind. Bei den Bisphosphonaten hingegen bildet ein Kohlenstoffatom die Brücke, womit sie vor einer Hydrolyse geschützt sind. Die Affinität zum Knochengewebe vermittelnd, ist die Dreiergruppe aus einem Kohlenstoff- und zwei Phosphoratom entscheidend für die biologische Aktivität der Bisphosphonate. Zusätzliche Eigenschaften werden durch die beiden anderen Seitengruppen des Kohlenstoffatoms bestimmt: wenn die eine aus einer Hydroxylgruppe besteht, verbessert sich die Bindung an Hydroxylapatit, und wenn die andere ein Stickstoffatom enthält, nimmt die Potenz des Bisphosphonates zu. Alle neueren Bisphosphonate besitzen eine stickstoffhaltige Seitengruppe und werden deshalb auch als *Aminobisphosphonate* bezeichnet.

Die klinisch wichtigste Wirkung der Bisphosphonate ist die *Hemmung der Osteoklasten bzw. der Knochenresorption*, die auch für den hypokalzämischen Effekt verantwortlich ist. Die Hemmung der Osteoklasten beruht auf verschiedenen Mechanismen. Die weniger potenten, keinen Stickstoff enthaltenden Bisphosphonate werden in Strukturanaloge von Adenosin-Triphosphat (ATP) eingebaut, wodurch ATP-abhängige Enzyme gehemmt und die Osteoklasten geschädigt werden. Aminobisphosphonate dagegen greifen in den Mevalonsäure-Abbau ein, indem sie über eine Enzymhemmung die Synthese von Proteinen unterbrechen, die für die Osteoklastenfunktion wichtig sind.<sup>1</sup> Mit der Hemmung der Osteoklasten überwiegt zunächst die Aktivität der Osteoblasten, was sich in einer Zunahme des Mineralgehaltes des Knochens (Knochendichte) äussert; mit der Zeit nimmt dann aber als eine indirekte Wirkung der verminderten Knochenresorption auch die Osteoblasten-Aktivität und Knochenneubildung ab.<sup>2</sup>

Bisphosphonate sind starke Säuren und werden in Form von Salzen verabreicht. Sie werden nach oraler Verabreichung schlecht resorbiert und weisen in der Regel eine biologische Verfügbarkeit von weniger als 2% auf. Wenn sie zusammen mit Kalzium oder anderen bivalenten Kationen eingenommen werden, wird die Aufnahme zusätzlich beeinträchtigt. Oral sollten Bisphosphonate deshalb immer *auf nüchternen Magen* und *nur mit Leitungswasser* eingenommen werden, am besten mindestens 30 bis 60 Minuten vor dem Frühstück. Bisphosphonate werden nicht metabolisiert und verschwinden relativ rasch aus dem Kreislauf, indem ungefähr die eine Hälfte über die Nieren ausgeschieden und die andere im Knochen abgelagert wird. Im Knochen bleiben die Bisphosphonate *über Monate bis Jahre* gespeichert, weshalb sie in langen Dosierungsintervallen von Wochen bis Monaten verabreicht werden können.

Aufgrund ihrer hemmenden Wirkung auf die Osteoklasten gelten Bisphosphonate heute bei verschiedenen Knochenerkrankungen als Therapie der Wahl. Dazu gehören die Osteoporose, der Knochenbefall bei malignen Tumoren und die tumorbedingte Hyperkalzämie. Auf die Rolle der Bisphosphonate bei diesen häufigen Krankheiten wird unten detaillierter eingegangen. Daneben werden Bisphosphonate auch bei Morbus Paget, Osteogenesis imperfecta oder dem SAPHO-Syndrom eingesetzt. Ausser Ibandronat, das unter dem Namen Bonviva<sup>®</sup> für die Osteoporose und unter dem Namen Bondronat<sup>®</sup> für onkologische Leiden auf dem Markt ist, werden die verschiedenen Bisphosphonate nicht bei allen potentiellen Indikationen verwendet. Dies hat weniger mit pharmakologischen Gründen zu tun – grundsätzlich wirken alle Bisphosphonate gleich –, sondern mehr mit den spezifischen Interessen der Herstellerfirmen. Eine Übersicht zu den in der Schweiz erhältlichen Bisphosphonaten mit ihren Markennamen liefert Tabelle 1.

Wichtigste *Nebenwirkungen* sind bei den *oral verabreichten* Bisphosphonaten *gastrointestinale Beschwerden* wie Sodbrennen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe; es können selten auch Ösophagusulzera oder -perforationen und Blutungen vorkommen. Wegen der direkten reizenden Wirkung auf die Ösophagusschleimhaut sollen Bisphosphonate mit aufrechtem Oberkörper eingenommen werden, ohne dass man sich anschliessend wieder hinlegt. Bei ungenügender Versorgung mit Kalzium und Vitamin D kann, vor allem während des ersten Behandlungsmonats, eine vorübergehende, klinisch

Tabelle 1: In der Schweiz erhältliche Bisphosphonate

Substanzen	Offizielle Indikationen	Verabreichung	Übliche Dosis	Preis (CHF)
Ältere, nicht-stickstoffhaltige Bisphosphonate				
<b>Etidronat</b> (Didronel®)	Morbus Paget, heterotope Ossifikationen	oral	400 mg/Tag	89.50/Monat
<b>Clodronat</b> (Bonefos® u.a.)	Hyperkalzämie; Knochenmetastasen	oral i.v.	1600 mg/Tag 1500 mg/Infusion (verabreicht über ≥4 h)	444.20/Monat 141.75 pro Infusion
<b>Tiludronat</b> (Skelid®)	Morbus Paget	oral	400 mg/Tag	519.55/Monat
Neuere, stickstoffhaltige Bisphosphonate, vor allem für die Osteoporosebehandlung				
<b>Alendronat</b> (Fosamax®)	Behandlung der Osteoporose und Prävention der steroidinduzierten Osteoporose	oral	10 mg/Tag 70 mg/Woche (Wochentablette)	61.80/Monat 62.75/Monat
<b>Risedronat</b> (Actonel®)	Behandlung/Prävention der postmenopausalen und der steroidinduzierten Osteoporose; Morbus Paget	oral	5 mg/Tag 35 mg/Woche (Wochentablette)	62.75/Monat 62.75/Monat
<b>Ibandronat</b> (Bonviva®)	Behandlung der postmenopausalen Osteoporose	oral i.v.	150 mg/Monat (Monatstablette) 3 mg (verabreicht als Bolus alle 3 Monate)	61.30/Monat 61.30/Monat
Neuere, stickstoffhaltige Bisphosphonate, vor allem für onkologische Indikationen				
<b>Pamidronat</b> (Aredia®)	Tumorbedingte Hyperkalzämie; Knochenmetastasen bei Mammakarzinom; multiples Myelom	i.v.	60 bis 90 mg/Infusion (verabreicht über ≥2h)	306.60 bis 487.95 pro Infusion
<b>Zoledronat</b> (Zometa®)	Tumorbedingte Hyperkalzämie; Knochenmetastasen; multiples Myelom	i.v.	4 mg/Infusion (verabreicht über ≥15 min)	514.05 pro Infusion
<b>Ibandronat</b> (Bondronat®)	Tumorbedingte Hyperkalzämie (nur i.v. Gabe); Knochenmetastasen; multiples Myelom	oral i.v.	50 mg/Tag 2 bis 6 mg/Infusion (verabreicht über 1-2h)	550.75/Monat 236.40 bis 472.60 pro Infusion

meist nicht relevante Hypokalzämie auftreten. Ferner wurden entzündliche Augenreaktionen (Iritis, Uveitis, Konjunktivitis), Hautausschläge und Leberenzym erhöhungen beobachtet.

Bei den *intravenös verabreichten* Bisphosphonaten stehen andere Probleme im Vordergrund. Bei den Aminobisphosphonaten treten in 5 bis 10% der Fälle 24 bis 48 Stunden nach Infusion *Fieber und andere grippeartige Symptome* auf, begleitet von Veränderungen im Blut, die einer Akutphasenreaktion ähneln. Nach intravenöser Verabreichung kann sich auch die *Nephrotoxizität* der Bisphosphonate bemerkbar machen; meistens äussert sie sich in einer Verschlechterung der Nierenfunktion, es kann sich aber auch ein Nierenversagen zum Beispiel aufgrund einer Tubulusnekrose entwickeln. Renale Nebenwirkungen sind abhängig von der Dosis bzw. Spitzenkonzentration, weshalb das Risiko mit der Infusionsgeschwindigkeit steigt. Beschrieben wurden sie bislang bei Pamidronat (Aredia®) und vor allem bei Zoledronat (Zometa®). Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist bei allen intravenösen Anwendungen Vorsicht geboten.

Eine in den letzten Jahren bekannt gewordene Langzeitkomplikation von Bisphosphonaten sind *Kieferknochennekrosen*, die sich nach zahnärztlichen Eingriffen oder spontan – in diesem Fall vor allem bei Zahnprothesen – entwickeln. Klinisch manifestieren sie sich als freiliegender, abgestorbener Knochen im Bereich von Mandibula oder Maxilla. In einzelnen Fällen wur-

den auch an anderen Orten Nekrosen hervorgerufen, so dass man von einer systemischen Nebenwirkung ausgeht, die überall auftreten kann (falls die Betroffenen genügend lange leben). Knochennekrosen scheinen eine auf Aminobisphosphonate beschränkte Nebenwirkung zu sein; in über 90% der Fälle wurden sie durch intravenös verabreichtes Pamidronat oder Zoledronat verursacht und in den restlichen Fällen durch oral verabreichtes Alendronat (Fosamax®) oder Risedronat (Actonel®). Kieferknochennekrosen beobachtete man bislang bei bis zu 10% der onkologischen Patienten und Patientinnen, nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von einem Jahr. Es wird deshalb geraten, dass vor einer längerfristigen intravenösen Bisphosphonat-Therapie immer eine zahnärztliche Untersuchung stattfindet; zudem sollten während der Behandlung eine gute Zahnpflege eingehalten und Zahnextraktionen oder ähnliche invasive Eingriffe möglichst vermieden werden.<sup>3,4</sup>

### Osteoporose

Mit Bisphosphonaten lässt sich bei allen Formen der Osteoporose eine signifikante Zunahme der Knochendichte erreichen. Da die Knochendichte indessen nur einer von mehreren Faktoren ist, die zum Knochenbruch-Risiko beitragen, reicht sie nicht für eine umfassende Beurteilung der Wirksamkeit eines Bisphosphonats, sondern es sollte immer auch der Einfluss auf die *Frakturinzidenz* untersucht werden. In die gleiche Richtung

zielt, dass die Indikation für eine Bisphosphonat-Therapie nicht allein vom Ergebnis einer Knochendichtemessung, sondern mehr von der Einschätzung des globalen Frakturrisikos abgeleitet werden soll.

In den klinischen Studien wurden die Bisphosphonate in der Regel zusammen mit Calcium und Vitamin D verordnet. Heute werden auch Präparate mit entsprechenden fixen Kombinationen angeboten, in der Schweiz zum Beispiel Alendronat plus Vitamin D (Fosavance®).

#### *Postmenopausale Osteoporose*

Die bei der postmenopausalen Osteoporose am besten untersuchten Bisphosphonate sind *Alendronat* und *Risedronat*. Die Anwendung dieser beiden Substanzen ist als gleichwertig zu betrachten, solange es keine Direktvergleiche gibt, in denen die Frakturrate primärer Endpunkt war. Bei Frauen, bei denen gemäss Densitometrie keine schwere Osteopenie oder keine Osteoporose vorliegt (Primärprävention), liess sich das Frakturrisiko durch Alendronat oder Risedronat nicht verändern. Dagegen führen Alendronat oder Risedronat bei Frauen im Alter von bis zu 80 Jahren, bei denen aufgrund von Densitometrie oder bereits erlittener Fraktur von einer Osteoporose auszugehen ist (Sekundärprävention bzw. Therapie), zu einer signifikanten Verminderung von vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen (wobei bei den Wirbelfrakturen in der Regel die Inzidenz der radiologischen und nicht der klinisch manifesten erfasst wurde).<sup>5,6</sup> Am ausgeprägtesten war die Reduktion des Frakturrisikos bei Frauen mit vorbestehenden Wirbelfrakturen: in diesem Kollektiv wurde das Absolutrisiko einer weiteren vertebrale Fraktur um 5,0% bis 10,9% gesenkt, was einer «Number needed to treat» (NNT) zwischen 9 und 20 entspricht. Deutlich weniger effizient sind Bisphosphonate bei der Verhütung von nicht-vertebrale Frakturen bzw. bei Frauen, die gemäss Densitometrie zwar eine Osteopenie oder Osteoporose, jedoch noch keine Frakturen haben. In diesen Fällen wird das absolute Frakturrisiko höchstens um etwa 3% vermindert. Die geringste prophylaktische Wirkung besteht gegenüber Femurfrakturen, wo die Risikoreduktion bestenfalls 1,3% beträgt (NNT = 77) – was auch darauf hinweist, dass bei Femurfrakturen extraossäre Faktoren eine ganz wesentliche Rolle spielen.<sup>7-9</sup>

In allen Studien, in denen sich eine Senkung der Frakturrate nachweisen liess, wurden Alendronat und Risedronat *täglich* verabreicht. Es ist heute üblich, die beiden Substanzen mit einem längeren Dosierungsintervall in Form von *Wochentabletten* zu verordnen, was eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit und Compliance erwarten lässt. Mit der wöchentlichen Gabe wird eine vergleichbare Zunahme der Knochendichte erreicht wie mit der täglichen. Obschon durch Studien nicht definitiv abgesichert, geht man von der plausiblen Annahme aus, dass dies auch eine entsprechende Senkung der Frakturrate bedeutet.<sup>10</sup>

In geringerem Umfang gibt es auch Daten zu anderen Bisphosphonaten. Mit *Etidronat* (DidroneI®) oder *Clodronat* (Bonafos® u.a.) lässt sich zwar das Risiko von Wirbelfrakturen, jedoch nicht dasjenige von anderen Frakturen reduzieren.<sup>11</sup> *Ibandronat* (Bonviva®) ist ein neueres Bisphosphonat, das einmal monatlich oral oder alle drei Monate intravenös verabreicht wird. Bei beiden Verabreichungsarten ist die Frakturverhütung noch nicht direkt dokumentiert, und die Zulassung stützt sich auf den Nachweis einer Knochendichtezunahme, die gleichartig ist wie bei einer täglichen Einnahme von 2,5 mg Ibandronat (bei der gezeigt ist, dass sie zumindest Wirbelfrakturen zu verhindern hilft).<sup>12,13</sup>

Die optimale Dauer einer Bisphosphonat-Behandlung ist nicht definiert. In vielen Fällen stellt sich konsequenterweise die Frage einer lebenslangen Therapie. Indessen wurden die Bisphosphonate in den Studien, in denen man eine Frakturverminderung nachwies, maximal 5 Jahre verabreicht. Daten, die klare Aussagen über einen zeitlich darüber hinausgehenden Nutzen erlauben würden, fehlen. Zudem sind Bedenken, dass Bisphosphonate auf die Dauer am Knochen zu Mikroschäden und einer wieder zunehmenden Brüchigkeit führen, noch nicht aus dem Weg geräumt.<sup>14</sup> Dementsprechend gehen die Meinungen selbst der Fachleute auseinander, ob man bei einem unveränderten, erhöhten Frakturrisiko nach 5 Jahren mit der Behandlung weiterfahren oder aufhören soll.<sup>7,10</sup>

#### *Osteoporose beim Mann*

Bei der Osteoporose des Mannes sind Bisphosphonate erst wenig untersucht worden. In der einzigen aussagekräftigen Studie wurde Alendronat (10 mg/Tag) bei 241 Männern mit einer Wirbelfraktur oder einer Osteopenie (T-Wert  $\leq 2$ ) während zwei Jahren mit Placebo verglichen. Dabei erreichte man mit dem Bisphosphonat eine Reduktion der vertebrale Frakturen von 7,1% auf 0,8% und der nicht-vertebrale Frakturen von 5,3% auf 4,1%.<sup>15</sup>

#### *Steroidinduzierte Osteoporose*

Bisphosphonate können dem Knochenabbau unter Kortikosteroiden entgegenwirken, wobei auch hier zu *Alendronat* und *Risedronat* die meisten Daten vorliegen. Zum Teil konnte in diesen Studien eine Reduktion von Wirbelfrakturen gezeigt werden, allerdings basiert dieser Nachweis auf Posthoc-Analysen. Bei allen Studien war die Kollektivgrösse zu klein, um die Frakturrate als primären Endpunkt zu bestimmen. Deshalb ist eine Aussage über einen frakturverhütenden Effekt bei der steroidinduzierten Osteoporose weniger zuverlässig als bei der postmenopausalen.<sup>16</sup>

#### **Onkologische Indikationen**

##### *Multiples Myelom und Knochenmetastasen bei soliden Tumoren*

Gemäss einer Metaanalyse profitieren Personen, die an einem multiplen Myelom oder Knochenmetastasen infolge eines Mamma- oder Prostatakarzinoms erkrankt sind, von einer regelmässigen Bisphosphonat-Verabreichung alle drei bis vier Wochen. So vermindern Bisphosphonate, sofern sie mindestens ein halbes bis ganzes Jahr verabreicht werden, signifikant das Risiko von Wirbel- und anderen Frakturen, einer Hyperkalzämie sowie die Wahrscheinlichkeit, dass eine Radiotherapie oder ein orthopädischer Eingriff nötig wird (mit «Odds Ratios» zwischen 0,54 und 0,69). Ebenfalls, jedoch nicht signifikant, wird das Auftreten von Rückenmarkskompressionen reduziert. Leichte Abweichungen ergeben sich, wenn man die einzelnen Krankheiten isoliert analysiert. Beim multiplen Myelom ist der Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe einzig bei den vertebrale Frakturen signifikant, beim Mammakarzinom – gerade umgekehrt – bei allen Endpunkten mit Ausnahme der Wirbelfrakturen und beim Prostatakarzinom nur bei der Gesamtzahl aller Frakturen (vertebrale und nicht-vertebrale kombiniert).<sup>17</sup> In einer Studie, die noch nicht in dieser Metaanalyse aufgeführt ist, wurden skelettale Ereignisse auch bei Knochenmetastasen infolge anderer Karzinome (z.B. Bronchus- und Nierenkarzinome) reduziert; der Unterschied gegen-

über der Kontrollgruppe war allerdings nicht signifikant, möglicherweise weil die mediane Überlebenszeit zu kurz war<sup>18</sup> – womit sich aber auch der Einsatz von Bisphosphonaten bei solchen Tumoren generell in Frage stellen lässt.

Bei den in der Metaanalyse zusammengeführten Substanzen handelt es sich in erster Linie um oral verabreichtes *Clodronat* sowie intravenös verabreichtes *Pamidronat* und *Zoledronat*. In direkten Vergleichen zwischen Pamidronat und Zoledronat liess sich bei den primären Endpunkten kein signifikanter Unterschied nachweisen. Bei anderen Tumoren als dem multiplem Myelom oder Mammakarzinom ist der Einfluss auf skelettale Ereignisse nur mit Zoledronat untersucht.

*Ibandronat* ist in der Metaanalyse noch nicht berücksichtigt. Geprüft wurde es erst beim Mammakarzinom, und zwar sowohl oral (50 mg/Tag) als auch intravenös (6 mg/Infusion); dabei beobachtete man als signifikanten Effekt eine Verminderung von Wirbelfrakturen (nur intravenöse Gabe) und von Komplikationen, die in eine Bestrahlung mündeten.<sup>19</sup>

Es gibt etliche Studien, die darauf hinweisen, dass Bisphosphonate bei tumorbefallenen Knochen nicht nur skelettale Ereignisse verhüten, sondern auch schmerzlindernd wirken und damit andere analgetische Massnahmen ergänzen können.<sup>20</sup>

### Tumorbedingte Hyperkalzämie

Intravenös verabreichte Bisphosphonate gelten als wirksamste Substanzen bei der tumorbedingten Hyperkalzämie. Eine hierzu publizierte systematische Übersicht lässt sich wie folgt zusammenfassen: Mit Bisphosphonaten wird signifikant häufiger ein normaler Kalziumwert erreicht als mit Placebo oder anderen Substanzen; die Wirkung auf den Kalziumspiegel ist vermutlich dosisabhängig; am meisten untersucht ist *Pamidronat*, das sich etwas wirksamer erwies als *Etidronat*, aber gleich wirksam wie hochdosiertes *Clodronat*.<sup>17</sup> Von den neueren Bisphosphonaten, die in dieser Übersicht nicht aufgenommen sind, scheint *Zoledronat* gemäss zwei zusammengefassten Doppelblindstudien etwas wirksamer zu sein als Pamidronat (es lässt sich allerdings bemängeln, dass der kalziumsenkende Effekt der Rehydratation – eine der üblichen wichtigen Erstmassnahmen – für die Analyse ausser Acht gelassen wurde).<sup>21</sup> *Ibandronat* scheint gemäss einer offen geführten Studie etwa ebenbürtig zu Pamidronat zu sein.<sup>22</sup>

### Schlussfolgerungen

Bisphosphonate zählen heute bei der Osteoporose und bei tumorbedingten Knochenerkrankungen zu den Medikamenten erster Wahl. Bei der Osteoporose ist eine frakturverhütende Wirkung einzig bei der postmenopausalen Form gut belegt; bei allen anderen Formen beruht sie mehrheitlich auf einem Analogieschluss, den man anhand der Knochendichtezunahme zieht. Alendronat und Risedronat sind die beiden Substanzen, mit denen man bei der Osteoporose am meisten Erfahrungen besitzt. Ibandronat, das aufgrund des langen Dosierungsintervalls als attraktive Alternative erscheint, ist in Bezug auf die frakturvermindernde Wirkung weit weniger dokumentiert.

Bei malignen Erkrankungen mit Knochenbefall lässt sich mit Bisphosphonaten – wie es vor allem beim multiplen Myelom und Mammakarzinom gezeigt ist – das Risiko von skelettalen Komplikationen vermindern. Auch für die tumorbedingte Hyperkalzämie eignen sich Bisphosphonate. Bei den onkologischen Indikationen werden Bisphosphonate meistens intravenös verabreicht. Dabei scheint Zoledronat – als zwar schnell infundierbares, aber vergleichsweise auch teures Bisphospho-

nat – ältere Substanzen zu verdrängen, obschon ein besseres Nutzen-Risiko-Profil nicht klar zu erkennen ist. Es fällt insbesondere auf, dass die Berichte zu schweren Bisphosphonat-Nebenwirkungen (Nierenversagen, Osteonekrosen) deutlich zugenommen haben, seit vermehrt die potenteren Substanzen eingesetzt werden. Um solchen Nebenwirkungen vorzubeugen, raten Fachleute zum Teil, dass man das «offizielle» Dosierungsintervall von rund 1 Monat auf 3 bis 6 Monate verlängert, sobald sich die Tumorkrankheit stabilisiert hat. Das Problem der Kieferknochennekrosen erinnert auch daran, dass Bisphosphonate möglicherweise doch unerwünschte Langzeitwirkungen am Knochen haben (ähnlich der Fluorose).

### Literatur

- 1 Licata AA. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 668-77
- 2 Meier C et al. *Schweiz Med Forum* 2006; 6: 735-44
- 3 Sook-Bin W et al. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-61
- 4 Migliorati CA et al. *Lancet Oncol* 2006; 7: 508-14
- 5 Cranney A et al. *Endocr Rev* 2002; 23: 508-16
- 6 Cranney A et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD004523
- 7 <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign71.pdf>
- 8 Kraenzlin ME et al. *Schweiz Med Forum* 2006; 6: 712-7
- 9 Boonen S et al. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1291-8
- 10 <http://www.lutherhaus.de/osteo/leitlinien-dvo/PDFs/Langfassung%20DVO%20Leitlinie%2011-05-06.pdf>
- 11 Mosekilde L et al. *Clin Evid* 2006; 15: 1543-77
- 12 Anon. *Med Lett Drugs Ther* 2005; 47: 35-6
- 13 Anon. *Med Lett Drugs Ther* 2006; 48: 68-9
- 14 Seeman E, Delmas PD. *N Engl J Med* 2006; 354: 2250-61
- 15 Orwoll E et al. *N Engl J Med* 2000; 343: 604-10
- 16 <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/glucoctcoid/Glucoctcoid.pdf>
- 17 Ross JR et al. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1-176
- 18 Rosen LS et al. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3150-7
- 19 McCormack PL, Plosker GL. *Drugs* 2006; 66: 711-28
- 20 Wong R, Wiffen PJ. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD002068
- 21 Major P et al. *J Clin Oncol* 2001; 19: 558-67
- 22 Pecherstorfer M et al. *Support Care Cancer* 2003; 11: 539-47

### Review dieser Nummer:

PD Dr. M. Kraenzlin, Missionsstrasse 24, CH-4055 Basel  
Prof. Dr. R. Krapf, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital, CH-4101 Bruderholz  
Prof. Dr. M. Pecherstorfer, 1. Medizinische Abteilung, Zentrum für Onkologie und Hämatologie, Wilhelminenspital, A-1160 Wien  
Dr. U. Strebel, Medizinische Klinik, Kreisspital, CH-8708 Männedorf  
Prof. Dr. B. Thürlimann, Fachbereich Onkologie/Hämatologie, Departement Innere Medizin, Kantonsspital, CH-9007 St. Gallen

# pharma-kritik

[www.pharma-kritik.ch](http://www.pharma-kritik.ch)

e-mail: [sekretariat@infomed.ch](mailto:sekretariat@infomed.ch)

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktionsteam: Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach  
Layout und Sekretariat: Verena Gysling  
Abonnementspreis für den Jahrgang 28 (2006, 20 Nummern): 98 Franken  
Erscheinungsweise: 18 Ausgaben  
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil  
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877  
Website: [www.infomed.org](http://www.infomed.org) – e-mail: [sekretariat@infomed.ch](mailto:sekretariat@infomed.ch)  
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil  
© 2006 Infomed Wil. All rights reserved.