

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

## Zoledronsäure (Aclasta® 5 mg Infusionslösung)

Für die Therapie der Osteoporose bei Frauen in der Postmenopause bringt der Wirkstoff Zoledronsäure hinsichtlich Wirksamkeit keinen zusätzlichen Nutzen gegenüber den kostengünstigeren oralen Bisphosphonaten.

### Indikation\*

- Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit einem erhöhten Risiko für Frakturen.

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose sollte eine medikamentöse Therapie (unter Berücksichtigung der Höhe des Osteoporoserisikos) erst dann eingeleitet werden, wenn Basismaßnahmen wie regelmäßige körperliche Aktivität, Änderung des Lebensstils sowie Kalzium- und Vitamin D-Supplementierung (wenn durch Ernährung nicht auszugleichen) zu keiner ausreichenden Osteoporose- und Frakturprophylaxe führen (1;2).
- Die Entscheidung für eine spezifische medikamentöse Therapie ist im Einzelfall zu fällen unter Berücksichtigung des globalen Frakturrisikos, der Begleitmedikation (z. B. Kortikosteroide in systemischer Anwendung) und von Geschlecht, Lebensalter, Menopausenalter, zusätzlichen Risikofaktoren, klinischem Stadium und der Knochenstoffwechselsituation der Osteoporose.
- Zur antiresorptiven Therapie bei Osteoporose sollten vorrangig die kostengünstigeren Generika der oralen Bisphosphonate eingesetzt werden. Ein zusätzlicher Nutzen für die teurere, intravenös zu applizierende Zoledronsäure ist nicht erwiesen. Bei Patientinnen mit z. B. Erkrankungen des Ösophagus oder Unverträglichkeit der oralen Bisphosphonate kann Zoledronsäure Mittel der Reserve sein. Begleitend ist die übliche Basistherapie (Kalzium, Vitamin D) zu verabreichen.
- Bei der Verordnung von Zoledronsäure ist zu beachten, dass Daten sowohl zur Langzeitsicherheit (u. a. Inzidenz von Kiefernekrosen, Mikroschäden am Knochen) als auch zum Langzeitnutzen bisher nicht zur Verfügung stehen. Zoledronsäure sollte deshalb nur für die Dauer verordnet werden, für die kontrollierte Studien (drei Jahre) vorliegen (3).
- Zur Behandlung der Osteoporose des Mannes und der Glukokortikosteroid-induzierten Osteoporose ist Zoledronsäure nicht geprüft und auch nicht zugelassen. Bei einem Off-label-use sind die haftungs- und sozialrechtlichen Konsequenzen zu beachten.

### Wirkungsweise

Die zur Klasse der basisch substituierten Bisphosphonate (Aminobisphosphonate) gehörende Zoledronsäure ist ein Inhibitor der Osteoklasten vermittelten Knochenresorption. Zoledronsäure induziert die Apoptose von Osteoklasten über die Hemmung des Enzyms Farnesylpyrophosphat-Synthase, einem Schlüsselenzym des Mevalonsäure-Stoffwechsels. Dadurch wird die Synthese von Proteinen, die für die Osteoklastenfunktion wichtig sind, gehemmt. Nach intravenöser

Applikation ergeben sich dosislineare Plasmaspiegel von Zoledronsäure. Der Plasmaspiegel fällt initial mit Halbwertszeiten von 0,24 und 1,87 Stunden. Ca. 30 % der verabreichten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden unverändert ausgeschieden. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt 167 Stunden. Zoledronsäure wird zu etwa 56 % an Plasmaeiweiß gebunden und nicht biotransformiert (5;6).

### Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Zoledronsäure i. v. Kurzinfusion 1 x jährlich (begleitet von einer Kalzium- und Vitamin D-Gabe) wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie an 7736 Frauen im Alter zwischen 65 und 89 Jahren mit entweder einem Knochendichtewert-(BMD)-T-Score für den Schenkelhals kleiner oder gleich  $-1,5$  und mindestens zwei radiologisch nachgewiesenen leichten oder mittelschweren Wirbelkörperfrakturen oder einem BMD-T-Score für den

Schenkelhals kleiner oder gleich  $-2,5$  mit oder ohne Anzeichen einer bestehenden Wirbelkörperfraktur untersucht. Die zwei primären Endpunkte waren die Häufigkeit von morphometrischen Wirbelkörperfrakturen nach drei Jahren und die Häufigkeit von Schenkelhalsfrakturen über eine mediane Dauer von drei Jahren. Die Inzidenz der Wirbelkörperfrakturen wurde durch Zoledronsäure signifikant gegenüber Placebo reduziert (10,9 % vs. 3,3 %). Dies entspricht einer Senkung des Risikos

\*Aclasta® 5 mg Infusionslösung ist auch zur Behandlung von Morbus Paget des Knochens zugelassen.

für eine neue mittelschwere oder schwere Wirbelkörperfraktur um 70 % (RR: 0,30; 95 % CI 0,24–0,38;  $p < 0,001$ ; NNT = 13). Zoledronsäure wies über drei Jahre ein um 41 % (95 % CI 0,42–0,83;  $p = 0,002$ ; NNT = 91) reduziertes Risiko für Schenkelhalsfrakturen auf. Die Häufigkeit von Schenkelhalsfrakturen betrug 1,44 % für Zoledronsäure-Patientinnen, verglichen mit

2,49 % für Placebo-Patientinnen (7). In einer weiteren randomisierten, placebokontrollierten Studie bei Patienten, die wegen einer Schenkelhalsfraktur operiert wurden, war unter Zoledronsäure im Vergleich zu Placebo die Rate an vertebrealen (1,7 % vs. 3,8 %;  $p = 0,02$ ) und nicht-vertebralen Frakturen signifikant niedriger (7,6 % vs. 10,7 %;  $p = 0,03$ ) (8).

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (3;6)

### □ Nebenwirkungen

- *Sehr häufig*: Fieber,
- *häufig*: Vorhofflimmern, Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Myalgie, Arthralgie, Knochenschmerz, Rückenschmerz, Schmerz in den Extremitäten, Hypokalzämie, grippeähnliche Symptome, Schüttelfrost, Müdigkeit, Asthenie, Schmerz, Unwohlsein, Rigor,
- *gelegentlich*: Lethargie, Paraesthesie, Schläfrigkeit, Tremor, Synkope, Dysgeusie, Konjunktivitis, Augenschmerz, Uveitis, Vertigo, Dyspepsie, Bauchschmerz, trockener Mund, erhöhtes Serum-Kreatinin, Hautausschlag, Gelenkschwellung, Schulterschmerz, Muskelspasmen, Muskelschwäche, Gelenksteifigkeit, Anorexie, periphere Ödeme, Durst, Schlaflosigkeit,
- *selten*: Episkleritis, Iritis,
- *sehr selten*: Kiefernekrosen.

### □ Kontraindikationen

- Hypokalzämie,
- Schwangerschaft und Stillzeit.

### □ Vorsichtsmaßnahmen

- Zoledronsäure wird bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $< 40$  ml/min) nicht empfohlen. Das Serum-Kreatinin sollte vor Verabreichung von Zoledronsäure bestimmt werden. Zoledronsäure kann Nierenversagen auslösen.
- Eine vorbestehende Hypokalzämie ist vor Beginn der Therapie mit Zoledronsäure abzuklären und gegebenenfalls durch ausreichende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D zu behandeln.
- Vor Anwendung von Zoledronsäure ist für eine ausreichende Hydratation der Patientinnen zu sorgen (cave Nierenfunktionseinschränkung bei gleichzeitiger Gabe von z. B. Aminoglykosiden und Diuretika).

## Kosten

Zoledronsäure erhöht die jährlichen Kosten einer Pharmakotherapie der Osteoporose im Vergleich zu den oralen Bisphosphonaten um bis zu 50 %.

Antiosteoporotika				
Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup>	Dosis <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>3</sup>
Zoledronsäure	Aclasta®	–	1 x 5 mg i.v./Jahr	533,84
Alendronat	Fosamax®	10 mg <sup>4</sup>	1 x 10 mg p.o./Tag	493,14
Alendronat	Generika	10 mg <sup>4</sup>	1 x 10 mg p.o./Tag	334,79
Risedronat	Actonel®	5 mg <sup>5</sup>	1 x 5 mg p.o./Tag 1 x 35 mg p.o./Woche	507,65 482,13
Strontiumranelat	Protelos®	2 g	1 x 2 g p.o./Tag	574,70
Raloxifen	Evista® Optruma®	60 mg	1 x 60 mg p.o./Tag	506,61 498,62
Teriparatid	Forsteo®	20 µg	1 x 20 µg s.c./Tag	6903,76 <sup>6</sup>
Parathormon	Preoctact®	–	1 x 100 µg s.c./Tag	6726,12 <sup>6</sup>

Stand Lauertaxe: 15.07.2008;

<sup>1</sup>Nach (4), <sup>2</sup>Dosierung gemäß Fachinformation, <sup>3</sup>Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt, <sup>4</sup>bezogen auf die Säure, <sup>5</sup>bezogen auf das Salz, <sup>6</sup>Kosten für Nadeln sind nicht enthalten.

## Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe der Osteoporose, 1. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Februar 2003; Band 19, Sonderheft 1.
2. Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr (S3-Leitlinie). DVO-Leitlinie, 2. Auflage 2006.
3. EMA: Aclasta®: European Public Assessment Report (scientific discussion, 23.10.2007): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aclasta/EMA-H-595-II-10-AR.pdf>. Zuletzt geprüft: 11. Juli 2008.
4. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2008. Köln: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), 2008.
5. Fricke U, Klaus W: Neue Arzneimittel: Fakten und Bewertungen von 2000 bis 2003 zugelassenen Arzneimitteln. Band 15, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2006.
6. Novartis Pharma: Fachinformation "Aclasta® 5 mg Infusionslösung". Stand: August 2007.
7. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al.: Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356: 1809-1822.
8. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al.: Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med 2007; 357: 1799-1809.