



Kassenärztliche
Bundesvereinigung

Körperschaft des öffentlichen Rechts

Medikationskatalog

Indikation: **Osteoporose**

Datum der Erstellung: 25.07.2012

Datum der letzten Aktualisierung: 31.05.2017

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
2	Übersicht: Einteilung der Wirkstoffe	6
3	Entscheidungsbaum	10
4	Aufbereitung der Evidenz	11
4.1	Leitlinien	11
4.1.1	Verwendete Leitlinien	11
4.1.2	Ergebnisse aus Leitlinien	11
4.2	Arzneiverordnungen/Therapieempfehlungen der AkdÄ	16
4.2.1	Arzneiverordnungen	16
4.2.2	Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe der Osteoporose	16
4.3	IQWiG-Abschlussberichte	17
4.4	Therapiehinweise des G-BA	18
4.4.1	Teriparatid	18
4.5	G-BA-Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung	19
4.6	Disease-Management-Programme	20
4.7	Cochrane-Reviews	21
4.8	Wirkstoff AKTUELL	22
4.8.1	Raloxifen	22
4.8.2	Denosumab	22
4.8.3	Strontiumranelat	23
4.8.4	Zoledronsäure (Infusionslösung)	23
4.9	atd-Arzneimitteldatenbank	24
4.10	Sonstiges	28
4.10.1	Rahmenvorgaben Arzneimittel nach § 84 Abs. 7 SGB V	28
4.10.2	Verordnungsfähigkeit nach AM-RL	28
4.10.3	Priscus-Liste	29
4.10.4	Rote-Hand-Briefe	29



5	Gesamtfazit	32
6	Literaturverzeichnis	45
7	Tabellenverzeichnis	47
8	Abbildungsverzeichnis	47
9	Abkürzungsverzeichnis	48

1 Einleitung

Der Medikationskatalog stellt eine Entscheidungshilfe für den Arzt dar, die ihn in Hinblick auf eine evidenzbasierte, sichere und wirtschaftliche Verordnungsentscheidung bei der medikamentösen Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen unterstützen soll. Es handelt sich hierbei um Empfehlungen; die freie Therapieentscheidung im Einzelfall bleibt unberührt. Ärzte sollen über ihre Praxisverwaltungssoftware bei der Verordnung Hinweise darüber erhalten, ob es sich bei einem ausgewählten Wirkstoff beispielsweise um einen Standardwirkstoff, Reservewirkstoff oder einen nachrangig zu verordnenden Wirkstoff handelt. So würde der Arzt beispielsweise bei der Verordnung von Denosumab einen Hinweis seiner Praxisverwaltungssoftware erhalten, dass es sich bei Denosumab nicht um einen Standardwirkstoff in der Behandlung der Osteoporose handelt. Ziel ist es, dass der Arzt den überwiegenden Anteil der Verordnungen entsprechend der Empfehlungen aus dem Medikationskatalog tätigt.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Estrogene und Estrogen-Gestagen-Kombinationen, die auch entsprechend ihrer Zulassung zur Prävention der Osteoporose nur bei Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporose-Prävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen, eingesetzt werden können, in der Praxis überwiegend in anderen Indikationen (z. B. der Hormonersatztherapie) zum Einsatz kommen. Vor diesem Hintergrund und der Tatsache, dass bei wirkstoffgleichen Arzneimitteln häufig nur ein Teil unter den o. g. Voraussetzungen zur Osteoporose-Prävention zugelassen ist, wird auf eine Steuerung dieser Präparate in den Praxisverwaltungssystemen verzichtet.

Der Evidenzbewertung liegen die relevanten Leitlinien (sofern vorhanden Nationale Versorgungsleitlinien, S3-Leitlinien), die Publikation „Arzneiverordnungen“ sowie Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Therapiehinweise des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), G-BA-Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung, G-BA-Beschlüsse zu Disease-Management-Programmen (DMP), Abschlussberichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Cochrane Reviews, die Publikation „Wirkstoff AKTUELL“ der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) sowie ergänzend die Bewertungen der atd-Arzneimitteldatenbank des arznei-telegramm® zu Grunde. Die Regelungen der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), die PRISCUS-Liste sowie Rote-Hand-Briefe sind ebenfalls berücksichtigt.

Anhand der o. g. Evidenzbewertungen wurde geprüft, welche Wirkstoffe, die zur Behandlung von Patienten mit Osteoporose zugelassen sind, als „Standard“, „Reserve“ oder als „nachrangig zu verordnen“ empfohlen werden können. Basis dieser Bewertung sind jeweils die berücksichtigten Leitlinien, in denen jedoch teilweise keine Abstufungen zwischen den zur Verfügung stehenden Wirkstoffgruppen und überwiegend auch nicht zwischen den Wirkstoffen einer Wirkstoffgruppe gemacht werden. Aufbauend auf den Leitlinien erfolgt eine differenzierte Bewertung auf Basis der o. g. Quellen, wobei insbesondere den Beschlüssen des G-BA sowie der AM-RL und ihren Anlagen ein hoher Stellenwert zukommt, da diese für den Vertragsarzt in der ambulanten Versorgung verbindlich sind.

Als „Standard“ sind diejenigen Wirkstoffe definiert, die für den überwiegenden Anteil der Patienten zur Behandlung der Erkrankung in Frage kommen. Die Kategorie „Reservewirkstoff“ bezieht sich auf den Einsatz bei „relevanten“ Patientengruppen, für die eine Behandlung mit den Standardwirkstoffen nicht in Frage kommt. Ein Beispiel hierfür ist Zoledronsäure als Reservewirkstoff zur Behandlung der Osteoporose bei Unverträglichkeit von oralen Bisphosphonaten. Der letzten Kategorie „Nachrangig zu verordnende Wirkstoffe“ sind die übrigen für diese Indikation zugelassenen Wirkstoffe zugeordnet, die nicht unter die Definition Standard oder Reserve fallen. Hierunter können auch Wirkstoffe subsumiert sein, die in bestimmten

Behandlungskonstellationen Vorteile haben und diesen vorbehalten sein sollten, aber in der Gesamtschau als „nachrangig zu verordnen“ einzustufen sind. So kann beispielsweise der primäre Einsatz von Denosumab zur Therapie von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz indiziert sein oder der Einsatz von Teriparatid bei Patienten mit manifester Glukokortikoid-induzierter Osteoporose mit mehreren Knochenbrüchen ohne eine adäquate Osteoporosetherapie erwogen werden.

Zunächst findet sich unter 2. „Übersicht: Einteilung der Wirkstoffe in der Osteoporose-Therapie“ eine Kurzübersicht der Bewertung in Tabellenform.

Unter 3. „Entscheidungsbaum“ ist eine grafische Übersicht des Algorithmus der Entscheidungsfindung für die medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der wesentlichen evidenzbasierten Bewertungen eingefügt.

Die zugehörige Evidenz ist im Detail unter 4. aufbereitet.

Als Appendix steht separat eine detaillierte Aufbereitung der Evidenz auf Wirkstoffebene als Tabelle zur Verfügung.

2 Übersicht: Einteilung der Wirkstoffe

Tabelle 1: Übersicht: Einteilung der Wirkstoffe zur Behandlung der Osteoporose

Wirkstoffe	Standard	Reserve	Nachrangig zu verordnende Wirkstoffe	Bemerkungen
Basistherapie				
Calcium, Vitamin D3	x			Nur bei manifester Osteoporose verordnungsfähig.
Alfacalcidol			x	
Bisphosphonate und Bisphosphonate in Kombination mit Calcium und/oder Vitamin D				
Alendronsäure	x			Auch zur Therapie der Osteoporose bei Männern zugelassen.
Risedronsäure	x			Auch zur Therapie der Osteoporose bei Männern zugelassen.
Zoledronsäure		x		Auch zur Therapie der Osteoporose bei Männern zugelassen.
Etidronsäure			x	
Ibandronsäure			x	
Alendronsäure + Colecalciferol	x			Der Einsatz dieser Kombination ist nur wirtschaftlich, wenn die Voraussetzungen (Vorliegen einer manifesten Osteoporose) für die Verordnung von Vitamin D nach der Anlage I der AM-RL (OTC-Ausnahmeliste) erfüllt sind. In diesen Fällen ist sie als Standard zu bewerten.
Alendronsäure + Calcium +	x			Der Einsatz dieser Kombination ist nur wirtschaft-

Wirkstoffe	Standard	Reserve	Nachrangig zu verordnende Wirkstoffe	Bemerkungen
Colecalciferol				lich, wenn die Voraussetzungen (Vorliegen einer manifesten Osteoporose) für die Verordnung von Calcium und Vitamin D nach der Anlage I der AM-RL (OTC-Ausnahmeliste) erfüllt sind. In diesen Fällen ist sie als Standard zu bewerten.
Risedronsäure + Calcium	x			Der Einsatz dieser Kombination ist nur wirtschaftlich, wenn die Voraussetzungen (Vorliegen einer manifesten Osteoporose) für die Verordnung von Calcium nach der Anlage I der AM-RL (OTC-Ausnahmeliste) erfüllt sind. In diesen Fällen ist sie als Standard zu bewerten.
Risedronsäure + Colecalciferol	x			Der Einsatz dieser Kombination ist nur wirtschaftlich, wenn die Voraussetzungen (Vorliegen einer manifesten Osteoporose) für die Verordnung von Vitamin D nach der Anlage I der AM-RL (OTC-Ausnahmeliste) erfüllt sind. In diesen Fällen ist sie als Standard zu bewerten.
Risedronsäure + Calcium + Colecalciferol	x			Der Einsatz dieser Kombination ist nur wirtschaftlich, wenn die Voraussetzungen (Vorliegen einer manifesten Osteoporose) für die Verordnung von Calcium und Vitamin D nach der Anlage I der AM-RL (OTC-Ausnahmeliste) erfüllt sind. In diesen Fällen ist sie als Standard zu bewerten.
Zoledronsäure + Calcium + Colecalciferol		x		Der Einsatz dieser Kombination ist nur wirtschaftlich, wenn die Voraussetzungen (Vorliegen einer manifesten Osteoporose) für die Verordnung von Calcium und Vitamin D nach der Anlage I der

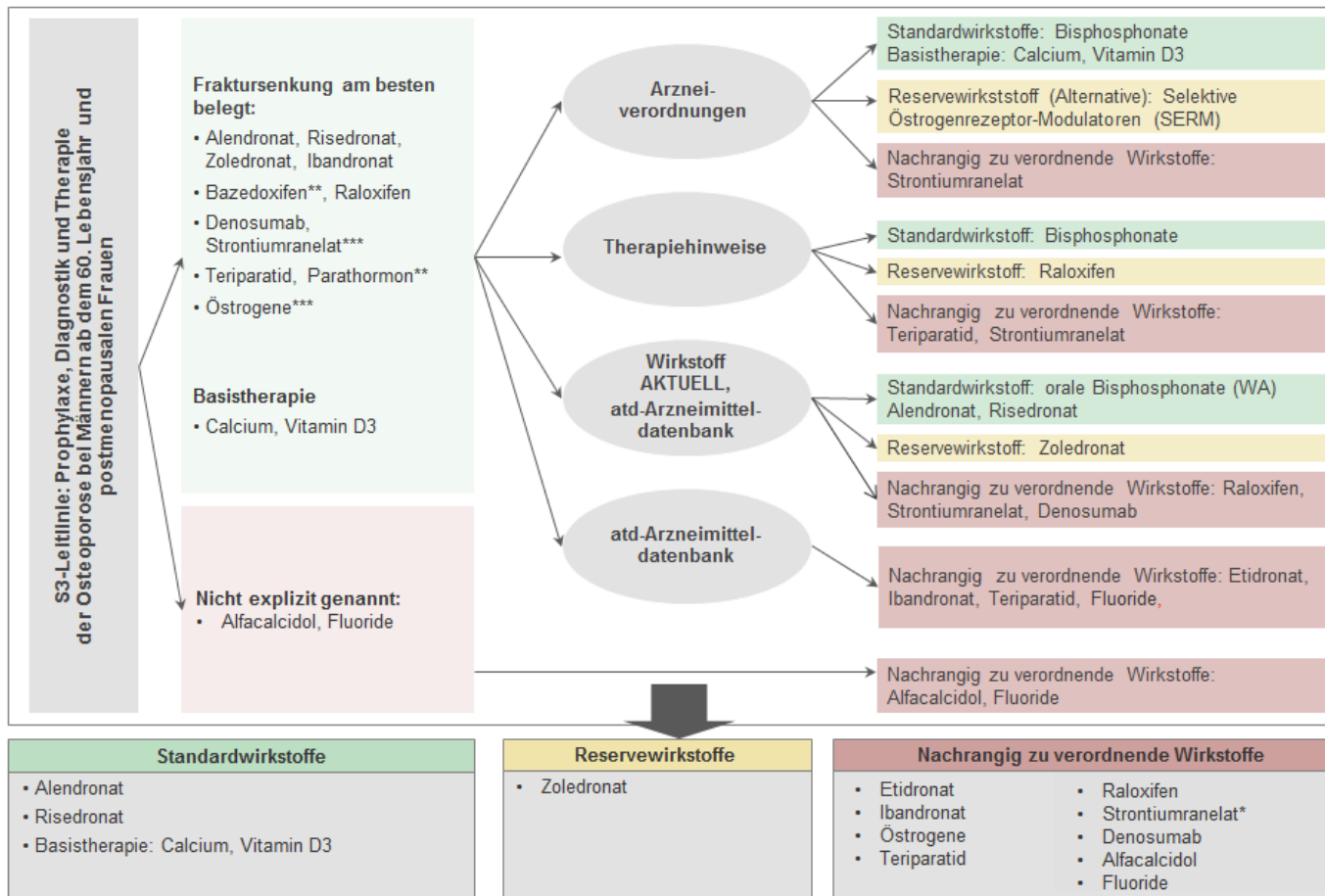
Wirkstoffe	Standard	Reserve	Nachrangig zu verordnende Wirkstoffe	Bemerkungen
				AM-RL (OTC-Ausnahmeliste) erfüllt sind. In diesen Fällen ist sie als Reserve zu bewerten.
Alendronsäure + Alfacalcidol			x	
Ibandronsäure + Colecalciferol			x	
Ibandronsäure + Calcium			x	
Ibandronsäure + Calcium + Colecalciferol			x	
SERM				
Raloxifen			x	Zulassung nur für Frauen.
Weitere Wirkstoffe				
Teriparatid			x	Die insgesamt maximale Therapiedauer mit Teriparatid beträgt 24 Monate. Diese 24-monatige Therapie sollte im Laufe des Lebens beim gleichen Patienten nicht wiederholt werden.
Denosumab			x	Auch zur Therapie der Osteoporose bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko zugelassen.
Natriumfluorid und Natriumfluorophosphat: Mono und Kombinationen			x	
Östrogene und Östrogen-Gestagen-Kombinationen			x	Östrogene sind nur zur Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko zugelassen, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporose-Prävention zugelassenen Arzneimitteln

Wirkstoffe	Standard	Reserve	Nachrangig zu verordnende Wirkstoffe	Bemerkungen
				<p>teln aufweisen. Aufgrund ihres überwiegenden Einsatzes in anderen Indikationen (z. B. der Hormonersatztherapie) werden sie im Praxisverwaltungssystem nicht gesteuert.</p>
Strontiumranelat			x	<p>Nachdem 2014 der Ausschuss für Risikobewertung im Rahmen der Pharmakovigilanz (PRAC) bei der EMA das Ruhen der Zulassung von Strontiumranelat (PROTELOS) empfohlen, der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) sich der Empfehlung aber nicht angeschlossen hatte, wurde im Ergebnis durch die EMA die Indikation wie folgt eingeschränkt: Strontiumranelat ist zur Behandlung der schweren Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei erwachsenen Männern mit hohem Frakturrisiko zugelassen, für die eine Behandlung mit anderen für die Osteoporose-Therapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist, beispielsweise aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit.</p> <p>Die Firma Servier hat für August 2017 die weltweite Einstellung des Vertriebes von Strontiumranelat angekündigt.</p>



3 Entscheidungsbaum

Abbildung 1: Entscheidungsbaum: Osteoporose



* Die Zulassung für Strontiumranelat wurde eingeschränkt auf die Behandlung der schweren Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und erwachsenen Männern mit hohem Frakturrisiko, für die eine Behandlung mit anderen für die Osteoporosetherapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist, beispielsweise wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit.

** außer Vertrieb, daher nachfolgend nicht mehr berücksichtigt

*** Hinweis auf Zulassungseinschränkungen

4 Aufbereitung der Evidenz

4.1 Leitlinien

4.1.1 Verwendete Leitlinien

- Deutsche Gesellschaft für Osteologie (DGO) (2014): Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie (S3). Gültig bis 2017. (1)

Weitere Leitlinien:

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2015): Management of Osteoporosis and the prevention of fragility fractures Guideline No 142. (2)

Diese Leitlinie wurde aufgrund der Fokussierung des vorliegenden Medikationskataloges auf den deutschen Versorgungskontext nicht weiter berücksichtigt.

4.1.2 Ergebnisse aus Leitlinien

4.1.2.1 S3-Leitlinie der DGO (1)

Gegenstand der Leitlinie sind die Empfehlungen zur Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen.

Besondere Formen der Osteoporose (z. B. Kinder, Jugendliche, prämenopausale Frauen, Männer bis zum 60. Lebensjahr, Frauen und Männer mit einer schweren Niereninsuffizienz oder mit einer sekundären Osteoporose) sind nicht Gegenstand der Leitlinie und auch nicht des Medikationskataloges zur Indikation Osteoporose. Hier sind bei der Therapie die Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften zu berücksichtigen.

Ableitung des Empfehlungsgrades:

Empfehlungsgrad	Grundlage der wissenschaftlichen Evidenz
A	Mindestens eine Studie des Evidenzgrad 1++ mit direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation oder mehrere Studien des Evidenz-Levels 1+ mit konsistenten Ergebnissen und direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation.
B	Studien bis zum Evidenzgrad 2++ mit konsistenten Ergebnissen und direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation <i>oder</i> Extrapolation von Studien mit Evidenz-Level 1++ oder 1+
C	Studien bis zum Evidenzgrad 2+ mit konsistenten Ergebnissen und direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation oder Extrapolation von Studien mit dem Evidenzgrad 2++
D	Evidenzgrad 3 oder 4 oder Extrapolation von Studien mit dem Evidenzgrad 2+

A. Basistherapie

Calcium und Vitamin D

Für Osteoporose-Patienten ohne eine spezifische medikamentöse Osteoporose-Therapie wird eine Zufuhr von 1.000 mg Calcium täglich mit der Nahrung als Basistherapie empfohlen (D). Nur wenn dies mit der Nahrungszufuhr nicht erreicht wird, sollte eine Supplementierung mit Calcium durchgeführt werden (D). Außerdem wird eine Supplementierung mit 800 bis 1.000 Einheiten Vitamin D3 täglich empfohlen.

Aufgrund der Möglichkeit von Hypokalzämien unter einer antiresorptiven Osteoporose-Therapie ist eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D bei allen Patienten mit dieser Therapie besonders wichtig. Vor allem bei der Anwendung von parenteralen Antiresorptiva wird empfohlen, vor einer Anwendung eine tägliche Gesamtzufuhr von mindestens 1.000 mg Calcium und eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D – ggf. durch eine adäquate Vortherapie mit Calcium und Vitamin D, sicherzustellen.

Anmerkung der Autorin:

*Bei Calcium und Vitamin D sind allerdings die Verordnungseinschränkungen der Anlage I der AM-RL zu berücksichtigen (verordnungsfähig nur zur Behandlung der **manifesten** Osteoporose).*

B. Präparate zur Therapie der Osteoporose

➤ Präparate, deren fraktursenkende Wirkung am besten belegt ist

• Bei der postmenopausalen Frau:

Alendronat, Bazedoxifen, Denosumab, Ibandronat, Östrogene, Teriparatid, Parathormon, Raloxifen, Risedronat, Strontiumranelat und Zoledronat

Für alle genannten Präparate ist eine **Reduktion von Frakturen** über 3 bis 5 Jahre nachgewiesen (A).

Die Effizienz der Reduktion vertebraaler Frakturen ist bei postmenopausalen Frauen auch in hohem Lebensalter unvermindert (A).

Für Alendronat (A), Bazedoxifen (B für Daten aus einer Subgruppenanalyse), Denosumab (A), Ibandronat (B für Frauen mit einem T-Wert < -3,0 am Schenkelhals), Östrogene (A), Teriparatid (B), Risedronat (A), Strontiumranelat (A) und Zoledronat (A) ist auch eine **Vermin-derung peripherer Frakturen** nachgewiesen.

Tabelle 2: Wirksamkeit einer medikamentösen Osteoporose-Therapie bei postmenopausalen Frauen

	Weniger Wirbelkörper-Frakturen	Weniger periphere Frakturen	Weniger proximale Femurfrakturen
Alendronat	A	A	A
Bazedoxifen	A	B	-
Denosumab	A	A	A

	Weniger Wirbelkörper-Frakturen	Weniger periphere Frakturen	Weniger proximale Femurfrakturen
Ibandronat	A	B	-
Raloxifen	A	-	-
Risedronat	A	A	A
Zoledronat	A	A	A
Teriparatid*	A	B	-
Östrogene*	A	A	A
Strontiumranelat*	A	A	B

Für die mit einem Sternchen gekennzeichneten o. g. Präparate bestehen Zulassungsbeschränkungen:

Östrogene sind zur Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko zugelassen, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporose-Prävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.

Außerhalb der Indikation der **vasomotorischen Symptome** wird eine Therapie mit Östrogenen bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko nur ausnahmsweise empfohlen. Östrogene sind nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber den anderen o. g. Osteoporose-Therapeutika und unter sorgfältiger individueller Abwägung von Nutzen und Risiko gemeinsam mit der Patientin im Rahmen der Sekundärprävention einzusetzen (A). Bei nicht hysterektomierten Frauen ist eine Zusatzbehandlung mit einem Gestagen obligatorisch.

Strontiumranelat ist zur Behandlung der schweren Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei erwachsenen Männern mit hohem Frakturrisiko zugelassen, für die eine Behandlung mit anderen für die Osteoporose-Therapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist, beispielsweise aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit.

Bei **Teriparatid** beträgt die maximale Therapiedauer insgesamt 24 Monate.

- **Bei Männern ab dem 60. Lebensjahr:**

Für den Mann sind Alendronat (B), Risedronat (B), Strontiumranelat (C), Zoledronat (A) und Teriparatid (C) zur Therapie der Osteoporose zugelassen. Insgesamt ist die Evidenz für den Mann in Bezug auf die Effizienz der Frakturrisikoreduktion geringer als bei der Frau.

Strontiumranelat ist zur Behandlung der schweren Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei erwachsenen Männern mit hohem Frakturrisiko zugelassen, für die eine Behandlung mit anderen für die Osteoporose-Therapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist, beispielsweise aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit.

Bei **Teriparatid** beträgt die maximale Therapiedauer insgesamt 24 Monate.

➤ **Medikamentöse Therapie bei sekundären Osteoporosen**

Bei Risikofaktoren, die eine sekundäre Osteoporose-Form mitbegründen, sollte eine fachspezifische Mitbetreuung im Rahmen der diesen Risikofaktoren zugrunde liegenden Erkrankung gewährleistet sein.

• **Glucocorticoidinduzierte Osteoporose:**

Zugelassen sind Alendronat, Risedronat (nur bei Frauen), Zoledronat und Teriparatid.

• **Knochenschwund im Zusammenhang mit einer Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom:**

Denosumab ist zugelassen zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit einer Hormonablation bei Männern mit einem Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko. In einer RCT traten bei hormonablativ behandelten Männer mit einem Prostatakarzinom unter der Therapie mit Denosumab (60 mg alle 6 Monate) über einen Zeitraum von 3 Jahren weniger Wirbelkörperfrakturen auf.

➤ **Differentialtherapie**

- Die einzelnen Präparate zeigen Unterschiede bzgl. der Art der Wirkung und der Pharmakokinetik sowie im Preis. Sie sind auch unterschiedlich gut bzgl. der Wirkung auf verschiedene Frakturarten und der langfristigen Frakturreduktion bei kontinuierlicher oder diskontinuierlicher Anwendung belegt.
- Für die individuelle Auswahl der Medikamente sollten die möglichen Neben- und Zusatzwirkungen, die nachgewiesene Wirkdauer auch nach Absetzen der Präparate, die Kosten und die Einnahmemodalität in die Überlegungen einbezogen werden.

➤ **Kombinationstherapie**

Eine Empfehlung für eine Kombinationstherapie kann derzeit nicht ausgesprochen werden (D).

Eine Ausnahme mag eine niedrig dosierte Hormontherapie wegen postmenopausaler Beschwerden sein, von der auszugehen ist, dass sie keine volle Wirksamkeit auf den Knochenstoffwechsel hat. In diesem Fall wird eine Kombination mit einem spezifischen Osteoporose-Präparat für vertretbar gehalten (D).

Bei postmenopausalen Frauen, die primär wegen vasomotorischer Symptome mit Östrogenen therapiert werden, ist mit Ausnahme sehr niedrig dosierter Präparate in der Regel keine weitere spezifische Osteoporose-Therapie erforderlich (D). Wird aufgrund postmenopausaler Beschwerden Tibolon eingenommen, so ist auch hiervon ein Schutz vor Frakturen zu erwarten (A).

Fazit:

Nach der Leitlinie ist die fraktursenkende Wirkung für folgende Wirkstoffe am besten belegt: Alendronat, Bazedoxifen, Denosumab, Ibandronat, Östrogene, Teriparatid, Parathormon, Raloxifen, Risedronat, Strontiumranelat und Zoledronat. Sie können daher zunächst als Standard eingestuft werden.

Bei den Östrogenen und bei Strontiumranelat sind jedoch ergänzend die nachfolgend genannten bestehenden Zulassungseinschränkungen (auf die in der Leitlinie explizit hingewiesen wird) und die weiteren Bewertungen in der Leitlinie zu berücksichtigen:

- Östrogene sind zur Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko zugelassen, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporose-Prävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.

In der Leitlinie wird der Einsatz von Östrogenen außerhalb der Indikation der vasomotorischen Symptome nur ausnahmsweise unter sorgfältiger individueller Abwägung von Nutzen und Risiken im Rahmen der Sekundärprävention empfohlen.

- Strontiumranelat ist zur Behandlung der schweren Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei erwachsenen Männern mit hohem Frakturrisiko zugelassen, für die eine Behandlung mit anderen für die Osteoporose-Therapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist, beispielsweise aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit.

Östrogene und Strontiumranelat sind aufgrund dieser Einschränkungen nicht als Standard oder Reserve sondern als nachrangig zu verordnende Wirkstoffe einzustufen.

4.2 Arzneiverordnungen/Therapieempfehlungen der AkdÄ

4.2.1 Arzneiverordnungen (3)

Es stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung, die nachweislich das Frakturrisiko im Schnitt um die Hälfte reduzieren können. An erster Stelle stehen die oral oder intravenös (i. v.) applizierbaren Bisphosphonate und alternativ die selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM). In speziellen Fällen kann auch Strontiumranelat zum Einsatz kommen.

Basistherapie: Calcium und Vitamin D (entsprechend der Leitlinien)

Bei Vitamin D wird darauf hingewiesen, dass eine kostengünstige Therapie mit genuinem Vitamin D3 möglich ist. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollten Calcitriol oder Alfacalcidol anstelle von Colecalciferol verwendet werden.

Es gibt keinen Beleg für eine präferenzielle fraktursenkende Wirkung einer der o. g. Substanzen (Bisphosphonate, SERM, Strontiumranelat) bei bestimmten Patientengruppen.

Fazit:

Standardwirkstoffe sind Bisphosphonate.

Alternativ genannt (und damit als Reservewirkstoff zu bewerten) sind die selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM; z. B. Raloxifen).

In speziellen Fällen kann auch Strontiumranelat zum Einsatz kommen.

Anmerkung der Autorin:

Nachdem 2014 der Ausschuss für Risikobewertung im Rahmen der Pharmakovigilanz (PRAC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) das Ruhen der Zulassung von Strontiumranelat empfohlen, der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) sich dem aber nicht angeschlossen hatte, wurde im Ergebnis durch die EMA die Indikation wie folgt eingeschränkt: Strontiumranelat ist zur Behandlung der schweren Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei erwachsenen Männern mit hohem Frakturrisiko zugelassen, für die eine Behandlung mit anderen für die Osteoporose-Therapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist, beispielsweise aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit. Nach Auskunft des Herstellers wird der Vertrieb von Strontiumranelat im August 2017 eingestellt.

4.2.2 Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe der Osteoporose (4)

Die Therapieempfehlungen der AkdÄ zur Therapie und Prophylaxe der Osteoporose wurden aufgrund des Zeitpunktes des Erscheinens (2003) nicht mit einbezogen.

4.3 IQWiG-Abschlussberichte

Es liegen bislang keine IQWiG-Abschlussberichte für das Indikationsgebiet oder für Wirkstoffe aus dem Indikationsgebiet Osteoporose vor.

4.4 Therapiehinweise des G-BA

4.4.1 Teriparatid (5)

- Teriparatid ist zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen nur ein Mittel der zweiten Wahl.
- Die Verordnung bleibt lediglich definierten Ausnahmefällen vorbehalten.
- Hinsichtlich der Frakturrate hat Teriparatid gegenüber anderen Osteoporosemitteln, insbesondere Bisphosphonaten, keine nachgewiesene Überlegenheit.
- Die Inzidenz von mit hoher Morbiditätslast verbundenen Hüftfrakturen wird nicht signifikant reduziert.
- Teriparatid ist wegen der im Vergleich zu Bisphosphonaten bis zu 35-fach höheren Kosten in der Regel unwirtschaftlich.
- Unter folgenden kumulativen Bedingungen ist eine Verordnung von Teriparatid möglich:
 - Nur bei manifester Osteoporose mit mindestens 2 neuen Frakturen in den letzten 18 Monaten

und

 - kein Ansprechen auf eine direkte und adäquate Vorbehandlung über mindestens 1 Jahr oder
 - nach Absetzen der Bisphosphonatbehandlung aufgrund von Unverträglichkeiten (z. B. ösophageale Ulcera, Erosionen oder Strikturen oder schwere gastrointestinale Symptome) oder
 - bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegen Raloxifen.

Hinweis der Autorin: Die insgesamt maximale Therapiedauer mit Teriparatid beträgt 24 Monate. Diese 24-monatige Therapie sollte im Laufe des Lebens beim gleichen Patienten nicht wiederholt werden.

Fazit:

Bisphosphonate als Therapie der ersten Wahl.

Teriparatid ein Mittel der 2. Wahl; nur verordnungsfähig nach Absetzen der Bisphosphonatbehandlung aufgrund von Unverträglichkeiten oder bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegen Raloxifen.

4.5 G-BA-Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung

Es liegen keine Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Wirkstoffe aus der Indikation Osteoporose vor.

4.6 Disease-Management-Programme

Zur Indikation Osteoporose liegt derzeit kein DMP vor.

4.7 Cochrane-Reviews

Zur Therapie der Osteoporose liegen für die letzten beiden Jahre (2015/2016) nur drei Cochrane-Reviews vor, von denen sich ein Review mit der Bisphosphonattherapie bei steroidinduzierter Osteoporose befasst (Update eines Reviews von 1999; siehe hierzu weiter unten).

Darüber hinaus liegen Cochrane-Reviews zur Behandlung der Osteoporose spezieller Patientengruppen wie Patienten mit Beta-Thalassämie (März 2016) oder Patienten mit cystischer Fibrose (März 2014) vor. Diese wurden aufgrund ihrer Spezifität, die im Medikationskatalog nicht abgebildet wird, nicht berücksichtigt.

- **Allen et al. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis (Review) (6)**

Ziel:

Risiko und Nutzen einer Prävention und Behandlung mit Bisphosphonaten bei erwachsenen Patienten mit Glucocorticoid-induzierter Osteoporose (GIOP) zu erfassen.

Es konnten 27 RCTs berücksichtigt werden, dabei werden Studien zu Wirbelkörper und Nichtwirbelkörperfraktur sowie zu Knochenabbau des Lendenwirbels und Oberschenkelhalses unterschieden.

Schlussfolgerung der Autoren:

Es gibt gute Evidenz, dass Bisphosphonate das Auftreten von Wirbelfrakturen reduzieren (Number needed to treat for additional benefit outcome: 31). Für die Prävention nicht vertebrealen Frakturen zeigen sich bei geringerer Evidenz nur geringe bis keine Unterschiede zwischen Behandlung und Nichtbehandlung mit Bisphosphonaten. Es gibt moderate Evidenz, dass Bisphosphonate in der Prävention und Behandlung steroidinduzierten Knochenabbaus der Lendenwirbel und des Oberschenkelhalses wirksam ist. Die Studien zu den Nebenwirkungen werden in der Qualität als geringer eingeschätzt, da Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden konnten. Insgesamt unterstützt aus Sicht der Autoren der Review den Einsatz von Bisphosphonaten zur Prävention und Behandlung steroid-induzierter Osteoporose.

4.8 Wirkstoff AKTUELL

Wirkstoff AKTUELL ist eine Information der KBV im Rahmen des § 73 Abs. 8 SGB V in Zusammenarbeit mit der AkdÄ.

4.8.1 Raloxifen (7)

- Keine erkennbaren Vorteile bei der Therapie der Osteoporose postmenopausaler Frauen gegenüber den kostengünstigeren und besser untersuchten oralen Bisphosphonaten, wenngleich ein direkter Vergleich zu den Bisphosphonaten fehlt.
- Eine Reduktion nicht vertebraler Frakturen ist für Raloxifen nicht belegt.
- Die Behandlung mit Raloxifen erhöht das Thromboserisiko bis zu dreimal häufiger als unter Placebo. Unter Raloxifen ist auch die Inzidenz tödlicher Schlaganfälle erhöht.
- Klimakterische Beschwerden werden durch Raloxifen nicht gebessert. Hitzewallungen treten sogar vermehrt auf. Wenn im individuellen Fall über die Gabe von Raloxifen zu entscheiden ist, sind auf der einen Seite die kardiovaskulären und thromboembolischen Risiken und die vorübergehende Auslösung klimakterischer Beschwerden zu berücksichtigen, auf der anderen Seite aber auch die Wirkung auf das Brustgewebe bei Patientinnen mit Mammakarzinom.
- Raloxifen kann das Risiko für das Auftreten von östrogenrezeptorpositiven Mammakarzinomen senken.
- Keine Evidenz für eine weitere Verbesserung des Frakturrisikos, wenn zu einem Bisphosphonat zusätzlich Raloxifen gegeben wird. Es ist nicht belegt, dass Raloxifen nach Therapie mit Bisphosphonaten oder bei Auftreten von Frakturen unter einer Therapie mit Bisphosphonaten das Frakturrisiko günstig beeinflusst.
- Zur Therapie der Osteoporose sollten vorrangig die kostengünstigeren Generika der oralen Bisphosphonate (z. B. Alendronat oder Risedronat) eingesetzt werden. Auf eine ausreichende Basistherapie (Calcium, Vitamin D) ist zu achten.

4.8.2 Denosumab (8)

- Kein zusätzlicher Nutzen von Denosumab gegenüber den kostengünstigeren oralen Bisphosphonaten.
- Zu beachten ist das erhöhte Risiko schwerwiegender Infektionen und das zurzeit nicht abschätzbare Risiko für maligne Neuerkrankungen.
- Die nach einer dreijährigen Behandlung von Denosumab angestiegene Knochendichte fällt nach Absetzen von Denosumab innerhalb eines Jahres wieder auf das Ausgangsniveau ab, wobei die Bedeutung dieses Knochendichteabfalls für das Frakturrisiko unklar ist.
- Zur antiresorptiven Therapie bei Osteoporose sollten vorrangig die kostengünstigeren Generika der oralen Bisphosphonate (z. B. Alendronsäure) eingesetzt werden.
- Nur in Einzelfällen bei Unverträglichkeit der Bisphosphonate kann Denosumab als Mittel der Reserve eingesetzt werden.

4.8.3 Strontiumranelat (9)

- Kein zusätzlicher Nutzen hinsichtlich der fraktursenkenden Wirkungen im Vergleich zu den Bisphosphonaten belegt.
- Zur antiresorptiven Therapie bei Osteoporose sollten vorrangig die kostengünstigeren Generika der oralen Bisphosphonate (z. B. Alendronsäure) eingesetzt werden.

4.8.4 Zoledronsäure (Infusionslösung) (10)

- Hinsichtlich der Wirksamkeit kein zusätzlicher Nutzen gegenüber den kostengünstigeren oralen Bisphosphonaten.
- Zur antiresorptiven Therapie bei Osteoporose sollten vorrangig die kostengünstigeren Generika der oralen Bisphosphonate eingesetzt werden. Ein zusätzlicher Nutzen für die teurere, i. v. zu applizierende Zoledronsäure ist nicht erwiesen.
- Bei Patienten mit z. B. Erkrankungen des Ösophagus oder Unverträglichkeit der oralen Bisphosphonate kann Zoledronsäure Mittel der Reserve sein.
- Zur Behandlung der Osteoporose des Mannes und der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose ist Zoledronsäure nicht geprüft und auch nicht zugelassen (*Hinweis: Für beide Indikationen besteht mittlerweile eine Zulassung*).

Ergänzender Hinweis der Autorin:

Nachdem 2014 der Ausschuss für Risikobewertung im Rahmen der Pharmakovigilanz (PRAC) bei der EMA das Ruhen der Zulassung von Strontiumranelat empfohlen, der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) sich dem aber nicht angeschlossen hatte, wurde im Ergebnis durch die EMA die Indikation wie folgt eingeschränkt: Strontiumranelat ist zur Behandlung der schweren Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei erwachsenen Männern mit hohem Frakturrisiko zugelassen, für die eine Behandlung mit anderen für die Osteoporose-Therapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist, beispielsweise aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit. Die Firma hat informiert, dass Strontiumranelat zum August 2017 aus dem Vertrieb genommen wird.

Denosumab kann neben der Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen auch zur Behandlung bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko eingesetzt werden.

Fazit:

Standardwirkstoffe: orale Bisphosphonate

Reserve: Zoledronsäure kann als Reserve zu oralen Bisphosphonaten eingestuft werden, wenn diese nicht gegeben werden können (z. B. bei oraler Unverträglichkeit).

Raloxifen, Strontiumranelat und Denosumab können in Einzelfällen angezeigt sein. Diese Wirkstoffe werden damit nachrangig empfohlen.

4.9 atd-Arzneimitteldatenbank (11)

In der atd-Arzneimitteldatenbank des arznei-telegramm® werden folgende Bewertungen vorgenommen:

- Mittel der Wahl: Wirkstoffe, die nach dem Stand der therapeutischen Kenntnis aufgrund von Wirksamkeit, Sicherheit und Erprobungsgrad als Mittel erste Wahl gelten und als Standardtherapeutika gewertet werden können.
- Mittel der Reserve: Arzneimittel, die erst eingesetzt werden sollten, wenn die Mittel der Wahl versagen oder nicht anwendbar erscheinen.
- Variante ohne besonderen Stellenwert: Molekülvarianten oder Arzneimittel des gleichen Wirktyps, bei denen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit kein klinisch relevanter Vorteil gegenüber erprobten Bezugssubstanzen zu erkennen ist.
- Umstrittenes Therapieprinzip: Arzneimittel, bei denen das Ausmaß des therapeutischen Nutzens kontrovers beurteilt wird oder deren dokumentierter Nutzen durch besondere Risiken in Frage gestellt wird.
- Zweifelhafte Therapieprinzip: Arzneimittel, deren Stellenwert und therapeutischer Nutzen im Rahmen einer rationalen Arzneitherapie nicht hinreichend belegt erscheint.
- Überholtes Therapieprinzip: Arzneimittel, deren therapeutischer Stellenwert durch besser wirksame oder besser verträgliche therapeutischen Strategien in Frage gestellt wird.

Folgende Angaben sind der atd Arzneimittelndatenbank entnommen:

a) Bisphosphonate

- Alendronat:
Mittel der Wahl zur Behandlung der Osteoporose. Alendronat ist ein Bisphosphonat mit guter Datenlage, das durch Hemmung der Osteoklastenfunktion die Knochenresorption hemmt. Die Datenlage zum Nutzen bei Osteoporose bei Männern ist gering. Variante ohne besonderen Stellenwert bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose
- Clodronat (nur onkologische Indikationen):
Mittel der Wahl neben Pamidronat zur Prävention von Skelettkomplikationen bei osteolytischen Knochenmetastasen bei Multiplem Myelom. Sonst ist Clodronat Variante ohne besonderen Stellenwert.
- Etidronat:
Variante ohne besonderen Stellenwert. Die Datenlage für den Nutzen bei postmenopausaler Osteoporose ist gering.
- Ibandronat:
Variante ohne besonderen Stellenwert. Bisphosphonat mit schwacher Datenlage in den zugelassenen Indikationen tumorinduzierte Hyperkalziämie, Knochenmetastasen und Osteoporose.

- **Pamidronat (nicht bei Osteoporose):**
Mittel der Wahl bei tumorbedingter Hyperkalziämie sowie zur Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Frauen mit Brustkrebs und Knochenmetastasen. Bei Morbus Paget entspricht Pamidronat dem Risedronat-Na.
- **Risedronat-Na:**
Mittel der Wahl bei Patienten unter Langzeittherapie mit systemischen Glukokortikoiden und bei Patienten mit Morbus Paget. Bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose scheint das Risiko für neue klinisch stumme Wirbelbrüche zu sinken, deren klinische Relevanz jedoch infrage steht. Die Datenlage erscheint gegenüber Alendronat, das Bisphosphonat der Wahl in dieser Indikation, insgesamt schwächer.
- **Zoledronat (Zoledronsäure)**
Mittel der Reserve bei Frauen in der Postmenopause sowie bei erwachsenen Männern in der Indikation Osteoporose. Bei der Behandlung von Frauen mit postmenopausaler Osteoporose senkt Zoledronsäure innerhalb von drei Jahren das Frakturrisiko einschließlich Hüft- und Wirbelfrakturen im Vergleich zu Plazebo. Ein Wirkvorteil gegenüber per os eingenommenen Bisphosphonaten wie Alendronat ist nicht belegt. Aufgrund des geringeren Erprobungsgrades, des renalen Risikos und des offensichtlich besonderen Risikos von Kiefernekrosen kommt das teurere Zoledronat allenfalls für Frauen in Betracht, die perorale Bisphosphonate wie Alendronat nicht einnehmen dürfen oder nicht vertragen. In einer Studie mit Männern mit manifester Osteoporose treten unter Zoledronsäure innerhalb von zwei Jahren im Vergleich zu Plazebo seltener durch Screening erfasste Wirbelfrakturen auf. Die relevanteren klinischen (vertebralen und nichtvertebralen) Frakturen werden nicht statistisch signifikant gesenkt.

b) Alfacalcidol

Mittel der Reserve bei unzureichender 1-Alpha-Hydroxylierung von Vitamin D aufgrund von Nierenfunktionsstörungen (renale Osteopathie).

c) Fluoride

Zweifelhaftes Therapieprinzip. Fluoridsalze stimulieren die Osteoblasten und die Neubildung von Knochengrundsubstanz. Über die Qualität des neu entstandenen Knochens herrscht jedoch Unklarheit. Von der Anwendung von Fluoriden wird aufgrund der negativen Datenlage abgeraten.

d) Parathyroidhormon (außer Vertrieb)

Umstrittenes Therapieprinzip. „Das inzwischen nicht mehr erhältliche Parathyroidhormon (= Parathormon), das für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose bei Frauen mit hohem Frakturrisiko zugelassen war, stuften wir bereits bei Markteinführung 2003 als bedenkliches Arzneimittel ein.“ Seit 2013 ist Parathyroidhormon außer Handel.

e) Raloxifen

Umstrittenes Therapieprinzip. Angesichts des marginalen Nutzens und der potenziell bedrohlichen thrombogenen und kardiovaskulären Schädwirkungen wird die Nutzen-Schaden-Bilanz für Raloxifen zur Prävention oder Behandlung der Osteoporose als negativ erachtet.

f) **Bazedoxifen** (außer Vertrieb)

Umstrittenes Therapieprinzip mit unbefriedigender Nutzendokumentation. Der selektive Östrogenrezeptor-Modulator (SERM) Bazedoxifen wurde in Deutschland erst im Dezember 2010 in den Handel gebracht und ist bereits seit März 2014 wieder außer Handel.

g) **Strontiumranelat**

Überholtes Therapieprinzip. Aufgrund der in der Nachzulassungsphase offensichtlich gewordenen Risiken hat das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der EMA 2013 weitere Indikationseinschränkungen (nur noch bei schwerer Osteoporose, bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko sowie bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko) empfohlen, die per Rote-Hand-Brief umgesetzt wurden. Das PRAC schätzte die Risikodaten für Strontium auch 2013 insgesamt als bedenklich ein. Die erwartete Marktrücknahme blieb jedoch aus. Anfang 2014 schränkt die EMA Strontiumranelat aber zumindest noch stärker ein auf ein Mittel der allerletzten Wahl für „Patienten mit hohem Frakturrisiko, für die eine Behandlung mit anderen für die Osteoporose-Therapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist“, beispielsweise aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit. Bei Auftreten von Herz-Kreislauf-Problemen wie unkontrollierbarem Bluthochdruck oder Angina-pectoris-Beschwerden ist Strontiumranelat sofort abzusetzen. „Angesichts der potenziell lebensbedrohlichen Risiken erachten wir die Nutzen-Schaden-Bilanz von Strontiumranelat seit Markteinführung als negativ.“

h) **Teriparatid**

Umstrittenes Therapieprinzip. Teriparatid wird von der atd als bedenkliches Arzneimittel für die Behandlung der Osteoporose nach den Wechseljahren, bei Männern mit hohem Frakturrisiko sowie bei Frauen und Männern wegen Langzeittherapie mit systemischen Glukokortikoiden erachtet. Der nachgewiesene Nutzen von Teriparatid stehe in keinem Verhältnis zu den Risiken einschließlich der potenziellen Krebsentwicklung. Von der Anwendung wird abgeraten.

i) **Denosumab**

Zweifelhaftes Therapieprinzip. Erster monoklonaler Antikörper, der zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose sowie bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko zugelassen ist. Hypokalziämien sind häufig. Das Risiko steigt mit zunehmendem Grad der Nierenfunktionsstörung. Die Häufigkeit der atypischen Frakturen liegt im Bereich 1:10.000 bis 1:1.000 Anwender. Während der Behandlung mit Denosumab sollen Patienten über neu auftretende oder ungewöhnliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen berichten, eine atypische Femurfraktur ist auszuschließen, auch auf der kontralateralen Seite. Nach Absetzen kommt es zu einem raschen Rückgang der Knochendichte und einem Anstieg von Markern des Knochenumbaus auf Werte oberhalb des Ausgangsniveaus. Es können spontane schmerzhafte multiple Wirbelfrakturen von zum Teil erschreckendem Ausmaß auftreten. „Aufgrund der schwerwiegenden potenziellen Risiken und fehlender hinreichender Belege für einen Zusatznutzen sehen wir beim derzeitigen Kenntnisstand keine Indikation für das teure Denosumab.“

Fazit:

Alendronsäure und Risedronsäure (schwächere Datenlage) als Standardwirkstoffe.

Alfacalcidol als Mittel der Reserve bei unzureichender 1-Alpha-Hydroxylierung von Vitamin D aufgrund von Nierenfunktionsstörungen (renale Osteopathie).

4.10 Sonstiges

4.10.1 Rahmenvorgaben Arzneimittel nach § 84 Abs. 7 SGB V (12)

In den Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V für Arzneimittel wurden auf der Bundesebene für verschiedene Wirkstoffgruppen Leitsubstanzen bestimmt, die vorrangig verordnet werden sollen. Für die Gruppe der Bisphosphonate wurden als Leitsubstanzen für das Jahr 2017 Alendronsäure und Risedronsäure vorgesehen.

Fazit:

Alendronsäure und Risedronsäure werden auch im Medikationskatalog als Standardwirkstoff angesehen. Daneben wird im Medikationskatalog aufgrund der vorliegenden Evidenz Zoledronsäure als Reservewirkstoff eingestuft.

4.10.2 Verordnungsfähigkeit nach AM-RL

4.10.2.1 Anlage I (Verordnung nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel) (13)

Der G-BA legt in Anlage I der AM-RL fest, welche nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel, die bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten, zur Anwendung bei diesen Erkrankungen mit Begründung ausnahmsweise verordnet werden können.

Nach Nummer 11 der Anlage I sind Calciumverbindungen (mind. 300 mg Calcium-Ion/Dosiereinheit) und Vitamin D (freie oder fixe Kombination) sowie Vitamin D als Monopräparat bei ausreichender Calciumzufuhr über die Nahrung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ordnungsfähig:

- nur zur Behandlung der manifesten Osteoporose,
- nur zeitgleich zur Steroidtherapie bei Erkrankungen, die voraussichtlich einer mindestens sechsmonatigen Steroidtherapie in einer Dosis von wenigstens 7,5 mg Prednisolon-äquivalent bedürfen,
- bei Bisphosphonat-Behandlung gemäß Angabe in der jeweiligen Fachinformation bei zwingender Notwendigkeit.

Nach Nr. 12 der Anlage I sind Calciumverbindungen als Monopräparate nur zu Lasten der GKV ordnungsfähig:

- bei Pseudohypo- und Hypoparathyreodismus,
- bei Bisphosphonat-Behandlung gemäß Angabe in der jeweiligen Fachinformation bei zwingender Notwendigkeit.

4.10.2.2 Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) (14)

Die Anlage III der AM-RL enthält keine Verordnungseinschränkungen oder -ausschlüsse, die Arzneimittel zur Behandlung der Osteoporose betreffen.

4.10.3 Priscus-Liste (15)

Die PRISCUS-Liste basiert auf einem Konsens von 38 Experten aus acht Fachrichtungen. Sie umfasst einen Katalog mit 83 Wirkstoffen, die für ältere Patienten als potentiell inadäquat eingestuft wurden. Die Verordnung dieser Wirkstoffe bei alten Menschen sollte daher kritisch geprüft werden. Zusätzlich werden in der PRISCUS-Liste geeignete Maßnahmen zur Vermeidung von Komplikationen (durch Monitoring) und mögliche therapeutische Alternativen genannt.

Fazit:

Es sind keine Wirkstoffe gelistet, welche die Therapie der Osteoporose betreffen.

4.10.4 Rote-Hand-Briefe

4.10.4.1 Prolia® (Denosumab) (16)

Der Hersteller berichtet über seltene Fälle von atypischen Femurfrakturen bei Patienten, die mit Prolia® (Denosumab) behandelt wurden.

Folgende Empfehlungen werden ausgesprochen:

- Während der Behandlung mit Prolia® sollten die Patienten angewiesen werden, neu auftretende oder ungewöhnliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten. Patienten mit solchen Symptomen sollten auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.
- Bei mit Prolia® behandelten Patienten, die eine Femurschaftfraktur erlitten haben, sollte der kontralaterale Femur untersucht werden.
- Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte der Abbruch der Therapie mit Prolia® erwogen werden, solange die Abklärung bei ihnen andauert. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Einschätzung sollte durchgeführt werden.

4.10.4.2 Prolia® 60 mg (Denosumab) (17)

Der Hersteller informiert über Maßnahmen, um das Risiko für Kieferosteonekrosen sowie Hypokalzämien unter der Behandlung mit Prolia® 60 mg (Denosumab) zu minimieren.

Kieferosteonekrose

- Ärzte sollten bei allen Patienten, vor einem Behandlungsbeginn mit Prolia®, mögliche Risikofaktoren für Kieferosteonekrosen evaluieren.
- Bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren wird eine zahnärztliche Untersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung empfohlen.
- Alle Patienten sollten dazu angehalten werden, während der Behandlung mit Prolia® eine gute Mundhygiene einzuhalten, zahnärztliche Routineuntersuchungen durchführen zu lassen, und unverzüglich alle Symptome im Mundraum wie z. B. bewegliche Zähne, Schmerzen oder Schwellungen zu berichten.

Hypokalzämie

- Hypokalzämie ist ein bekanntes Risiko für Patienten bei Behandlung mit Prolia®, welches sich mit steigendem Grad der Nierenfunktionsstörung erhöht.
- Eine bereits bestehende Hypokalzämie muss vor dem Beginn der Therapie mit Prolia® korrigiert werden.
- Eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D ist bei allen Patienten wichtig.
- Eine Kontrolle der Calciumspiegel sollte erfolgen:
 - vor jeder Anwendung von Denosumab.
 - innerhalb von zwei Wochen nach der initialen Dosis bei Patienten mit einer Prädisposition für eine Hypokalzämie (z. B. Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung, Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).
 - wenn mutmaßliche Symptome einer Hypokalzämie auftreten oder sofern aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten indiziert.

Die relevanten Abschnitte der Fachinformation für besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Prolia® und Xgeva® wurden entsprechend geändert.

4.10.4.3 XGEVA 120 mg Injektionslösung (18)

Der Hersteller informiert über neue Maßnahmen, um das Risiko von Kieferosteonekrosen zu minimieren, die eine bekannte und häufige Nebenwirkung unter Xgeva® sind. Da Xgeva® nicht zur Therapie der Osteoporose zugelassen ist, wird dieser Rote-Hand-Brief nicht im Medikationskatalog berücksichtigt.

4.10.4.4 Protelos® (Strontiumranelat) (19)

Der Hersteller informiert über Indikationseinschränkungen von Protelos® (Strontiumranelat). Der Einsatz ist nun beschränkt auf die Behandlung der schweren Osteoporose

- bei postmenopausalen Frauen
- bei erwachsenen Männern

mit hohem Frakturrisiko, für die eine Behandlung mit anderen für die Osteoporose-Therapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist, beispielsweise auf Grund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit.

Die aktuellen kardiovaskulären Kontraindikationen bleiben bestehen. Patienten mit klinisch gesicherter, aktuell bestehender oder vorausgegangener ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder cerebrovaskulärer Erkrankung oder unkontrollierter Hypertonie dürfen nicht mit Protelos® behandelt werden.

Den verordnenden Ärzten wird empfohlen:

- Das Risiko der Patienten bezüglich der Entstehung einer kardiovaskulären Erkrankung vor Behandlungsbeginn zu bewerten.
- Das kardiovaskuläre Risiko der Patienten regelmäßig, üblicherweise alle 6–12 Monate, zu überprüfen.
- Die Behandlung zu beenden, wenn der Patient eine ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder cerebrovaskuläre Erkrankung entwickelt bzw. bei unkontrollierter Hypertonie.

Die Behandlung sollte nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Osteoporose-Therapie begonnen werden.

4.10.4.5 Protelos[®] (Strontiumranelat) – Indikationseinschränkung (20)

Der Hersteller informierte über die Einschränkung der Indikation von Protelos[®] (Strontiumranelat sowie neue Kontraindikationen und Warnhinweise, um das Risiko für unerwünschte kardiale Ereignisse zu reduzieren.

Daten aus randomisierten klinischen Studien zur kardialen Sicherheit von Protelos[®] in der Behandlung der Osteoporose zeigten ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt, ohne ein erhöhtes Risiko bezüglich der Mortalität zu beobachten. Die Anwendung von Protelos[®] ist nun beschränkt auf die Behandlung der schweren Osteoporose

- bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko
- bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko

Die Behandlung sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Osteoporose-Therapie begonnen werden. Bei einer Entscheidung Strontiumranelat zu verschreiben, sollte das individuelle Patientenrisiko berücksichtigt werden.

Protelos[®] sollte nicht angewendet werden bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder cerebrovaskulärer Erkrankung, bzw. diesen Erkrankungen in der Anamnese. Protelos[®] sollte auch nicht angewendet werden bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie.

5 Gesamtfazit

Als „Standard“ sind diejenigen Wirkstoffe definiert, die für den überwiegenden Anteil der Patienten zur Behandlung der Erkrankung in Frage kommen. Die Kategorie „Reservewirkstoff“ bezieht sich auf den Einsatz bei „relevanten“ Patientengruppen, für die eine Behandlung mit den Standardwirkstoffen nicht in Frage kommt. Ein Beispiel hierfür ist Zoledronsäure als Reservewirkstoff zur Behandlung der Osteoporose bei Unverträglichkeit von oralen Bisphosphonaten. Der letzten Kategorie „Nachrangig zu verordnende Wirkstoffe“ sind die übrigen für diese Indikation zugelassenen Wirkstoffe zugeordnet, die nicht unter die Definition Standard oder Reserve fallen. Hierunter können auch Wirkstoffe subsumiert sein, die in bestimmten Behandlungskonstellationen Vorteile haben und diesen vorbehalten sein sollten, aber in der Gesamtschau als „nachrangig zu verordnen“ einzustufen sind. So kann beispielsweise der primäre Einsatz von Denosumab zur Therapie von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz indiziert sein oder der Einsatz von Teriparatid bei Patienten mit manifester Glukokortikoid-induzierter Osteoporose mit mehreren Knochenbrüchen ohne eine adäquate Osteoporosetherapie erwogen werden.

Tabelle 3: Gesamtfazit

Wirkstoff	Einstufung	Rationale für die Einstufung
Bisphosphonate		
Alendronsäure	Standardwirkstoff	<p>S3-Leitlinie, Arzneiverordnungen, Therapiehinweise, Wirkstoff AKTUELL: Empfehlung von Bisphosphonaten. Explizit benannt werden in der S3-Leitlinie und in Arzneiverordnungen Alendron-, Risedron-, Ibandron- und Zoledronsäure. Für Alendron-, Risedron- und Zoledronsäure konnte für postmenopausale Frauen eine Reduktion von Wirbelkörperfrakturen, peripheren Frakturen und proximalen Femurfrakturen nachgewiesen werden (S3-Leitlinie; jeweils „A“). Insgesamt ist die Evidenz für den Mann auf die Effizienz der Fraktur-reduktion geringer als bei der Frau (S3-Leitlinie).</p> <p>Wirkstoff AKTUELL: Empfehlung vorrangig von oralen Bisphosphonaten, insbesondere Alendronat, aber auch Risedronat.</p> <p>atd-Arzneimitteldatenbank: Alendronsäure als Mittel der Wahl zur Behandlung der Osteoporose.</p> <p>Rahmenvorgaben Arzneimittel: Einstufung zusammen mit Risedronsäure als Leit-substanz.</p> <p><i>Alendronsäure wird deshalb als Standardwirkstoff eingestuft.</i></p>
Risedronsäure	Standardwirkstoff	<p>S3-Leitlinie, Arzneiverordnungen, Therapiehinweise, Wirkstoff AKTUELL: Empfehlung von Bisphosphonaten. Explizit benannt werden in der S3-</p>

Wirkstoff	Einstufung	Rationale für die Einstufung
		<p>Leitlinie und in Arzneiverordnungen Alendron-, Risedron-, Ibandron- und Zoledronsäure. Für Alendron-, Risedron- und Zoledronsäure konnte für postmenopausale Frauen eine Reduktion von Wirbelkörperfrakturen, peripheren Frakturen und proximalen Femurfrakturen nachgewiesen werden (S3-Leitlinie; jeweils „A“). Insgesamt ist die Evidenz für den Mann auf die Effizienz der Fraktur- reduktion geringer als bei der Frau (S3-Leitlinie).</p> <p>Wirkstoff AKTUELL: Empfehlung vorrangig von oralen Bisphosphonaten, insbesondere Alendronat, aber auch Risedronat.</p> <p>atd-Arzneimitteldatenbank: Alendronsäure: Mittel der Wahl zur Behandlung der Osteoporose. Risedronsäure: Mittel der Wahl bei Patienten unter Langzeittherapie mit systemischen Glukokortikoiden und Morbus Paget. Bei postmenopausaler Osteoporose erscheint die Datenlage gegenüber Alendronat, das Bisphosphonat der Wahl in dieser Indikation, insgesamt schwächer.</p> <p>Rahmenvorgaben Arzneimittel: Einstufung zusammen mit Alendronsäure als Leitsubstanz.</p> <p><i>Risedronsäure wird deshalb als Standardwirkstoff eingestuft.</i></p>
Zoledronsäure	Reservewirkstoff	<p>S3-Leitlinie, Arzneiverordnungen, Therapiehinweise, Wirkstoff AKTUELL: Empfehlung von Bisphosphonaten. Explizit benannt werden in der S3-Leitlinie und in Arzneiverordnungen Alendron-, Risedron-, Ibandron- und Zoledronsäure. Für Alendron-, Risedron- und Zoledronsäure konnte für postmenopausale Frauen eine Reduktion von Wirbelkörperfrakturen, peripheren Frakturen und proximalen Femurfrakturen nachgewiesen werden (S3-Leitlinie; jeweils „A“). Insgesamt ist die Evidenz für den Mann auf die Effizienz der Fraktur- reduktion geringer als bei der Frau (S3-Leitlinie).</p> <p>Wirkstoff AKTUELL: Empfehlung von oralen Bisphosphonaten, insbesondere Alendronat, aber auch Risedronat. Zoledronsäure in Einzelfällen, wenn orale Bisphosphonate nicht gegeben werden können.</p> <p>atd-Arzneimitteldatenbank: Alendronsäure: Mittel der Wahl zur Behandlung der Osteoporose. Zoledronsäure: Wirkvorteil gegen-</p>

Wirkstoff	Einstufung	Rationale für die Einstufung
		<p>über per os eingenommenen Bisphosphonaten wie Alendronat ist nicht belegt. Aufgrund des geringeren Erprobungsgrades, des renalen Risikos und des offensichtlich besonderen Risikos von Kiefernekrosen kommt das teurere Zoledronat allenfalls für Frauen in Betracht, die perorale Bisphosphonate nicht einnehmen dürfen oder nicht vertragen.</p> <p><i>Zoledronsäure wird insbesondere aufgrund der Bewertungen in Wirkstoff AKTUELL und der atd-Arzneimitteldatenbank als Reservewirkstoff eingestuft.</i></p>
Clodronsäure	Nicht zur Osteoporose-Therapie zugelassen	Nur onkologische Indikationen.
Etidronsäure	Nachrangig zu verordnender Wirkstoff	<p>S3-Leitlinie, Arzneiverordnungen, Therapiehinweise, Wirkstoff AKTUELL: Empfehlung von Bisphosphonaten. Explizit benannt werden in der S3-Leitlinie und in Arzneiverordnungen Alendron-, Risedron-, Ibandron- und Zoledronsäure. Etidronsäure wird in der S3-Leitlinie nicht explizit benannt und in Arzneiverordnungen nicht unter den „empfohlenen“, sondern nur unter den „weiteren“ Wirkstoffen aufgeführt.</p> <p>Wirkstoff AKTUELL: Empfehlung vorrangig von oralen Bisphosphonaten, insbesondere Alendronat, aber auch Risedronat.</p> <p>atd-Arzneimitteldatenbank: Alendronsäure als Mittel der Wahl zur Behandlung der Osteoporose. Etidronsäure als Variante ohne besonderen Stellenwert.</p> <p>Nicht zur Osteoporose-Therapie des Mannes zugelassen.</p> <p><i>Etidronsäure wird deshalb (keine Nennung in der Leitlinie, Wirkstoff Aktuell, atd-Arzneimitteldatenbank) als nachrangig zu verordnender Wirkstoff eingestuft.</i></p>
Ibandronsäure	Nachrangig zu verordnender Wirkstoff	<p>S3-Leitlinie, Arzneiverordnungen, Therapiehinweise, Wirkstoff AKTUELL: Empfehlung von Bisphosphonaten. Explizit benannt werden in der S3-Leitlinie und in Arzneiverordnungen Alendron-, Risedron-, Ibandron- und Zoledronsäure. Während bei postmenopausalen Frauen für Alendron- und Risedronsäure eine Reduktion von Wirbelkörperfrakturen, peripheren Frakturen und proximalen</p>

Wirkstoff	Einstufung	Rationale für die Einstufung
		<p>Femurfrakturen nachgewiesen wurde (S3-Leitlinie; jeweils „A“), konnte für Ibandronsäure nur eine Reduktion von Wirbelkörperfrakturen („A“) und peripheren Frakturen („B“) gezeigt werden.</p> <p>Wirkstoff AKTUELL: Empfehlung vorrangig von oralen Bisphosphonaten, insbesondere Alendronat, aber auch Risedronat.</p> <p>atd-Arzneimitteldatenbank: Alendronsäure: Mittel der Wahl zur Behandlung der Osteoporose. Ibandronsäure: Variante ohne besonderen Stellenwert. Bisphosphonat mit schwacher Datenlage in den zugelassenen Indikationen tumorinduzierte Hyperkalziämie, Knochenmetastasen und Osteoporose.</p> <p>Nicht zur Osteoporose-Therapie des Mannes zugelassen.</p> <p><i>Ibandronsäure wird deshalb (Leitlinie, Wirkstoff AKTUELL, atd-Arzneimitteldatenbank) als nachrangig zu verordnender Wirkstoff eingestuft.</i></p>
Pamidronsäure	Nicht zur Osteoporose-Therapie zugelassen	Nur onkologische Indikationen.
Bisphosphonate, Kombination		
Alendronsäure und Colecalciferol	Standardwirkstoff	<p>Alendronsäure: Standardwirkstoff.</p> <p>Vitamin D: Basistherapie.</p> <p>Kombination: Nach der AM-RL ist zu prüfen, ob das Behandlungsziel mit therapeutisch gleichwertigen Monopräparaten medizinisch zweckmäßiger und/oder wirtschaftlicher zu erreichen ist.</p> <p>Der Einsatz dieser Kombination ist nur wirtschaftlich, wenn die Voraussetzungen (Vorliegen einer manifesten Osteoporose) für die Verordnung von Vitamin D nach der Anlage I der AM-RL (OTC-Ausnahmeliste) erfüllt sind. In diesen Fällen ist sie als Standard zu bewerten.</p> <p><i>Die Kombination Alendronsäure und Colecalciferol wird deshalb als Standardwirkstoff eingestuft.</i></p>
Alendronsäure, Calcium und Colecalciferol	Standardwirkstoff	<p>Alendronsäure: Standardwirkstoff.</p> <p>Calcium und Vitamin D: Basistherapie.</p> <p>Kombination: Nach der AM-RL ist zu prüfen, ob das Behandlungsziel mit therapeutisch gleichwertigen Monopräparaten medizinisch zweckmäßiger</p>

Wirkstoff	Einstufung	Rationale für die Einstufung
		<p>und/oder wirtschaftlicher zu erreichen ist.</p> <p>Der Einsatz dieser Kombination ist nur wirtschaftlich, wenn die Voraussetzungen (Vorliegen einer manifesten Osteoporose) für die Verordnung von Calcium und Vitamin D nach der Anlage I der AM-RL (OTC-Ausnahmeliste) erfüllt sind. In diesen Fällen ist sie als Standard zu bewerten.</p> <p><i>Die Kombination Alendronsäure, Calcium und Colecalciferol wird deshalb als Standardwirkstoff eingestuft.</i></p>
Risedronsäure und Calcium	Standardwirkstoff	<p>Risedronsäure: Standardwirkstoff.</p> <p>Calcium: Basistherapie.</p> <p>Kombination: Nach der AM-RL ist zu prüfen, ob das Behandlungsziel mit therapeutisch gleichwertigen Monopräparaten medizinisch zweckmäßiger und/oder wirtschaftlicher zu erreichen ist.</p> <p>Der Einsatz dieser Kombination ist nur wirtschaftlich, wenn die Voraussetzungen (Vorliegen einer manifesten Osteoporose) für die Verordnung von Calcium nach der Anlage I der AM-RL (OTC-Ausnahmeliste) erfüllt sind. In diesen Fällen ist sie als Standard zu bewerten.</p> <p><i>Die Kombination Risedronsäure und Calcium wird deshalb als Standardwirkstoff eingestuft.</i></p>
Risedronsäure und Colecalciferol	Standardwirkstoff	<p>Risedronsäure: Standardwirkstoff.</p> <p>Vitamin D: Basistherapie.</p> <p>Kombination: Nach der AM-RL ist zu prüfen, ob das Behandlungsziel mit therapeutisch gleichwertigen Monopräparaten medizinisch zweckmäßiger und/oder wirtschaftlicher zu erreichen ist.</p> <p>Der Einsatz dieser Kombination ist nur wirtschaftlich, wenn die Voraussetzungen (Vorliegen einer manifesten Osteoporose) für die Verordnung von Vitamin D nach der Anlage I der AM-RL (OTC-Ausnahmeliste) erfüllt sind. In diesen Fällen ist sie als Standard zu bewerten.</p> <p><i>Die Kombination Risedronsäure und Colecalciferol wird deshalb als Standardwirkstoff eingestuft.</i></p>
Risedronsäure, Calcium und Colecalciferol	Standardwirkstoff	<p>Risedronsäure: Standardwirkstoff.</p> <p>Calcium und Vitamin D: Basistherapie.</p> <p>Kombination: Nach der AM-RL ist zu prüfen, ob das Behandlungsziel mit therapeutisch gleichwertigen Monopräparaten medizinisch zweckmäßiger</p>

Wirkstoff	Einstufung	Rationale für die Einstufung
		<p>und/oder wirtschaftlicher zu erreichen ist.</p> <p>Der Einsatz dieser Kombination ist nur wirtschaftlich, wenn die Voraussetzungen (Vorliegen einer manifesten Osteoporose) für die Verordnung von Calcium und Vitamin D nach der Anlage I der AM-RL (OTC-Ausnahmeliste) erfüllt sind. In diesen Fällen ist sie als Standard zu bewerten.</p> <p><i>Die Kombination Risedronsäure, Calcium und Colecalciferol wird deshalb als Standardwirkstoff eingestuft.</i></p>
Alendronsäure und Alfacalcidol	Nachrangig zu verordnender Wirkstoff	<p>Alendronsäure: Standardwirkstoff.</p> <p>Alfacalcidol: nachrangig zu verordnen.</p> <p><i>Die Kombination Alendronsäure und Alfacalcidol wird deshalb als nachrangig zu verordnen eingestuft.</i></p>
Ibandronsäure und Colecalciferol	Nachrangig zu verordnender Wirkstoff	<p>Ibandronsäure (s. o.): nachrangig zu verordnender Wirkstoff.</p> <p>Colecalciferol: Basistherapie.</p> <p><i>Die Kombination Ibandronsäure und Colecalciferol wird deshalb als nachrangig zu verordnen eingestuft.</i></p>
Ibandronsäure und Calcium	Nachrangig zu verordnender Wirkstoff	<p>Ibandronsäure (s. o.): nachrangig zu verordnender Wirkstoff.</p> <p>Calcium: Basistherapie</p> <p><i>Die Kombination Ibandronsäure und Calcium wird deshalb als nachrangig zu verordnen eingestuft.</i></p>
Ibandronsäure, Calcium und Colecalciferol	Nachrangig zu verordnender Wirkstoff	<p>Ibandronsäure (s. o.): nachrangig zu verordnender Wirkstoff.</p> <p>Calcium und Colecalciferol: Basistherapie.</p> <p><i>Die Kombination Ibandronsäure, Calcium und Colecalciferol wird deshalb als nachrangig zu verordnen eingestuft.</i></p>
Zoledronsäure + Calcium + Colecalciferol	Reserve	<p>Zoledronsäure (s.o.) Reserve</p> <p>Calcium und Colecalciferol: Basistherapie.</p> <p>Kombination: Nach der AM-RL ist zu prüfen, ob das Behandlungsziel mit therapeutisch gleichwertigen Monopräparaten medizinisch zweckmäßiger und/oder wirtschaftlicher zu erreichen ist.</p> <p>Der Einsatz dieser Kombination ist nur wirtschaftlich, wenn die Voraussetzungen (Vorliegen einer manifesten Osteoporose) für die Verordnung von Calcium und Vitamin D nach der Anlage I der AM-</p>

Wirkstoff	Einstufung	Rationale für die Einstufung
		<p>RL (OTC-Ausnahmeliste) erfüllt sind. In die-sen Fällen ist sie als Reserve zu bewerten.</p> <p><i>Die Kombination Zoledronsäure, Calcium und Colecalciferol wird deshalb als Reservewirkstoff eingestuft.</i></p>
Calcium, Vitamin D (auch in Kombinationen)		
Calcium	Standardwirkstoff (Basistherapie)	<p>S3-Leitlinie, Arzneiverordnungen: Basistherapie.</p> <p><i>Calcium wird deshalb als Standardwirkstoff eingestuft.</i></p> <p><i>Hinweis: Nur zur Behandlung der manifesten Osteoporose zu Lasten der GKV verordnungsfähig.</i></p>
Calciumcarbonat und Colecalciferol	Standardwirkstoff (Basistherapie)	<p>S3-Leitlinie, Arzneiverordnungen: Basistherapie (Calcium und Vitamin D).</p> <p>Kombination: Nach der AM-RL ist zu prüfen, ob das Behandlungsziel mit therapeutisch gleichwertigen Monopräparaten medizinisch zweckmäßiger und/oder wirtschaftlicher zu erreichen ist.</p> <p><i>Die Kombination Calciumcarbonat und Colecalciferol wird deshalb als Standardwirkstoff eingestuft.</i></p> <p><i>Hinweis: Nur zur Behandlung der manifesten Osteoporose zu Lasten der GKV verordnungsfähig.</i></p>
Colecalciferol	Standardwirkstoff (Basistherapie)	<p>S3-Leitlinie: Basistherapie.</p> <p>atd-Arzneimitteldatenbank: Mittel der Wahl.</p> <p>Teils verschreibungspflichtige, teils nur apothekenpflichtige Präparate.</p> <p><i>Colecalciferol wird deshalb als Standardwirkstoff eingestuft.</i></p> <p><i>Hinweis: Die apothekenpflichtigen Arzneimittel sind nur zur Behandlung der manifesten Osteoporose zu Lasten der GKV verordnungsfähig.</i></p>
Alfacalcidol	Nachrangig zu verordnender Wirkstoff	<p>S3-Leitlinie: Die Leitlinie bezieht sich auf die Gabe von Vitamin D/Vitamin D3 (Colecalciferol). Alfacalcidol wird nicht explizit benannt.</p> <p>Arzneiverordnungen: Genuines Vitamin D3. Bei eingeschränkter Nieren-</p>

Wirkstoff	Einstufung	Rationale für die Einstufung
		<p>funktion z. B. Alfacalcidol.</p> <p>atd-Arzneimitteldatenbank: Mittel der Reserve bei unzureichender 1-Alpha-Hydroxylierung von Vitamin D aufgrund von Nierenfunktionsstörungen (renale Osteopathie).</p> <p><i>Alfacalcidol wird insbesondere aufgrund der Bewertungen/Aussagen der Leitlinie, den Arzneiverordnungen und der atd-Arzneimitteldatenbank als nachrangig zu verordnender Wirkstoff eingestuft.</i></p>
Selektive Östrogen-Rezeptot-Modulatoren		
Raloxifen	Nachrangig zu verordnender Wirkstoff	<p>S3-Leitlinie: Raloxifen wird neben verschiedenen anderen Präparaten (verschiedene Bisphosphonate, Bazedoxifen, Östrogene, Denosumab, Parathormon, Teriparatid und Strontiumranelat) unter den Präparaten aufgeführt, deren fraktursenkende Wirkung bei postmenopausalen Frauen am besten belegt ist. Hier konnte für Raloxifen eine Reduktion von Wirbelkörperfrakturen („A“), nicht jedoch für periphere Frakturen („B“) und proximale Femurfrakturen gezeigt werden.</p> <p>Arzneiverordnungen: Empfehlung SERM als Alternative zu Bisphosphonaten.</p> <p>Therapiehinweis: Standardwirkstoff Bisphosphonate. Bei Unverträglichkeit und nicht ausreichendem Ansprechen für postmenopausale Frauen auch SERM. Teriparatid: erst Einsatz bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Raloxifen.</p> <p>Wirkstoff AKTUELL: Keine erkennbaren Vorteile für Raloxifen. Bisphosphonate als Standard. Wenn im individuellen Fall über die Gabe von Raloxifen zu entscheiden ist, sind einerseits die kardiovaskulären und thromboembolischen Risiken und die vorübergehende Auslösung klimakterischer Beschwerden und andererseits die Wirkung auf das Brustgewebe bei Patientinnen mit Mammakarzinom zu berücksichtigen. Raloxifen kann das Risiko für das Auftreten von östrogenrezeptorpositiven Mammakarzinomen senken.</p> <p>atd-Arzneimitteldatenbank: Raloxifen: Umstrittenes Therapieprinzip. Angesichts des marginalen Nutzens und der potenziell bedrohlichen thrombogenen und kardiovaskulären</p>

Wirkstoff	Einstufung	Rationale für die Einstufung
		<p>Schadwirkungen erachtet die atd-Arzneimitteldatenbank die Nutzen-Schaden-Bilanz für Raloxifen zur Prävention oder Behandlung der Osteoporose als negativ.</p> <p><i>Raloxifen wird insbesondere aufgrund der Bewertungen/Aussagen in der Leitlinie, von Wirkstoff Aktuell und der atd-Arzneimitteldatenbank als nachrangig zu verordnen eingestuft.</i></p>
Weitere Wirkstoffe		
Denosumab	Nachrangig zu verordnender Wirkstoff	<p>S3-Leitlinie: Denosumab wird neben verschiedenen anderen Präparaten (verschiedene Bisphosphonate, Raloxifen, Bazedoxifen, Östrogene, Teriparatid, Parathormon und Strontiumranelat) unter den Präparaten aufgeführt, deren fraktursenkende Wirkung bei postmenopausalen Frauen am besten belegt ist. Hier konnte u.a. für Denosumab eine Reduktion von Wirbelkörperfrakturen, peripheren Frakturen und proximalen Femurfrakturen gezeigt werden (jeweils „A“).</p> <p>Behandlung sekundärer Osteoporosen: Denosumab ist außerdem zugelassen zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit einer Hormonablation bei Männern mit einem Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko.</p> <p>Arzneiverordnungen, Therapiehinweis: Noch nicht aufgeführt.</p> <p>Wirkstoff AKTUELL: Vorrangiger Einsatz der oralen Bisphosphonate. Hinweis u.a. auf ein zu beachtendes erhöhtes Risiko schwerwiegender Infektionen bei Denosumab. Nur in Einzelfällen bei Unverträglichkeit von Bisphosphonaten kann Denosumab eingesetzt werden.</p> <p>atd-Arzneimitteldatenbank: Zweifelhaftes Therapieprinzip. Aufgrund der schwerwiegenden potenziellen Risiken und fehlender hinreichender Belege für einen Zusatznutzen wird beim derzeitigen Kenntnisstand keine Indikation für das teure Denosumab gesehen.</p> <p><i>Denosumab wird insbesondere aufgrund der Bewertungen in Wirkstoff Aktuell und in der atd-Arzneimitteldatenbank als nachrangig zu verordnender Wirkstoff eingestuft.</i></p>

Wirkstoff	Einstufung	Rationale für die Einstufung
Strontiumranelat	Nachrangig zu verordnender Wirkstoff	<p>S3-Leitlinie: Strontiumranelat wird neben verschiedenen anderen Präparaten (verschiedene Bisphosphonate, Bazedoxifen, Raloxifen, Östrogene, Denosumab, Parathormon und Teriparatid) unter den Präparaten aufgeführt, deren fraktursenkende Wirkung bei postmenopausalen Frauen am besten belegt ist. Hier konnte für Strontiumranelat eine Reduktion von Wirbelkörperfrakturen („A“) und peripheren Frakturen („A“), nicht jedoch für proximale Femurfrakturen gezeigt werden. Insgesamt ist die Evidenz für den Mann auf die Effizienz der Fraktur-Reduktion geringer als bei der Frau (S3-Leitlinie). Außerdem wird darauf hingewiesen, dass Strontiumranelat nur noch zur Behandlung der schweren Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und erwachsenen Männern mit hohem Frakturrisiko zugelassen ist, für die eine Behandlung mit anderen für die Osteoporose-Therapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist, beispielsweise auf Grund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit.</p> <p>Arzneiverordnungen: Fazit: An erster Stelle stehen die oral oder i. v. zu applizierenden Bisphosphonate, alternativ die selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM). In speziellen Fällen kann auch Strontiumranelat zum Einsatz kommen.</p> <p>Therapiehinweis, Wirkstoff AKTUELL: Bisphosphonate: Therapie der ersten Wahl. Bei Unverträglichkeit oder nicht ausreichendem Ansprechen kommen auch Parathormone und für postmenopausale Frauen auch SERM und Strontiumranelat in Frage.</p> <p>atd-Arzneimitteldatenbank: Überholtes Therapieprinzip. Anfang 2014 schränkte die EMA Strontiumranelat aber zumindest noch stärker ein auf ein Mittel der allerletzten Wahl für „Patienten mit hohem Frakturrisiko, für die eine Behandlung mit anderen für die Osteoporose-Therapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist“, z. B. aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit. Bei Auftreten von Herz-Kreislauf-Problemen wie unkontrollierbarem Bluthochdruck oder Angina-pectoris-Beschwerden ist Strontiumranelat sofort abzusetzen.</p> <p><i>Strontiumranelat wird aufgrund der Bewertungen in</i></p>

Wirkstoff	Einstufung	Rationale für die Einstufung
		<p>den Arzneiverordnungen, im Therapiehinweis, in Wirkstoff AKTUELL, in der atd-Arzneimitteldatenbank und auch aufgrund der eingeschränkten Zulassung auf postmenopausale Frauen und erwachsene Männern mit hohem Frakturrisiko, für die eine Behandlung mit anderen für die Osteoporose-Therapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist, als nachrangig zu verordnender Wirkstoff eingestuft.</p> <p><i>Hinweis: Die Zulassung für Strontiumranelat wurde eingeschränkt. Strontiumranelat ist nur noch zur Behandlung der schweren Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und erwachsenen Männern mit hohem Frakturrisiko zugelassen, für die eine Behandlung mit anderen für die Osteoporose-Therapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist, beispielsweise auf Grund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit. Die Firma hat mitgeteilt, dass der Vertrieb von Strontiumranelat im August 2017 eingestellt wird.</i></p>
Teriparatid	Nachrangig zu verordnender Wirkstoff	<p>S3-Leitlinie: Teriparatid wird neben verschiedenen anderen Präparaten (verschiedene Bisphosphonate, Raloxifen, Bazedoxifen, Östrogene, Denosumab, Parathormon und Strontiumranelat) unter den Präparaten aufgeführt, deren fraktursenkende Wirkung bei postmenopausalen Frauen am besten belegt ist. Hier konnte für Teriparatid eine Reduktion von Wirbelkörperfrakturen („A“) und peripheren Frakturen („B“), nicht jedoch für proximale Femurfrakturen gezeigt werden. Teriparatid kann auch bei Männern zur Therapie der Osteoporose eingesetzt werden. Insgesamt ist die Evidenz für den Mann auf die Effizienz der Frakturreduktion geringer als bei der Frau (S3 Leitlinie).</p> <p>Arzneiverordnungen: Fazit: An erster Stelle Bisphosphonate, alternativ SERM und in Einzelfällen Strontiumranelat. Teriparatid wird nicht unter den „empfohlenen“ Wirkstoffen, sondern unter „weitere“ Wirkstoffe aufgeführt.</p> <p>Therapiehinweis: Mittel der zweiten Wahl; nur verordnungsfähig bei manifester Osteoporose mit mindestens zwei neuen Frakturen in den letzten 18 Monaten und kein ausreichendes Ansprechen auf eine direkte und adäquate Vorbehandlung über mind. 1 Jahr oder nach Absetzen der Bisphosphonat-Behandlung</p>

Wirkstoff	Einstufung	Rationale für die Einstufung
		<p>aufgrund von Unverträglichkeiten oder bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegen Raloxifen.</p> <p>atd-Arzneimitteldatenbank: Umstrittenes Therapieprinzip. Teriparatid wird als bedenkliches Arzneimittel für die Behandlung der Osteoporose nach den Wechseljahren, bei Männern mit hohem Frakturrisiko sowie bei Frauen und Männern wegen Langzeittherapie mit systemischen Glukokortikoiden erachtet.</p> <p><i>Teriparatid wird insbesondere aufgrund der Bewertungen im Therapiehinweis und in der S3-Leitlinie (fehlender Nachweis einer Reduktion von Femurfrakturen) als nachrangig zu verordnender Wirkstoff eingestuft.</i></p>
<p>Natriumfluorid, Natriumfluorid, Kombinationen</p>	<p>Nachrangig zu verordnender Wirkstoff</p>	<p>S3-Leitlinie: Fluoride werden in der aktuellen Leitlinie nicht mehr aufgeführt.</p> <p>Arzneiverordnungen: Fluoride nicht aufgeführt.</p> <p>atd-Arzneimitteldatenbank: Zweifelhaftes Therapieprinzip. Fluoridsalze stimulieren die Osteoblasten und die Neubildung von Knochengrundsubstanz. Über die Qualität des neu entstandenen Knochens herrscht jedoch Unklarheit. Besonders unter hohen Fluorid-Dosierungen und bei mangelnder Calciumzufuhr wird viel Fluorid in den Knochen eingebaut und verursacht Mineralisationsdefekte.</p> <p><i>Fluoride werden deshalb (Leitlinie, Arzneiverordnungen, atd-Arzneimitteldatenbank) als nachrangig zu verordnende Wirkstoffe eingestuft.</i></p>

Gesamtübersicht

Table 4: Gesamtübersicht

Standardwirkstoffe:	Alendronsäure und Risedronsäure Basistherapie: Calcium und Vitamin D3
Reserve-Wirkstoffe:	Zoledronsäure
Nachrangig zu verordnende Wirkstoffe:	Etidronsäure Ibandronsäure Raloxifen Calcitonin Alfacalcidol Denosumab Estrogene Estrogen-Gestagen-Kombinationen Natriumfluorid, Natriumfluorophosphat Teriparatid Strontiumranelat

6 Literaturverzeichnis

1. **Deutsche Gesellschaft für Osteologie (DGO) (2014).** Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen (S3). Stand 2014. Gültig bis 2017. [Online] <http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202014/DVO-Leitlinie%20Osteoporose%202014%20Kurzfassung%20und%20Langfassung%2018.%2009.%202014.pdf>. Letzter Zugriff: 31.05.2017.
2. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2004).** Management of osteoporosis. Guideline No 71. [Online]
3. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2009).** Arzneiverordnungen. 22. Auflage. Berlin: MMI-Verlag.
4. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2003).** Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe der Osteoporose. [Online] <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Osteoporose.pdf>. Letzter Zugriff: 31.05.2017.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2006).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Teriparatid. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/345/>. Letzter Zugriff: 31.05.2017.
6. **Allen CS, Yeung JHS, Vandermeer B, Homik J.** Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. Cochrane Database for Systematic Reviews 2016, Issue 10 Art.No: CD001347.
7. **Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2014).** Wirkstoff AKTUELL Raloxifen. [Online] <http://www.kbv.de/media/sp/Raloxifen.pdf>. Letzter Zugriff: 31.05.2017.
8. **Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2011).** Wirkstoff AKTUELL Denosumab. [Online] <http://www.kbv.de/media/sp/Denosumab.pdf>. Letzter Zugriff: 31.05.2017.
9. **Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2009).** Wirkstoff AKTUELL Strontiumranelat (Protelos®). [Online] <http://www.kbv.de/media/sp/Strontiumranelat.pdf>. Letzter Zugriff: 31.05.2017.
10. **Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2008).** Wirkstoff AKTUELL Zoledronsäure (Aclasta® 5 mg Infusionslösung). [Online] http://www.kbv.de/media/sp/Zoledrons_ure.pdf. Letzter Zugriff: 31.05.2017.
11. **A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin (2017).** atd arznei-telegramm® Arzneimitteldatenbank. [Online] <http://www.arznei-telegramm.de/db/atdstart.php3>. Letzter Zugriff: 31.05.2017.
12. **Kassenärztliche Bundesvereinigung, GKV-Spitzenverband (2016).** Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V - Arzneimittel - für das Jahr 2017. Maßnahmen zur Ausschöpfung von Wirtschaftlichkeitsreserven nach § 84 Abs. 2 Nr. 8 SGB V. [Online] http://www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben_Arzneimittel.pdf. Letzter Zugriff: 31.05.2017.

13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2013)**. Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie. Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/17/>. Letzter Zugriff: 31.05.2017.
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2016)**. Anlage III AM-RL: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/16/>. Letzter Zugriff: 31.05.2017.
15. **S. Holt, S. Schmiedl, P. A. Thürmann (2011)**. PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen. [Online] http://priscus.net/download/PRISCUS-Liste_PRISCUS-TP3_2011.pdf. Letzter Zugriff: 31.05.2017.
16. **Amgen (2013)**. Rote-Hand-Brief zu Prolia[®] (Denosumab). Wichtige sicherheitsrelevante Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe bezüglich des Risikos atypischer Femurfrakturen bei Patienten, die mit Prolia[®] behandelt wurden. [Online] <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130220.pdf>. Letzter Zugriff: 31.05.2017.
17. **Amgen (2014)**. Rote-Hand-Brief zu Prolia[®] 60 mg (Denosumab). Wichtige aktualisierte Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe, um die Risiken für das Auftreten von Kieferosteonekrosen und Hypokalzämien zu minimieren. [Online] <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2014/20140903.pdf>. Letzter Zugriff: 31.05.2017.
18. **Amgen (2015)**. Rote-Hand-Brief zu XGEVA[®] 120 mg Injektionslösung (Denosumab) und das Risiko einer Kieferosteonekrose. Wichtige Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe zu einer neuen Kontraindikation sowie der Einführung einer Patientenerinnerungskarte. [Online] <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2015/20150729.pdf>. Letzter Zugriff: 31.05.2017.
19. **Servier Deutschland (2013)**. Rote-Hand-Brief zu Protelos[®] (Strontiumranelat). Wichtige neue Einschränkungen für die Anwendung von Protelos[®] nachdem neue Daten ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt gezeigt haben. [Online] <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130513.pdf>. Letzter Zugriff: 31.05.2017.
20. **Servier Deutschland (2014)**. Rote-Hand-Brief zu Prolia[®] (Strontiumranelat). Neue eingeschränkte Indikation und Empfehlungen zu Kontrollen bei der Einnahme von Prolia[®]. [Online] <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2014/20140310.pdf>. Letzter Zugriff: 31.05.2017.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht: Einteilung der Wirkstoffe zur Behandlung der Osteoporose.....	6
Tabelle 2: Wirksamkeit einer medikamentösen Osteoporose-Therapie bei postmenopausalen Frauen.....	12
Tabelle 3: Gesamtfazit.....	32
Tabelle 4: Gesamtübersicht.....	44

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entscheidungsbaum: Osteoporose	10
---	----

9 Abkürzungsverzeichnis

AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
atd	atd arznei-telegramm® Arzneimitteldatenbank
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
DMP	Disease-Management-Programm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. v.	intravenös
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
SERM	selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren
SGB V	Sozialgesetzbuch V