

Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT ONLINE UNTER: [HTTP://AIS.KBV.DE](http://ais.kbv.de)

Strontiumranelat (Protelos®)

Für den Wirkstoff Strontiumranelat ist, auch unter Berücksichtigung des anderen Wirkmechanismus, für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose kein zusätzlicher Nutzen hinsichtlich der fraktursenkenden Wirkungen im Vergleich zu den Bisphosphonaten belegt.

Indikation

- Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zur Reduktion des Risikos von Wirbelsäulen- und Hüftfrakturen.

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 zu einer spezifischen medikamentösen Therapie ist im Einzelfall zu fällen unter Berücksichtigung des globalen Frakturrisikos und von Geschlecht, Lebensalter, Menopausenalter, zusätzlichen Risikofaktoren, klinischem Stadium und Knochenstoffwechselsituation der Osteoporose.
- Zur antiresorptiven Therapie bei Osteoporose sollten vorrangig die kostengünstigen Bisphosphonate eingesetzt werden. Im Gegensatz zu Strontiumranelat führen Bisphosphonate bei postmenopausalen Frauen nicht nur zu einer Reduktion der Inzidenz vertebraler Frakturen, sondern auch der Schenkelhalsfrakturen (bei seltener Inzidenz) (3). Für einen besonderen Nutzen von Strontiumranelat aufgrund der den Knochenanbau stimulierenden Wirkung und dem daraus theoretisch resultierenden, verlangsamten Knochenumbau sind in den Studien bisher keine Belege erbracht worden. Head-to-head-Vergleiche von Strontiumranelat mit Bisphosphonaten fehlen.
- Mögliche Langzeitriskien von Strontiumranelat, wie Osteomalazie oder pathologische Frakturen, sind noch nicht abschließend beurteilbar. Unter Behandlung mit Strontiumranelat ist eine höhere jährliche Inzidenz von thromboembolischen Komplikationen und eine Zunahme von ZNS-Störungen (Krampfanfälle, Bewusstseins- und Gedächtnisstörungen) im Vergleich zu Placebo beobachtet worden (4;5).
- Zur Behandlung der Osteoporose des Mannes und der glukokortikoidinduzierten Osteoporose ist Strontiumranelat nicht geprüft und auch nicht zugelassen. Bei einem Off-label-use sind die haftungs- und sozialrechtlichen Konsequenzen zu beachten.

Wirkungsweise

Strontiumranelat, ein Di-Strontium-Salz mit dem organischen Anteil Ranelicsäure und zwei stabilen Strontiumatomen, ist ein Wirkstoff mit einem dualen Wirkmechanismus. Strontiumranelat steigert *in vitro* sowohl den Knochenaufbau in Knochengewebskulturen als auch die Replikation der Präosteoblasten und die Kollagensynthese in Knochenzellkulturen. Gleichzeitig wird die Knochenresorption durch Verminderung der Osteoklastendifferenzierung und deren Resorptionsaktivität gehemmt. Dies führt zu einer Zunahme der Knochenmasse an unterschiedlichen Skelett-

regionen sowie zu einer Verbesserung biomechanischer Eigenschaften, deren klinische Bedeutung aber noch nicht eindeutig geklärt ist. Die absolute Bioverfügbarkeit von Strontium liegt nach oraler Gabe von 2 g Strontiumranelat bei 25 %, maximale Plasmakonzentrationen werden drei bis fünf Stunden nach einer Einzeldosis erreicht. Das zweiwertige Kation Strontium wird nicht metabolisiert, Strontiumranelat hemmt die Cytochrom P450-Enzyme nicht. Die Elimination von Strontium erfolgt über die Nieren und den Gastrointestinaltrakt.

Wirksamkeit

Zur Beurteilung der Wirksamkeit von Strontiumranelat liegen zwei prospektive, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studien vor, die bei postmenopausalen Frauen mit manifestester Osteoporose (n = 1649, niedrige Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und vorangegangene vertebrale Fraktur) die Häufigkeit von erneuten Wirbelfrakturen (SOTI-Studie, Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) (7), und bei Frauen mit femoraler Osteoporose (n = 5091, T-Wert am Schenkelhals < -2,5) das Auftreten von nicht vertebrealen Frakturen (TROPOS-Studie, Treatment of Peripheral Osteoporosis) als primäre Endpunkte prüfen (8). In beiden Studien wurden nach 36 Monaten ein Anstieg der Knochendichte und eine signifikante Reduktion der jeweils primären Endpunkte, d. h. vertebraler (SOTI-Studie: Strontiumranelat 20,9 %; Placebo 32,8 %; RR 0,59, CI 95 % 0,48–0,73,

ARR 11,9 %; NNT 9 für drei Jahre) und nicht vertebraler (TROPOS-Studie*: Strontiumranelat 9,4 %; Placebo 11,2 %; RR 0,84, CI 95 % 0,702–0,995; ARR 1,8 %; NNT = 56 für drei Jahre) Frakturen nachgewiesen. Auf Frakturen des peripheren Skeletts hatte Strontiumranelat in der SOTI-Studie keinen Einfluss (Strontiumranelat 15,6 %; Placebo 16,9 %; RR 0,90, CI 95 % 0,69–1,17). In der Gesamtgruppe der TROPOS-Studie war die Reduktion der Schenkelhalsfrakturen nicht signifikant (RR 0,85, CI 95 % 0,61–1,19). Nur bei einer Post-hoc-Analyse einer Hochrisikogruppe für Schenkelhalsfrakturen (n = 1977; Alter ≥ 74 Jahre, T-Score am Schenkelhals ≤ -3) fand sich eine Reduktion des Risikos für Schenkelhalsfrakturen um 36 % (RR 0,64, CI 95 % 0,41–0,99) (8), die aber nicht als konfirmatorischer Nachweis einer Wirksamkeit angesehen werden kann. Die Wirksamkeit von Strontiumranelat

*Die Zahlenangaben entsprechen primären Publikationen der Daten; sie können in nachfolgenden Analysen gering abweichen.

hinsichtlich der Reduktion von Schenkelhalsfrakturen ist in der Gesamtrisikopopulation postmenopausaler Osteoporosepatientinnen bislang nicht hinreichend nachgewiesen (3). Da in den Studien keine Differenzierung des Ansprechens bei beschleunigtem Knochenstoffwechsel (high turn-over) bzw. bei verlangsamtem

Knochenstoffwechsel (low turn-over) vorgenommen wurde, ist weiterhin unklar, ob Strontiumranelat bei letzterem sinnvoller ist als z. B. Bisphosphonate. Auch die erforderlichen vergleichenden Studien zu beiden Wirkprinzipien fehlen bisher.

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (4;5;9)

- Nebenwirkungen:
 - Häufig (> 1/100): Kopfschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe, dünner Stuhl, Dermatitis, Ekzeme;
 - Zunahme venöser Thromboembolien, ZNS-Störungen (mnestische und Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle, Kopfschmerzen), Anstieg der Serumkreatininkinase.
- Interaktionen:
 - Verminderung der Bioverfügbarkeit von Strontiumranelat durch Nahrung, Milch und Milchprodukte, Kalziumpräparate, Aluminium- und Magnesiumhydroxyd, daher Einnahme im Abstand von zwei Stunden, Hemmung der Absorption von Tetracyclinen und Chinolonen durch Komplexbildung.
- Kontraindikationen:
 - Kindes- und Jugendalter, Schwangerschaft, Stillzeit;
 - Disposition für venöse Thromboembolien, schwere Nierenfunktionsstörungen, Phenylketonurie.
- Kontrollmessungen:
 - Bei Kontrollen der Knochendichte mit der standardisierten DXA-Methode (Dual(-energy) X-ray Absorptiometry) ist wegen einer veränderten Absorption ein falsch hoher Anstieg der Knochendichte zu erwarten, daher sollte ein Korrekturfaktor eingefügt werden.
- Warnhinweis:
 - Der Hersteller von Strontiumranelat informiert in einem Dear-Doctor-Letter über aufgetretene Fälle des Hypersensitivitätssyndroms DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) nach der Gabe von Strontiumranelat. Dieses Syndrom ist lebensbedrohlich und durch Hautreaktionen, Fieber, Eosinophilie, Adenopathie und systemischer Beteiligung (wie z. B. Hepatitis, interstitielle Nephropathie, interstitielle Lungenerkrankung) charakterisiert. Strontiumranelat sollte bei Auftreten eines Hautausschlages unverzüglich und dauerhaft abgesetzt werden. Patienten, die die Behandlung wegen Hypersensitivitätsreaktionen abgebrochen haben, sollten die Therapie mit Strontiumranelat nicht wieder beginnen.

Kosten

Die Verordnung von Strontiumranelat kann die Kosten einer oralen medikamentösen antiresorptiven/osteoblastischen Behandlung um bis zu 60 % erhöhen.

Antiosteoporotika				
Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben ¹	Dosis ²	Kosten pro Jahr [€] ³
Strontiumranelat	Protelos®	2 g	1 x 2 g p.o./Tag	574,70
Alendronat	Fosamax®	10 mg ⁴	1 x 10 mg p.o./Tag	493,14
Alendronat	Generika	10 mg ⁴	1 x 10 mg p.o./Tag	334,79
Risedronat	Actonel®	5 mg ⁵	1 x 5 mg p.o./Tag 1 x 35 mg p.o./Woche	467,95 482,17
Zoledronsäure	Aclasta®	–	1 x 5 mg i.v./Tag	518,04
Raloxifen	Evista® Optruma®	60 mg	1 x 60 mg p.o./Tag	463,29 498,62
Teriparatid	Forsteo®	20 µg	1 x 20 µg s.c./Tag	7219,61 ⁶
Parathormon	Preotact®	–	1 x 100 µg s.c./Tag	7015,04 ⁶

Stand Lauertaxe: 01.12.2008

¹Nach (6), ²Dosierung gemäß Fachinformation, ³Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt, ⁴bezogen auf die Säure, ⁵bezogen auf das Salz, ⁶Kosten 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. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA et al.: Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2006; Issue 4: CD005326.
4. EMEA: Protelos®: European Public Assessment Report (scientific discussion, 2005): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/protelos/protelos.htm>. Zuletzt geprüft: 25. November 2008.
5. Servier Deutschland GmbH: Fachinformation "Protelos®". Stand: Januar 2008.
6. 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.
7. Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al.: The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2004; 350: 459-468.
8. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al.: Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 2816-2822.
9. Servier Deutschland GmbH: Information betreffend Fälle des Hypersensitivitätssyndroms bei der Behandlung postmenopausaler Frauen mit Strontiumranelat (Protelos®): <http://www.akdae.de/20/42/20071126.pdf>. Dear Doctor Letter zu Protelos® (Strontiumranelat) vom 23. November 2007. Zuletzt geprüft: 25. November 2008.