



Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der
Glukokortikoid-induzierten

OSTEOPOROSE

2006

Inhaltsverzeichnis

Arbeitsgruppenmitglieder der Leitlinie Glukokortikoid-induzierte Osteoporose	5
Autoren und Koordinatoren der Leitlinie Glukokortikoidinduzierte Osteoporose	5
Kurzfassung der DVO-Leitlinie Glukokortikoid-induzierte Osteoporose 2006	6
1. Einleitung.....	11
1.1 Entstehung der Leitlinie.....	11
1.2 Gegenstand der Leitlinie.....	11
1.3 Adressaten dieser Leitlinie	11
1.4 Ziel dieser Leitlinie.....	11
1.5 Versorgungsprobleme.....	12
1.6 Gültigkeitsdauer und Fortschreibung der Leitlinie.....	12
1.7 Evaluation der Leitlinie	12
2. Methoden	12
3. Pathogenese der Osteoporose unter Glukokortikoidmedikation.....	14
3. Epidemiologie	17
3.1 Rheumatoide Arthritis	17
3.2 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen.....	20
3.3 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung.....	22
4. Risiko einer Osteoporose unter Glukokortikoidmedikation.....	25
4.1 Oral zugeführte Glukokortikoide	25
4.1.1 Dosis.....	25
4.1.2 Therapiedauer	26
4.2 Glukokortikoide der „neuen Generation“.....	27
4.3 Intermittierend zugeführte und parenteral applizierte Glukokortikoide	28
4.4 Inhalative Glukokortikoide	29
4.5. Weitere Risikofaktoren	31
5. Empfehlungen zur Vorgehensweise.....	32
5.1 Allgemeine Prophylaxe der glukokortikoidinduzierten Osteoporose	32

5.2 Beratung zu modifizierbaren Risikofaktoren	33
5.3 Laboruntersuchungen	33
5.4 Knochendichtemessung.....	35
5.5 Röntgen	36
5.6 Differentialdiagnostik zum Ausschluss anderer sekundärer Osteoporosen	36
5.7 Indikationen zur medikamentösen Prävention und Therapie	37
5.8. Therapieempfehlungen.....	39
5.8.1 Bisphosphonate.....	39
5.8.2. Aktivierte Vitamin-D-Metabolite	43
5.8.3. Calcitonin	44
5.8.4 Fluoride.....	45
5.8.5 Parathormon	46
5.8.6 Hormontherapie	47
5.8.9. Weitere Substanzen.....	49
5.8.10. Kontraindikationen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Interaktionen	49
5.8.11. Nicht-medikamentöse Therapiealternativen	52
6. Therapiekontrolle	52
7. Abschluss von präventiver Behandlung und Kontrolluntersuchungen	53
8. Ökonomische Erwägungen	53
9. Vergleichende Betrachtung anderer Leitlinien	54
10. Aktuelle Versorgungslage und Implementation.....	55
11. Kritikpunkte und Fehlerquellen	56
12. Offene Fragen und Forschungsbedarf.....	57
Tabelle 1: Zulassungslage von Präparaten für Prävention und Therapie der glukokortikoidinduzierten/ -assoziierten Osteoporose für einzelne Patientengruppen bis 02-05	59
Tabelle 2: Übersichtsarbeit über verschiedene Therapien	60
Tabelle 3: Calcium und Vitamin D	61
Tabelle 4: Bisphosphonate allgemein	62
Tabelle 5a: Alendronat	63
Tabelle 6a: Etidronat	65

Tabelle 7a: Risedronat.....	67
Tabelle 8a: Pamidronat.....	70
Tabelle 9: Ibandronat	72
Tabelle 10a: Calcitriol und Alfacalcidol	73
Tabelle 11: Calcitonin	75
Tabelle 12: Fluoride	76
Tabelle 13: Parathormon	77
Tabelle 14a: Hormontherapie bei Frauen.....	78
Tabelle 15: Vergleich aktueller Leitlinien zur Glukokortikoid-induzierten Osteoporose ..	81
Methodischer Anhang zur DVO-Leitlinie Glukokortikoid-induzierte Osteoporose.....	i

Arbeitsgruppenmitglieder der Leitlinie

Glukokortikoid-induzierte Osteoporose

- Prof. Dr. med. Bruno Allolio
PD Dr. med. Eberhard Blind
Universitätsklinik Würzburg, Schwerpunkt Endokrinologie
- Dr. med. Wilfried Böhning
Karl-Hansen-Klinik für Atemwegserkrankungen und Allergie
- Prof. Dr. med. Reiner Dreher
Klinik für Rheumakranke Bad Kreuznach
- PD Dr. med. Max Reinshagen
Universitätsklinikum Ulm, Abt. Innere Medizin I, Gastroenterologie

Autoren und Koordinatoren der Leitlinie

Glukokortikoidinduzierte Osteoporose

- Inga Holtmann
Prof. Dr. med. Dr. phil. Heiner Raspe
Institut für Sozialmedizin, Universitätsklinikum Lübeck

Kurzfassung der DVO-Leitlinie

Glukokortikoid-induzierte Osteoporose 2006

Zielgruppe

Patienten ab dem 18. Lebensjahr, die über einen längeren Zeitraum oder auch kontinuierlich mit Glukokortikoiden behandelt werden, stehen in einem deutlich erhöhten Risiko, eine verminderte Knochendichte oder Frakturen zu entwickeln.

In dieser Leitlinie werden exemplarisch die drei Krankheitsbilder der rheumatoiden Arthritis, der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung (COPD) betrachtet. Eine Übertragbarkeit auf andere Erkrankungen, die mit Glukokortikoiden therapiert werden, ist aber denkbar.

Unter diesen Patienten werden gehäuft Frakturen vor allem der Wirbelkörper beobachtet, wobei das erhöhte Frakturrisiko zumindest teilweise auch durch die entzündlichen Veränderungen selbst hervorgerufen wird.

Beratung zu modifizierbaren Risikofaktoren

Neben einer knochengesunden Ernährung mit reichlich Kalzium (u.a. Milch und Milchprodukte) und Vitamin D (z.B. Seefisch) (Empfehlungsgrad D) sind einige Lebensstiländerungen als allgemeine Maßnahmen zur Osteoporose- und Frakturprophylaxe zu empfehlen:

Regelmäßige körperliche Aktivität reduziert einerseits die altersabhängige Knochen demineralisierung, unterstützt durch verbesserte Motorik aber auch die Sturzrisikominimierung (B-D).

Häufige Aufenthalte im Freien mit Sonnenlichtexposition dienen der intradermalen Produktion von Vitamin D (D). Des Weiteren ist eine Nikotinkarenz anzuraten (B-D).

Therapie der Grundkrankheit

Da das erhöhte Frakturrisiko partiell auch auf die mit den jeweiligen Erkrankungen verbundenen entzündlichen Veränderungen (Tumornekrosefaktor, Interleukine) zurückgeführt werden kann, ist eine suffiziente Kontrolle der Krankheitsaktivität mit der geringstmöglichen Glukokortikoiddosis anzustreben (D).

Wenn möglich, sollten systemisch verabreichte Glukokortikoide eingespart werden, z.B. durch den Einsatz von topischen Glukokortikoidpräparaten oder Immunsuppressiva (sofern es bei der jeweiligen Erkrankung indiziert ist) (D).

Situationen, in denen der DVO eine Diagnostik empfiehlt

Bei einer über drei oder mehr Monate geplanten oder bereits laufenden Glukokortikoidtherapie ist bereits bei einer Dosis unter 2,5 mg Prednisolonäquivalent ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko nachgewiesen (Empfehlungsgrad A/B). Dagegen besteht wahrscheinlich kein erhöhtes Frakturrisiko bei Patienten, die Glukokortikoide als Substitution bei Hypokortisolismus anwenden. Ebenso ist das Risiko erhöht bei einer bereits aufgetretenen osteoporotischen Fraktur (symptomatisch oder Zufallsbefund), so dass auch in diesen Fällen eine Diagnostik empfohlen wird (B).

Als weitere Faktoren, die bei der Abschätzung des individuellen Frakturrisikos berücksichtigt werden müssen, sind ein sehr niedriges Körpergewicht (BMI <20) bzw. eine starke Gewichtsabnahme, ein hohes Alter und bei Frauen eine verkürzte reproduktive Phase zu nennen (Empfehlungsgrad B). Eine stark eingeschränkte Mobilität geht meist auch mit einem hohen Sturzrisiko einher (B).

Basisdiagnostik bei erhöhtem Frakturrisiko (wie bei allgemeiner Osteoporose-Leitlinie)

Neben der allgemeinen Vorgeschichte und der Anamnese der Grundkrankheit einschließlich Glukokortikoidmedikation, Fraktur- und Sturzanamnese sind aktuelle Beschwerden wie Rückenschmerzen, Größenverlust und Funktionsbeeinträchtigungen zu erfassen. Die körperliche Untersuchung beinhaltet auch die Messung von Körpergröße und -gewicht.

Die Blutuntersuchung sollte Entzündungswerte (Blutbild, BSG/CRP) ebenso wie serologische Parameter des Mineralhaushaltes und der Eiweißfraktion umfassen. Eine Bestimmung von Knochenbauparametern erscheint verzichtbar.

Die zur Erfassung der Knochendichte empfohlene Methode ist die Dual X-ray Absorptiometry (DXA), es sollte an LWS und „total hip“ gemessen werden. Eine routinemäßige Röntgenaufnahme der Wirbelsäule zur Darstellung von Wirbelkörperfrakturen ist nicht indiziert.

Vorgehen in Abhängigkeit vom Ergebnis der Basisdiagnostik

Der Dachverband Osteologie der deutschsprachigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften empfiehlt als allgemeine Prophylaxe zeitgleich mit der Glukokortikoidtherapie die Versorgung mit 1000-1500 mg Kalzium und 400-1200 IU Vitamin D₃ pro Tag (Empfehlungsgrad A/C).

Wird unter einer mindestens dreimonatigen Glukokortikoidtherapie oder bei bereits manifester osteoporotischer Fraktur im DXA ein T-Wert von unter -1,5 nachgewiesen, ist eine medikamentöse Intervention indiziert (B).

Für postmenopausale Frauen sind aufgrund der nachgewiesenen frakturreduzierenden Wirkung Bisphosphonate die erste Wahl (Empfehlungsgrad A/B). Diese Therapie ist zunächst für

2 bis 5 Jahre zu planen. Anschließend sollten eine Reevaluation anhand der Leitlinie und eine Entscheidung über eine Weitertherapie aufgrund des vorhandenen Risikos erfolgen (D).

Bei der Behandlung der Osteoporose des Mannes wurde in dieser Leitlinie nur das bis zum Ablauf der Frist der Literaturrecherche im Februar 2005 in Deutschland zugelassene Alendronat berücksichtigt (A/D). Risedronat wurde erst nach Ablauf der Frist für die Osteoporose des Mannes zugelassen und ist in dieser Leitlinien entsprechend in Bezug auf den Mann noch nicht bewertet. Für prämenopausale Frauen liegt für kein Bisphosphonat bisher eine Zulassung vor. Bei der Anwendung bei dieser Personengruppe oder der intravenösen Verabreichung sind die Modalitäten des „off-label“-Gebrauches zu berücksichtigen.

Als Reservemedikamente sind bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen aktivierte Vitamin-D-Metabolite für spezielle Patientengruppen, Calcitonin oder Fluoride zu erwägen.

Des Weiteren sollte eine individuelle Optimierung der allgemeinen Osteoporose- und Frakturprophylaxe angestrebt werden. Bei Wirbelkörperfrakturen ist eine adäquate Schmerztherapie nach WHO-Stufenschema ebenso wichtig wie eine schnellstmögliche Mobilisierung. Unter Umständen sind weitere rehabilitative Maßnahmen (ambulant oder stationär) einzuleiten.

Gegebenenfalls ist eine Differentialdiagnostik zum Ausschluß anderer Frakturursachen anzustrengen.

Kontrollen

Nach etwa 3 bis 6 Monaten sind Anamneseerhebung einschließlich Erfassung der Medikamentenverträglichkeit und klinische Untersuchung zu wiederholen.

Eine erneute Knochendichtemessung ist, abhängig von der Aktivität der Grunderkrankung, Dauer und Höhe der Glukokortikoidtherapie und evtl. Frakturen, bei anfänglich nicht therapiebedürftigen Patienten nach frühestens 6 bis 12 Monaten indiziert (Empfehlungsgrad D). Zur Abschätzung des Therapieerfolges ist die Osteodensitometrie nur bedingt tauglich und sollte daher nur in Grenzfällen nach frühestens 12 bis 24 Monaten durchgeführt werden.

Eine Röntgenaufnahme der Wirbelsäule sollte nur bei klinischem Verdacht auf eine neue Fraktur erfolgen.

Kurzfassung 2006 der Leitlinie des Dachverbandes der deutschsprachigen osteologischen Fachgesellschaften

Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der glukokortikoidinduzierten /-assoziierten

OSTEOPOROSE

Langfassung: www.lutherhaus.de/dvo-leitlinien



Copyright © DVO

0. ZIELGRUPPE

Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren, die mit Glukokortikoiden (z.B. aufgrund einer rheumatoiden Arthritis, chronisch entzündlichen Darmerkrankung oder chronisch obstruktiven Atemwegenerkrankung) behandelt werden (sollen)

I. ALLGEMEINE OSTEOPOROSE- UND FRAKTURPROPHYLAXE

1. Koordination, Muskelkraft, Stürze

- regelmäßige körperliche Aktivität mit der Zielsetzung, Muskelkraft und Koordination zu fördern (C-D)
- Vermeidung von Immobilisation (C-D)
- bei Alter > 70 Jahre → jährliche Sturzanamnese (D)
- bei hohem Sturzrisiko → Ursachen- und Risikoabklärung → Therapie vermeidbarer Sturzursachen, Kraft- und Koordinationstraining, Medikamentenrevision, ggf. adaptierte Hilfsmittel (C-D)
- Vermeidung eines sturzfördernden Vitamin D Mangels (B-D)

2. Ernährung und Lebensstil

- ausreichende Ernährung (Body Mass Index > 20), Abklärung der Ursache eines Untergewichts (B-D)
- kalziumreiche Ernährung (Empfehlung: 1200-1500 mg Kalzium pro Tag) (D)
ggf. Supplementierung (z.B. bei Alter > 70 J., Malassimilation, besonders niedriger Kalziumzufuhr) (B-D)
- ausreichende (mind. 30 Minuten täglich) Sonnenlichtexposition zur Bildung von Vitamin D (D)
- kein Nikotin (A-D)

3. Therapie der Grundkrankheit

- Suffiziente Kontrolle der Krankheitsaktivität mit der geringstmöglichen Glukokortikoid-Dosis (D)
- Einsparung von systemischen Glukokortikoiden durch Einsatz von topischen Präparaten oder Glukokortikoid-einsparenden Immunsuppressiva (z.B. Methotrexat, wenn indiziert) (D)

II. SITUATIONEN, IN DENEN DER DVO EINE DIAGNOSTIK EMPFIEHLT

1. systemische Glukokortikoidtherapie über mind. **3 Monate** (A-B)
(Neubeginn oder bereits laufend)
(Ausnahme: Substitutionstherapie bei Steroidmangel)

2. Neu aufgetretene osteoporosetypische periphere- / Wirbelkörperfraktur (B)
(klinisch oder als radiologischer Zufallsbefund)

Basisdiagnostik
(siehe III.)

3. Weitere zu berücksichtigende Risikofaktoren (B-D)

- Hohe Krankheitsaktivität
- Sehr niedriges Körpergewicht (BMI <20) oder Gewichtsabnahme von >10% seit letzter Messung
- Hohes Sturzrisiko
- Alter >70 Jahre
- Stark eingeschränkte Mobilität
- Postmenopausenstatus / sekundäre Amenorrhoe bei Frauen bzw. Hypogonadismus bei Männern

III. BASISDIAGNOSTIK BEI ERHÖHTEM FRAKTURRISIKO NACH II.1-II.3**1. Anamnese + Befund**

- Vorgeschichte, Anamnese der Grundkrankheit einschließl. Steroidmedikation, Fraktur- + Sturzanamnese
- Aktuelle Beschwerden: Neuer Rückenschmerz? Allgemeinzustand? Funktionsbeeinträchtigungen?
- Maßnahmen unter I. zur Prophylaxe?
- Körperliche Untersuchung, Messen von Körpergröße + -gewicht (BMI)

2. Labor

- Blutbild, BSG/CRP
- im Serum: Calcium, Phosphat, Kreatinin, AP, γ GT, TSH; Eiweiß-Elektrophorese (B-D)

3. Knochendichte-Messung

- Empfohlene Methode: DXA
- Meßorte LWS und „total hip“. Für die Beurteilung ist der niedrigste Messwert der Gesamtareale ausschlaggebend.

IV. VORGEHEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM ERGEBNIS DER BASISDIAGNOSTIK**1. Allgemeine Prophylaxe zeitgleich zur Steroidtherapie:**

Kalzium 1000-1500 mg/d und Vitamin D₃ 400-1200 IU/d (bei Malassimilation evtl. Vitamin D i.m.) (A/C)

Steroidtherapie **über 3 Monate**
oder
osteoporotische **Fraktur**

DXA-T-Wert < -1,5
(B)

**Medikamentöse
Therapie**

Med. Therapie postmenop. Frauen

während der Dauer der Steroidmedikation (A/B)

- Alendronat p.o.
- Risedronat p.o.
- Etidronat zyklisch p.o.

(Reservemedikamente siehe Langfassung)

Med. Therapie prämenop. Frauen

Allgemeine Prophylaxe mit
Kalzium und Vitamin D₃ (A/C)
(Weitere Therapiemöglichkeiten siehe Langfassung)

Med. Therapie Männer

während der Dauer der Steroidmedikation (A/B)

Alendronat p.o.
(Weitere Therapiemöglichkeiten siehe Langfassung)

4. Individuelle Optimierung der unter I. genannten Maßnahmen**5. Schmerztherapie, funktionelle Verbesserung**

- Medikamentöse Schmerztherapie (WHO-Schema), schnellstmögliche Mobilisierung (B)
- ambulante/stationäre Rehabilitation (Physiotherapie; Bewegungstraining; ggf. psychologische Betreuung) (B)

6. Ggf. Differentialdiagnostik zum Ausschluß anderer Ursachen**V. KONTROLLEN**

- **Anamnese und Befund:** 3- bis 6-monatlich (entspricht Basisdiagnostik III.1 und Medikamentenverträglichkeit)
- **Labor:** bei Auffälligkeiten im Basallabor und bei begründetem Verdacht auf Änderungen
- **Knochendichtemessung:**
 - zur Beurteilung der Indikation für Therapiebeginn nach 6 - 12 Monaten (abhängig von der Aktivität der Grund-erkrankung, Dauer und Höhe der Steroidtherapie und evtl. Frakturen)
 - zur Abschätzung des med. Therapieerfolgs ist die Osteodensitometrie nur bedingt tauglich, daher nur in Grenzfällen nach frühestens 12 - 24 Mon.
- **Röntgen:** bei V.a. neue Frakturen (Größenabnahme, neue akute Rückenschmerzen) (alle D)

1. Einleitung

1.1 Entstehung der Leitlinie

Der Dachverband Osteologie der deutschsprachigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften (DVO) hat die Erarbeitung einer evidenzbasierten Konsensusleitlinie zur Behandlung der Osteoporose im Dezember 1999 in Auftrag gegeben. Die Gesamtleitlinie umfasst neben der hier vorliegenden Version für die glukokortikoidinduzierte Osteoporose eine ebenfalls 2006 aktualisierte Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnose und Therapie der postmenopausalen Osteoporose und der Osteoporose des Mannes ab dem 60. Lebensjahr (s. a. Einführung zu den DVO-Leitlinien). Bei der vorliegenden Version handelt es sich um die erste Aktualisierung der im Mai 2003 erschienenen Erstfassung.

1.2 Gegenstand der Leitlinie

sind die Epidemiologie, Prophylaxe, Diagnose und Therapie der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose (GIO) bei systemisch mit Glukokortikoiden behandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Zur Vereinfachung wurde im weiteren Text meist der Terminus „Patient“ verwendet, dieser schließt (wenn nicht anders vermerkt) männliche und weibliche Personen ein.

Obwohl die Daten überwiegend an Patienten mit den drei genannten Erkrankungen gewonnen wurden, erscheint eine Übertragbarkeit auch auf andere Krankheitszustände, bei denen eine Glukokortikoidtherapie indiziert ist, plausibel. Von einer unkritischen Übertragung dieser Ergebnisse raten wir aber ab.

1.3 Adressaten dieser Leitlinie

sind die die Grunderkrankungen der Patienten behandelnden Fachärztinnen und Fachärzte, also z.B. Rheumatologen, Pneumologen, Gastroenterologen und Orthopäden sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich. Die Leitlinie spricht sich dafür aus, glukokortikoidpflichtige Patienten mit den genannten Grunderkrankungen an die entsprechenden Fachärzte konsiliarisch oder zur Mitbehandlung zu überweisen. Dem Hausarzt/der Hausärztin obliegt weiterhin die Dauerbetreuung sowie die Überwachung und Koordination der gesamten Behandlung.

1.4 Ziel dieser Leitlinie

ist ein systematisches und effizientes Vorgehen bei der Diagnostik, Prophylaxe und Therapie der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose bei Patienten (18 Jahre und älter) mit einer rheumatoiden Arthritis (RA), einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) oder einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED), die im Rahmen dieser Grunderkrankung mit Glukokortikoiden behandelt wurden, werden oder werden sollen.

1.5 Versorgungsprobleme

Klinische Mitteilungen weisen auf eine erhebliche Variation in der Risikobeurteilung, Diagnostik, Prävention und Therapie der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose und ihrer Frakturen hin. Bisher existierte in Deutschland zu diesem Problemkreis keine evidenzbasierte und konsenterte Leitlinie der 3. Entwicklungsstufe nach AWMF und ÄZQ.

1.6 Gültigkeitsdauer und Fortschreibung der Leitlinie

Es zeigte sich eine so große Dynamik im Forschungsbereich der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose, dass die nächste Aktualisierung dieser Leitlinie innerhalb der nächsten drei Jahre nach Veröffentlichung geplant ist.

1.7 Evaluation der Leitlinie

Praxistauglichkeit und Effekt der Leitlinie im Hinblick auf Leitlinien-Compliance (Prozessqualität) und klinische Ergebnisse (Ergebnisqualität), nach Möglichkeit auch ökonomische Effekte der Leitlinie sollen evaluiert werden. Darüber hinaus sollen strukturelle Barrieren (z.B. fehlende oder unzureichende Schnittstellen der Versorgung) und andere Einflussfaktoren auf die Umsetzung der Leitlinie in der Praxis identifiziert werden.

2. Methoden

Diese Leitlinie wurde nach methodischen Vorgaben der ÄZQ, der AWMF und des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin erstellt. Ihr liegt eine durch Schlüsselfragen gesteuerte systematische Recherche und Bewertung der medizinischen Literatur zur glukokortikoidinduzierten Osteoporose zu Grunde.

Die **systematische Literaturrecherche** beschränkte sich auf das Auffinden von HTA-Berichten, Reviews, Meta-Analysen und Leitlinien, die nach 1995 veröffentlicht bzw. aktualisiert wurden. Die Reviews wurden durch bisher nicht berücksichtigte und neuere Originalarbeiten ergänzt. Für die vorliegende erste Aktualisierung wurden nur bis zum 1.2.2005 publizierte Arbeiten berücksichtigt. Die englisch- oder deutschsprachigen Quellen sollten sich nur auf „humans“ und auf kaukasische Populationen beschränken. Bei epidemiologischen und anderen speziellen Fragestellungen, zu denen die Recherche keine ausreichenden Ergebnisse erbrachte, konnte der Recherchezeitraum, wenn notwendig, retrograd bis 1990 erweitert werden. Die Recherchen wurden mit Suchbegriffen durchgeführt, die anhand der erarbeiteten Schlüsselfragen entwickelt wurden. Die genutzten Suchalgorithmen sind im Anhang in einer ergänzenden Dokumentation dargestellt.

Folgende **Datenbanken** wurden für die systematische Literaturrecherche genutzt:

- Health Technology Assessment – Datenbanken: www.istahc.org (International Society Of Technology Assessment In Health Care (ISTHAC)); www.inahta.org (International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), www.dimdi.de)

- Leitliniendatenbanken: Zugriff über www.leitlinien.de (Internet- Seite der ÄZQ) und die dort angegebenen nationalen und internationalen Links
- Cochrane Collaboration (auch HTA - Datenbank)
- MedLine / PubMed

Die identifizierten Literaturquellen wurden anhand der Abstracts ausgewählt und mit dem Klassifizierungssystem „Oxford Centre für Evidence-based Medicine Levels of Evidence“ bzw. „Grading System for Recommendations in Evidence-Based Clinical Guidelines“ (SIGN) bewertet. Beim Vorliegen qualitativ hochwertiger Meta-Analysen, Reviews und RCTs konnte der höchste Empfehlungsgrad (**A**) vergeben werden. Wurden zur Beantwortung der Schlüssel- fragen Beobachtungsstudien (z. B. bei epidemiologischen Fragestellungen) genutzt, so können die daraus abgeleiteten Empfehlungen auf Grund der SIGN-Methodik nur (**B**) als höchsten Empfehlungsgrad erhalten. Empfehlungsgrad (**C**) wird vergeben, wenn weniger gute Beobachtungsstudien, deren Ergebnisse allerdings insgesamt konsistent und direkt anwendbar auf die Zielpopulation sind, vorliegen. Lediglich abgeleitete bzw. auf Expertenmeinungen basierende Evidenz können nur ein (**D**) als Empfehlungsgrad erhalten. Zusätzlich kennt die SIGN-Nomenklatur so genannte *good practice points*, eine Bewertung für Empfehlungen, für die die Evidenz nach SIGN-Kriterien nicht ausreichend ist, die aber nach Überzeugung der Leitliniengruppenmitgliedern „gute anerkannte Praxis“ sind. Für alle Empfehlungen war hierbei eine nachweisbare Reduzierung der Frakturhäufigkeit das entscheidende Bewertungskriterium. Bei Fragestellungen, bei denen die Datenlage zur Frakturreduzierung keine oder stark abweichende Ergebnisse zeigte, wurde der Empfehlungsgrad in Bezug auf einen messbaren Knochendichtezuwachs bzw. eine Verringerung der Knochendichteverluste zusätzlich aufgeführt. Eine ausführliche Beschreibung zur Methodik der Evidenzbewertung findet sich in einer ergänzenden Dokumentation zum methodischen Teil dieser Leitlinie.

Die Auswahl der Maßnahmen, die als Empfehlungen zur Vorgehensweise in den Algorithmus aufgenommen wurden, orientierte sich zum einen an den evidenzbasierten Empfehlungsgraden in Bezug auf eine Frakturreduktion, zum anderen aber auch am Stand der Zulassung bis zum Ende der Literatursuchfrist im Februar 2005 (siehe Tabelle 1 im Anhang). Eine zwar mit dem Empfehlungsgrad A bewertete Substanz, die in Deutschland aber zu diesem Zeitpunkt nicht für diese Indikation zugelassen war, hätte somit keinen Eingang in die Empfehlungen gefunden gefunden.

Eine erste **Konsensfindung** wurde auf der Ebene der Arbeitsgruppe initiiert. Alle Arbeitsgruppenmitglieder waren aufgefordert, den Erstentwurf dieser Leitlinie zu bewerten und Änderungen anzuregen. Die auf dieser Ebene konsentierete Fassung der Leitlinie wurde anschließend im Internet unter www.lutherhaus.de/dvo-leitlinien zur Kommentierung vorgelegt und so einem allgemeinen Konsensprozess zugeführt. Die eingegangenen Änderungsvorschläge wurden in allen Arbeitsgruppen diskutiert und ggf. in die Leitlinie aufgenommen. Die Endversion der Leitlinie wurde den Gesellschaften des DVO zur Abstimmung vorgelegt und Ende Februar 2007 vom DVO offiziell verabschiedet.

Definition der Osteoporose

Nach der Definition des NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis aus dem Jahr 2001 ist die Osteoporose eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine unzureichende Knochenfestigkeit charakterisiert ist, welche zu einem erhöhten Frakturrisiko prädisponiert. Die Knochenfestigkeit spiegelt dabei primär das Zusammenwirken von Knochendichte und Knochenqualität wider. Die WHO definiert die Osteoporose allerdings allein über den Verlust von Knochenmasse im Lichte der Dual X-ray Absorptiometry (DXA). Als Grenzwert für eine Osteoporose gilt eine Standardabweichung von 2,5 und mehr unter dem Mittelwert einer Referenzpopulation junger Frauen (so genannter T-Wert). Eine manifeste Osteoporose ist durch das zusätzliche Vorliegen einer Fraktur nach geringem Trauma gekennzeichnet. Eine Osteopenie liegt bei Messwerten unterhalb -1 und oberhalb von -2,5 Standardabweichungen vor.

Die postmenopausale Osteoporose und die Osteoporose des hohen Lebensalters gelten als primäre Osteoporosen. Sekundäre Osteoporosen sind Folgen unphysiologischer Einflüsse. Unter ihnen ist die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose die häufigste. Glukokortikoide werden bei einer Vielzahl von entzündlichen Systemerkrankungen eingesetzt. Diese Leitlinie konzentriert sich **exemplarisch** auf drei herausgehobene Indikationsfelder:

- die rheumatoide Arthritis (RA),
- die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED, Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC)) und
- die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD).

Die zugrunde liegenden Daten wurden überwiegend an Patienten mit den drei genannten Erkrankungen gewonnen. Nur wenige Gründe sprechen gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auch auf andere Krankheitszustände, bei denen eine Glukokortikoidtherapie indiziert ist. Von einer unkritischen Übertragung ohne Berücksichtigung der Besonderheiten der jeweils zugrunde liegenden Erkrankung ist aber abzuraten.

3. Pathogenese der Osteoporose unter Glukokortikoidmedikation

Glukokortikoide beeinflussen den Auf- und Abbau von Knochensubstanz sowohl durch direkte als auch indirekte Effekte auf die verschiedenen Knochenzellen.

Differenzierung und Aktivität der Osteoklasten werden durch den an den „Receptor activator of NF κ B“ (RANK) bindenden Liganden RANK-L gefördert, während Osteoprotegerin eine antagonistische Wirkung zeigt. Diese beiden Substanzen werden in Osteoblasten gebildet. Über eine vermehrte Expression von RANK-L und verminderte Osteoprotegerin-Produktion

in den Osteoblasten steigern Glukokortikoide die Aktivität der Osteoklasten und verhindern deren Apoptose, resultierend in einem gesteigerten Knochenabbau.

Zum anderen hemmen Glukokortikoide die Osteoblastogenese im Knochenmark, setzen die Funktion der Osteoblasten herab und induzieren eine verfrühte Apoptose, was zu einem verminderten Knochenneuaufbau führt. Mit fortschreitender Suppression der Osteoblasten nimmt die von ihnen abhängige, zunächst gesteigerte Osteoklastenaktivierung wiederum ab. Dieses erklärt den zweiphasigen Verlauf des Knochendichteverlustes mit rascher Abnahme in den ersten 3 bis 12 Monaten unter Glukokortikoidmedikation und nachfolgend nur noch geringer Reduktion.

Auch die dritte Zellpopulation im Knochengewebe, die Osteozyten, werden durch Glukokortikoide beeinflusst. Die genaue Funktion dieses Zelltypus ist noch nicht bekannt, es wird eine Rolle in der Mechanosensorik diskutiert. Unter Glukokortikoiden kommt es zu einer frühzeitigen Apoptose. Die somit zu vermutende geringere Perzeption der mechanischen Belastung könnte zu einer weiteren Verminderung der Knochendichte beitragen.

Desweiteren führen Glukokortikoide über ein negatives Feed-back auf die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse zu einer Reduktion der Sexualhormone, die ihrerseits einen positiven Einfluss auf den Knochen ausüben. Eine verminderte intestinale Calciumabsorption und verstärkte renale Exkretion treten hinzu. Ein dadurch induzierter sekundärer Hyperparathyreoidismus erscheint nach den neueren Erkenntnissen aber weniger wahrscheinlich. Über diese Mechanismen ist eine weitere Erhöhung des Frakturrisikos zu erklären.

Diese Effekte zeigen sich vor allem am trabekulären Knochen (insbesondere Wirbelkörper), während das kortikale Knochengewebe im Gegensatz zur postmenopausalen Osteoporose nur wenig beeinträchtigt wird. Auch histomorphometrisch konnten Unterschiede zwischen diesen beiden Osteoporose-Formen dargestellt werden: Die postmenopausale Osteoporose ist charakterisiert durch einen frühen Anstieg trabekulärer Perforationen, bei der glukokortikoidinduzierten Osteoporose findet sich eine progressive Verschmälerung der Trabekel ohne Perforationen.

Vereinfachend gilt: je höher die Glukokortikoiddosen und je länger die Therapiedauer, desto größer ist das Frakturrisiko. Allerdings lassen klinische Erfahrung und in jüngster Zeit auch einige Studien vermuten, dass die Glukokortikoidsensibilität des Knochens bei den behandelten Patienten sehr großen Variationen unterliegt. Bei einem Teil der Patienten mit sehr hohen täglichen und kumulativen Glukokortikoiddosen zeigen sich keine messbaren Effekte am Knochen und nur eine geringe Frakturhäufigkeit, wogegen andere Patienten bereits sehr früh in der Initialphase einer niedrigen Glukokortikoiddosis Frakturen erleiden. Inwieweit Mutationen des Glukokortikoid-Rezeptors oder Polymorphismen der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase, die gewebegebunden die Konversion des inaktiven Kortisons in das aktive Kortisol katalysiert, hierfür verantwortlich sind, ist bislang nicht geklärt.

Aber nicht erst nach Beginn einer Glukokortikoidtherapie wird ein gesteigerter Knochenabbau beobachtet, die genannten Grundkrankheiten führen bereits per se zu einer Knochendichteverminderung.

Die im Rahmen derartiger entzündlicher Erkrankungen vermehrt gebildeten Zytokine wie Interleukin-1, Interleukin-6 oder Tumornekrosefaktor- α stimulieren direkt die Osteoklasten und führen somit zu einem Knochenabbau. Dieser wird durch eine verminderte körperliche Aktivität, sei es aufgrund von Gelenkschmerzen bei rheumatoider Arthritis oder Dyspnoe bei chronisch obstruktiver Bronchitis, verstärkt. Bei den entzündlichen Darmerkrankungen tritt eine durch die Inflammation der Mucosa und/oder Darmteilresektionen verminderte intestinale Absorption von Calcium und Vitamin D hinzu. Ein erniedrigtes Körpergewicht, wie es sehr oft bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, aber auch bei ausgeprägter COPD beobachtet wird, konnte bereits als unabhängiger Risikofaktor für eine verminderte Knochendichte identifiziert werden.

Diese exemplarisch aufgeführten Faktoren sollen die komplexen Mechanismen verdeutlichen, die im Verlaufe einer der genannten Erkrankungen zu einer Osteoporose führen können. Eine Quantifizierung, in welchem Ausmaße eine Knochendichteverminderung tatsächlich Glukokortikoid-induziert oder lediglich Glukokortikoid-assoziiert im Rahmen der Grundkrankheit ist, erscheint dabei kaum möglich.

Brosch S, Redlich K, Pietschmann P. Pathogenese der Osteoporose bei chronischer Polyarthritis. Acta Med Austriaca 2003; 30(1): 1-5.

Gluck O, Colice G. Recognizing and treating glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with pulmonary diseases. Chest 2004; 125(5): 1859-1876.

Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. J Mol Med 2001; 79: 243-253.

Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. J Bone Miner Res 1999; 14: 1061-1066.

Hofbauer LC, Heufelder AE. Osteoprotegerin-Ligand und Osteoprotegerin. Dtsch Med Wochenschr 2001; 126: 145-150.

Sambrook PN, Hughes DR, Nelson AE, Robinson BG, Mason RS. Osteocyte viability with glucocorticoid treatment: relation to histomorphometry. Ann Rheum Dis 2003; 62(12): 1215-1217.

Cooper MS. Sensitivity of bone to glucocorticoids. Clin Sci (Lond). 2004 Aug;107(2):111-23.

Daci E, van Cromphaut S, Bouillon R. Mechanisms influencing bone metabolism in chronic illness. Horm Res. 2002;58 Suppl 1:44-51.

Scharla SH. Bedeutung der Zytokine für den Knochenverlust - gibt es Interventionsmöglichkeiten? Z Rheumatol 2001; 60(2): 104-106.

Rubin MR, Bilezikian JP. Clinical review 151: The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(9): 4033-4041.

Dalle Carbonare L, Chavassieux PM, Arlot ME, Meunier PJ. Bone histomorphometry in untreated and treated glucocorticoid-induced osteoporosis. *Front Horm Res* 2002; 30: 37-48.

Dalle Carbonare L, Giannini S. Bone microarchitecture as an important determinant of bone strength. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(1): 99-105.

3. Epidemiologie

3.1 Rheumatoide Arthritis

Trotz einer großen Anzahl europäischer Studien zur Prävalenz und Inzidenz der rheumatoiden Arthritis sind Angaben über den deutschsprachigen Raum zum einen aufgrund erheblicher genetisch-ethnisch bedingter Unterschiede, zum anderen in Anbetracht der z.T. deutlich unterschiedlichen Studiendesigns nur bedingt möglich.

In Nordeuropa finden sich für die rheumatoide Arthritis (RA) jährliche Inzidenzraten zwischen 14-70 pro 100.000 Einwohner^[1-3]. Die Prävalenzraten für die RA in kaukasischen Populationen bewegen sich in einem Rahmen von 0,3% bis 1% der erwachsenen Bevölkerung, für Deutschland liegt die Prävalenz vermutlich um 0,5%^[2,4-6]. In allen Altersgruppen stellen Frauen zwei Drittel der RA-Patienten. Über 80% aller RA-Patienten sind 50 Jahre und älter.

Die rheumatologische Kerndokumentation der BMG-geförderten Rheumazentren Deutschlands^[7] zeigte in ihrer Verordnungsstatistik, dass im Jahr 1996 60% aller Rheumapatienten mit systemischen und/oder intraartikulären Glukokortikoiden behandelt wurden; im Jahr stieg die Rate auf 67%. Eine Dosis von mehr als 7,5 mg/d wurden von etwa 15% aller RA-Patientinnen und Patienten angewendet.

Die vorliegenden Studien zur Knochendichteentwicklung im Verlauf der rheumatoiden Arthritis kommen nicht zu einheitlichen Ergebnissen. Dennoch ist unter Berücksichtigung aller vorliegenden Studien zu schlussfolgern, dass die Knochendichte bei RA-Patienten im Vergleich zu Gesunden bei gleichem Alter, Geschlecht und Hormonstatus aufgrund ihrer Krankheit vermindert ist^[8]. Es gibt keinen Anhalt dafür, dass die Knochendichte bereits zu Beginn der Erkrankung erniedrigt ist; der stärkste Verlust wurde innerhalb der ersten sechs bis zwölf Krankheitsmonate beobachtet^[9-11]. Den quantitativen Umfang der Dichteminderungen sicher zu benennen, ist in Anbetracht der vielen unterschiedlichen Studienergebnisse nicht einfach. Es kann jedoch grob geschätzt werden, dass die Knochendichte von RA-Kranken an der Lendenwirbelsäule um bis zu 5% und am Schenkelhals um bis zu 10% im Vergleich zu Gesunden reduziert ist (bei Knochendichtemessungen mittels DXA)^[12]. Die Differenzen sind an den Extremitäten und insbesondere an der Hüfte stärker ausgeprägt als an der Lendenwirbelsäule^[13-15]. Das Ausmaß der Dichteminderungen ist dabei abhängig von Krankheitsdauer, -aktivität und -schweregrad und dem damit verbundenen Grad der Behinderung^[9,16].

Sowohl für den Schenkelhals, als auch die Lendenwirbelsäule lässt sich eine Osteopenie bei etwa 40% der weiblichen RA-Patienten nachweisen. Bei rund 20% besteht eine Osteoporose

[13,17], postmenopausal steigt die Prävalenz auf etwa 40 bis 50% [13,15]. Somit besteht für diese Patientinnen ein leicht erhöhtes Osteoporoserisiko gegenüber nicht Erkrankten.

In der Zusammenschau der vorliegenden Studien erscheint das relative Frakturrisiko von RA-Patientinnen und -Patienten im Vergleich zu Gesunden um ca. 1,5- bis 2-fach erhöht, wobei nicht immer eine eindeutige Abgrenzung von traumatisch bedingten Frakturen vorgenommen wurde [18-23]. An der Wirbelsäule ist die Frakturhäufigkeit etwa doppelt so hoch wie am Schenkelhals [21,22,24]. So konnten bei einem Viertel aller RA-Patienten unter Glukokortikoidmedikation Wirbelkörperdeformitäten nachgewiesen werden [25], in einer anderen Studie bei Frauen sogar 32% [17].

Den quantitativen Anteil der Glukokortikoidbehandlung an der Knochendichteminderung bzw. Frakturrate zu bestimmen, ist jedoch schwierig. Die Mehrzahl der Untersuchungen stellte einen Zusammenhang zwischen Glukokortikoidbehandlung und verminderter Knochendichte dar [10,13,26]. Strittig ist dabei die Frage, ob die Höhe der Tagesdosen oder die kumulative Dosis entscheidend für die Entwicklung der Knochendichte ist. Vereinzelt wurde unter niedrig dosierter Glukokortikoidtherapie aber auch ein Anstieg der Knochendichte beobachtet. Als mögliche Erklärung für dieses Phänomen wurde die unter der Behandlung geringere Krankheitsaktivität mit verbesserter Mobilität angeführt [27-29]. Zum Frakturrisiko in diesem Zusammenhang liegen keine Daten vor.

Eine akkurate Vorhersage des Frakturrisikos anhand der Knochendichte, Höhe und Dauer der Glukokortikoidbehandlung oder des Krankheitsverlaufes ist nicht möglich.

1: Symmons DPM, Barret EM, Bankhead CR, Scott DGI, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: Results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 735-739.

2: Aho K, Kaipainen SO, Heliövaara M, Klaukka T. Epidemiology of rheumatoid arthritis in Finland. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27(5): 325-334.

3: Kvien TK and et.al. The prevalence and severity of rheumatoid arthritis in Oslo. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 412-418.

4: Riise T, Jacobsen BK, Gran JT. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in the county of Troms, northern Norway. *J Rheumatol* 2000; 27(6): 1386-1389.

5: Silman AJ, Hochberg MC, Cooper C, Croft P, Raspe HH. *Epidemiology of the Rheumatic Diseases*. Oxford: Oxford University Press, 1993.

6: Symmons DPM, Silman AJ. (1994) *The Epidemiology of rheumatoid arthritis*. In: Wolfe F, Pinkus T, eds. *Rheumatoid Arthritis*, p 131-149. New York: Marcel Dekker 1994.

7: Huscher D, Listing J, Ziemer S, Zink A, Arbeitsgemeinschaft Regionaler Kooperativer Rheumazentren in der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. *Rheumatologische Kerndokumentation in den BMG-geförderten Rheumazentren im Jahr 1998. Epidemiologie-Report Nr. 13, 2000. Berlin.*

8: Westhovens R, Nijs J, Taelman V, Dequeker J. Body composition in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 444-448.

- 9: Deodhar AA. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 309-322.
- 10: Verhoeven AC, Boers M. Limited bone loss due to corticosteroids: a systematic review of prospective studies in rheumatoid arthritis and other diseases. *J Rheumatol* 1997; 24(8): 1495-1503.
- 11: Shenstone BD, Mahmoud R, Woodward R, Elvins D, Palmer R, Ring EF, Bhalla AK. Longitudinal bone mineral density changes in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 541-545.
- 12: Sambrook PN, Spector TD, Seeman E, Bellamy N, Buchanan RRC, Duffy DL, Martin NG, Prince R, Owen E, Silman AJ, Eisman JA. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1995; 38(6): 806-809.
- 13: Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Bianchi G, Del Puente A, Di Munno O, Frediani B, Cantatore F, Pellerito R, Bartolone S, La Montagna G, Adami S. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27(11): 2582-2589.
- 14: van Everdingen AA, Siewertsz van Reesema DR, Jacobs JW, Bijlsma JW. Low-dose glucocorticoids in early rheumatoid arthritis: discordant effects on bone mineral density and fractures? *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(2): 155-160.
- 15: Forsblad D'Elia H, Larsen A, Waltbrand E, Kvist G, Mellström D, Saxne T, Ohlsson C, Nordborg E, Carlsten H. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(7): 617-623.
- 16: Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, Molenaar ETH, Staal K, Voskuyl AE, Hazes JMW, Dijkmans BAC, Lems WF. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(12): 1576-1580.
- 17: Ørstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Hoiseth A, Lilleas F, Kvien TK. Vertebral deformities in 229 female patients with rheumatoid arthritis: associations with clinical variables and bone mineral density. *Arthritis Rheum.* 2003 Jun 15;49(3):355-60.
- 18: Espallargues M, Estrada MD, Solà M, Sampietro-Colom L, del Rio L, Granados A. Guidelines for the indication of bone densitometry in the assessment of fracture risk. BR99005: 1-20. 1999. Barcelona, Spain. Catalan Agency for Health Technology Assessment. www.aatm.es
- 19: Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Solà M, del Rio L, Setoain J et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2001; 12: 811-822.
- 20: Cortet B, Flipo RM, Duquesnoy B, Delcambre B. Bone tissue in rheumatoid arthritis (1). Bone mineral density and fracture risk. *Rev Rhum Engl Ed* 1995; 62(3): 197-204.
- 21: Michel, BA. Predictors of fractures in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18(6): 804-808.
- 22: Michel BA. Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol* 1993; 20(10): 1666-1669.
- 23: Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: Results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum* 2000; 43(3): 522-530.
- 24: Peel NFA. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 801-806.
- 25: de Nijs RN, Jacobs JW, Bijlsma JW, Lems WF, Laan RF, Houben HH, ter Borg EJ, Huisman AM, Bruyn GA, van Oijen PL, Westgeest AA, Algra A, Hofman DM; Osteoporosis Working Group, Dutch Society for Rheumatol-

ogy. *Prevalence of vertebral deformities and symptomatic vertebral fractures in corticosteroid treated patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology* 2001; 40(12): 1375-1383.

26: Garton MJ, Reid DM. *Bone mineral density of the hip and of the anteroposterior and lateral dimensions of the spine in men with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatism* 1993; 36(2): 222-228.

27: Gough AKS, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. *Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. Lancet* 1994; 344: 23-27.

28: Buckley, LM. *Effects of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol* 1995; 22(6): 1055-1059.

29: Hall, GM. *The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. Arthritis Rheumatism* 1993; 36(11): 1510-1516.

3.2 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Unter dem Überbegriff der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) werden der Morbus Crohn (MC) und die Colitis ulcerosa (CU) zusammengefasst. Die unterschiedliche Pathomorphologie dieser beiden Erkrankungen drückt sich auch in Unterschieden in der Häufigkeit sowie Alters- und Geschlechtsverteilung aus.

Die Inzidenz der Colitis ulcerosa beträgt in Deutschland ca. 4 - 6/100 000 Einwohner/Jahr, die Prävalenz ca. 40 - 60/100 000 Einwohner^[1]. Innerhalb Europas zeigt sich dabei ein deutliches Nord-Süd-Gefälle mit Inzidenzraten von 24,5/100 000 Einwohner in Island und 1,6/100 000 in Portugal^[2]. Männer scheinen geringfügig häufiger betroffen (Faktor 1,01 -1,4). Die meisten Neuerkrankungen treten im Zeitraum zwischen dem 25. und 54. Lebensjahr auf.

Beim Morbus Crohn werden für Deutschland 5 Neuerkrankungen/ 100 000 Einwohner/Jahr veranschlagt^[3]. Die Angaben zur Prävalenz in Nordeuropa variieren erheblich zwischen 30 und 145/100 000 Einwohner^[2-7]. Bei dieser Erkrankung sind Frauen 1,5- bis 2-fach häufiger betroffen als Männer, der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 15. und 29. Lebensjahr^[2-4]. Bis zu drei Viertel aller Kranken werden im Laufe ihrer Erkrankung ein- oder mehrmals mit Glukokortikoiden behandelt^[8,9].

MC und CU sind Risikofaktoren für eine Osteoporose, international werden Prävalenzraten zwischen 5 und 78% angegeben^[10-13]. In einer Umfrage unter deutschen CED-Patienten gaben 62% das Vorliegen einer Knochendichteminderung an (bei MC 66%, bei CU 56%). Besonders waren Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf betroffen^[14]. Hierbei ist zwar ein Bias hin zu den betroffenen Personen zu vermuten. Dennoch deckt sich dieses Ergebnis mit dem einer deutschen alters- und geschlechtsgematchten Fall-Kontroll-Studie, in der sich ebenfalls bei 62% aller Patienten eine Osteopenie darstellen ließ^[15]. Wie bereits im Abschnitt 4 dargelegt, werden als kausal mit der Knochendichteminderung zusammenhängende Komorbiditäten eine Maldigestion, Vitamin-D- und Kalziummalabsorption, aber auch Laktoseintoleranz und Vitamin-K-Mangel diskutiert^[15]. Ein erniedrigter Body Mass Index kann gesichert als Risikofaktor der Osteoporose angesehen werden^[10,11, 16,17].

Einige Studien fanden beim MC niedrigere Knochendichtewerte als bei der CU, z.T. wiesen diese Patienten aber auch längere und schwerere Krankheitsverläufe mit höheren kumulativen Glukokortikoiddosen auf ^[11,17]. Dem widersprechen z.T. andere Untersuchungen, die beim MC eher von der Krankheit selbst bedingte Mechanismen, bei der CU eher Umfang und Dauer der Glukokortikoidtherapie für die Knochendichteminderung ansuldigen ^[13]. Wie bei der rheumatoiden Arthritis scheinen die Knochendichteverluste auch bei CED-Patienten im Vergleich zu Gesunden am Femur höher zu sein als an der Wirbelsäule ^[8].

Neuere Studien zeigen für die Gesamtheit der CED-Patienten (MC- und CU-Patienten) erhöhte Frakturrisiken, die je nach Frakturlokalisation zwischen 1,3 (Rippen) und 1,7 (Wirbelsäule) betragen ^[18,19]; die Frakturunzidenz war um 40% höher als in der Kontrollgruppe. Bei jüngeren CED-Patienten überwiegen Frakturen der Wirbelkörper, in der Gruppe der mindestens 60-jährigen sind Hüftfrakturen am häufigsten ^[9,18]. Für MC-Patienten wird das relative Frakturrisiko mit 2,5 angegeben ^[9], das Ausmaß des Risikos für CU-Patienten scheint geringer zu sein ^[9,19,20].

Eine Glukokortikoideinnahme konnte dabei nicht eindeutig als Risikofaktor für eine Fraktur belegt werden ^[8,9,19-22]. Auch hier mehren sich die Hinweise, dass hinsichtlich der Knochendichteverluste möglicherweise die Krankheitsaktivität entscheidender als die Glukokortikoidmedikation selbst ist ^[23].

1: Dirks E, Forster S, Thom M, Quebe FE, Goebell H. [Prospective Study of the Incidence and Prevalence of Ulcerative Colitis in a Large Urban Population in Germany (Western Ruhr Area)]. *Z.Gastroenterol* 1994; 32(6): 332-337.

2: Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: Is there a difference between north and south ? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39 :690-697.

3: Loffler A, Glados M. [Data on the Epidemiology of Crohn Disease in the City of Cologne]. *Med Klin* 1993; 88(9): 516-519.

4: Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27(7): 609-614.

5: Kurata JH, Kantor FS, Frankl H, Godby P, Vadheim CM. Crohn's disease among ethnic groups in a large health maintenance organization. *Gastroenterology* 1992; 102(6): 1940-1948.

6: Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: Incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology* 1998; 114(6): 1161-1168.

7: Hanauer SB. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(4): 559-566.

8: Andreassen H, Hylander E, Rix M. Gender, age, and body weight are the major predictive factors for bone mineral density in Crohn's Disease: a case-control cross-sectional study of 113 patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(3): 824-828.

9: Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Laurberg S, Mosekilde L. Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut* 2000; 46(2): 176-181.

10: Andreassen H, Rungby J, Dahlerup JF, Mosekilde L. Inflammatory bowel disease and osteoporosis. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(12): 1247-1255.

11: Adachi JD, Rostom A. Metabolic bone disease in adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5(3): 200-211.

12: Schoon EJ, Blok BM, Geerling BJ, Russel MG, Stockbrügger RW, Brummer RJM. Bone mineral density in patients with recently diagnosed inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 1203-1208.

13: Ardizzone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Bianchi PG. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: There is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Intern Med* 2000; 247(1): 63-70.

14: von Tirpitz C, Steder-Neukamm U, Glas K, Sander S, Ring C, Klaus J, Reinshagen M. Osteoporose bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen - Ergebnisse einer Umfrage an Mitgliedern der Deutschen M. Crohn und Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV). *Z Gastroenterol* 2003; 41(12): 1145-1150.

15: Von Tirpitz C, Pischulti G, Klaus J, Rieber A, Bruckel J, Böhm BO et al. [Pathological bone density in chronic inflammatory bowel diseases - prevalence and risk factors]. *Z Gastroenterol* 1999; 37(1): 5-12.

16: Buchman AL. Bones and Crohn's: problems and solutions. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5(3): 212-227.

17: Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *Gut* 1997; 40(3): 313-319.

18: Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 2000; 133(10): 795-799.

19: Card T, West J, Hubbard R, Logan RF. Hip fractures in patients with inflammatory bowel disease and their relationship to corticosteroid use: a population based cohort study. *Gut* 2004; 53(2): 251-255.

20: Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Ultrasound measurements of calcaneus for estimation of skeletal status in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(8): 790-797.

21: Ulivieri FM, Piodi LP, Taioli E, Lisciandrano D, Ranzi T, Vezzoli M. et al. Bone mineral density and body composition in ulcerative colitis: a six-year follow-up. *Osteoporos Int* 2001; 12(5): 343-348.

22: Staun M, Tjellesen L, Thale M, Schaadt O, Jarnum S. Bone mineral content in patients with Crohn's disease. A longitudinal study in patients with bowel resections. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(3): 226-232.

23: Bischoff SC, Herrmann A, Goke M, Manns MP, von zur Muhlen A, Brabant G. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(7): 1157-1163.

3.3 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Der Begriff COPD (chronic obstructive pulmonary disease) umfasst die chronisch obstruktive Bronchitis, das Lungenemphysem und deren Kombinationen. Diese sind gekennzeichnet durch eine nicht oder nur partiell reversible expiratorische Atemflussbehinderung. Davon abzugrenzen ist das Asthma bronchiale mit (nahezu) vollständig reversibler Atemwegsobstruktion. Epidemiologische Untersuchungen werden durch die häufig erfolgte Zusammenfassung dieser Entitäten unter dem Sammelbegriff der „obstruktiven Lungenerkrankungen“ erschwert.

Weltweit sind 4-6% aller kaukasischen Männer und 1-3% aller kaukasischen Frauen erkrankt ^[1]. Für Dänemark wird die Prävalenz mit 3,7%, für Norwegen mit 4,5% und für Spanien mit 9,1% angegeben ^[1,2]. Für Deutschland wird eine Prävalenz von ca. 5% angenommen ^[3]. Die Prävalenz der nicht-obstruktiven Bronchitis wird auf 10-15% geschätzt. Der Anteil der obstruktiven Form der chronischen Bronchitis an dieser Gesamtprävalenz ist dagegen nicht genau bekannt.

COPD-Patienten werden zunehmend seltener mit Glukokortikoiden behandelt. Allerdings verbleibt auch in Deutschland ein Anteil von mindestens 10-15% aller Patienten, die auf orale Glukokortikoide ansprechen und diese regelmäßig anwenden ^[4].

Bei COPD-Patienten ohne Glukokortikoidtherapie konnten jährliche Knochendichteverluste von 6 - 12% nachgewiesen werden ^[5]. In einer anderen Studie wiesen männliche COPD-Patienten, ebenfalls ohne Glukokortikoidbehandlung, ein im Vergleich zu Gesunden vierfach erhöhtes Osteoporose-Risiko auf, 36% dieser Männer hatten eine Osteoporose ^[6]. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangt eine Untersuchung an einem gemischt-geschlechtlichen COPD-Kollektiv, hier sind Osteopenie und -porose 1,5- bis 4-mal so häufig wie bei Lungengesunden ^[7]. Somit stellt bereits die Erkrankung per se einen Risikofaktor für eine Knochendichteminderung dar.

Eine systemische Glukokortikoidmedikation erhöht das Risiko noch deutlich. Je nach Studie wird der Anteil der Patienten, die eine Osteoporose entwickeln, dosisabhängig mit bis zu 86% beziffert ^[5,8,9].

Zum Risiko einer Knochendichteminderung unter inhalativen Glukokortikoiden liegen inkonsistente Daten vor. Zum Teil wurden auch hier Knochendichteminderungen nachgewiesen ^[8,10,11], allerdings war ein nicht unerheblicher Teil der Patienten bereits früher mit oralen Glukokortikoiden behandelt worden. Hierzu wird auch auf das Kapitel 6.4 verwiesen.

Unter atemwegserkrankten Personen wurden relative Frakturrisiken von 1,7 bis 1,9 nachgewiesen ^[12]. Für Wirbelkörperfrakturen wurden die Odds ratios sogar auf 4 bis 10 im Vergleich zu Kontrollpersonen beziffert ^[13,14]. Die Angaben zur Häufigkeit von Frakturen bei COPD- und Asthma-Patienten reichen von 11 bis über 60%, abhängig von Art, Dosis und Dauer der Glukokortikoidtherapie. Die höchsten Frakturraten weisen die Patienten mit kontinuierlich hohen oralen Prednisolonäquivalentdosen auf. So steigert bei männlichen COPD-Patienten eine kontinuierliche systemische Glukokortikoidtherapie das relative Risiko für Wirbelkörperfrakturen auf 2,4 gegenüber den nichtglukokortikoidbehandelten Patienten ^[15].

Allerdings gibt es auch Hinweise, dass das hohe Risiko in einem erheblichen Maße von der Grundkrankheit selbst hervorgerufen wird ^[16]. So zeigte eine Studie, dass in einer Gruppe ohne Glukokortikoidbehandlung 49% der männlichen Patienten morphologisch mindestens eine Wirbelkörperfraktur aufwiesen ^[15]. Bei Patienten mit inhalativen Glukokortikoiden betrug der Anteil 57% und bei Einnahme systemischer Glukokortikoide 63%.

- 1: Antó JM. *Chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Monograph* 2000; 15: 1-22.
- 2: Pauwels, R. *COPD: the scope of the problem in Europe. Chest* 2000; 117(5) Suppl 2: 332S-335S.
- 3: Konietzko N, Fabel H (Hrsg.). *Weißbuch Lunge -Defizite, Zukunftsperspektiven, Forschungsansätze - Zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland. Stuttgart, New York: Georg-Thieme-Verlag, 2000.*
- 4: Sachverständigenrat der konzertierten Aktion im Gesundheitswesen; Fischer GC, Kuhlmeier A, Wille E, Lauterbach KW, Schwartz FW, Scriba PC, Rosenbrock R. *Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Band III "Über-, Unter- und Fehlversorgung". 2002: 157-215.*
- 5: Smith BJ, Phillips PJ, Heller RF. *Asthma and chronic obstructive airway diseases are associated with osteoporosis and fractures: a literature review. Respirology* 1999; 4(2): 101-109.
- 6: Iqbal F, Michaelson J, Thaler L, Rubin J, Roman J, Nanes MS. *Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. Chest* 1999; 116(6): 1616-1624.
- 7: Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, Nixon LS, Evans WD, Griffiths TL, Shale DJ. *Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1286-1293.
- 8: Goldstein MF, Fallon JJ Jr, Harning R. *Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease. Chest* 1999; 116(6): 1733-1749.
- 9: Biskobing DM. *COPD and osteoporosis. Chest* 2002; 121(2): 609-620.
- 10: Wong CA. *Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. Lancet* 2000; 355: 1399-1403.
- 11: Struijs A, Mulder H. *The effects of inhaled glucocorticoids on bone mass and biochemical markers of bone homeostasis: a 1-year study of Beclomethasone versus Budesonide. Netherlands J Med* 1997; 50: 228-232.
- 12: Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Solà M, Del Río L, Setoain J et al. *Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. Osteoporos Int* 2001; 12: 811-822.
- 13: Papaioannou A, Parkinson W, Ferko N, Probyn L, Ioannidis G, Jurriaans E, Cox G, Cook RJ, Kumbhare D, Adachi JD. *Prevalence of vertebral fractures among patients with chronic obstructive pulmonary disease in Canada. Osteoporos Int* 2003; 14(11): 913-917.
- 14: Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, Cooper S, Lewis SA, Pringle M, Hubbard R, Tattersfield AE. *Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. Thorax* 2001; 56(4): 279-284.
- 15: McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W, Griffith JM et al. *Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(3): 704-709.
- 16: van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. *Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res* 2001; 16: 581-588.

4. Risiko einer Osteoporose unter Glukokortikoidmedikation

4.1 Oral zugeführte Glukokortikoide

4.1.1 Dosis

Eine Behandlung mit Glukokortikoiden ist eindeutig als Risikofaktor für Frakturen nachgewiesen ^[1]. Eine „sichere“ Schwellendosis, unterhalb derer enteral angewendete Glukokortikoide keinen Einfluss auf die Knochendichte ausüben, existiert nach derzeitiger Erkenntnislage nicht. In mehreren großen Kohortenstudien konnte eine klare Dosisabhängigkeit des Frakturrisikos nachgewiesen werden ^[2,3]. Selbst unter Tagesdosen von weniger als 2,5 mg Prednisolonäquivalent ist das relative Risiko für Wirbelkörperfrakturen bereits um den Faktor 1,55 erhöht. Es steigt unter Dosen von 2,5 bis 7,5 mg auf mehr als das Doppelte an (RR 2,6), jenseits der 7,5 mg ist es verfünffacht. Für nichtvertebrale Frakturen ist das Risiko zwar geringer, aber bei höheren Dosen auch mehr als verdoppelt.

Die Bedeutung der kumulativen Glukokortikoiddosis für das Frakturrisiko wird kontrovers diskutiert. So konnte einerseits gezeigt werden, dass eine Gesamtdosis von ≥ 1500 mg Prednisolonäquivalent (rechnerisch einer mittleren Tagesdosis von 4,1 mg über 12 Monate entsprechend) das Risiko einer Hüftfraktur vervierfacht ^[3]. Die Auswertung einer großen britischen Datenbank zeigte aber eine eher geringe Korrelation Kumulativdosis/Frakturrisiko und betont den Einfluß der Tagesdosis ^[4].

Andererseits wurde in einigen Studien unter niedrigen Glukokortikoiddosen ein vergleichbarer oder sogar geringerer Knochendichteverlust als ohne Therapie beobachtet. Als mögliche Erklärung wurde die niedrigere Krankheitsaktivität mit geringerer entzündlicher Reaktion und die damit gesteigerte Mobilität der Patienten diskutiert ^[5].

Hiervon auszunehmen sind Patienten, die Glukokortikoide als Substitutionstherapie eines Hypokortisolismus einnehmen (z.B. Morbus Addison, sekundäre Formen der Nebennierenrindeninsuffizienz). In diesen Fällen dient die Glukokortikoidmedikation der Annäherung an den physiologischen Zustand, eine erhöhte Frakturrate wurde hier nicht beobachtet ^[6,7].

Empfehlungsgrad nach Oxford-Kriterien für das Frakturrisiko unter oralen Glukokortikoiden:

Bereits bei einer Tagesdosis von weniger als 2,5 mg Prednisolonäquivalent zeigt sich ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko: A

1: Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Melton III LJ, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Ap Pols H, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19(6): 893-899.

Evidenzgrad Oxford 1a

2: van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000.

Evidenzgrad Oxford 2b

3: Vestergaard P, Olsen ML, Paaske Johnsen S, Rejnmark L, Toft Sørensen H, Mosekilde L. Corticosteroid use and risk of hip fracture: a population-based case-control study in Denmark. *J Intern Med* 2003; 254(5): 486-493.

Evidenzgrad Oxford 3b

4: van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 2000; 39: 1383-1389.

Evidenzgrad Oxford 2b

5: van Everdingen AA, Siewertsz van Reesema DR, Jacobs JW, Bijlsma JW. Low-dose glucocorticoids in early rheumatoid arthritis: discordant effects on bone mineral density and fractures? *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(2): 155-160.

Evidenzgrad Oxford 1b

6: Chikada N, Imaki T, Hotta M, Sato K, Takano K. An assessment of bone mineral density in patients with Addison's disease and isolated ACTH deficiency treated with glucocorticoid. *Endocr J* 2004; 51: 355-360.

Evidenzgrad Oxford 2b

7: Jódar E, Ruiz Valdepeñas MP, Martínez G, Jara A, Hawkins F. Long-term follow-up of bone mineral density in Addison's disease. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 617-620.

Evidenzgrad Oxford 2b**4.1.2 Therapiedauer**

Mehrere Studien konnten zeigen, dass der Knochendichteverlust in den ersten 3-12 Monaten einer Glukokortikoidtherapie besonders ausgeprägt ist und danach in eine Phase mit deutlich langsamer verlaufender Demineralisierung übergeht ^[1].

Das Frakturrisiko steigt bereits innerhalb der ersten 3 Einnahmemonate an ^[1,2]. Selbst bei einer Therapiedauer bis zu 90 Tagen konnten in einer großen retrospektiven Studie relative Risiken von 1,7 für Hüftfrakturen und 2,9 für vertebrale Frakturen errechnet werden ^[3]. Nach etwa sechs Monaten erreicht die Frakturrate ein stabiles Niveau. Insgesamt ist während des ersten Therapiejahres das relative Risiko einer Wirbelkörperfraktur um 8-17%, das einer nichtvertebralen Fraktur um 54% erhöht ^[1].

Empfehlungsgrad nach Oxford-Kriterien für das Frakturrisiko unter oralen Glukokortikoiden:

Bereits bei einer Therapiedauer von 3 Monaten zeigt sich ein deutlich erhöhtes

Frakturrisiko: B

1: van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 777-787.

Evidenzgrad Oxford 2b

2: van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000.

Evidenzgrad Oxford 2b

3: Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int* 2004; 15: 323-328.

Evidenzgrad Oxford 2b

Der Effekt der Glukokortikoidmedikation auf den Knochen hält jedoch nicht sehr lange an. In einer Studie an Patient mit rheumatoider Arthritis war die Knochendichte ein Jahr nach Beendigung einer zweijährigen Glukokortikoidtherapie zwar unverändert erniedrigt ^[1]. Das Frakturrisiko sinkt aber bereits innerhalb eines Jahres nach Beendigung der Glukokortikoidtherapie fast wieder auf den Ausgangswert zurück ^[2]

Empfehlungsgrad nach Oxford-Kriterien für das Frakturrisiko nach oralen Glukokortikoiden:

Schon 1 Jahr nach Therapie-Ende ist das Frakturrisiko nahezu normalisiert: B

1: van Everdingen AA, Siewertsz van Reesema DR, Jacobs JW, Bijlsma JW. Low-dose glucocorticoids in early rheumatoid arthritis: discordant effects on bone mineral density and fractures? *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(2): 155-160.

Evidenzgrad Oxford 1b

2: van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000.

Evidenzgrad Oxford 2b

4.2 Glukokortikoide der „neuen Generation“

In den letzten Jahren wurden neuere Glukokortikoide wie Budesonid oder Deflazacort synthetisiert, die eine hohe lokale bei gleichzeitig geringer systemischer Wirkung entfalten sollen. Dieses konnte in einer vergleichenden Studie von Budesonid und Prednison bei MC nicht bestätigt werden, es wurde sogar ein tendenziell höherer Knochendichteabfall unter Budesonid nachgewiesen. Einschränkend ist aber zu bemerken, dass ein Viertel der Budesonid-Patienten noch nie Glukokortikoide und drei Viertel erst seit knapp 5 Monaten eingenommen hatten, sich also in der ersten Phase mit raschem Knochendichteabfall befanden, während die Patienten der Prednison-Gruppe dieses bereits im Mittel 3,5 Jahre einnahmen.

Eine valide Beurteilung der Knochenwirksamkeit dieser Substanzen ist daher derzeit noch nicht möglich.

Empfehlungsgrad nach Oxford-Kriterien für das Frakturrisiko unter Glukokortikoiden der „neuen Generation“:

Ein verringertes Frakturrisiko ist derzeit nicht belegt: D

Cino M, Greenberg GR. Bone mineral density in Crohn's disease: a longitudinal study of budesonide, prednisone, and nonsteroid therapy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(4): 915-921.

Evidenzgrad Oxford 4

4.3 Intermittierend zugeführte und parenteral applizierte Glukokortikoide

Im klinischen Alltag werden oftmals aufgrund von Krankheitsexazerbationen kurzzeitige Zyklen mit z.T. deutlich erhöhten Glukokortikoiddosen (oral oder parenteral) verabreicht. Des Weiteren sind intramuskuläre oder intraartikuläre Injektionen retardiert wirkender Glukokortikoide zwar nicht immer indiziert, aber üblich. Über die Wirkung von kurzzeitigen Glukokortikoid-Stoßtherapien auf die Knochendichte liegen widersprüchliche Daten vor.

So konnten in einer Studie an jungen Personen mit Multipler Sklerose, die 10 Tage lang jeweils 15 mg Prednisolon/ kg Körpergewicht intravenös erhielten (entspricht bei einem Gewicht von 70 kg einer Gesamtdosis von 10,5 g), ein unmittelbar einsetzender und über den gesamten Verabreichungszeitraum anhaltender Abfall der Knochenformationsmarker Osteocalcin und Typ I-Kollagen C-Propeptid sowie ein transients Anstieg des Resorptionsmarkers C-terminales Telopeptid des Typ I-Kollagens (mit einem Maximum nach 7-9 Tagen) nachgewiesen werden ^[1]. Noch nach 90 Tagen waren sowohl Formations- als auch Resorptionsmarker erhöht im Sinne eines gesteigerten Knochenumbaus. Veränderungen der Knochendichte ließen sich nach 6 Monaten weder mittels DXA (LWS, Femur) noch per quantitativer Ultraschall-Untersuchung (Calcaneus) darstellen.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kam eine ähnliche Studie ^[2], allerdings lagen hier 11 Tage nach Beendigung der Glukokortikoidmedikation die Konzentrationen aller gemessenen Marker nahezu wieder auf Ausgangsniveau.

In einer kleinen Studie an Rheumatikern führte intermittierend intravenös appliziertes Methylprednisolon (jeweils 1000 mg an drei alternierenden Tagen, bedarfsweise monatlich wiederholt, mittlere kumulative Jahresdosis 18 g) zu einer geringeren Knochendichteminderung als eine tägliche orale Dosis (im Mittel 8,4 mg/d, entsprechend 3 g/ Jahr) (bei vergleichbarer Senkung der Krankheitsaktivität) ^[3].

Unter Patienten mit COPD hingegen wurde nach wiederholten kurzzeitigen hochdosierten Gaben (oral oder intravenös, jeweils bis zu zwei Wochen Dauer, Gesamtdosis ≥ 1000 mg, im Mittel 2,3 g) ein stärkerer BMD-Abfall als unter einer kontinuierlichen Glukokortikoideinnahme mit der zehnfachen kumulativen Dosis beobachtet ^[4].

Inwieweit die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Studien auf die Applikationsdauer und -intervalle oder auch den Applikationsweg (oral oder i.v. versus alleinige i.v.-Gabe) bzw. die Grundkrankheit zurückzuführen sind, ist noch nicht geklärt. Auch existieren keine Daten zur Frakturhäufigkeit.

Zur Wirkung intramuskulärer oder intraartikulärer Gaben bzw. retardierter Formulationen auf die Knochendichte oder Frakturrate liegen derzeit keine validen Daten vor.

Empfehlungsgrad nach Oxford-Kriterien für das Frakturrisiko unter intermittierend zugeführten und parenteral applizierten Glukokortikoiden:

Ein erhöhtes Frakturrisiko unter häufigen Zyklen höherer Glukokortikoiddosen ist anzunehmen, derzeit aber nicht belegt: D

1: Dovio A, Perazzolo L, Osella G, Ventura M, Termine A, Milano E, Bertolotto A, Angeli A. Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption in the course of high-dose, short-term glucocorticoid therapy in young patients with multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(10): 4923-4928.

Evidenzgrad Oxford 1c

2: Ardissonne P, Rota E, Durelli L, Limone P, Isaia GC. Effects of high doses of corticosteroids on bone metabolism. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 129-133.

Evidenzgrad Oxford 2b

3: Frediani B, Falsetti P, Bisogno S, Baldi F, Acciai C, Filippou G, Bacarelli MR, Filipponi P, Galeazzi M, Marcolongo R. Effects of high dose methylprednisolone pulse therapy on bone mass and biochemical markers of bone metabolism in patients with active rheumatoid arthritis: a 12-month randomized prospective controlled study. *J Rheumatol* 2004; 31(6): 1083-1087.

Evidenzgrad Oxford 1c

4: Dubois EF, Roder E, Dekhuijzen PN, Zwinderman AE, Schweitzer DH. Dual energy X-ray absorptiometry outcomes in male COPD patients after treatment with different glucocorticoid regimens. *Chest* 2002; 121(5): 1456-1463.

Evidenzgrad Oxford 3b

4.4 Inhalative Glukokortikoide

Über längere Zeit bestand Unsicherheit darüber, inwieweit inhalativ applizierte Glukokortikoide resorbiert werden und schädigend auf den Knochen einwirken können. Insbesondere ab einer Dosis von 800 µg kommt es zu einer Beeinflussung des endogenen Cortisolregelkreises bzw. des Knochenstoffwechsels^[1, 2]. In mehreren RCT-Metaanalysen und Kohortenstudien konnte jedoch nachgewiesen werden, dass übliche Dosen (bis 2000 µg Beclomethasonäquivalent täglich) zumindest über eine Dauer von 2-3 Jahren nicht zu einer Verminderung der Knochendichte oder erhöhten Frakturrate führen^[3-12]. Es gibt aber durch einige Fall-Kontroll-Studien Hinweise, dass bei längerfristiger Anwendung von höheren Dosen (>1600 µg/d) doch ein erhöhtes Frakturrisiko bestehen könnte^[2,6,9,13,14]. So wurden relative Risiken von etwa 2 für Hüftfrakturen^[14] und 1,6-1,7 für nichtvertebrale Frakturen^[6,9] nach mehrjähriger Anwendung errechnet. Inwieweit dieses durch intermittierend systemisch angewendete Glukokortikoide oder die zugrunde liegende Atemwegserkrankung selbst mitbedingt ist, konnte noch nicht abschließend geklärt werden.

Empfehlungsgrad nach Oxford-Kriterien für das Frakturrisiko unter inhalativen Glukokortikoiden:

Unter bis zu 2000 µg Beclomethasonäquivalent täglich über eine Dauer von 2-3 Jahren kein erhöhtes Frakturrisiko: A

Bei mehrjähriger Anwendung höherer Dosen leicht erhöhtes Frakturrisiko: B

1: Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. *Arch Intern Med* 1999; 159: 941-955.

Bewertung Oxford 2a

2: Dinc M, Tchugunova Y, Dinc S, Cinarli B, Atasever T, Oz M. Decreased osteocalcin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease using long-term inhaled beclomethasone dipropionate. *Metabolism* 2001; 50(11): 1336-1339.

Bewertung Oxford 3b

3: Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, Laitinen LA, Postma DS, Pride NB, Ohlsson SV. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002; 19(6): 1058-1063.

Bewertung Oxford 1b

4: Jones A, Fay JK, Burr M, Stone M, Hood K, Roberts G. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue: CD003537.

Bewertung Oxford 1a

5: Elmståhl S, Ekström H, Galvard H, Johnell O, Gerhardsson de Verdier M, Norjavaara E. Is there an association between inhaled corticosteroids and bone density in postmenopausal women? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(1): 91-96.

Bewertung Oxford 3b

6: Lee TA, Weiss KB. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(7): 855-859.

Bewertung Oxford 3b

7: Halpern MT, Schmier JK, Van Kerkhove MD, Watkins M, Kalberg CJ. Impact of long-term inhaled corticosteroid therapy on bone mineral density: results of a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92(2): 201-207.

Bewertung Oxford 1a

8: Sharma PK, Malhotra S, Pandhi P, Kumar N. Effect of inhaled steroids on bone mineral density: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 2003; 43(2): 193-197.

Bewertung Oxford 1a

9: Suissa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(1): 83-88.

Bewertung Oxford 3b

10: Burge PS, Calverley PMA, Jones PW et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease; the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-1303.

Bewertung Oxford 1b

11: Lau E, Mamdani M, Tu K. Inhaled or systemic corticosteroids and the risk of hospitalization for hip fracture among elderly women. *Am J Med* 2003; 114: 142-145.

Bewertung Oxford 2b

12: van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 581-588.

Bewertung Oxford 2b

13: Wise R, Connett J, Weinmann G, Scanlon P, Skeans M for the Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343(26): 1902-1909.

Bewertung Oxford 1b

14: Hubbard RB, Smith CJ, Smeeth L, Harrison TW, Tattersfield AE. Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1563-1566.

Bewertung Oxford 3b

4.5. Weitere Risikofaktoren

Zur Abschätzung des **individuellen** Frakturrisikos sollten neben der Grunderkrankung (Krankheitsdauer und -aktivität bzw. -schweregrad) und der Glukokortikoidanamnese weitere Risikofaktoren im Rahmen der Anamnese und körperlichen Untersuchung erfasst und bewertet werden (s. a. Leitlinie zur Osteoporose bei Frauen ab der Menopause)^[1-6].

Als Hochrisikofaktoren gelten (Empfehlungsgrad B)

- vorbestehende Frakturen nach Niedrigenergie-Trauma
- sehr niedriges Körpergewicht (BMI < 20) oder Gewichtsabnahme von > 10% seit dem jungen Erwachsenenalter oder seit letzter Messung
- Alter > 70 Jahre

Weitere moderate Risikofaktoren sind (Empfehlungsgrad B):

- weibliches Geschlecht
- verkürzte reproduktive Phase der Frau, unabhängig von der Ursache
- Nikotinkonsum

Bei postmenopausalen Frauen erhöht die Glukokortikoidtherapie das altersabhängige Frakturrisiko noch weiter, so dass ab einem Alter zwischen 45 und 54 Jahren die Frakturinzidenz exponentiell ansteigt. Männer und prämenopausale Frauen sind deutlich weniger betroffen.

Erst kürzlich wurde ein Risikoscore vorgestellt^[7], mit dem aus Anzahl und Gewichtung von Risikofaktoren (Alter, BMI, Glukokortikoiddosis, Grundkrankheit etc.) das individuelle absolute Risiko für Wirbelkörper- und Hüftfrakturen errechnet wird. Dieser muss aber in Hinblick auf Umsetzbarkeit und Effektivität noch evaluiert werden.

1: Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Sola M, del Rio L, Setoain J, Granados A. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2001; 12(10): 811-822.

Evidenzgrad Oxford 2b

2: Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997; 315: 841-846.

Evidenzgrad Oxford 2b

3: *Andreassen H, Rungby J, Dahlerup JF, Mosekilde L. Inflammatory bowel disease and osteoporosis. Scand J Gastroenterol 1997; 32(12): 1247-1255.*

Evidenzgrad Oxford 2b

4: *Adachi JD, Rostom A. Metabolic bone disease in adults with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 1999; 5(3): 200-211.*

Evidenzgrad Oxford 2b

5: *Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. Gut 1997; 40(3): 313-319.*

Evidenzgrad Oxford 2b

6: *Forsblad D'Elia H, Larsen A, Waltbrand E, Kvist G, Mellström D, Saxne T, Ohlsson C, Nordborg E, Carlsten H. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. Ann Rheum Dis 2003; 62(7): 617-623.*

Evidenzgrad Oxford 2b

7: *van Staa TP, Geusens P, Pols HA, de Laet C, Leufkens HG, Cooper C. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. QJM 2005; 98(3): 191-198.*

Evidenzgrad Oxford 2b

5. Empfehlungen zur Vorgehensweise

5.1 Allgemeine Prophylaxe der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose

Patienten mit einer der genannten Grundkrankheiten und einer systemischen Glukokortikoidtherapie von mindestens 3 Monaten Dauer sollte die Einnahme von

- Vitamin D (400-1200 IU/d) und Kalzium (1000-1500 mg/d) empfohlen werden (Tabelle 3).

Eine derartige Prophylaxe kann den Knochendichteverlust zwar nicht völlig verhindern, aber zumindest verringern.

Empfehlungsgrad nach SIGN-Kriterien für eine allgemeine Prophylaxe mit Calcium und Vitamin D in Bezug auf

die Entwicklung der Knochendichte: A

die Frakturdeuzierung: D

Amin S, Lavalley MP, Simms RW, Felson DT. The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression. J Bone Miner Res 2002; 17(8): 1512-1526.

Bewertung SIGN 1+

Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev. 4, 2000.

Bewertung SIGN 1+ / 1-

5.2 Beratung zu modifizierbaren Risikofaktoren

Die Patienten sollten auf

- die Vermeidung eines alimentären Kalzium- und Vitamin-D-Mangels (**Empfehlungsgrad A** hinsichtlich der Wirkung auf die Knochendichte; **Empfehlungsgrad D** für die Frakturvermeidung)
- die Risiken von Untergewicht (BMI < 20) und drastischen Gewichtsabnahmen (**Empfehlungsgrad B-D**),
- Maßnahmen zur Sturzprophylaxe (**Empfehlungsgrad B-D**)

sowie auf

- den Nutzen von physischer Aktivität insbesondere zur Senkung des Sturzrisikos (in Anlehnung an die Ergebnisse der Leitlinie zur Altersosteoporose; **good practice point**)

und

- Nikotinkarenz (**Empfehlungsgrad B-D**).

hingewiesen werden.

Zur Minimierung des bereits durch die Grundkrankheit bedingten Knochendichteverlustes bzw. Frakturrisikos ist eine

- suffiziente, eventuell intensiviertere Behandlung der Grunderkrankung mit optimaler Senkung der Krankheitsaktivität anzustreben (**good practice point**),
- z.B. durch den zusätzlichen Einsatz von Immunsuppressiva wie Methotrexat oder Azathioprin (wenn indiziert),

dabei sollten

Glukokortikoide, wo irgend möglich, eingespart oder auf weniger knochenwirksame Präparationen umgesetzt werden ^[1] (**good practice point**),

Weiterhin ist bei prämenopausalen Frauen und Männern

- der Ausgleich eines Hypogonadismus anzustreben (**Empfehlungsgrad D**).

1: Dear KL, Compston JE, Hunter JO. Treatments for Crohn's disease that minimise steroid doses are associated with a reduced risk of osteoporosis. Clin Nutr 2001; 20(6): 541-546.

Bewertung Oxford 2c

5.3 Laboruntersuchungen

Zusätzlich zu Anamnese und körperlicher Untersuchung ist die Bestimmung folgender **Basisparameter** zu empfehlen (**Empfehlungsgrad D**):

- Blutsenkung (BSG) bzw. C-reaktives Protein (CRP), Blutbild
- im Serum: Calcium, Phosphat, Kreatinin, Alkalische Phosphatase, γ GT, basales TSH, Eiweiss-Elektrophorese;

- bei Männern Testosteron, bei prämenopausalen Frauen mit sekundärer Amenorrhoe LH, FSH, Östradiol

Cave: der TSH-Wert kann unter Glukokortikoideinnahme erniedrigt sein.

Knochenstoffwechselmarker

Eine Reihe von biochemischen Markern des Knochenstoffwechsels sind untersucht worden. Osteocalcin, die knochenspezifische alkalische Phosphatase (bALP) und Prokollagen Typ I C und N-Propeptide (PICP, PINP) gelten als Marker des Knochenaufbaus, u.a. N- und C-terminales Telopeptid des Kollagens Typ I (NTX, CTX) und Tartrat-resistente saure Phosphatase (TRAP) als Resorptionsmarker.

Nach Glukokortikoidgabe wurden jeweils ein Abfall von Osteocalcin und Typ I-Kollagen C-Propeptid sowie ein Anstieg des C-terminalen Telopeptids des Typ I-Kollagens beobachtet^[1-3], während sich für bALP und TRAP keine signifikanten Unterschiede zwischen glukokortikoidtherapierten Patienten und Kontrollpersonen nachweisen ließen^[2].

Die bislang vorliegenden Studien konnten nicht eindeutig zeigen, dass das Frakturrisiko bei Patienten mit erhöhten Knochenumbauparametern höher ist als bei denen mit niedrigerer Umbaurate. Lediglich in einer kombinierten Untersuchung der Placebogruppen zweier Therapiestudien konnte erstmals eine Korrelation der zeitlichen Veränderung einzelner Knochenresorptionsmarker mit der Wirbelkörperfrakturrate nach 12 Monaten dargestellt werden^[4].

Ebenso wenig ließ sich eine statistische Assoziation zur Knochendichteentwicklung bzw. zur Frakturrate während einer Osteoporosetherapie herstellen^[4].

Somit erscheint es angesichts der derzeitig noch dürftigen Datenlage nicht gerechtfertigt, Knochenstoffwechselmarker routinemäßig bei der Diagnostik der Osteoporose oder Frakturrisikoabschätzung einzusetzen. Sie sollten nur zur Differentialdiagnose in besonderen Situationen von Spezialisten eingesetzt werden (**Empfehlungsgrad D**).

Empfehlungsgrad nach Oxford-Kriterien für den Einsatz von Knochenstoffwechselmarkern zur Diagnose der Osteoporose und zur Abschätzung des Frakturrisikos unter Glukokortikoidmedikation:

Der routinemäßige Einsatz ist derzeit nicht gerechtfertigt: D

1: Dovic A, Perazzolo L, Osella G, Ventura M, Termine A, Milano E, Bertolotto A, Angeli A. Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption in the course of high-dose, short-term glucocorticoid therapy in young patients with multiple sclerosis. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(10): 4923-4928.

Evidenzgrad Oxford 2c

2: Paglia F, Dionisi S, de Geronimo S, Rosso R, Romagnoli E, Raejetroph N, Ragno A, Celi M, Pepe J, D'Erasmus E, Minisola S. Biomarkers of bone turnover after a short period of steroid therapy in elderly men. *Clin Chem* 2001; 47: 1314-1316.

Evidenzgrad Oxford 2c

3: Verhoeven AC, Boers M, te Koppele JM, van der Laan WH, Markusse HM, Geusens P, van der Linden S. Bone turnover, joint damage and bone mineral density in early rheumatoid arthritis treated with combination therapy including high-dose prednisolone. *Rheumatology* 2001; 40(11): 1231-1237.

Evidenzgrad Oxford 2c

4: van Staa TP, Eastell R, Barton LP et al. The value of bone turnover markers in the prediction of vertebral fracture in patients using oral glucocorticoids. *J Bone Miner Res* 2003; 18(suppl2): S66.

Evidenzgrad Oxford 2b

5.4 Knochendichtemessung

Aufgrund der Glukokortikoideinnahme ergibt sich für alle Patienten unmittelbar die Indikation zur Knochendichtemessung (**Empfehlungsgrad B**). Als Meßverfahren der Wahl hat sich dabei die **Röntgenabsorptiometrie (Dual X-ray Absorptiometry, DXA)** etabliert, auch für die spezielle Form der glukokortikoidinduzierte Osteoporose ^[1]. Auf diese Methode bezieht sich die WHO-Definition der Osteoporose, sie wurde in den meisten Diagnostik- und Therapiestudien benutzt. Die Messungen sollten an der LWS und am Gesamtfemur (total hip) erfolgen. Degenerative Veränderungen der Wirbelsäule, bereits stattgehabte Frakturen oder eine Aortensklerose können zu fälschlich hohen Knochendichtemesswerten führen, so dass der jeweils niedrigere Wert als Basis der nachfolgenden Entscheidungen heranzuziehen ist (**Empfehlungsgrad D**).

Die Vorschriften zur Standardisierung und Qualitätssicherung von DXA-Messungen sind genau einzuhalten bzw. dort, wo sie lückenhaft sind, weiterzuentwickeln (z.B. populationsbezogene und geschlechtsspezifische Referenzgruppen, Bestimmung einrichtungsspezifischer Präzisionswerte und Berücksichtigung dieser bei Bestimmung der Wiederholungsintervalle). Die Ergebnisse sind in T-Werten anzugeben, also auf junge gesunde erwachsene Referenzpersonen zu beziehen. Bei der Entscheidung für oder gegen eine Therapie ist der jeweils niedrigere Wert heranzuziehen.

Eine Messung erübrigt sich bei Patienten, die nach Aufklärung über Art, Dauer und Risiken der möglichen Therapien grundsätzlich davon absehen möchten, aus dem Messergebnis therapeutische Konsequenzen zu ziehen.

Als zweite radiologische Methode zur Knochendichtemessung ist die **quantitative Computer-Tomographie (QCT)** zu nennen. In einer kleineren Untersuchung erwies sie sich als besserer Prädiktor einer prävalenten Wirbelkörperfraktur als die DXA ^[2].

Quantitative Ultraschall-Untersuchungen (QUS) an peripheren, spongiosareichen Knochen wie Calcaneus oder Finger-Phalangen lassen im Gegensatz zu den radiologischen Untersuchungsmethoden auch Aussagen über mikroarchitekturelle Veränderungen der Knochenstruktur möglich erscheinen ^[3]. In mehreren kleineren Studien ließen sich mittels phalangealem

bzw. calcanearem Ultraschall osteopenische/ -porotische Patienten von knochengesunden Personen diskriminieren ^[4], z.T. ergaben sich Hinweise auf eine möglicherweise bessere Identifizierung frakturgefährdeter Patienten als mittels DXA ^[5,6].

Für die beiden letztgenannten Methoden fehlen aber Untersuchungen an größeren Kollektiven, insbesondere longitudinale Studien sowie Untersuchungen zur Prädiktion eines Therapieerfolges. Daher können derzeit das QCT und die Osteosonometrie weder zur Primärdiagnostik noch zur Therapiekontrolle empfohlen werden, die DXA ist weiterhin die Methode der Wahl.

1: Erlichman M, Holohan TV. *Bone densitometry: patients receiving prolonged steroid therapy. Health Technology Assessment, number 9. U.S. Department of Health and Human Services. Rockville, Maryland. September 1996.*

2: Rehman Q, Lang T, Modin G, Lane NE. *Quantitative computed tomography of the lumbar spine, not dual x-ray absorptiometry, is an independent predictor of prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteopenia receiving long-term glucocorticoid and hormone-replacement therapy. Arthritis Rheum 2002; 46(5): 1292-1297.*

3: Wüster C. *The use of quantitative ultrasonometry in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. Front Horm Res 2002; 30: 20-36.*

4: Javaid MK, McCrudden PR, Taylor P, Petley GW, Stroud M, Fine DR, Cooper C, Arden NK. *Comparison of calcaneal ultrasound and DXA to assess the risk of corticosteroid-induced osteoporosis: a cross-sectional study. Osteoporos Int 2001; 12(9): 788-793.*

5: Ørstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, Mowinckel P, Kvien TK, Falch JA, Halse JI. *Quantitative ultrasound and bone mineral density: discriminatory ability in patients with rheumatoid arthritis and controls with and without vertebral deformities. Ann Rheum Dis 2004; 63(8): 945-951.*

6: Cepollaro C, Gonnelli S, Rottoli P, Montagnani A, Caffarelli C, Bruni D, Nikiiforakis N, Fossi A, Rossi S, Nuti R. *Bone ultrasonography in glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporos Int 2004; Online Publication 1 October 2004.*

5.5 Röntgen

Beim Auftreten von akuten schweren Rückenschmerzen, im Falle einer Größenabnahme von mehr als 2 Zentimetern zwischen 2 Untersuchungsterminen oder beim Vorliegen typischer auf Frakturen hinweisender Skelettdeformitäten sollte eine Röntgenaufnahme der BWS/LWS durchgeführt werden (**Empfehlungsgrad D**). Eine generelle Empfehlung, die Wirbelsäule eines jeden Patienten unter Glukokortikoidtherapie zu röntgen, kann angesichts der hohen Strahlenbelastung insbesondere für Frauen im gebärfähigen Alter mit per se geringerem Frakturrisiko nicht von der Leitliniengruppe ausgesprochen werden (**Empfehlungsgrad D**).

5.6 Differentialdiagnostik zum Ausschluss anderer sekundärer Osteoporosen

Bei erniedrigter Knochendichte müssen weitere Erkrankungen, die mit einer Osteopenie/Osteoporose einhergehen, wie z.B. Osteomalazie, Myelom oder renale Osteopathie, ausgeschlossen werden.

5.7 Indikationen zur medikamentösen Prävention und Therapie

Es kann prinzipiell zwischen zwei Interventionsintentionen unterschieden werden (**B**):

„Inzidente“ Patienten, die erstmals oder nach wenigstens einjähriger Pause erneut eine systemische Glukokortikoidtherapie für voraussichtlich mindestens drei Monate erhalten. Bei diesen Patienten soll der unter Glukokortikoiden zu erwartende Knochenfestigkeitsverlust vermieden bzw. minimiert werden, die Behandlung erfolgt somit **präventiv**.

„Prävalente“ Patienten, die bereits seit mindestens 3 Monaten mit Glukokortikoiden behandelt werden. Zu dieser Gruppe gehören auch die Patienten, die eine wenigstens dreimonatige Glukokortikoidtherapie der o.g. Dosierung vor weniger als 12 Monaten abgeschlossen hatten und vor oder am Anfang einer erneuten Therapie stehen. Die empfohlenen Maßnahmen verfolgen in dieser Gruppe ein **therapeutisches Ziel**.

Wie vorstehend ausgeführt, sind aber auch systemisch entzündliche Erkrankungen per se mit einer verminderten Knochendichte assoziiert. Daher kann es differierende Ansichten geben, ob es sich im individuellen Fall eines Patienten mit einer bereits erniedrigten Knochendichte um die Prävention eines glukokortikoidbedingten (weiteren) Knochendichteverlustes oder die Therapie einer Osteopenie/-porose im Rahmen der Grundkrankheit handelt.

Eine weitere Behandlungsindikation stellt das Vorliegen einer osteoporosetypischen Wirbelkörperfraktur dar (**B**), auch wenn die Dauer der Glukokortikoidtherapie nicht die Dreimonatsgrenze erreicht. Hierunter sind Frakturen zu zählen, die ohne ein adäquates Trauma und nicht auf dem Boden eines lokalen Prozesses (z.B. Knochenmetastase, Tuberkulose) entstanden sind. Ebenso fallen unter diese Kategorie asymptomatische Wirbelkörperfrakturen, die als Nebenbefund bei einer radiologischen Untersuchung (z.B. Thorax-Röntgenaufnahme) erhoben wurden.

Wie in mehreren Studien gezeigt werden konnte, ist das unter Glukokortikoidtherapie erhöhte Frakturrisiko nicht allein auf eine erniedrigte Knochendichte zurückzuführen ^[1]; auch die Veränderungen der Mikroarchitektur scheinen eine Rolle zu spielen. Im Vergleich zu anderen Osteoporoseformen ereignen sich Frakturen bereits bei nur leicht reduzierten BMD-Werten ^[2-4].

So konnte an den Placebogruppen aus je einer prospektiven Präventions- und Behandlungsstudie gezeigt werden, dass das relative Risiko, unter einer Tagesdosis von mind. 7,5 mg Prednison eine neue Wirbelkörperfraktur zu erleiden, pro 1 SD Abfall der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule um den Faktor 1,85 erhöht ist ^[5]. Für einen Abfall um eine SD am Femurhals wurde das Risiko in einer anderen Studie mit 1,6 berechnet. Hier konnte eine ausgeprägte Korrelation der kumulativen Glukokortikoiddosis mit der Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen, aber deutlich geringer mit der Knochendichte nachgewiesen werden ^[2]. Postmenopausale Frauen unter Glukokortikoidtherapie erleiden über 5,5-mal so häufig eine Wirbelfraktur wie ihre Altersgenossinnen bei gleicher Knochendichte, aber ohne Corticoidmedikati-

on ^[5]. Daraus ist eine niedrigere Interventionsschwelle für Prävention und Therapie der glukokortikoidinduzierten Osteoporose abzuleiten.

In Therapiestudien, in denen eine Senkung des Frakturrisikos durch Bisphosphonate gezeigt werden konnte, wiesen die Patienten zu Studienbeginn im Mittel T-Werte um -1,5 auf ^[6-9]. Auch dieses Ergebnis belegt die Sinnhaftigkeit einer therapeutischen Intervention bereits bei leicht erniedrigter Knochendichte und nicht erst bei deutlich geringeren Werten.

Ergibt die DXA-Messung einen T-Wert von $\leq -1,5$, empfiehlt die Leitlinie daher die Einleitung einer medikamentösen Behandlung zur Frakturrisikominderung. Bei günstigeren Messergebnissen ist neben der allgemeinen Prophylaxe Abwarten angezeigt (siehe allgemeine Prophylaxe).

Empfehlungsgrad nach Oxford-Kriterien für die medikamentöse Therapie zur Frakturprophylaxe:

Intervention ab einem DXA-T-Wert von -1,5: B

Die Dynamik des Knochenbaus wird mit dieser Vorgehensweise nicht erfasst. Das Fehlen von Studien, die die Geschwindigkeit des Knochendichteverlustes mit dem Frakturrisiko korrelieren, zwingt aber zum Zurückgreifen auf eine Einzelmessung. Zum anderen ist angesichts des bereits in der Initialphase einer Glukokortikoidtherapie hohen Frakturrisikos eine abwartende Haltung mit wiederholten Knochendichtemessungen zur Identifizierung glukokortikoidsensibler Patienten nicht zu rechtfertigen.

1: Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Melton III LJ, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Ap Pals H, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19(6): 893-899.

Evidenzgrad Oxford 1a

2: Walsh LJ, Lewis SA, Wong CA, Cooper S, Osborne J, Cawte SA, Harrison T, Green DJ, Pringle M, Hubbard R, Tattersfield AE. The impact of oral corticosteroid use on bone mineral density and vertebral fracture. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166(5): 691-695.

Evidenzgrad Oxford 2b

3: Johnell O, de Laet C, Johansson H, Melton LJ, Eisman J, Reeve J, Tenenhouse A, McCloskey EV, Kanis JA. Oral corticosteroids increase fracture risk independently of BMD. *Osteoporos Int* 2002; 13 Suppl. 1 : S14.

Evidenzgrad Oxford 2b

4: Naganathan V, Jones G, Nash P, Nicholson G, Eisman J, Sambrook PN. Vertebral fracture risk with long-term corticosteroid therapy: prevalence and relation to age, bone density, and corticosteroid use. *Arch Intern Med* 2000; 160(19): 2917-2922.

Evidenzgrad Oxford 2b

5: Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48(11): 3224-3229.

Evidenzgrad Oxford 2b

6: Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Kaufman JM, Poubelle PE, Hawkins F, Correa-Rotter R, Menkes CJ, Seeman E, Lane NE, Rodriguez-Portales JA, Schnitzer TJ, Block JA, Wing J, McIlwain HH, Westhovens R, Brown J, Melo-Gomes JA, Gruber BL, Yanover MJ, Leite MO, Siminoski KG, Nevitt MC, Sharp JT, Malice MP, Dumortier T, Czachur M, Carofano W, Daifotis A. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44(1): 202-211.

Evidenzgrad SIGN 1+ für Frakturvermeidung

7: Adachi JD, Roux C, Pitt P, Cooper C, Moniz C, Dequeker J et al. A pooled data analysis on the use of intermittent cyclical etidronate therapy for the prevention and treatment of corticosteroid induced bone loss. *J Rheumatol* 2000; 27(10): 2424-2431.

Evidenzgrad SIGN 1- für Frakturvermeidung

8: Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, Doherty SM, Maricic M, Rosen C, Brown J, Barton I, Chines AA. Effects of Risedronate Treatment on Bone Density and Vertebral Fracture in Patients on Corticosteroid Therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 277-285.

Evidenzgrad SIGN 1- für Frakturvermeidung

9: Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001; 69(4): 242-247.

Evidenzgrad SIGN 1- für Frakturvermeidung

5.8. Therapieempfehlungen

Die Therapieempfehlungen richten sich zum einen nach der verfügbaren Evidenz hinsichtlich Frakturvermeidung, innerhalb der nachgewiesenen Wirksamkeit nach Effektstärke sowie dem Zulassungsstatus in Deutschland bis zum Zeitpunkt des Ablaufs der Literaturfrist im Februar 2005. Einem Präparat mit höherem Wirkungsgrad wurde der Vorzug gegenüber einem anderen mit geringerem Effekt gegeben, wenn es für die jeweilige Patientengruppe zugelassen war. Eine Aufstellung über Zulassungsgebiete der einzelnen Substanzen/ Präparate findet sich in Tabelle 1. Übersichten über die entsprechenden Studien geben die jeweiligen Tabellen im Anhang.

5.8.1 Bisphosphonate

Bisphosphonate als strukturelle Analoga von anorganischen Pyrophosphaten werden in die Knochenmatrix eingelagert und drosseln den Knochenumbau durch Hemmung der Osteoklastenaktivität^[1-3].

Trotz des gemeinsamen Wirkprinzips kann nicht auf eine Gleichwertigkeit der verschiedenen Substanzen geschlossen werden, Studien zur Bioäquivalenz fehlen noch. Daher werden in den Tabellen 5 bis 9 im Anhang die einzelnen Wirkstoffe getrennt bewertet.

Aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit mit hoher Effektstärke gelten zurzeit (Stand Sommer 2006) die Bisphosphonate^[4,5] Alendronat^[8-10], Etidronat^[11,12] und Risedronat^[13-18] als Therapeutikum der ersten Wahl für postmenopausale Frauen. Dieses entbindet nicht von der allgemeinen Prophylaxe mit Kalzium und Vitamin D (siehe Algorithmus).

Für Risedronat wird im Zulassungstext eine Dosis von $\geq 7,5$ mg Prednisonäquivalent vorgegeben. Wird während der laufenden Therapie die Glukokortikoiddosis unter diese Schwelle gesenkt, müsste die Behandlung mit Risedronat beendet werden und auf ein anderes Bisphosphonat ausgewichen werden. Im Falle einer erneuten Dosissteigerung des Glukokortikoids könnte wieder Risedronat eingesetzt werden. Diese Vorgehensweise erscheint aber wenig praktikabel. Entgegen der aktuellen Zulassungssituation befürwortet die Leitliniengruppe auch bei zeitweiliger Unterschreitung der Glukokortikoidschwellendosis die Fortführung der Risedronattherapie.

In Deutschland war bis zum Ende der Literatursuchfrist im Februar 2005 zur Behandlung zur Behandlung der Osteoporose des Mannes nur Alendronat in der Dosierung von 10 mg/d ohne weitere Unterscheidungen zur Genese der Osteoporose zugelassen. Für die jetzige Fassung der Leitlinie wurde daher nur Alendronat berücksichtigt.

Für prämenopausale Frauen kann lediglich auf die Studienlage verwiesen werden (s. Tabellen 5 bis 7). Bei der Verschreibung von Bisphosphonaten für diese Personengruppe sind die Modalitäten eines so genannten „off-label“-Gebrauchs zu berücksichtigen.

Als Verordnungszeitraum sind mindestens zwei bis drei Jahre vorzusehen. Nach derzeitigem Erkenntnisstand ist bei fortgesetzter Glukokortikoidtherapie eine Behandlung mit Bisphosphonaten auch über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahren gerechtfertigt. Ein Jahr nach Beendigung einer einjährigen Etidronatbehandlung wurde ein geringerer Abfall der Knochendichte als ohne vorherige Bisphosphonatgabe nachgewiesen^[6]. Nach ebenfalls nur einjähriger Behandlung mit Alendronat und fortgesetzter Glukokortikoidtherapie wurde hingegen bei weiteren Untersuchungen nach 3 bis 4 Jahren ein deutlicher Knochendichteabfall an LWS und Hüfte beobachtet, während bei Patienten mit kontinuierlicher Bisphosphonateinnahme die Dichte konstant blieb oder sogar anstieg^[7]. Für längere Therapien liegen keine ausreichenden Daten vor. Die Halbwertszeiten von Bisphosphonaten im menschlichen Knochen sind sehr unterschiedlich (bis zu Jahren). Für Alendronat wird sie auf 10 Jahre geschätzt^[2], mögliche Folgen einer Kumulation sind noch nicht abzusehen.

Empfehlungsgrad nach SIGN-Kriterien für eine Therapie mit Alendronat, Etidronat oder Risedronat bei postmenopausalen Frauen in Bezug auf

die Entwicklung der Knochendichte: A

die Frakturreduzierung: B

Empfehlungsgrad nach SIGN-Kriterien für eine Therapie mit Alendronat bei Männern

die Entwicklung der Knochendichte: A

die Frakturreduzierung: D

Empfehlungsgrad nach SIGN-Kriterien für eine Therapie mit Etidronat oder Risedronat bei Männern**Bei Zulassungslage bis Februar 2005 (noch) keine Empfehlung möglich.****Empfehlungsgrad nach SIGN-Kriterien für eine Therapie mit Alendronat, Etidronat oder Risedronat bei prämenopausalen Frauen****Bei Zulassungslage bis Februar 2005 (noch) keine Empfehlung möglich.**

Bei Unverträglichkeit der täglichen oralen Bisphosphonatgabe wird häufig zunächst auf die wöchentliche orale oder auf die intravenöse Gabe ausgewichen. Aufgrund des gleichen Administrationsweges ist die Bioäquivalenz von täglicher und wöchentlicher oraler Zufuhr wahrscheinlich, derzeit aber noch nicht belegt. Auch hier sind die Modalitäten des „off-label-use“ zu beachten.

Bei Patienten mit CED ist aufgrund der entzündlichen Veränderungen oder Darm(teil)resektionen mit einer verminderten Resorption der ohnehin oral schlecht verfügbaren Bisphosphonate zu rechnen. Daher stellt die intravenöse Gabe insbesondere für diese Patientengruppe eine denkbare Alternative dar. Wirkunterschiede zur täglichen oralen Zufuhr sind hier eher anzunehmen, insbesondere für die nur alle drei Monate verabreichten Pamidronat und Ibandronat. Es gibt zwar Hinweise, dass unter Therapie mit diesen Substanzen die Knochendichte im Vergleich zu Placebo bzw. Alfacalcidol deutlich zunahm ^[19-24]. Zur Aussprechung einer generellen Empfehlung ist die Datenlage aber noch zu dünn.

Empfehlungsgrad nach SIGN-Kriterien für eine intravenöse Therapie mit Pamidronat oder Ibandronat:**in Anbetracht der Studienlage bis Februar 2005 keine Empfehlung möglich.**

Die kombinierte Gabe von Bisphosphonaten und Vitamin D-Präparationen erwies sich als noch effektiver als die alleinige Verabreichung hinsichtlich der Knochendichteentwicklung ^[4].

Bewertung der Literaturzitate: siehe Tabellen 2 bis 9 im Anhang.

1: Reszka AA, Rodan GA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5(1): 65-74.

2: Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996; 18: 75-85.

3: Chavassieux PM, Arlot M, Roux JP, Portero N, Daifotis A, Yates AJ, Hamdy NA, Malice MP, Freedholm D, Meunier PJ. Effects of alendronate on bone quality and remodeling in glucocorticoid-induced osteoporosis: a histomorphometric analysis of transiliacal biopsies. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 754-762.

4: Amin S, Lavalley MP, Simms RW, Felson DT. The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression. *J Bone Miner Res* 2002; 17(8): 1512-1526.

5: Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R, Suarez-Almazor M. Biphosphonates for steroid induced osteoporosis. *The Cochrane Library*; 2001, Issue 3: 1-17.

6: Brown JP, Olszynski WP, Hodzman A, Bensen WG, Tenenhouse A, Anastassiades TP, Ste-Marie LG, Kendler DL, Hanley DA, Josse R, Hanly JG, Lentle B, Jovaisas A, Ioannidis G, Stephenson GF, Barton I, Pack S, Chines A, Dias R, Adachi JD. Positive effect of etidronate therapy is maintained after drug is terminated in patients using corticosteroids. *J Clin Densitom* 2001; 4(4): 363-371.

Bewertung Oxford 2b

7: Emkey R, Delmas PD, Goemaere S, Liberman UA, Poubelle PE, Daifotis AG, Verbruggen N, Lombardi A, Czachur M. Changes in bone mineral density following discontinuation or continuation of alendronate therapy in glucocorticoid-treated patients: a retrospective, observational study. *Arthritis Rheum* 2003; 48(4):1102-1108.

Bewertung Oxford 2b

Alendronat:

8: Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Kaufman JM, Poubelle PE, Hawkins F, Correa-Rotter R, Menkes CJ, Seeman E, Lane NE, Rodriguez-Portales JA, Schnitzer TJ, Block JA, Wing J, McIlwain HH, Westhovens R, Brown J, Melo-Gomes JA, Gruber BL, Yanover MJ, Leite MO, Siminoski KG, Nevitt MC, Sharp JT, Malice MP, Dumortier T, Czachur M, Carofano W, Daifotis A. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44(1): 202-211.

9: Haderslev KV. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119 : 639-646.

10: Sambrook PN, Kotowicz M, Nash P, Styles CB, Naganathan V, Henderson-Briffa KN, Eisman JA, Nicholson GC. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium. *J Bone Miner Res* 2003; 18(5): 919-924.

Etidronat

11 : Adachi JD, Roux C, Pitt P, Cooper C, Moniz C, Dequeker J et al. A pooled data analysis on the use of intermittent cyclical etidronate therapy for the prevention and treatment of corticosteroid induced bone loss. *J Rheumatol* 2000; 27(10): 2424-2431.

12: Campbell IA, Douglas JG, Francis RM, Prescott RJ, Reid DM; Research Committee of the British Thoracic Society. Five year study of etidronate and/or calcium as prevention and treatment for osteoporosis and fractures in patients with asthma receiving long term oral and/or inhaled glucocorticoids. *Thorax* 2004; 59(9): 761-768.

Risedronat:

13: Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, Zizic TM, Wallach S, Sewell KL, Lukert BP, Axelrod DW, Chines AA. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. *Arthritis Rheum* 1999; 42(11): 2309-2318.

14: Eastell R, Devogelaer JP, Peel NFA, Chines AA, Bax DE, Sacco-Gibson N, Nagant de Deuxchaisnes C, Russell RGG. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int* 2000; 11(4): 331-337.

15: Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, Eusebio RA, Devogelaer JP. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000; 15(6): 1006-1013.

16: Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, Doherty SM, Maricic M, Rosen C, Brown J, Barton I, Chines AA. Effects of Risedronate Treatment on Bone Density and Vertebral Fracture in Patients on Corticosteroid Therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 277-285.

17: Dougherty JA. Risedronate for the prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis. *Ann Pharmacother* 2002; 36(3): 512-516.

18: Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001; 69(4): 242-247.

Pamidronat:

19: Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W et al. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intermittent intravenous pamidronate: a randomized trial. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 266-271.

20: Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer JP. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *J Bone Miner Res* 2001; 16(1): 104-112.

21: Van Offel JF, Schuerwegh AJ, Bridts CH, Bracke PG, Stevens WJ, De Clerck LS. Influence of cyclic intravenous pamidronate on proinflammatory monocytic cytokine profiles and bone density in rheumatoid arthritis treated with low dose prednisolone and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(1): 13-20.

22: Chan SS, Nery LM, McElduff A, Wilmschurst EG, Fulcher GR, Robinson BG, Stiel JN, Gunton JE, Clifton-Bligh PB. Intravenous pamidronate in the treatment and prevention of osteoporosis. *Intern Med J* 2004; 34(4): 162-166.

Ibandronat:

23: Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Preuss J. Three-monthly ibandronate bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in established corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology* 2003; 42(6): 743-749.

24: Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Sorenson F. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporos Int* 2003; 14(10): 801-807.

5.8.2. Aktivierte Vitamin-D-Metabolite

Das in der Haut gebildete oder oral aufgenommene Vitamin D (Colecalciferol) muss in Leber und Niere zu seiner aktiven Form Calcitriol umgewandelt werden, während Alfalcidol bereits in der 1 α -Position hydroxyliert ist.

Eine experimentelle Studie legt nahe, dass Tumornekrosefaktor- α die renale 1- α -Hydroxylase inhibiert und somit die Umwandlung des Vitamin D zum Calcitriol blockiert. Daraus wäre bei Vorliegen von erhöhten TNF- α -Spiegeln im Rahmen von entzündlichen Erkrankungen eine höhere Wirksamkeit der aktivierten Vitamin-D-Metabolite Calcitriol und Alfalcidol im Vergleich zu einfachem Vitamin D abzuleiten. Dieses konnte bislang aber nur von einer Arbeitsgruppe belegt werden ^[1]. Die Mehrzahl der vorliegenden Studien wies eine mit einfachem Vitamin D vergleichbare Wirkstärke nach ^[2,3].

In Deutschland ist nur ein Calcitriol-Präparat für niereninsuffiziente Patienten zugelassen, Alfacalcidol hingegen auch zur Therapie der Osteoporose bei Glukokortikoid-Behandlung. In Anbetracht deutlich höherer Therapiekosten ist eine generelle Anwendung von Alfacalcidol anstelle von Colecalciferol nicht zu empfehlen, wohl aber für Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität oder gleichzeitig bestehender Niereninsuffizienz zu erwägen. Eine Kombination beider Wirkstoffe ist nicht sinnvoll.

Empfehlungsgrad nach SIGN-Kriterien für eine Therapie mit aktivierten Vitamin-D-Metaboliten für spezielle Patientengruppen in Bezug auf
die Entwicklung der Knochendichte: A
die Frakturdeuzierung: D

Bewertung der Literaturzitate: siehe Tabellen 2 bzw. 10 im Anhang.

1: Ringe JD, Dorst A, Faber H, Schacht E, Rahlfs VW. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatol Int* 2004; 24(2): 63-70.

2: Amin S, Lavalley MP, Simms RW, Felson DT. The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression. *J Bone Miner Res* 2002; 17(8): 1512-1526.

3: Sambrook PN, Kotowicz M, Nash P, Styles CB, Naganathan V, Henderson-Briffa KN, Eisman JA, Nicholson GC. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium. *J Bone Miner Res* 2003; 18(5): 919-924.

4: Richy F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int* 2004;15(4): 301-310.

5: Mirzaei S, Zajicek HK, Knoll P, Hahn M, Levi M, Kohn H, Pohl W. Effect of rocalcrol on bone mass in patients with pulmonary disease treated with corticosteroids. *J Asthma* 2003; 40(3): 251-255.

5.8.3. Calcitonin

Das in den C-Zellen der Schilddrüse gebildete Calcitonin bewirkt eine Hemmung der Osteoklastenaktivität. Es steht nur für die nasale oder parenterale (subkutane oder intramuskuläre) Gabe zur Verfügung. In Kombination mit Kalzium scheint es bei der Behandlung der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose schwach wirksam zu sein ^[1,2]. Weiterhin wurde ein schmerzreduzierender Effekt bei osteoporotischen Frakturen nachgewiesen. Eine Effizienz hinsichtlich Frakturdeuzierung ist aber nicht ausreichend belegt.

Die parenterale Gabe wird häufig schlecht vertragen (siehe Abschnitt 7.9), Die sehr teure nasale Applikationsform ist in Deutschland nur zur Therapie ansonsten gesunder Frauen zugelassen, also nicht für die hier betrachtete Zielgruppe.

Somit muss Calcitonin unter Berücksichtigung der Wirkstärke und der Nutzen-Nebenwirkungs-Relation als Reservemedikament bei Bisphosphonat-Unverträglichkeit angesehen werden.

Empfehlungsgrad nach SIGN-Kriterien für eine Therapie mit Calcitonin in Bezug auf die Entwicklung der Knochendichte: A
die Frakturreduzierung: D

Bewertung der Literaturzitate: siehe Tabellen 2 bzw. 11 im Anhang.

1: Amin S, Lavalley MP, Simms RW, Felson DT. The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression. *J Bone Miner Res* 2002; 17(8): 1512-1526.

2: Cranney A, Welch V, Adachi JD et al. Calcitonin for preventing and treating corticosteroid-induced osteoporosis (Cochrane Review). 2000 4: 1-12.

5.8.4 Fluoride

Experimentell konnte in Osteoblastenzellreihen ein biphasischer Effekt von Fluoriden nachgewiesen werden: In hohen Dosen supprimieren sie die Zellproliferation und führen zu einer verminderten Knochenmasse und Stärke. Hingegen fanden sich unter niedrigeren Dosen eine verstärkte Osteoblastenreplikation mit nachfolgend erhöhtem trabekulärem Knochenvolumen und Wanddicke. Somit wirken Fluoride im Gegensatz zu den bisher genannten antiresorptiven Substanzen anabol durch direkte Stimulierung der Osteoblastenaktivität ^[1,2].

Die bereits erwähnte Metaanalyse von Amin ^[3] konnte ebenso wie auch andere Studien ^[4] zum einen einen signifikanten Zuwachs der lumbalen Knochendichte sowohl im präventiven als auch therapeutischen Ansatz unter Fluoridtherapie darlegen. Des Weiteren zeigte sich ein additiver Effekt bei Kombination mit Vitamin D-Präparaten ^[3,4], der sich in der Metaanalyse allerdings auf nur zwei Studien stützte ^[5,6]. In einem anderen RCT erreichte der Knochendichtezuwachs bei kombinierter Therapie die Signifikanzgrenze nicht ^[7]. Somit konnte noch nicht abschließend geklärt werden, ob tatsächlich ein additiver Effekt bei Kombination mit Vitamin D-Präparaten zu erzielen ist. In den einzelnen Studien sind die Patientenzahlen zu gering, um eine Aussage über Frakturraten treffen zu können; in der Metaanalyse wurde keine Analyse der gepoolten Frakturdaten durchgeführt.

Daher kommt die Therapie mit Fluoriden zur Behandlung der glukokortikoidinduzierten Osteoporose nur in zweiter Linie infrage.

Empfehlungsgrad nach SIGN-Kriterien für eine Therapie mit Fluoriden in Bezug auf die Entwicklung der Knochendichte: A

die Frakturdezierung: D

Bewertung der Literaturzitate: siehe Tabellen 2 bzw. 12 im Anhang.

1: Pak CYC, Zerwekh JE, Antich P. Anabolic effect of fluoride on bone. *Trends Endocrinol Metab* 1995; 6: 229-234.

2: Marcocci C, Bevilacqua M. Fluoride and anabolic steroids in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Front Horm Res* 2002; 30: 165-173.

3: Amin S, Lavalley MP, Simms RW, Felson DT. The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression. *J Bone Miner Res* 2002; 17(8): 1512-1526.

4: Von Tirpitz C, Klaus J, Brückel J, Rieber A, Scholer A, Adler G, Böhm BO, Reinshagen M. Increase of bone mineral density with sodium fluoride in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12(1): 19-24.

5: Lems WF, Jacobs WG, Bijlsma JWJ et al. Effects of sodium fluoride on the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997; 7: 575-582.

6: Lippuner K, Haller B, Casez JP et al. Effect of disodium monofluorophosphate, calcium and vitamin d supplementation on bone mineral density in patients chronically treated with glucocorticosteroids: a prospective, randomized, double-blind study. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 207-213.

7: Abitbol V, Mary JY, Roux C, Soule JC, Belaiche J, Dupas JL, Gendre JP, Lerebours E, Chaussade S; Groupe D'etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). Osteoporosis in inflammatory bowel disease: effect of calcium and vitamin D with or without fluoride. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(5): 919-927.

8: Lems WF, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ et al. Is addition of sodium fluoride to cyclical etidronate beneficial in the treatment of corticosteroid induced osteoporosis? *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 357-363.

5.8.5 Parathormon

Klinische Beobachtungen bei Patienten mit einem leichtgradigen Hyperparathyreoidismus sowie tierexperimentelle Studien unter niedrigdosiertem Parathormon ergaben Hinweise für einen anabolen Effekt auf trabekulären Knochen^[1-3], möglicherweise durch eine Erhöhung der Lebensdauer reifer Osteoblasten. Dieses resultiert nicht nur in einer Erhöhung der Knochendichte, sondern auch in einer Verbesserung der Mikroarchitektur mit festeren und stärker vernetzten Trabekeln. Mittlerweile befindet sich rekombinantes humanes Parathormon Fragment 1-34 unter der Substanzbezeichnung Teriparatid im Handel. Die Therapie erscheint viel versprechend, da es sich hierbei nicht um ein antiresorptives, sondern um ein anaboles Agens handelt. Es ist derzeit in Deutschland zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zugelassen. Hierzu verweisen wir auf die entsprechende DVO-Leitlinie.

Für die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose konnte bislang eine Zunahme der Knochendichte nur in einer Studie bei postmenopausalen Frauen unter gleichzeitiger Hormonersatztherapie nachgewiesen werden^[4-6]. Somit liegen noch keine ausreichenden Therapieergebnisse vor, die eine generelle Empfehlung rechtfertigen würden.

**Empfehlungsgrad nach SIGN-Kriterien für eine Therapie mit Parathormon:
unter Berücksichtigung der Studienlage bis Februar 2005 keine Empfehlung möglich.**

Bewertung der Literaturzitate: siehe Tabelle 13 im Anhang.

1: Morley P, Whitfield JF, Willick GE. Parathyroid hormone: an anabolic treatment for osteoporosis. *Curr Pharm Des.* 2001 May;7(8):671-87.

2: Rubin MR, Bilezikian JP. The potential of parathyroid hormone as a therapy for osteoporosis. *Int J Fertil Womens Med* 2002; 47(3): 103-115.

3: Gennari C, Gonnelli S, Bruni D, Gennari L, Brandi ML. PTH in the pathogenesis and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Front Horm Res.* 2002; 30: 184-97.

4: Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: Results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 944-951.

5: Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis: Results of a randomized clinical trial. *J Clin Invest* 1998; 102: 1627-1633.

6: Rehman Q, Lang TF, Arnaud CD, Modin GW, Lane NE. Daily treatment with parathyroid hormone is associated with an increase in vertebral cross-sectional area in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14(1): 77-81.

5.8.6 Hormontherapie

Während für die ansonsten gesunde postmenopausale Frau eine Senkung des Frakturrisikos durch Hormontherapie (HT) belegt wurde ^[1] (siehe DVO-Leitlinie zur postmenopausalen Osteoporose), ist die Datenlage zur Bewertung der Wirksamkeit bei der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose unbefriedigend.

In zwei Studien an Patientinnen mit rheumatoider Arthritis stiegen in der Subgruppe der glukokortikoidtherapierten Frauen die Knochendichten unter HT bei der Messung nach 24 Monaten an der Lendenwirbelsäule bzw. an LWS und Hüfte signifikant an, in den Kontrollgruppen zeigten sich keine signifikanten Veränderungen ^[2,3]. Die Kontrollgruppe einer Studie zur Wirksamkeit von Parathormon bei postmenopausalen Frauen unter Glukokortikoidtherapie wies unter HT eine stabile Knochendichte an Hüfte und LWS auch nach 2 Jahren auf ^[4].

In einer weiteren kleinen, nur als Kongressbeitrag vorliegenden Studie ^[5] konnte unter Tibolon nach 24 Monaten ein substantieller Knochendichtezuwachs an LWS und total hip dargestellt werden.

Unter Berücksichtigung der Women's Health Initiative-Studie ^[1,6] muss aber von einer langfristigen Hormongabe zur Prophylaxe der Glukokortikoid-Osteoporose, insbesondere mit Kombinationspräparaten, abgeraten werden, da die in dieser Studie beobachteten Risiken (er-

höhtes Risiko für koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Lungenembolie sowie Brustkrebs) den Nutzen hinsichtlich der Frakturgefährdung und Knochendichte deutlich überwiegen. Bei gleichzeitig bestehenden klimakterischen Beschwerden sollte eine Hormontherapie, bei hysterektomierten Frauen ausschließlich Östrogen-Monotherapie, nur nach Abwägung der Risiken und in Abstimmung mit der Patientin erfolgen (**Empfehlungsgrad D**). Hierzu ist auch auf die Leitlinie zur postmenopausalen Osteoporose zu verweisen.

Zur Wirkung einer Hormontherapie auf Knochendichte oder Frakturraten bei prämenopausalen Frauen liegen keine Daten vor. In Anbetracht des möglichen positiven Effektes von Östrogenen bei postmenopausalen Frauen ist aber der Wunsch einer hormonellen Konzeptionsverhütung unter Berücksichtigung der individuellen Kontraindikationen durchaus zu befürworten (**Empfehlungsgrad D**). Ebenso ist eine Hormonsubstitution bei Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe vor dem 45. Lebensjahr, die oft durch Glukokortikoide bedingt ist, anzuraten (**Empfehlungsgrad D**).

Unter Testosteron wurde bei Männern mit manifestem oder subklinischem Hypogonadismus, aber auch bei solchen mit normalen Androgenspiegeln eine Knochendichtezunahme an der Lendenwirbelsäule gesehen; zur Aussprechung einer diesbezüglichen Empfehlung sind die Fallzahlen aber zu gering^[7,8]. Bei nachgewiesenem Hypogonadismus ist eine Androgensatztherapie jedoch zu empfehlen (**Empfehlungsgrad D**).

**Empfehlungsgrad nach SIGN-Kriterien für eine Hormontherapie zur Prophylaxe bzw. Therapie der glukokortikoidinduzierten Osteoporose:
in Anbetracht der aktuellen Studienlage keine Empfehlung möglich.**

Bewertung der Literaturzitate: siehe Tabelle 14 im Anhang.

1: Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.

2: Hall GM, Daniels M, Doyle DV, Spector TD. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with or without steroids. *Arthritis Rheum* 1994; 37(10): 1499-1505.

3: Forsblad D'Elia H, Larsen A, Mattsson LA, Waltbrand E, Kvist G, Mellström D, Saxne T, Ohlsson C, Nordborg E, Carlsten H. Influence of hormone replacement therapy on disease progression and bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1456-1463.

4: Rehman Q, Lang TF, Arnaud CD, Modin GW, Lane NE. Daily treatment with parathyroid hormone is associated with an increase in vertebral cross-sectional area in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14(1): 77-81.

5: Coombes GM, Bax BE, Eastell R, Peel NFA. Treatment of corticosteroid-induced osteoporosis using tibolone - a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (Abstract). *J Bone Miner Res* 2000; 15 (suppl 1): S311.

6: Fletcher SW, Colditz GA. Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. *JAMA* 2002; 288(3): 366-368.

7: Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapleton JP. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1173-1177.

8: Crawford BA, Liu PY, Kean MT, Bleasel JF, Handelsman DJ. Randomized placebo-controlled trial of androgen effects on muscle and bone in men requiring long-term systemic glucocorticoid treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7): 3167-3176.

5.8.9. Weitere Substanzen

Für weitere Substanzen wie Östrogenrezeptormodulatoren (SERM), Strontiumranelat, Thiazid-Diuretika oder HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), die derzeit als mögliche Alternativen bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose diskutiert werden, ließen sich keine Daten in Bezug auf die glukokortikoidinduzierte Osteoporose auffinden.

Die zu erwartenden raschen Fortschritte in der Prävention und Therapie der glukokortikoidinduzierten Osteoporose sind aber zu berücksichtigen.

5.8.10. Kontraindikationen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Interaktionen

Bei der Entscheidung zu einer Pharmakotherapie sind die individuellen Risiken und Komorbiditäten des Patienten, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und mögliche Langzeitwirkungen zu berücksichtigen. Grundsätzlich sind die Kontraindikationen und Einnahmeverordnungen (hier insbesondere bei den Bisphosphonaten) der empfohlenen Präparate einzuhalten.

Eine **Calcium**substitution ist kontraindiziert bei bereits bestehender Hypercalcämie, z. B. infolge primärem Hyperparathyreoidismus, Vitamin-D-Überdosierung, paraneoplastischen Syndromen, Knochenmetastasen, Sarkoidose der Lunge, oder im Rahmen einer Immobilisationsosteoporose. Regelmäßige Kontrollen der Calcium- und Phosphatkonzentrationen im Blut und Urin sind auch erforderlich bei Niereninsuffizienz, absorptiver oder renaler Hypercalciurie, Nephrocalcinose, Calciumnierensteinen und Hypophosphatämie. Die gleichzeitige Einnahme von Vitamin D oder Thiazid-Diuretika führt zu einem weiteren Anstieg des Calciumspiegels. Unter Therapie kann es zu gastrointestinalen Störungen wie Aufstoßen, Verstopfung oder Durchfall kommen.

Die Resorption und damit auch die Wirksamkeit von verschiedenen Antibiotika (z. B. Tetracycline, Chinolone, einige Cephalosporine) sowie zahlreichen anderen Arzneimitteln (z. B. Ketoconazol, Levothyroxin, Eisenpräparate, Natriumfluorid, Bisphosphonate) werden vermindert, von Aluminium- und Bismutsalzen gesteigert. Die Empfindlichkeit gegenüber herz wirksamen Herzglycosiden und damit auch das Risiko von Herzrhythmusstörungen werden durch eine Erhöhung der Calciumkonzentration im Blut gesteigert.

Vitamin D₃ (Colecalciferol) und seine aktiven Metabolite (**Calcitriol**, **Alfacalcidol**) sollten ebenfalls nicht verabreicht werden bei Hypercalcämie oder Hypercalciurie, einem Ca x P-Produkt > 3,7 (mmol/l)² oder einer Alkalose mit venösen Blut-pH-Werten > 7,44; besondere Vorsicht ist wiederum bei Immobilisationsosteoporose, Nierenstein-Anamnese und Sarkoidose anzuraten. Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz wird Vitamin D in Form von Colecalci-

ferol nicht oder nur unvollständig zu Calcitriol metabolisiert, daher sollten diese Patienten ggf. aktive Vitamin-D-Metabolite erhalten.

Unter Therapie mit den aktiven Metaboliten, seltener bei Colecalciferol, kann eine Hypercalcämie mit entsprechenden Symptomen wie Müdigkeit, Magenbeschwerden, Stuhlveränderungen, Durstgefühl oder Juckreiz, aber auch Herzrhythmusstörungen aufgrund einer verstärkten Digitalis-Toxizität auftreten. Dieses Risiko ist erhöht bei gleichzeitiger Thiazideinnahme. Daher sind regelmäßige Kontrollen des Calciumspiegels in zunächst wöchentlichen bis monatlichen Abständen, später mindestens vierteljährlich oder bei Änderung der Komedikation bzw. interkurrenten Erkrankungen zu empfehlen.

Eine Wirkabschwächung wurde durch Antikonvulsiva (z.B. Phenytoin), Barbiturate, Colestyramin, Rifampicin sowie möglicherweise auch Glukokortikoide beobachtet, eine Wirkverstärkung durch Östrogene. Überdosierungen während der Schwangerschaft können zu körperlicher und geistiger Behinderung, supralvalvulärer Aortenstenose und Retinopathie beim Kind führen.

Bei bekannter allergischer Sensibilisierung oder Hypokalzämie sollte **Calcitonin** nicht zum Einsatz kommen. Es wurden die unterschiedlichsten Nebenwirkungen berichtet, so z. B. Schwindel, Hautausschlag oder -rötung (Flush), lokale Entzündungsreaktionen am Injektionsort, verstärkte Diurese sowie häufig gastrointestinale Störungen. Schwere allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock sind eher selten. Während Schwangerschaft und Stillzeit sollte Calcitonin nur bei absoluter Notwendigkeit eingesetzt werden. Insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Bisphosphonaten kann eine Absenkung des Serumcalciumspiegels auftreten, in diesen Fällen ist die Dosis von Herzglykosiden oder Kalziumkanalblockern neu anzupassen.

Bisphosphonate können lokale Irritationen an den Schleimhäuten des oberen Gastrointestinaltraktes verursachen. Es wurden ösophageale Erosionen und Ulcera beobachtet, in einzelnen Fällen sogar vital bedrohende Ösophagusperforationen (besonders häufig unter Alendronat, am seltensten nach zyklischer Etidronatgabe). Präparate dieser Gruppe dürfen daher an Patienten mit ösophagealen oder kürzlich aufgetretenen schweren gastrointestinalen Erkrankungen (z. B. Ösophagusdivertikel, Achalasie, peptisches Ulkus) nicht verabreicht werden, bei Vorliegen anderer gastrointestinaler Krankheiten nur unter besonderer Vorsicht. Zur Risikominimierung sowie zur Verbesserung der Resorption sollte die Einnahme morgens mit reichlich Wasser ohne gleichzeitige Einnahme anderer Medikamente (einschließlich Calcium) in aufrechter Körperhaltung während der nachfolgenden 30 Minuten erfolgen.

Als weitere Kontraindikationen gelten Hypokalzämie, Osteomalazie, Schwangerschaft und schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <35ml/min). Als Nebenwirkungen werden häufig Nausea, Diarrhoen, Cephalgien und muskuloskelettale Schmerzen angegeben, letztere in einigen Fällen verursacht durch eine gestörte Knochenmineralisation unter längerfristiger Anwendung. Insgesamt sind die Langzeitwirkungen der verschiedenen Bisphosphonate bisher

nicht ausreichend untersucht. Frauen im gebärfähigen Alter sollten nur bei gesicherter Kontrazeption mit Bisphosphonaten behandelt werden, da Bisphosphonate plazentagängig sind und z.B. unter Alendronat im Tierversuch Störungen in der embryonalen Knochenbildung aufgetreten sind.

Fluoride sind kontraindiziert bei Osteomalazie, physiologischer Altersatrophie des Knochens, schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen sowie während Schwangerschaft und Stillzeit. Als schwerwiegendste Nebenwirkung ist das vermehrte Auftreten peripherer Frakturen zu nennen. Desweiteren können Schmerzen und Schwellungen an den Beinen, insbesondere den Sprunggelenken, sowie gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Sodbrennen) auftreten. Die Einnahme von Calcium (als Medikament oder in Nahrungsmitteln), Magnesium oder Aluminium vermindert die Wirksamkeit von Fluoriden und sollte daher zeitlich getrennt (ca. 2 Stunden) erfolgen.

Die Gabe von **Parathormon** verbietet sich bei schwerer Niereninsuffizienz, Hypercalcämie, metabolischen Knochenkrankheiten (z. B. Paget-Krankheit) und vorausgegangener Strahlentherapie des Skeletts sowie während Schwangerschaft und Stillzeit. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, Schwindel und orthostatische Hypotonie. Gelegentlich treten auch vorübergehende Erhöhungen von Serumharnsäure- oder -Calciumspiegel auf, daher ist besondere Vorsicht bei gleichzeitiger Digitalis-Therapie oder Urolithiasis geboten. In Studien an Ratten zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Osteosarkomen bei Langzeit-Anwendung von Teriparatid, daher darf bis zum Vorliegen weiterer Daten die Behandlungsdauer von 18 Monaten nicht überschritten werden.

Eine **postmenopausale Östrogentherapie** ist kontraindiziert bei Vorliegen einer schweren Leber- oder Nierenerkrankung oder eines hormonabhängigen Malignoms. Bei Frauen mit intaktem Uterus dürfen aufgrund des hohen Risikos eines Endometriumkarzinoms Östrogene nicht als Monosubstanz ohne Gestagenzusatz verabreicht werden. Eine früher postulierte kardioprotektive Wirkung wurde mittlerweile widerlegt. In jüngeren Studien wurden insbesondere unter Kombinationspräparaten erhöhte Risiken für koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, thromboembolische Ereignisse sowie Brustkrebs beobachtet, so dass auch das Vorliegen einer dieser Erkrankungen eine Kontraindikation darstellt.

Als häufige bzw. gravierende Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, akute Sehstörungen oder andere sensorische Ausfälle, Gewichtszunahme durch gesteigerten Appetit oder Wasserretention, Blutdruckerhöhungen oder Leberfunktionsstörungen zu nennen.

Testosteron darf nicht angewandt werden bei nachgewiesenem oder Verdacht auf ein Prostata- oder Brustdrüsenkarzinom oder Hyperkalzämie bei malignen Tumoren. In Tierversuchen fanden sich erhöhte Leber- und Prostatakarzinomraten, ein ursächlicher Zusammenhang ist ebenso wie bei vereinzelt beobachteten Hepatomen nicht auszuschließen. Als unerwünschte Wirkungen wurden ein Priapismus oder andere Zeichen sexueller Überstimulation beschrieben, unter sehr hohen Dosen auch Oligospermie und vermindertes Ejakulationsvolumen. Des

Weiteren kann es zu Natrium- und Wasserretention, über die Stimulierung von Erythropoetin zu einer Polyzythämie oder zur Ausbildung einer Gynäkomastie kommen. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulanzen sind laufende Kontrollen der Prothrombinzeit erforderlich, da die Wirkung dieser Medikamente verstärkt werden kann. Enzyminduzierende Substanzen können eine Erhöhung (z. B. durch Rifampicin) oder eine Abnahme (z. B. durch Phenobarbital, Antipyrin) der Serumtestosteronspiegel bewirken.

5.8.11. Nicht-medikamentöse Therapiealternativen

Zu Bewegungstherapie, Physiotherapie und physikalischer Therapie liegen bisher nur Daten auf Expertenebene vor. Diese bestätigen den klinischen Nutzen dieser Maßnahmen (*good practice point*).

6. Therapiekontrolle

Nach etwa 3 bis 6 Monaten ist eine erneute Anamnese einschließlich Erfassung der Medikamentenverträglichkeit zu erheben, ebenso sollte die klinische Untersuchung wiederholt werden. Eine Röntgenaufnahme der Wirbelsäule wäre nur bei klinischem Verdacht auf eine neue Fraktur anzufertigen.

Bei einer Ausgangsknochenichte oberhalb der Interventionsschwelle sind aufmerksames Abwarten und eine Wiederholungsmessung nach 6 bis 12 Monaten (abhängig von der Aktivität der Grunderkrankung, Dauer und Höhe der Glukokortikoidtherapie) zu empfehlen (**Empfehlungsgrad D**). Liegt deren Ergebnis bei $-1,5$ SD oder darunter, stellt sich grundsätzlich die Indikation zur oben beschriebenen medikamentösen Behandlung (**Empfehlungsgrad D**). Zeigen sich individuelle Verläufe ohne messbaren Einfluss der Glukokortikoide auf die Knochenichte eines Patienten/einer Patientin („glukokortikoidresistent“), so sind noch größere Untersuchungsintervalle nach individueller Risikoabschätzung der Patienten möglich (**Empfehlungsgrad D**).

Genauere Daten über die langfristigen Veränderungen der Knochenichte unter medikamentöser Therapie fehlen derzeit noch, insbesondere über die Korrelation zwischen Knochenichte und Frakturen. Insofern ist die Ermittlung des Frakturrisikos auf der Basis einer Knochenichtemessung im Verlauf einer Behandlung nicht sicher möglich.

Unter Berücksichtigung dieser Einschränkung kann eine generelle Empfehlung zur Häufigkeit von Wiederholungsmessungen bei laufender Therapie nicht gegeben werden. Nur für Patienten, bei denen aus dem Ergebnis unmittelbar therapeutische Konsequenzen abgeleitet werden würden (z.B. T-Wert bei Erstmessung nahe der Interventionsschwelle), erscheint eine erneute Knochenichtemessung nach frühestens 12 bis 24 Monaten (abhängig vom individuellen Krankheitsverlauf und der individuellen Glukokortikoidtherapie der Patienten sowie evtl. Frakturen) sinnvoll (**Empfehlungsgrad D**).

7. Abschluss von präventiver Behandlung und Kontrolluntersuchungen

Wird die Glukokortikoidtherapie beendet, entfällt ein starker Risikofaktor. Nach einem Jahr liegt das Frakturrisiko nahezu wieder auf dem Ausgangsniveau ^[1]. Ergibt eine Knochendichtemessung zu diesem Zeitpunkt einen T-Wert von über -2,5, kann die antiresorptive Therapie beendet werden. Bei niedrigerer Knochendichte ist im Einzelfall unter Berücksichtigung der Ausgangsknochendichte und des Vorliegens weiterer starker Risikofaktoren die Fortführung der Therapie zu erwägen (**Empfehlungsgrad D**).

1: van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res 2000; 15: 993-1000.

Evidenzgrad Oxford 2b

8. Ökonomische Erwägungen

Für die Pharmakotherapie der postmenopausalen Osteoporose wurden zu mehreren Therapieoptionen Kosten-Effektivitätsanalysen durchgeführt, die eine hohe Effektivität der Therapie bei vergleichsweise niedrigen Kosten, ausgedrückt pro quality-adjusted life year, nachweisen konnten.

Speziell für die glukokortikoidinduzierte Osteoporose ist bislang erst eine derartige Analyse veröffentlicht worden, die sich auf die Prävention von vertebrealen Frakturen mittels Vitamin-D-Supplementierung, Alendronat und zyklisch verabreichtem Etidronat parallel zu einer einjährigen Glukokortikoidbehandlung von 10 mg/d bei Frauen bezieht ^[1]. Es wurde postuliert, dass für nahezu alle Altersgruppen und Knochendichtemaße die Einnahme von Calcium und Vitamin D niedrigere Ausgaben bei geringeren Frakturraten verursache als eine Nulltherapie. Bisphosphonate verhinderten weitere Frakturen zu akzeptablen Kosten, insbesondere für junge Frauen ohne vorbestehende Osteoporose sei die Behandlung bezogen auf die Gesamtlebenszeit effektiv und preiswert. Hierfür wurde die Knochendichteabnahme im Anschluss an die zwölfmonatige Therapie für bis zu 50 weitere Lebensjahre nach den Daten altersentsprechender Personen ohne Glukokortikoidmedikation errechnet. Dieses Modell spiegelt aber nur bedingt die Versorgungsrealität wider, da ein Großteil der Patienten Glukokortikoide kontinuierlich oder zumindest rezidivierend benötigen wird. Zum anderen liegen kaum Daten vor, wie sich die Knochendichte nach Beendigung einer antiresorptiven Therapie verändert.

Analog zur postmenopausalen ist auch für diese Osteoporose-Form eine kosteneffektive Behandlung anzunehmen, kann aber derzeit nicht eindeutig belegt werden. Insbesondere die Primärprophylaxe der glukokortikoidinduzierten Osteoporose ist durch die mittlerweile zu

niedrigen Preisen frei verkäuflichen Vitamin D- und Calciumpräparate recht preiswert durchzuführen.

1: Buckley LM, Hillner BE. A cost effectiveness analysis of calcium and vitamin D supplementation, etidronate, and alendronate in the prevention of vertebral fractures in women treated with glucocorticoids. J Rheumatol 2003; 30(1): 132-138.

9. Vergleichende Betrachtung anderer Leitlinien

Zum Vergleich wurden die Versionen der Leitlinien aus Großbritannien, Australien, Kanada und den Vereinigten Staaten bis Februar 2005 herangezogen. Desweiteren wurde auch die Leitlinie der Japanischen Knochen- und Mineralforschungsgesellschaft berücksichtigt, obwohl diese sich natürlich auch auf asiatische Personen und nicht auf rein kaukasische Populationen bezieht. Einen Überblick über die jeweiligen Empfehlungen zu den Hauptpunkten gibt die Tabelle 15.

Die Glukokortikoiddosis, ab der eine Intervention empfohlen wird, variiert von $\geq 7,5$ mg oralem Prednisolonäquivalent bis hin zu einem Verzicht auf eine Schwellendosis. Hinsichtlich der Anwendungsdauer wird nunmehr einmütig ein Zeitraum von drei Monaten vorgeschlagen.

Die in Großbritannien deutlich enger gezogene Indikation zur Knochendichtemessung ist möglicherweise auf die nicht flächendeckende Geräteversorgung zurückzuführen.

Das American College of Rheumatology empfiehlt eine Behandlung bereits ab einem T-Score von -1, während die anderen Leitlinien überwiegend eine Interventionsschwelle von -1,5 nennen.

Bei den Medikationsempfehlungen wurde die bislang verwendete Unterteilung in präventive und therapeutische Indikation weitgehend verlassen, einzig Kanada hat diese beibehalten.

Durchgehend werden Bisphosphonate in der Therapie favorisiert. In Bezug auf andere Therapeutika zeigen sich erhebliche Unterschiede, auch die Hormontherapie wird uneinheitlich bewertet.

Guidelines Working Group for the Bone and Tooth Society, National Osteoporosis Society and Royal College of Physicians. Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for prevention and treatment. London, UK: Royal College of Physicians 2002. www.rcplondon.ac.uk

Guidelines Working Group for the Bone and Tooth Society, National Osteoporosis Society and Royal College of Physicians. Glucocorticoid-induced osteoporosis: A concise guide to prevention and treatment. London, UK: Royal College of Physicians 2002. www.rcplondon.ac.uk

American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Rheum 2001; 44(7): 1496-1503.

Compston J. US and UK guidelines for glucocorticoid-induced osteoporosis: similarities and differences. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6(1): 66-69.

Brown JP, Josse RG; Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167(10 Suppl): S1-S4. Revised version Aug. 26, 2004. www.cmaj.ca

Sambrook PN, Diamond T, Ferris L, Fiatarone-Singh M, Flicker L, MacLennan A, Nowson C, O'Neill S, Greville H. Corticosteroid induced osteoporosis. Guidelines for treatment. *Aust Fam Physician* 2001; 30(8): 793-796.

Nawata H, Soen S, Takayanagi R, Tanaka I, Takaoka K, Fukunaga M, Matsumoto T, Suzuki Y, Tanaka H, Fujiwara S, Miki T, Sagawa A, Nishizawa Y, Seino Y. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Metab* 2005; 23(2): 105-109.

10. Aktuelle Versorgungslage und Implementation

Weltweit zeigten zahlreiche Studien bei Patienten mit Glukokortikoidlangzeittherapie hinsichtlich Osteoporoseprävention und -therapie eine deutliche Unterversorgung^[1-7].

So waren in verschiedenen amerikanischen Untersuchungen nur 9 bis 42% dieser Patienten einer Knochendichtemessung zugeführt worden. Eine Behandlung wurde bei 9 bis 30% eingeleitet, wobei hierzu teilweise bereits die Beratung zu Kalzium- und Vitamin-D-Einnahme gezählt wurde. Als Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer Osteoporosetherapie erhöhen, wurden weibliches Geschlecht, höheres Alter und rheumatologische Erkrankungen ermittelt. Erst nach Auftreten einer Fraktur werden die Therapieraten höher.

Von den in deutschen rheumatologischen Zentren befragten Patienten mit hochdosierter Glukokortikoidtherapie gaben nur knapp 30% der ausschließlich hausärztlich betreuten Personen eine bereits durchgeführte Behandlung an, von den rheumatologisch-fachärztlich geführten immerhin 73%^[8]. In einer Umfrage unter deutschen CED-Patienten berichteten 44% von einer Osteoporose-Behandlung, davon 83% der Patienten mit nachgewiesener Knochendichteminderung^[9].

Ein Teil dieser Untersuchungen wurde durchgeführt, nachdem in dem jeweiligen Land Leitlinien zur Glukokortikoid-induzierten Osteoporose implementiert wurden. In Anbetracht dieser Ergebnisse kann aber noch nicht von einer weitgehenden Umsetzung die Rede sein.

In einer Studie unter niedergelassenen Rheumatologen konnte dargelegt werden, dass Informationsveranstaltungen und Fortbildungen zum Thema der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose unter Rheumatologen nicht zu einer verbesserten Versorgung betroffener Patienten führten^[10]. Somit erscheinen noch umfangreiche Anstrengungen zur Implementation von Leitlinien erforderlich.

I: Mudano A, Allison L, Hill J, Rothermel T, Saag K. Variations in glucocorticoid induced osteoporosis prevention in a managed care cohort. *J Rheumatol* 2001; 28(6): 1298-1305.

2: Solomon DH, Brookhart MA, Gandhi TK, Karson A, Gharib S, Orav EJ, Shaykevich S, Licari A, Cabral D, Bates DW. Adherence with osteoporosis practice guidelines: a multilevel analysis of patient, physician, and practice setting characteristics. *Am J Med* 2004;117(12): 919-924.

3: Gudbjornsson B, Juliusson UI, Gudjonsson FV. Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(1): 32-36.

4: Yood RA, Harrold LR, Fish L, Cernieux J, Emani S Conboy E, Gurwitz JH. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis: experience in a managed care setting. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1322-1327.

5: Solomon DH, Katz JN, Jacobs JP, La Tourette AM, Coblyn J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: rates and predictors of care in an academic rheumatology practice. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3136-3142.

6: Casebeer L, James N. Practice pattern variation in the prevention and treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14(4): 453-457.

7: Ettinger B, Chidambaran P, Pressman A. Prevalence and determinants of osteoporosis drug prescription among patients with high exposure to glucocorticoid drugs. *Am J Manag Care* 2001; 7(6): 597-605.

8: Bestehorn K, Zink A, Dreher R, Arbeitsgemeinschaft Regionaler Kooperativer Rheumazentren in der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. Pharmakotherapie bei postmenopausaler Osteoporose. *Z ärztl Fortbild Qual sich* 2002; 96: 699-704.

9: von Tirpitz C, Steder-Neukamm U, Glas K, Sander S, Ring C, Klaus J, Reinshagen M. Osteoporose bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen - Ergebnisse einer Umfrage an Mitgliedern der Deutschen M. Crohn und Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV). *Z Gastroenterol* 2003; 41(12): 1145-1150.

10: Solomon DH, Katz JN, La Tourette AM, Coblyn JS. Multifaceted intervention to improve rheumatologists' management of glucocorticoid-induced osteoporosis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004 15; 51(3): 383-387.

11. Kritikpunkte und Fehlerquellen

Das klinische Bild der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose wird geprägt durch Frakturen, bedingt durch den hohen Anteil trabekulären Knochens vor allem der Wirbelkörper, die zu starker Beeinträchtigung der Lebensqualität bis hin zur Mortalität führen können. Das Ziel einer jeden Osteoporose-Therapie besteht somit darin, Frakturen zu verhindern.

Im Gegensatz zur postmenopausalen Osteoporose, für die zahlreiche Untersuchungen an großen Populationen vorliegen, existieren zur Thematik der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose nur wenige kleine Studien. Aufgrund der geringen Patientenzahlen fehlt den meisten dieser Studien die statistische Power, um valide Aussagen über Frakturraten treffen zu können. Deswegen musste insbesondere bei Studien zur Therapie auf die Knochendichte als Surrogatparameter zurückgegriffen werden. Das Frakturrisiko korreliert aber allenfalls mäßig mit der Knochendichte. Dadurch ist von der Möglichkeit einer Verzerrung (bias) auszugehen, deren Richtung jedoch nicht im Einzelnen vorauszusagen ist.

Während Studien mit Pharmakotherapeutika in der Regel von der pharmazeutischen Industrie finanziert werden, finden sich für Arbeiten über nichtprofitable Maßnahmen (z.B. Ernährung,

Physiotherapie) meist keine Sponsoren. Daher gibt es kaum oder gar keine Untersuchungen über diese Interventionen, was aber keinesfalls per se auf deren Unwirksamkeit schließen ließe.

12. Offene Fragen und Forschungsbedarf

Die Datenlage zur Inzidenz von Frakturen (und Stürzen) unter Berücksichtigung früherer oder prävalenter Frakturen, verschiedener Ausgangswerte der Knochendichte und unterschiedlicher Glukokortikoiddosen (täglich, kumulativ) bzw. -applikationsformen (systemisch, inhalativ) ist noch unbefriedigend.

Erst weitere prospektive Studien werden zeigen können, ob in Zukunft auch Patienten mit höheren Dosen inhalativer Glukokortikoide in die Zielgruppe dieser Leitlinie aufgenommen werden müssen und inwieweit intermittierende Glukokortikoidgaben (intramuskulär, intraartikulär) zu berücksichtigen sind. Auch existieren noch keine Untersuchungen über die neueren Glukokortikoide (z.B. Deflazacort), die eine geringere Wirkung auf den Knochen entfalten sollen. Studien zur Häufigkeit der Glukokortikoidsensibilität und zur Identifikation von glukokortikoidsensiblen Patienten könnten helfen, die individuell erheblich unterschiedlichen Osteoporoserisiken der Glukokortikoidpatienten zu bestimmen und verlässliche Therapieinterventionsschwellen zu benennen.

Des Weiteren fehlen Studien, die eine eindeutige Bestimmung der T-Werte als Präventions- und Therapieschwellen ermöglichen. Offen ist auch die Frage, wie bei Patienten mit osteoporosetypischen Frakturen bei normaler oder wenig erniedrigter Knochendichte vorgegangen werden sollte. Ist bei ihnen eine Behandlung mit Bisphosphonaten indiziert? Die Bedeutung von Knochenstoffwechselmarkern zur Abschätzung der Frakturgefährdung ebenso wie als Verlaufsparemeter unter Therapie ist weiter zu klären.

Die Datenlage zur Fraktursenkung ist für die meisten therapeutisch eingesetzten Substanzen wie Alfacalcidol, Calcitonin, Fluoridpräparate und Parathormon noch unzureichend. Dieses gilt im gleichen Maße für Kombinationen der genannten Substanzen miteinander und insbesondere mit Bisphosphonaten. Auf die Unsicherheiten hinsichtlich einer längerfristigen Behandlung mit Bisphosphonaten wurde hingewiesen.

Für Östrogenrezeptormodulatoren (SERM), Anabolika, Thiazid-Diuretika, Strontiumranelat und Statine fanden sich keine Daten zur Bedeutung dieser Substanzen bei der Behandlung von Patienten mit glukokortikoidinduzierter Osteoporose. Ebenso gibt es noch keine Untersuchungen zur Vertebro- /Kyphoplastie. Zum weiteren wäre interessant, inwieweit der Knochenstoffwechsel durch die neueren immunmodulatorischen Substanzen wie TNF α -Blocker, die zunehmend bei entzündlichen Erkrankungen eingesetzt werden, beeinflusst wird.

Für diese spezielle Osteoporose-Form sind bislang kaum ökonomischen Berechnungen erfolgt, die die entstehenden Kosten für Prävention oder Therapie entweder durch einen Zuge-

winn an Lebensdauer oder -qualität oder aber niedrigere Ausgaben als durch die zu erwartenden Folgen ohne Therapie rechtfertigen.

In Anbetracht der großen Anzahl Betroffener sind weitere Studien zum oben postulierten Forschungsbedarf durchzuführen.

Tabelle 1: Zulassungslage von Präparaten für Prävention und Therapie der glukokortikoidinduzierten/ -assoziierten Osteoporose für einzelne Patientengruppen bis 02-05

Substanz	Dosierung	Wortlaut der Zulassung (relevante Passagen)	Männer	Frauen prämen.	Frauen postmen.
Calcium	500-1000 mg p.o.	Unterstützende Behandl. der Osteoporose, Therapie des Calciummangels bei Osteoporose	T	T	T
Colecalciferol = Vitamin D ₃	1000 I.E. p.o., 20.000 -100.000 I.E. i.m.	Unterstützende Behandl. bei Osteoporose, Prophylaxe von Vit.-D-Mangelzuständen bei Malabsorption, z.B. durch chron. Darmerkrank., [...] ausgedehnte Magen-Darm-Resektion	P/T	P/T	P/T
Calcium + Vitamin D	500-1000 mg Ca ²⁺ + 400-1000 I.E. Vit. D p.o.	Zur Unterstützung einer spezif. Osteoporose-Behandlung bei Pat. mit nachgewiesenem oder hohem Risiko eines gleichzeitigen Calcium- od. Vit.-D-Mangels.	P/T	P/T	P/T
Calcitriol	0,25 - 0,5 µg p.o.	nur Osteotriol® 0,25 µg: Zur Begleittherapie von Osteoporose bei Pat. mit chron. Störung der Nierenfunktion	---	---	---
Alfacalcidol	1 (-3) µg p.o.	Therapie der Osteoporose nach Menopause oder bei Glukokortikoid-Behandlung	T	T	T
	1 / 2 µg Injektionslösung	Störungen des Vitamin D ₃ -Metabolismus durch Beeinträchtigung der 1α-Hydroxylierung bei Patienten unter Langzeithämodialyse.	---	---	---
Calcitonin	▪ Lachs				
	100 I.E. s.c.	Akut- u. Intervallbehandlung der Osteoporose (außer Karil ®100 I.E.)	P/T	P/T	P/T
	Nasenspray 100 I.E.	Vermeidung des beschleunigten Knochensubstanzverlustes der Wirbelsäule bei gesunden, postmenopausalen Frauen, bei denen Risikofaktoren für eine Osteoporose erkennbar sind	---	---	---
	Nasenspray 200 I.E.	Behandlung der gesicherten postmenopausalen Osteoporose zur Risikoreduktion von vertebrealen Frakturen.	---	---	---
▪ human	100 I.E. s.c. / i.m.	Prävention eines akuten Verlustes an Knochenmasse nach plötzlicher Immobilisation, z. B. osteoporot. Fraktur (zusätzlich auch Karil ®100 I.E. Lachscalitonin)	(P)	(P)	(P)
Alendronat	10 mg / Tag p.o.	Behandl. der postmenopausalen Osteoporose, Behandl. der Osteoporose des Mannes, Therapie u. Prävention der glukokortikoidinduzierten Osteoporose bei Frauen nach der Menopause, die keine Östrogene erhalten.	(T)	---	P/T
	70 mg / Woche p.o.	Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen	---	---	(T)
Clodronat		in Deutschland keine Zulassung für die Behandlung der Osteoporose	---	---	---
Etidronat	400 mg zyklisch p.o.	Manifeste postmenopausale Osteoporose. Verhinderung des Knochensubstanzverlustes bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose oder bei solchen, bei denen Risikofaktoren für eine Osteoporose erkennbar sind und bei denen eine Östrogen-therapie nicht angezeigt ist. Verhinderung des cglukokortikoid-induzierten Knochensubstanzverlustes bei postmenopausalen Frauen.	---	---	P
Ibandronat	150 mg / Monat p.o.	Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, zur Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen. Eine Wirksamkeit hinsichtl. Oberschenkelhalsfrakturen ist nicht belegt worden.	---	---	(T)
	2 mg / 3 Monate i.v.				
Pamidronat	90 mg i.v.	in Deutschland keine Zulassung für die Behandlung der Osteoporose	---	---	---
Risedronat	5 mg / Tag p.o.	Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, zur Verringerung des Risikos für Wirbelkörper- und Hüftfrakturen. Vorbeugung der Osteoporose bei postmenop. Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko. Erhalt od. Erhöhung der Knochenmasse bei postmenopausalen Frauen, die eine systemische Langzeitbehandl. (länger als 3 Mon.) mit Glukokortikoiden in Tagesdosen von ≥7,5 mg Prednison (-äquivalente) erhalten.	---	---	P/T
	30 mg / Tag p.o.	keine Zulassung für die Behandlung der Osteoporose	---	---	---
	35 mg / Woche p.o.	Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, zur Verringerung des Risikos für Wirbelkörper- und Hüftfrakturen.	---	---	---
Zoledronat		in Deutschland keine Zulassung für die Behandlung der Osteoporose			
Fluoride	11,3-20 mg p.o.	nur Fluoros® Retardtabletten und Natriumfluorid 25 Baer® magensaftresistente Tabletten: Prophylaxe u. Therapie d. Steroidosteoporose	P/T	P/T	P/T
Parathormon		Behandl. der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen.	---	---	(T)

P, T: Präparat zugelassen zur Prävention bzw. Therapie der glukokortikoidinduzierten Osteoporose
(P), (T): Präparat zugelassen zur Prävention bzw. Therapie anderer (sekundärer) Osteoporoseformen
 --- keine Zulassung für sekundäre Osteoporoseformen in Deutschland

Tabelle 2: Übersichtsarbeit über verschiedene Therapien

Übersichtsarbeit										
Empfehlungsgrad A hinsichtlich der Knochendichte im präventiven und therapeutischen Ansatz für Vitamin D, Bisphosphonate, Calcitonin und Fluorid										
Studie	Studientyp	Wirkstoffe	Studienpopulation gesamt n	Postmenop. n	Prämenop. n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
Amin et al. J Bone Miner Res 2002	Meta-Regressionsanalyse aus 45 RCT von mind. 6 Monaten Dauer (1966-1998)	Gruppe 1: Placebo, Calcium allein oder keine Therapie Gr. 2: Vitamin D und Metabolite/Analoga Gr. 3: Calcitonin Gr. 4: Bisphosphonate Gr. 5: Fluorid Calciumsupplemente gestattet, z.T. in Kombination mit Vitamin D bei Gruppen 3 bis 5	insgesamt 2659 Pat. unter Glukokortikoidtherapie wg. unterschiedlichster Grundkrankheiten, Glukokortikoiddosis/-dauer nicht genannt	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Knochendichtemessungen an der Lendenwirbelsäule mittels DXA, DPA oder QCT nach (6-) 12 Monaten Bisphosphonate erwiesen sich als effektivste Substanzgruppe, Vitamin D, Calcitonin und Fluorid als äquieffektiv. Aus den Knochendichtezuwächsen errechnen sich die Effektstärken (ES) als Quotient der BMD-Veränderungen unter Wirkstoff zur Kontroll-Gruppe 1: Vitamin D BMD + 2,0%, d.h. ES 0,46 Calcitonin BMD + 2,3%, d.h. ES 0,51, Bisphosphonate BMD + 4,6%, d.h. ES 1,03 Fluorid BMD + 2,9%, d.h. ES 0,64 Untersuchungen zeigten keine Unterschiede der ES zwischen aktivierten Vitamin-D-Metaboliten/ Analoga und anderen Vitamin-D-Präparaten, zwischen den einzelnen Bisphosphonaten oder zwischen Präventions- und Therapiestudien (Glukokortikoid- </>6 Monate Dauer). Die Kombination von Bisphosphonaten mit Vitamin D erwies sich als noch effektiver (ES 1,31, BMD +6,0%), die gleiche Tendenz deutete sich für Fluorid + Vitamin D an, nicht aber für Calcitonin + Vit. D.	Für die vier Substanzgruppen Vitamin D, Calcitonin, Bisphosphonate und Fluoride konnte sowohl im Präventiv- als auch im Therapieansatz die Wirksamkeit auf die Knochendichte nachgewiesen werden. Das Patientengut war aber sehr heterogen, Aussagen über die verwendeten Glukokortikoiddosen wurden nicht gemacht. Bewertung 1+	Keine Angaben zu Frakturen.	Entfällt.

Tabelle 3: Calcium und Vitamin D

Calcium + Vitamin D										
Empfehlungsgrad A hinsichtlich der Knochendichte von LWS und Radius, hinsichtlich der Frakturreduzierung Empfehlungsgrad D.										
Studie	Studientyp	Wirkstoffe	Studienpopulation gesamt n	Postmenop. n	Prämenop. n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
Homik et al. Cochrane Review 2000	Metaanalyse aus 5 RCT/ CCT von mind. 12 Monaten Dauer (1966-1996)	Therapiegruppe: Cholecalciferol (2 Studien) oder Calcitriol (3 St.) Kontrollgruppe: Placebo oder Calcium allein	insgesamt 274 Pat. unter Glukokortikoidtherapie, Dosis 6-19 mg/d	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Knochendichtemessungen an der Lendenwirbelsäule, Schenkelhals oder Radius mittels DXA oder SPA nach 12 Monaten Es zeigte sich nur in der kombinierten Auswertung eine statistisch signifikanter Unterschied der Knochendichte an der LWS um den Faktor 2-3 unter Vitamin D gegenüber der Kontrollgruppe. Auch am Radius war die Differenz erst in der Kombination mit 2,5% signifikant. Am Schenkelhals war der Unterschied geringer und nicht signifikant. Eine Aussage über die absolute Veränderung (Zuwachs?) des BMD wird aber nicht gemacht.	Es konnte die Wirksamkeit von Vitamin D auf die Knochendichte von LWS und Radius nachgewiesen werden, nicht aber hinsichtlich des Schenkelhalses. Bewertung 1+	Angaben zu neu aufgetretenen Frakturen in 2 Studien. Die Odds Ratio für neue Frakturen in der Therapiegruppe von 0,6 erreichte keine statistische Signifikanz.	Eine signifikante Frakturreduzierung konnte nicht eindeutig gezeigt werden. Bewertung 1-

Tabelle 4: Bisphosphonate allgemein

Empfehlungsgrad A hinsichtlich der Knochendichte im präventiven und therapeutischen Ansatz, hinsichtlich der Fraktur reduzierung Empfehlungsgrad D für Wirbelkörperfrakturen										
Studie	Studientyp	Wirkstoffe	Studienpopulation gesamt n	Postmenop. n	Prämenop. n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
Homik et al. Cochrane Review 2001	Metaanalyse aus 13 RCT von mind. 6 Monaten Dauer (1966-1997)	überwiegend zyklische Etidronatgabe, je 1 RCT mit tägl. Etidronat-Gabe, Risedronat-, Alendronat-, Pamidronatgabe verblindete Gabe	insgesamt 842 Pat. unter Glukokortikoidtherapie, Glukokortikoiddosis/-dauer nicht genannt 6 reine Präventionsstudien, 7 mit Therapiestudien oder gemischt	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Knochendichtemessungen an der Lendenwirbelsäule mittels DXA, DPA oder QCT nach 6 bzw. 12 Monaten Es zeigte sich eine statistisch signifikante Zunahme der Knochendichte an der LWS um etwa 4% unter Bisphosphonattherapie gegenüber der Kontrollgruppe. Am Schenkelhals war die Zunahme mit 2,1% zwar geringer, aber auch signifikant Im präventiven Ansatz fiel der BMD-Zuwachs an der LWS höher aus als im therapeutischen Ansatz (4,4 versus 3,2%)	Sowohl im Präventiv- als auch im Therapieansatz konnte die Wirksamkeit auf die Knochendichte nachgewiesen werden. Bewertung 1++	Angaben zu Wirbelkörperfrakturen in 4 Studien. Die Odds Ratio für neue Frakturen in der Therapiegruppe von 0,76 erreichte keine statistische Signifikanz.	Es konnte keine signifikante Reduzierung vertebraler Frakturen gezeigt werden. Bewertung 1-

Tabelle 5a: Alendronat

Alendronat										
Hinsichtlich der Knochendichte Empfehlungsgrad A für Frauen und Männer ,										
hinsichtlich der Frakturreduzierung Empfehlungsgrad B für Wirbelkörperfrakturen bei Frauen , Grad D für periphere Frakturen und Männer										
Studie	Studientyp	Dosierung	Studienpopulation gesamt n	Postmenop n	Prämenop n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
Adachi et al. Arthritis & Rheumatism 2001	Multinationale RCT; placebo-kontrolliert; 12-monatige Fortführung einer vorangegangenen Studie	Placebo, 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg Alendronat /d; für alle Gruppen 800-1000 mg Ca ²⁺ und 250-500 IU Vitamin D pro Tag	bei Beginn 560 Pat. , nach 12 Mo. 476 Pat; im 2. Jahr zu Beginn 208 Pat.; 80% beendeten die Studie (n=166); ALN 2,5 mg/d n=29 (verbliebene Pat. wechselten in die 10 mg-Gruppe); ALN 5,0 mg/d n=63; ALN 10 mg/d n=55; Placebo n=61	ALN 2,5/10 mg/d n=10; ALN 5 mg/d n=29; ALN 10mg/d: n=26, Placebo:n=25	ALN 2,5/10 mg/d n=5; ALN 5 mg/d n=16; ALN 10mg/d n=14; Placebo n=17	ALN 5/10 mg/d n=14; ALN 5mg/d n=18; ALN 10mg/d n=15; Placebo n=19	In der ALN 10 mg -Gruppe hatten die Pat. mit max. 4 Monaten Glukokortikoideinnahme sign. (p< 0.05) Knochendichtezuwächse von 6,8% (Wirbelsäule), 7,7% (Schenkelhals), 9,4% (Trochanter) und 2,4% (Ganzkörper). In der ALN 5mg-Gruppe waren die Unterschiede zur Ausgangsmessung geringer, und nicht sign.. Männer hatten an der Wirbelsäule um ca. 2% größere Knochendichtezuwächse als Frauen (p<0,01), wobei der Behandlungseffekt im Vergleich zur Placebogruppe zwischen beiden Geschlechtern annähernd gleich war. Knochendichtegewinne zeigten sich auch bei prämenopausalen Frauen (keine Angaben zur Signifikanz).	Für Frauen und Männer sowohl im Präventiv- als auch im Therapieansatz konnte die Wirksamkeit auf die Knochendichte nachgewiesen werden. Bewertung 1++	Insgesamt ereigneten sich im Studienverlauf von 24 Monaten nur sehr wenige Frakturen: nach 2 Jahren i. d. Placebo-Gruppe 4 neue Wirbelfrakturen (6,8%), in den ALN-Gruppen 1 bei 143 Pat. (0,7%) (p=0,026). Die meisten traten in der Gruppe der postmenopausalen Frauen auf. 6 nichtvertebrale Frakturen ereigneten sich in der Placebo-Gruppe (9,8%; n=61) und 8 in den ALN-Gruppen (5,4%; n=147) (nicht signifikant).	Für vertebrale Frakturen konnte eine signifikante Frakturreduzierung gezeigt werden. Allerdings sind die Anzahl der Frakturen und das Follow-up von 24 Monaten gering. Bewertung 1+ Für die peripheren Frakturen konnte keine signifikante Reduzierung unter ALN-Therapie nachgewiesen werden. Bewertung 1-
Haderslev et al. Gastroenterology 2000	RCT	ALN 10 mg/d; 400 IU Vit. D und Ca ²⁺ , wenn tägliche individuelle Ca ²⁺ -Aufnahme <1000mg/d; Placebogruppe: Vit. D und Ca ²⁺ entsprechend über 12 Monate	ALN-Gruppe n=15; Placebo-Gruppe n=17; Morbus Crohn	ALN n=3; Placebo n=4	ALN n=7; Placebo n=9	ALN n=5; Placebo n=4	Knochendichtedifferenz an der Lendenwirbelsäule zwischen Therapiegruppe und Placebogruppe 5,5% (p>0,01); 6,6% (p<0,001) betrug die Differenz bei Messung an der Gesamtwirbelsäule. Knochendichtezuwächse zeigten sich in allen drei Subgruppen. BMD-Zuwachs an der Hüfte 3,2% (p=0,08).	Die Studienpopulation ist sehr klein. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit auf die Knochendichte sind allerdings konsistent mit den Daten von Adachi (s.o.) Bewertung 1 +	Zu Beginn der Studie hatten 12% der Placebo-Gruppe vertebrale Frakturen und 33% der Alendronat-Gruppe (p=0,60). Im Verlauf der Studie ereigneten sich in der Placebogruppe 2 und in der Alendronat-Gruppe 1 neue Wirbelkörperfraktur. Keine verwertbaren Aussagen zu peripheren Frakturen.	Keine Aussagen zur Frakturreduzierung möglich.

Tabelle 5b: Alendronat

Studie	Studientyp	Dosierung	Studienpopulation gesamt n	Postmenop n	Prämenop n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
Sambrook et al. J Bone Miner Res 2003	Multicenter - RCT nicht verblindet; Dauer 2 Jahre, mind, 5mg Prednison /d sowohl Präventiv- (Glukokortikoid-einnahmedauer ≤6 Monate) als auch Therapieansatz (Dauer >6 Mon.)	Gruppe A: Calcitriol 0,5-0,75 mg/d (beginnend mit 0,75 mg, wenn >10mg Prednison/d) Gruppe B. Ergocalciferol 10.000 IU 3x/Woche Ca ²⁺ 600 mg/d Gruppe C. Alendronat 10 mg/d Ca ²⁺ 600 mg/d	n=195 zu Beginn n=177 nach 1. Jahr n=142 nach 2. J. Alter 19-80 J. davon n=58 Glukokortikoid-einnahmedauer ≤6 Monate (P) n=137 Dauer >6 Mon. (T) Gruppe A n=67 (20 P/ 47 T) Gruppe B n=64 (16 P/ 48T) Gruppe C n=64 (22 P/ 42 T) verschiedene Grunderkrankungen: RA n=49, PMR n=55, Lungenkr. n=22, CED n=3, SLE/PM n=29, sonstige n=37	n=108	n=26	n=61 Gr. A n=21 Gr. B n=20 Gr. C n=20	Knochendichtemessung mittels DXA an der Lendenwirbelsäule, am Schenkelhals und „total body“ zu Studienbeginn und nach 6, 12, 18 und 24 Monaten. Gesamtergebnisse: Nach 24 Monaten an der Lendenwirbelsäule in der Alendronatgruppe signifikante Knochendichtezunahme um 5,9% (P 5,6%/ T 6,0%), leichte Abnahme um 0,7% unter Calcitriol (P -2,5% / T -0,03%) und um 0,5% unter Ergocalciferol (P -2,8%/ T 0,3%). An den anderen beiden Messorten waren die Unterschiede zwischen den 3 Gruppen nicht signifikant. Schenkelhals: Gr. A -2,2%, Gr. B -3,2%, Gr. C +0,9% Total body: Gr. A -0,6%, Gr. B -0,4%, Gr. C +1,6%	Für Frauen und Männer sowohl im Präventiv- als auch im Therapieansatz konnte die Wirksamkeit auf die Knochendichte der Lendenwirbelsäule nachgewiesen werden. Bewertung 1+ Für Schenkelhals und „total body“ ist die gleiche Tendenz erkennbar, statistisch jedoch nicht signifikant.	Röntgen der Brust- und Lendenwirbelsäule initial sowie nach 12 und 24 Mon. Es traten 6 neue Wirbelkörperfrakturen in der Calcitriol- und eine in der Ergocalciferolgruppe auf, keine in der Alendronatgruppe. Sechs der Frakturen wurden bei Patienten mit über 6monatiger Glukokortikoidtherapie beobachtet.	Aufgrund der nur geringen Power konnte keine signifikante Reduzierung vertebraler Frakturen gezeigt werden.

Tabelle 6a: Etidronat

Etidronat										
Hinsichtlich der Knochendichte Empfehlungsgrad A für postmenopausale Frauen im präventiven und therapeutischen Ansatz, für Männer und prämenopausale Frauen B , hinsichtlich der Frakturreduzierung Empfehlungsgrad B für postmenopausale Frauen , für prämenopausale Frauen und Männer Grad D										
Studie	Studientyp	Dosierung	Studienpopulation gesamt n	postmenop n	prämenop n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
Adachi et al. J Rheum 2000	Pooled Data Analysis aus 3 Präventionsstudien (PS) und 2 Therapiestudien (TS)	intermittierend zyklisch 400mg/d f. 14 d, anschließend 97-500 mg Ca ²⁺ f. 76 d	PS mit n=286 Eti. n=141 Plac. n=145 davon RA-Pat. n=89 Eti. n=43 Plac. n=46 gastrointest. Pat. n=8 Eti. n=2 Plac. n=6 TS mit n=86 Eti. n=44 Plac. n=42 davon RA-Pat. n=12 Eti. n=3 Plac. n=9	PS n=144: Eti. n=72 Plac. n=72 TS n=71: Eti. n=40 Plac. n=31	PS n=35: Eti. n=18 Plac. n=17 TS n=16: Eti. n=14 Plac. n=2	PS n=107: Eti. n=51 Plac. n=56 TS n=19: Eti. n=10 Plac. n=9	"first outcome"; In den Präventionsstudien blieb bei PatientInnen mit Etidronat die Knochendichte annähernd unverändert, während die PatientInnen der Placebogruppe nach 52 Wo Knochendichteverluste zeigten. Mittlere prozentuale Knochendichtedifferenz nach Therapie im Vergleich zur Placebogruppe an der Lendenwirbelsäule 3,7% ± 0,6% (p< 0,001), am Schenkelhals 1,7% ± 0,7% (p=0,012) und am Trochanter 2,8% ± 0,7% (p<0,001); Subgruppenanalysen für Männer und prämenopausale Frauen zeigten signifikante positive Therapieeffekte. Bei den Therapiestudien zeigte sich ein signifikanter Knochendichtezuwachs an der Lendenwirbelsäule nach 52 Wo von 4,8% ± 1,0% (p<0,001) und von 5,4% ± 1,5 % (p<0,001) nach 104 Wo., für postmenopausale Frauen von 6,3% ± 1,7% (p<0,001). Bei Männern fanden sich keine Unterschiede zur Ausgangsmessung. Auf Grund zu niedriger Fallzahl war eine Auswertung für prämenopausale Frauen nicht möglich.	Für postmenopausale Frauen sowohl im präventiven als auch therapeutischen Ansatz Bewertung 1++ . Für Männer nur im präventiven Ansatz 1++ , im therapeutischen Ansatz 1- ; für prämenopausale Frauen ebenfalls nur im präventiven Ansatz 1+ (sehr kleine Studienpopulation), im therapeutischen Ansatz 1- .	"second outcome"; Präventionsansatz: Keine signifikanten Ergebnisse bei der Reduzierung von Wirbelkörperfrakturen in der Gesamtstudienpopulation und in der Gruppe der Männer. In der Gruppe der postmenop. Frauen betrug das RR für Wirbelkörperfrakturen nach Etidronattherapie 0,19 (95% CI 0,04 zu 0,81; mit 2 von 63 zu 11 von 65 PatientInnen). In der Gruppe der prämenop. Frauen traten keine Wirbelkörperfrakturen auf. Die Reduzierung von peripheren Frakturen erreichte in keiner der Gruppen Signifikanz (0,77 (95% CI 0,25 zu 2,35). Die Anzahl der Frakturen bei den PatientInnen der Therapiestudien war insgesamt für eine valide statistische Auswertung zu gering.	Fraktur lediglich second outcome, Ergebnisse nur aus gepoolten Daten. Eine zweite Auswertung einer der Hauptstudien ergab keine Signifikanz der Frakturreduzierung. Ob diese zweite Auswertung oder die ursprüngliche Berechnung Basis für die Ergebnisse der Metaanalyse waren, ist aus den Studienangaben nicht ersichtlich. Bewertung 1-

65

DVO-Leitlinie Glukokortikoidinduzierte Osteoporose

Tabelle 6b: Etidronat

Studie	Studientyp	Dosierung	Studienpopulation gesamt n	postmenop n	prämenop n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
Campbell et al. Thorax 2004	Multicenter - RCT nicht verblindet; Dauer 5 Jahre, mind. 5mg Prednison /d sowohl Präventiv- (Glukokortikoideinnahmedauer ≤6 Monate) als auch Therapieansatz (Dauer >6 Mon.)	Gruppe 1: intermittierend zyklisch Etidronat 400mg/d über 2 Wo, anschließend 500 mg Ca ²⁺ für 76 d Gruppe 2: zyklisch Etidronat 400mg/d über 2 Wo, alle 3 Mon. Gruppe 3: Ca ²⁺ 500 mg/d Gruppe 4: keine Therapie	zu Beginn 349 Pat. mit Asthma bronchiale, Alter 50-70 J., seit mind. 1 Jahr Glukokortikoide Gruppe A: kontinuierlich orale Glukokortikoide (im Mittel 9 mg/d) + inhal. Glukokortikoide n = 171 Gr. B: kontin. inhalative Glukokortikoide + intermitt. orale Glukokortikoide (>30 Tage) n = 137 Gr. C: kontin. inhalative Glukokortikoide + intermitt. orale Glukokortikoide (<30 Tage) n = 41 komplette Daten von n = 170 Pat.	n = 148	---	n = 201	Sekundärer Outcome: Knochendichtemessung an Lendenwirbelsäule und prox. Femur zu Beginn und nach 5 J. Unter alleiniger oder kombinierter Etidronat-Therapie war die Knochendichte an der LWS um 4,1% sign. höher als in den anderen Gruppen, am Femur tendenziell, aber nicht sign. höher. Dieser Effekt zeigte sich vor allem in den ersten 2 Jahren. Dabei bestanden keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern oder den einzelnen Glukokortikoideinnahm Modi.	Für postmenopausale Frauen und Männer im therapeutischen Ansatz Bewertung 1+.	Primärer Endpunkt Frakturen: Röntgen der Brust- und Lendenwirbelsäule initial u. nach 5 J. 17,5% der Pat. erlitten eine neue Fraktur (n = 61), 8% (n = 28) eine symptomatische. Nur in einer Subgruppenanalyse der Frauen konnte eine Fraktur-reduktion durch Etidronat nachgewiesen werden (OR 0,39), nicht aber für Männer oder die gesamte Studiengruppe.	Nachweis von Wirbelkörperfrakturen nur für die Subgruppe der Frauen, aufgrund der geringeren Studien-größe auch nur mit mäßiger Power. Bewertung 1+

Tabelle 7a: Risedronat

Risedronat Empfehlungsgrad A für Männer und postmenopausale Frauen hinsichtlich der Knochen dichte; Empfehlungsgrad B hinsichtlich der Fraktur reduzierung.										
Studie	Studientyp	Dosierung	Studienpopula- tion gesamt n	Postmenop. n	Prämenop. n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
Cohen et al. Arthritis Rheum 1999	RCT; Studie mit Präventionsansatz mit PatientInnen, die seit höchstens 3 Monaten Glukokortikoide erhalten	2,5 mg/d oder 5 mg/d und zusätzlich auch in der Placebogruppe 500 mg Ca ²⁺	N=228 ; 2,5 mg/d n=75; 5mg/d n=76; Placebo n=77	2,5 mg/d n=33; 5 mg/d n=35; Placebo n=37	2,5 mg/d n=17; 5mg/d n=14; Placebo n=15	2,5 mg/d n=25; 5 mg/d n=27; Placebo n=25	"first outcome": In der Placebo-Gruppe reduzierte sich die Ausgangsknochen-dichte in den ersten 12 Monaten an der Lendenwirbelsäule, am Schenkelhals und am Trochanter um ca. 3%. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe zeigten sich in der 5mg-Gruppe Differenzen an der LWS von 3,8% ± 0,8%, am Schenkelhals 4,1% ± 1,0% und am Trochanter 4,6% ± 0,8% (für alle p<0,001). Die Veränderungen in der 2,5mg-Gruppe waren nicht signifikant. In der Subgruppenanalyse zeigten sich ähnliche signifikante Ergebnisse für Männer und postmenopausale Frauen. Bei den prämenop. Frauen sank die Knochen-dichte an der LWS in der Placebo-Gruppe signifikant, während in der 5mg-Gruppe die mittleren Knochen-dichtewerte über 12 Monate konstant waren (an allen Messorten, jedoch ohne statistische Signifikanz).	Für Männer und postmenopausale Frauen konnte unter Therapie mit 5 mg/d Risedronat eine signifikante Knochen-dichtezunahme nachgewiesen werden. Bewertung 1++	"second outcome": Nicht vertebrale Frakturen traten in ähnlicher skelettaler Verteilung bei 4 PatientInnen in der Placebo-gruppe, bei 3 in 2,5 mg-Gruppe und 3 in der 5mg-Gruppe auf. Für die 5 mg-Gruppe ergab sich im Vergleich zur Placebo-Gruppe mit 5,7% zu 17,3% eine nicht signifikante Fraktur-reduzierung von 71% (p=0,072). Dieser Trend konnte auch in der Subgruppe der Männer und der postmenopausalen Frauen gesehen werden. Keine der prämenopausalen Frauen erlitt eine vertebrale Fraktur.	Die Wirksamkeit von Risedronat in Bezug auf die Reduzierung der Häufigkeit von vertebrale bzw. peripheren Frakturen konnte nicht abschließend belegt werden. Bewertung 1-
Reid et al. J Bone Miner Res 2000	RCT; Studiendauer 12 Monate, Therapieansatz mit Pat., die seit mind. 6 Monaten Glukokortikoide erhielten.	2,5 mg/d oder 5 mg/d oder Placebo. Ale Gruppen 400 IU Vit. D und 1000 mg Ca ²⁺ . Überführung der 2,5 mg-Gruppe nach 6 Mon. in 5 mg-Gruppe.	N=290; Ris 2,5 mg n=94; Ris 5 mg/d n=100; Placebo n=96	2,5 mg/d n=48; 5,0 mg/d n=55; Placebo n=53	2,5 mg/d n=9; 5 mg/d n=9; Placebo n=7	2,5 mg/d n=37; 5 mg/d n=36; Placebo n=36	"first outcome": Die mittlere gemessene Knochen-dichte war nach 12 Monaten in der Placebogruppe an Lenden-wirbelsäule, Oberschenkel und Trochanter unverändert. Unter Risedronat 5 mg/d betrug die Verbesserung gegenüber Placebo an der LWS 2,7% ± 0,67% (p<0,05), am Schenkelhals 1,9% ± 0,67% (p<0,01) und am Trochanter 1,6% ± 0,81% (p<0,05). In der 2,5 mg-Gruppe erreichten die Knochen-dichtedifferenzen zur Placebo-gruppe keine Signifikanz. Die Wirksamkeit konnte für die Gruppe der Männern und postmenopausalen Frauen nachgewiesen werden. Die Gruppe der behandelten prämenopausalen Frauen wurde für relevante Aussagen als zu klein angesehen.	Für Männer und postmenopausale Frauen konnte unter Therapie mit 5mg/d Risedronat eine sign. Knochen-dichtezunahme nachgewiesen werden. Bewertung 1++	"second outcome": Innerhalb von 12 Mon. erlitten 15% der Placebo-Pat. (9/60) und 5% der Pat. (3/60) in jeder Dosisgruppe neue Wirbelkörperfrakturen. Die Fraktur-reduktion gegenüber Placebo betrug 70% (p=0,125) sowohl in der 2,5 mg-Gruppe als auch in der 5 mg-Gr., sign. mit p=0,042 nur bei gemeinsamer Auswertung beider Dosisgruppen. Nichtvertebrale Frakturen traten bei 6 Pat. in der Placebo-gr., bei 8 in 2,5 mg-Gruppe und 8 in der 5mg-Gruppe auf. Bezüglich der Fraktur-häufigkeit wurden ohne Erläuterungen nur je ca. ein Drittel der Placebo- bzw. Therapie-gr. ausgewertet.	Die Wirksamkeit von Risedronat in Bezug auf die Reduzierung der Häufigkeit von vertebrale bzw. peripheren Frakturen konnte nicht abschließend belegt werden. Bewertung 1-

DVO-Leitlinie: Glukokortikoidinduzierte Osteoporose

Tabelle 7b: Risedronat

Studie	Studientyp	Dosierung	Studienpopu- lation gesamt n	Postmenop. n	Prämenop n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
Wallach et al. Calcified Tissue Int. 2000	RCT; Studienda- ten von Reid et al. und Cohen et al. (s.o.)	s.o.	N=518; 2,5 mg/d n= 165; 5mg/d n=174; Placebo n=170	2,5 mg/d n= 79; 5mg/d n=88; Placebo n=88	2,5 mg/d n=25; 5mg/d n=23; Placebo n=22	2,5 mg/d n=61; 5 mg/d n=63; Placebo n=60	"first outcome" Unter Risedronat 5 mg/d betrug die Verbesserung gegenüber Placebo an der LWS 2,9% (p<0,001), am Schenkelhals 2,8% (p<0,001) und am Trochanter 2,8% (p<0,001). Am distalen Radius konnte in der 5 mg-Gruppe die Knochendichte konstant gehalten werden, während die PatientInnen der Placebo-Gruppe signifikant Knochenmasse verloren. Die 2,5 mg-Dosis zeigte insgesamt eine geringere Wirksamkeit und erreichte nur an der Lendenwirbelsäule im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine signifikante Knochendichtezunahme. Die positiven Behandlungseffekte auf die Knochendichte erreichten sowohl im Therapiearm als auch im Präventivarm Signifikanz. Statistisch valide Aussagen für prämenopausale Frauen sind auf grund der niedrigen Anzahl untersuchter Frauen in dieser Gruppe nicht möglich.	Für Männer und postmenopausale Frauen konnte unter Therapie mit 5 mg/d Risedronat eine signifikante Knochendichtezunahme nachgewiesen werden. Bewertung 1++	Ergebnisse siehe auch oben; Im Präventionsarm der Studie konnte eine Frakturdeuzierung von 71% (3 Frakturen in der Risedronatgruppe gegenüber 9 Frakturen in der Placebogruppe, p=0,07). Beide Therapiearme zusammengenommen erreichen statistische Signifikanz in der 5mg-Gruppe p=0,01. Allerdings wurden auch in diese gemeinsame Auswertung der Daten aus Präventions- und Therapiearm nur 2 Drittel bzw. die Hälfte der PatientInnen eingeschlossen.	Die Daten beider Studienarme wurden post hoc zusammengeführt. Eine signifikante Frakturdeuzierung konnte erst nach der Pooling nachgewiesen werden. Bewertung 1-
Eastell et al. Osteoporosis Int 2000	RCT; Therapiean- satz mit Pat., die bereits langfristig Glukokorti- koide erhalten; 2 Jahre Therapie mit 1 Jahr Follow-up ohne Be- handlung	mit 2,5 mg/d oder 15 mg zyklisch in 2 von 12 Wochen; ohne Vita- min D und Kalzium	n=120; 2,5 mg n=40; 15mg n=40; Placebo n=40	n=120; PatientIn- nen mit Rheumatoi- der Arthritis	n=0	n=0	Die Knochendichte wurde alle 12 Wo gemessen. Nach 97 Wochen zeigte sich ein signifikanter Knochendichteunterschied zwischen der 2,5 mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe an der Lendenwirbelsäule und am Trochanter. Der Knochendichteunterschied war in der 15 mg-Gruppe nur am Trochanter signifikant. Der Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen war nicht signifikant. Im Follow-up nach Therapieende zeigten alle beide Therapiegruppen und die Placebo-Gruppe Knochendichteverluste. Im Trend verloren die PatientInnen der Therapiegruppen mehr Knochenmasse als die Placebo-PatientInnen. Signifikanz erreichte dieser Knochendichteverlust jedoch nur in der 15mg-Gruppe an der Lendenwirbelsäule.	Die Knochen- dichtezu- wächse erreichten nicht an allen Messorten statistische Signifikanz. Bewertung 1+	Nach 2 Jahren wurden bei 9% der Patienten in der Placebogruppe, bei 23% unter 2,5 mg und bei 7% in der 5 mg-Gruppe neu aufgetretenen Wirbelkörperfrakturen nachgewiesen ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.	Eine Reduzierung der Frakturhäufigkeit konnte nicht nachgewiesen werden. Bewertung 1-

Tabelle 7c: Risedronat

Risedronat										
Empfehlungsgrad A für Männer hinsichtlich der Knochendichte ; Empfehlungsgrad B hinsichtlich der Fraktur reduzierung.										
Studie	Studientyp	Dosierung	Studienpopu- lation gesamt n	Postmenop. n	Prämenop. n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
Reid et al. Calcified Tissue Int 2001	RCT; Dauer 12 Mon., Daten von Reid und Cohen 2000 bzw. Wal- lach (s.o.), Subanalyse nur der Männer Präventi- ons- (<3 Mon. Glukokorti- koide) und Thera- piearm (≥ 6 Mon. Glukokorti- koide)	Prävention: 2,5 mg/d oder 5 mg/d oder Placebo, zusätzlich in allen Gruppen 500 mg Ca ²⁺ Therapie: 2,5 mg/d oder 5 mg/d oder Placebo, zusätzlich in allen Gruppen 400 IU Vit. D + 1000 mg Ca ²⁺	N=184 ; 2,5 mg/d n = 61 5mg/d n = 63 Placebo n = 60	---	---	Präven- tion n=77 Therapie n=107	Nach 12 Mon. Knochendichtemessung an Len- denwirbelsäule, Schenkelhals und Trochanter Prävention: in der Placebo-Gruppe Verlust von ca. 3,4% der Knochendichte an allen drei Messorten, in der 5mg-Gruppe BMD stabil (p<0,001 für alle Mess- orte), in der 2,5mg-Gruppe nicht signifikante Veränderungen. Therapie: in der 5mg-Gruppe Zunahme der BMD um 4,8% ± 0,8 an der LWS, um 2,1% ± 0,7 am Schenkel- hals und um 2,6% ± 0,5 am Trochanter (p<0,001 für alle Meßorte zum Ausgangswert, nur für LWS auch zu Placebo). Die Veränderungen in der 2,5 mg-Gruppe waren nur für die LWS signifikant.	Prävention: Für Männer konnte unter Therapie mit 5 mg/d Risedronat eine Verhinderung von Knochendichteverlust nachgewiesen wer- den. Bewertung 1++ Therapie: Im Vergleich zu Placebo konnte eine signifikante Kno- chendichtezunahme nicht für alle Messor- te nachgewiesen werden. Bewertung 1+	Nach 12 Mon. Röntgen der thora- kalen und lumbalen Wirbelsäule Vertebrale Frakturen traten bei 24% der Patienten in der Placebo- gruppe, bei 0% in 2,5 mg-Gruppe und 9% in der 5mg-Gruppe auf, etwa gleich verteilt in beiden Studienarmen. Für die gesamte 5 mg-Gruppe ergab sich im Vergleich zur Place- bo-Gruppe eine signifikante Frak- turreduzierung um 82,4% (p=0,008), für die beiden Studien- arme getrennt ließ sich dieses aber nicht nachweisen.	Unter Therapie mit 5mg Risedro- nat konnte eine Reduktion der Häufigkeit von vertebralen Frak- turen nachgewie- sen werden. Bewertung 1-

Tabelle 8a: Pamidronat

Pamidronat										
Empfehlungsgrad: Zu diesem Zeitpunkt kann die Therapie der GIO mit intravenös verabreichtem Pamidronat nicht generell empfohlen werden.										
Studie	Studientyp	Dosierung	Studienpopulation gesamt n	Postmenop n	Prämenop n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
Boutsen et al., Calc Tissue Int 1997	RCT, nicht verblindet	Initial zu Studien- und Glukokortikoidtherapiebeginn 90 mg Pamidronat i.v. in der Therapiegruppe 800 mg Ca ++ in Therapie- und Kontrollgruppe	n= 32 ; auswertbar in Therapiegr. n= 14 und in Kontrollgr. n=13; Grunderkrankungen: Therapiegr.: 3 AT, 4 PMR, 3 RA , 2 CED, 2 andere Kontrollgr.: 2 AT, 5 PMR, 3RA, 3 andere	Therapiegr.: n=10 (davon 3 mit zeitgleicher Hormonerersatztherapie) Kontrollgr.: n=9 (davon 2 mit HRT)	TG: n=1 KG: n=2	TG: n=3 KG: n=2	"first outcome"; Knochendichtemessung mittels DXA (Variationskoeffizienten: zwischen 0,75% und 0,82%) an L1-L4, Schenkelhals, „Total hip“, Trochanter, Intertrochanter und Ward'schem Dreieck initial zu Studienbeginn und nach 3, 6, 12 Monaten. Präventionsansatz, bei dem Patienten, die erstmals Glukokortikoide erhalten (10-80 mg/ Tag), parallel Pamidronat i. v. erhielten. Ergebnisse: Signifikante Knochendichtezunahme nach 12 Monaten in der Therapiegruppe an der Lendenwirbelsäule um 3,6% und am Schenkelhals um 2,2%, wogegen sich in der Kontrollgruppe an beiden Messorten die Knochendichte um 5,3% signifikant reduzierte. Die Verträglichkeit der Infusionstherapie war gut. Keiner der Pat. entwickelte Fieber oder Myalgien. Es traten keine Thrombophlebitiden auf. Je ein Patient jeder Gruppe entwickelte eine Hypercalciurie, jedoch bei gleichzeitiger bekannter natriumarmer Ernährung.	Studienqualität ist hoch. Jedoch ist die Studienpopulation sehr klein. Eine evidenzbasierte Empfehlung kann auf Basis dieser Studie nicht ausgesprochen werden.	Rö-Aufnahmen der seitlichen Brust- und Lendenwirbelsäule wurden erstellt und nach asymptomatischen vertebra len Frakturen gesucht (Bewertung nach Minne et al.). Nach 12 Monaten zeigten sich nach erneuter Bewertung in keiner der beiden Gruppen morphologisch neu aufgetretene Wirbelfrakturen. Allerdings erlitt eine postmenopausale Patientin (ohne HRT) der Kalziumgruppe nach 6 Monaten eine atraumatische Wirbelfraktur.	Keine Wertung der Frakturerggebnisse möglich.
Boutsen et al., J Bone Mineral Research 2001	RCT, nicht verblindet	Gruppe A-C: 800 mg Ca ²⁺ /d Gruppe A: initial einmalig 90 mg i.v.; Gruppe B: initial 90 mg i.v., danach alle 3 Mon. 30 mg i.v.	n= 27; je Gruppe 9 Patienten überwiegend rheumatische Grunderkrankungen	n=3 je Gruppe, davon je 1 Patientin mit HRT	n=1 je Gruppe	n=4 je Gruppe	Studienfragestellung: Welche Dosierung von Pamidronat i.v. hat den positiveren Effekt auf die Entwicklung der Knochendichte unter Glukokortikoidtherapie ? Ergebnisse: Es zeigten sich signifikante Knochendichtezunahmen nach 12 Monaten bei beiden Pamidronat-Therapie regimen (an der Lendenwirbelsäule 1,7 % in Gruppe A und 2,3% in Gruppe B, am Schenkelhals je 1,2% und an der "Total hip"-Region 1,0% bzw. 2,6%; Unterschiede der Therapie regime untereinander jedoch nicht signifikant). Die Placebogruppe verlor im gleichen Zeitraum signifikant Knochendichte: -4,6% an der LWS und -3,1% am Schenkelhals.	Primär ist hier der Vergleich der beiden Therapie regime.. Es zeigten sich keine sign. Unterschiede. Eine Zunahme unter Pamidronat im Vergleich zu Ca ²⁺ ist evident, aber wieder zu kleine Studienpopulation.	Siehe Studienbeschreibung oben; Studiendesign identisch. Im Verlauf dieser Studie fanden sich keine morphologisch diagnostizierten Wirbelfrakturen.	Keine Wertung der Frakturerggebnisse möglich.

Tabelle 8b: Pamidronat

DVO-Leitlinie Glukokortikoidinduzierte Osteoporose

Studie	Studientyp	Dosierung	Studienpopulation gesamt n	Postmenop n	Prämenop n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
Van Offel et al., Clin Exp Rheumatol 2001	RCT, doppelt verblindet, placebo-kontrolliert; Pat. mit aktiver RA ohne vorherige Therapie	Alle Pat.: 7,5-15 mg Methotrexat + 5-10 mg Glukokortikoide 1000 mg Ca ²⁺ , 5 mg Folsäure, Vit. D-Suppl., wenn Vit.D-Spiegel <15ng/ml Therapiegruppe: initial sowie alle 3 Monate 60 Pamidronat mg i.v.;	n= 20; Therapiegruppe n= 10 Alter 35-77 J. Kontrollgruppe n=10 Alter 41-77 J.	TG n=6 Frauen KG n=8 Frauen keine Informationen über Hormonersatztherapie oder Menopause	?	TG: n=4 KG: n=2	Präventionsansatz, bei dem Patienten, die erstmals Glukokortikoide einnahmen (5-10 mg/ Tag), parallel Pamidronat i. v. erhielten. Knochendichtemessung mittels DXA an L2-L4, Schenkelhals, Trochanter, Metacarpale und „Hand“ zu Studienbeginn und nach 12 Monaten. Ergebnisse: Signifikante Knochendichtezunahme nach 12 Monaten in der Therapiegruppe an der Lendenwirbelsäule um 3,8%, der Placebogruppe Reduktion um 2,5%. Keine signifikanten Veränderungen an Hüfte oder Hand in beiden Gruppen.	Studienqualität ist hoch. Knochendichtezunahme unter Pamidronat im Vergleich zu Ca ²⁺ ist nur an der Lendenwirbelsäule evident. Auch hier ist die Studienpopulation zu klein, um eine evidenzbasierte Empfehlung auszusprechen. Bewertung 1-	Keine Aussagen zu Frakturen.	Entfällt.
Chan et al., Intern Med J 2004	retrospektive Analyse therapierter Patienten	Infusion 30mg Pamidronat alle 3 Monate oder 60mg alle 6 Monate Therapiedauer 16,8 ± 7 Monate	insgesamt n = 84 n = 59 mit manifester Osteoporose, n = 25 präventiv n = 26 mit aktueller Glukokortikoideinnahme	n = 51	n = 11	n = 22	Knochendichtemessung zu Beginn und nach 12-18 Monaten. Deutlicher Knochendichtezuwachs an der LWS um 3,5% (entsprechend 3,0% pro Jahr), am Schenkelhals um 2,1% (1,9%) und am Trochanter um 3,1% (2,7%). In einer Subgruppenanalyse zeigte sich der absolute Dichtezuwachs von Patienten mit aktueller Glukokortikoidmedikation vergleichbar mit dem der anderen Patienten.	Trotz Glukokortikoidmedikation wurde ein positiver Effekt auf die Knochendichte nachgewiesen. Es handelt sich aber nur um eine Beobachtungsstudie. Bewertung 3	Keine Aussagen zu Frakturen.	Entfällt.

Tabelle 9: Ibandronat

Ibandronat										
Empfehlungsgrad: Zu diesem Zeitpunkt kann die Therapie der GIO mit intravenös verabreichtem Ibandronat nicht generell empfohlen werden.										
Studie	Studientyp	Dosierung	Studienpopulation gesamt n	Postmenop n	Prämenop n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
Ringe et al., Rheumatology 2003	prospektive nicht verblindete matched pairs Zwischenauswertung einer dreijährigen Studie (s.u.) nach 2 J.	Gruppe A.: 2 mg Ibandronat Bolusinjektion alle 3 Monate Gruppe B: Alfacalcidol 1µg tägl. oral Beide Gr.: 500 mg Ca ²⁺ tägl.	n= 104 n = 52 je Gr. Glukokortikoide im Mittel 7-8J., 10-11 mg/d Verteilung der Grunderkrankungen Gr. A: 28 COPD, 15 RA, 9 PMR Gr. B: 26 COPD, 14	insgesamt Gr. A n = 27 Gr. B n = 28 Frauen, keine Aussage zu Menopause, bei mittl. Alter von 65 J./SD ±10 J. vermutl. Großteil postmenop.	s.v.	Gr. A n = 25 Gr. B n = 24	"first outcome"; Knochendichtemessung mittels DXA an L2-L4, Schenkelhals und Calcaneus initial zu Studienbeginn und nach 6, 12, 18 und 24 Monaten. Ergebnisse: Unter Ibandronat nach 24 Monaten an allen 3 Meßorten signifikant stärkere Knochendichtezunahme als unter Alfacalcidol: an der Lendenwirbelsäule um 11,9% versus 2,2%, am Schenkelhals um 4,7% versus 1,3% und am Calcaneus um 15,5% versus 7,6%. Die Verträglichkeit beider Therapien war gut. In der Alfacalcidol-Gruppe traten mehr Hypercalciurien und gastrointestinale Beschwerden auf (4 versus 1 bzw. 9 versus 5), nur ein Patient brach aufgrund von Nebenwirkungen ab.	Studienqualität ist recht gut. Jedoch stehen die abschließenden Untersuchungen zur Dosisfindung noch aus. Eine evidenzbasierte Empfehlung kann auf Basis dieser Studie nicht ausgesprochen werden.	Rö-Aufnahmen der seitlichen Brust- und Lendenwirbelsäule zu Beginn und im Verlauf. Nach 24 Mon. zeigten sich in Gruppe A bei 9,6% der Pat. und in Gr. B bei 19,2% (nicht sign.) neue Frakturen. Der Höhenverlust unter Ibandronat (bei 51,9% der Pat., im Mittel 0,27 cm) war aber sign. geringer als unter Alfacalcidol (78,8% der Pat., 0,98cm).	Keine Wertung der Fraktureregebnisse möglich.
Ringe et al., Osteoporos Int 2003	prospektive nicht verblindete matched pairs (Zwischenauswertung nach 2 J. s.o.)	Gruppe A.: Ibandronat 2 mg Bolusinjektion alle 3 Monate Gruppe B: Alfacalcidol 1µg tägl. oral Beide Gr.: 500 mg Ca ²⁺ tägl.	n= 115 Gr. A: n = 58 Gr. B: n = 57 Glukokortikoide im Mittel 7-8J., 10-11 mg/d Verteilung der Grunderkrankungen Gr. A: 29 COPD, 18 RA, 11 PMR Gr. B: 28 COPD, 16 RA, 13 PMR	insgesamt je Gruppe 31 Frauen, keine Aussage zu Menopause, bei mittl. Alter von 64 J./SD ±9 J. vermutl. Großteil postmenop.	s.v.	Gr. A n = 27 Gr. B n = 26	"first outcome"; Knochendichtemessung mittels DXA an L2-L4 und Schenkelhals initial zu Studienbeginn und nach 6, 12, 18, 24 und 36 Monaten. Ergebnisse: Unter Ibandronat nach 36 Monaten signifikant stärkere Knochendichtezunahme als unter Alfacalcidol: an der Lendenwirbelsäule um 13,3% versus 2,6%, am Schenkelhals um 5,2% versus 1,9%. Die Verträglichkeit beider Therapien war gut. In der Alfacalcidol-Gruppe traten mehr Hypercalciurien auf (5 versus 1), unter Ibandronat mehr Myalgien/Arthralgien (8 versus 4).	Studienqualität ist recht gut, jedoch eine hohe Abbruchrate von ca. 23%. Die abschließenden Untersuchungen zur Dosisfindung stehen noch aus. Eine evidenzbasierte Empfehlung kann auf Basis dieser Studie nicht ausgesprochen werden.	Rö-Aufnahmen der seitlichen Brust- und Lendenwirbelsäule zu Beginn und im Verlauf. Nach 36 Mon. wiesen unter Alfacalcidol 22,8% der Pat. neue Frakturen auf, sign. weniger unter Ibandronat (8,6%), entsprechend einer Frakturereduktion um 62,3%. Der Höhenverlust unter Ibandronat (bei 62,1% der Pat., im Mittel 0,7 cm) war sign. geringer als unter Alfacalcidol (91,2% der Pat., 1,4cm).	Eine evidenzbasierte Empfehlung kann auf Basis dieser Studie nicht ausgesprochen werden (s.v.).

Tabelle 10a: Calcitriol und Alfacalcidol

Calcitriol/ Alfacalcidol										
Empfehlungsgrad A hinsichtlich der Knochendichte , hinsichtlich der Fraktur reduzierung Empfehlungsgrad D .										
Studie	Studientyp	Dosierung	Studienpopu- lation gesamt n	Postmenop n	Prämenop n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
Mirzaei et al. J Asthma 2003	Prospektive nicht verblin- dete Kohor- tenstudie	Therapiegruppe: 0,25 µg Calcitri- ol p.o. über 1 Jahr	37 Pat. mit 5-10 mg Prednison seit > 2 J. und nach- gewiesener Osteo- penie/-porose COPD n = 23 Asthma br. n = 14 Therapiegr. n = 30 7 Kontrollen	insges. 26 Frauen (20 Th/ 6 K), davon 20 >50Jahre und somit vermutl. postm.	keine genauen Angaben (s.v.)	n = 10 / 1	In der Therapiegruppe verzeichneten die PatientInnen signifikante (p< 0.05) Knochendichtezuwächse von 1,0% an der Wirbelsäule und 0,8% am Schen- kelhals, während die BMD in der Kontrollgruppe um 0,3% (nicht signifi- kant) bzw. um 1,9% absank. Dabei war das Ausmaß der Osteopenie bei den Kontrollpatienten initial geringer als in der Therapiegruppe.	Für Frauen und Männer konnte die Wirksamkeit auf die Knochendichte nachgewiesen werden bei aller- dings nur kleiner Studienpopulation. Bewertung 1-	Keine Angaben zu Fraktu- ren.	Entfällt.
Richy et al. Osteoporos Int 2004	Metaanalyse aus 17 RCT von mind. 6 Monaten Dauer, davon 4 mit glukokortikoidthe- rap. und 1 mit transplantier- ten Patienten	Therapiegrup- pen: 0,25 - 1 µg Alfacalcidol oder 0,5 - 1 µg Cal- citriol, in 3 Studien komb. mit Ca ²⁺ Kontrollgr.: Ca ²⁺ , in 3 Studien komb. mit Place- bo	insgesamt 348 Pat. unter Gluko- kortikoidtherapie wg. unterschiedl. Grundkrankhei- ten, Glukokorti- koiddosis/ -dauer nicht genannt, davon n = 177 in Therapiegr., n = 171 in Kon- trollgr.	keine genauen Angaben, mind. 97 Frauen insgesamt	keine genauen Angaben, mind. 56	keine Anga- ben	Knochendichtemessungen an der LWS, z.T. auch Femur (im Mittel nach 24 Mon. Therapie). Aus den Knochendichtezuwächsen errechnen sich die Effektstärken (ES) als Quotient der BMD-Veränderungen unter Wirkstoff zu Kontrollgr.: Alfacalcidol ES 0,5, für LWS ES 0,48, Calcitriol ES 0,29, für LWS ES 0,37 ohne sign. Unterschied zwischen beiden Substanzen.	Für Alfacalcidol und Calcitriol konnte ein positiver Effekt auf den Knochendichtever- lust unter Gluko- kortikoidtherapie nachgewiesen werden. Das Patien- tentgut war aber sehr heterogen, Aussa- gen über die ver- wendeten Gluko- kortikoiddosen wurden nicht ge- macht. Bewertung 1+	Nur in zwei Studien zu Calcitriol wurden Fraktu- ren erfasst. Das relative Risiko von 0,33 erreichte keine statistische Signifi- kanz.	Es konnte keine signifikante Redu- zierung vertebraler Frakturen gezeigt werden. Bewertung 1-

Tabelle 10b: Calcitriol und Alfacalcidol

Studie	Studientyp	Dosierung	Studienpopulation gesamt n	Postmenop n	Prämenop n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
Ringe et al. Rheumatol Int 2004	prospektiv, matched pairs, Therapie randomisiert	1 µg Alfacalcidol + 500 mg Ca ²⁺ oder 1000 IU Vitamin D + 500 mg Ca ²⁺ über 3 Jahre	bei Beginn 204 Pat., nach 36 Mo. 177 Pat. mit Langzeit-Glukokortikoid-einnahme (im Mittel 3 J., 8 mg tägl.) COPD n = 105 RA n = 57 Polym. rheum. n = 42 Alfacalcidol-Gruppe 103 bzw. 89 Pat., Vit. D-Gruppe 101 bzw. 88 Pat.	insgesamt 130 Frauen (zu Beginn 65 je Arm), keine Aussage zu Menopause, aber bei mittl. Alter von 60 J./SD ±10 J. vermutl. Großteil	s.v.	zu Beginn Alfacalcidol-Gr. n = 38 Vit. D-Gr. n = 36	Knochendichtemessung mittels DXA an L2-L4 und am Schenkelhals zu Beginn und nach 12, 24 und 36 Monaten. Ergebnis: In der Alfacalc.-Gruppe konnte an der LWS eine Knochendichtezunahme von 2,4% verzeichnet werden, unter Vit. D eine Abnahme um 0,8%. Am Schenkelhals war der Zuwachs unter Alfacalc. signifikant höher als unter Vit. D (1,2% versus 0,8%).	An beiden Messorten wurde eine höhere Wirksamkeit von Alfacalcidol im Vergleich zu Vitamin D auf die Knochendichte nachgewiesen werden. Bewertung 2+	Unter Vit. D erlitten signifikant mehr Patienten (24,8%, n = 25) eine neue Wirbelskörperfraktur als unter Alfacalcidol (9,7%, n = 10). Für nicht-vertebrale Frakturen war der Unterschied (24,8% zu 14,6%) nicht signifikant, wohl aber für alle Frakturen (vertebrale und nicht-vertebrale) zusammengenommen (40,6% gegenüber 19,4%).	Für vertebrale Frakturen konnte eine signifikante Frakturreduzierung gegenüber Vit. D gezeigt werden, nicht jedoch für periphere Frakturen. Bewertung 2+

Tabelle 11: Calcitonin

Calcitonin										
Hinsichtlich der Knochendichte der Wirbelsäule Empfehlungsgrad A , hinsichtlich Frakturreduzierung Grad D .										
Studie	Studientyp	Dosierung	Studienpopu- lation gesamt n	Postmenop. n	Prämenop. n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
Cranney et al. Cochrane Database 2000	Meta-Analyse von 9 RCT bzw. CCT, davon 4 im Präventions- und 5 im Therapiean- satz (Gluko- kortikoide seit mind. 3 Mon.) Großteil der Studien auch in Amin et al. (s.o.) enthal- ten	Calcitonin 50 IU/d oder 100 IU/ 2d subcutan oder 100/200 IU/d oder 200 IU/2d intranasal über 6 -24 Mon. z.T. in Kombina- tion mit 500 - 1000 mg Ca ²⁺ bzw. Vit. D 400 IU 1 Studie mit Calcitonin 400 IU /d nasal + Calcitriol 0,5-1,0 µg/d	Calcitonin- Gruppe n = 221, Kontrollen n = 220 Pat. mit PMR, AT oder RA (4 Stu- dien), COPD (2 St.), Asthma (2 St.) oder nicht näher definiert (1 St.)	Angaben fehlen z.T. insgesamt mind. 247 Frauen (mind. 105 Calc.-Pat. u. 116 Kontrol- len), davon mind. 34 postmenop.	Angaben fehlen, bei hohem Altersdurch- schnitt vermutl. nur gerin- ger Teil prämenop.	nicht für alle Studien angegeben, mind. 85 Pat., davon mind. 40 Calc.-Pat. und 35 Kontrollen.	Knochendichtemessung an Lendenwir- belsäule, am Schenkelhals und am distalen Radius. An der LWS wurden unter Calcitonin nach 6, 12 und 24 Mon. eine im Ver- gleich zu Placebo um 2,8%, 3,2% bzw. 4,5% höhere Knochendichte nachge- wiesen. Am Schenkelhals fand sich kein Unterscheid zwischen Calcitonin und Placebo. Am Radius war die Knochendichte nach 6 Mon. um 2,9% und nach 12 Mon. um 3,1% höher als nach Placebo, nicht aber nach 24 Mon.	Es wurde die Wirksamkeit auf die Knochendich- te der Wirbelsäu- le nachgewiesen werden, für Schenkelhals und Radius nicht bzw. inkonsistent. Bewertung 1+	Unter Calcitonin war das relative Risiko einer ver- tebralen Fraktur mit 0,71 nicht sign. geringer. Auch die Verminderung nicht-vertebraler Frakturen (RR 0,52) war nicht statis- tisch signifikant.	Es konnte keine signifikante Frak- turreduzierung unter Calcitonin gezeigt werden. Bewertung 1-

Tabelle 12: Fluoride

Fluorid										
Hinsichtlich der Knochendichte Empfehlungsgrad A , hinsichtlich der Fraktur reduzierung Empfehlungsgrad D .										
Studie	Studientyp	Dosierung	Studienpopu- lation gesamt n	Postmenop n	Prämenop n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
von Tirpitz et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000	RCT über 1 Jahr, nicht placebokontrolliert	Basistherapie 1000 mg Ca ²⁺ und 1000 IU Vitamin D für alle, Fluorid-Gruppe: zusätzl. 25 mg retardiertes Na-Fluorid 3x/d	33 Pat. mit M. Crohn, im letzten Jahr mind. 50mg Prednisolon über 2 Wo., Fluorid-Gruppe n=18, Kontroll-Gr. n=15, bei Studienende n = 15 bzw. 11	keine Angaben zu Menopausenstatus	s.v.	n = 14 gesamt, Fluorid-Gr. 10, Kontroll-Gr. 4	Die Z-Score-Differenz zum Ausgangswert an der Lendenwirbelsäule betrug unter Fluorid +0,74 (p<0,025), in der Kontroll-Gr. -0,20 (n.s.). 2/3 der Fluorid-Pat. wiesen einen Anstieg der Knochendichte um ≥ 3% auf.	Die Studienpopulation ist insgesamt sehr klein. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit auf die Knochendichte sind aber konsistent mit den Daten von Amin [19] (s.o.) Bewertung 1-	In beiden Gruppen traten keine neuen Hüft- oder Wirbelkörperfrakturen auf.	Entfällt.
Abitbol et al. Aliment Pharmacol Ther 2002	RCT über 1 Jahr, placebokontrolliert	Basistherapie 1000 mg Ca ²⁺ und 800 IU Vitamin D für alle, Fluorid-Gruppe: zusätzl. 20 mg Fluorid /d	94 Pat. mit MC / CU, davon 57 mit Glukokortikoidaufnahme in letzten 3 Mon. (Fluorid-Gr. 28, Kontrollgr. 29) und 37 ohne Glukokortikoidaufnahme in letzten 3 Mon. (Fluorid-Gr. 17, Kontrollgr. 20)	n = 10 gesamt, Fluorid- und Kontroll-Gr. je 5	n = 49 gesamt, Fluorid-Gr. 23, Kontroll-Gr. 26	n = 45 gesamt, Fluorid-Gr. 22, Kontroll-Gr. 23	BMD-Messung an LWS, Schenkelhals und total hip zu Beginn, nach 6 und 12 Mon. Signifikanter BMD-Anstieg an der LWS um 4,8 in Fluorid- bzw. 3,2% in Placebogruppe, dabei kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. Am Schenkelhals unter Fluorid sign. Anstieg der BMD, nicht unter Placebo oder an total hip, kein signifikanter Unterschied zwischen Fluorid und Placebo.	Die Studienqualität ist recht hoch, Fluorid wurde aber nur in der Kombination mit Vitamin D getestet. Bewertung 1-	Keine Angaben zu Frakturen.	Entfällt.

Tabelle 13: Parathormon

Parathormon										
Empfehlungsgrad: Zu diesem Zeitpunkt kann die Therapie der glukokortikoidinduzierten Osteoporose mit humanem Parathormon nicht generell empfohlen werden.										
Studie	Studientyp	Dosierung	Studienpopulation gesamt n	Postmenop n	Prämenop n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
Lane et al., J Clin Invest 1998, Lane et al., J Bone Miner Res 2000, Rehman et al., Osteoporos Int 2003	Prospektive nicht verblindete randomisierte kontrollierte Studie	Therapiegruppe: hPTH 40 µg/ s.c. + HRT über 12 Mon., weitere 12 Mon. nur HRT Kontrollgruppe: 24 Mon. nur HRT, kein Placebo beide Gr.: 1500 mg Ca ²⁺ + 800 IU Vit. D tgl.	51 postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose unter Hormonersatztherapie, seit mind. 1 Jahr 5-20 mg Prednison, Grundkrankheiten nicht genannt (keine RA)	gesamt n = 51 PTH n = 28 nur HRT n = 23	---	---	Knochendichtemessungen an der Lendenwirbelsäule, Schenkelhals, total hip und Unterarm mittels DXA zu Beginn, nach 6, 12, 18 und 24 Monaten, an der LWS mittels QCT zu Beginn, nach 12 und 24 Monaten. Ergebnisse: Unter PTH und HRT an der LWS signifikante Knochendichtezunahme im DXA um 12% nach 1 J. und um 12,6% nach 2 J., im QCT um 35% bzw. 45,9%. An der Hüfte verzögertes Ansprechen, nach 1 J. keine sign. Veränderung, nach 2 J. Zunahme um 5,2% (Schenkelhals) bzw. 4,7% (total hip). Unter HRT allein auch nach 2 J. keine sign. Veränderung der BMD an Hüfte oder LWS.	Die Studienqualität ist recht gut, die Population aber klein. Zudem wurde Parathormon in Kombination mit Östrogenen eingesetzt. Eine evidenzbasierte Empfehlung kann auf Basis dieser Studie nicht ausgesprochen werden. 1-	In beiden Gruppe traten je 2 nichtvertebrale Frakturen innerhalb des ersten Jahres auf, in der Kontrollgruppe eine neue Wirbelkörperfraktur.	Keine Wertung der Fraktureregebnisse möglich.

Tabelle 14a: Hormontherapie bei Frauen

Hormonersatztherapie		Empfehlungsgrad: Zu diesem Zeitpunkt kann die Therapie der GIO bei postmenopausalen Frauen mittels Hormontherapie nicht generell empfohlen werden.								
Studie	Studientyp	Dosierung	Studienpopulation gesamt n	Postmenop n	Prämenop n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
Hall et al. Arthritis Rheum 1994	RCT, prospektiv, nicht verblindet	Therapiegr.: Estradiol 50 µg/d transdermal kontinuierlich + orales Norethisteron 1mg/d oral über 12 Tage/Monat Kontrollgr.: 400 mg Ca ²⁺ /d	200 postmenop. Frauen mit RA, mittl. Alter 56 J., davon 21% (n = 42) unter Glukokortikoidtherapie (im Mittel 6,9 mg Prednisolon) bei Studienende noch 147 Teilnehmerinnen	n = 42, je 21 in HRT- und Kontrollgr.	---	---	Knochendichtemessung am Femur und an der Lendenwirbelsäule zu Beginn, nach 12 und 24 Mon. Unter HRT fanden sich nach 12 Mon. Knochendichtezuwächse von 3,75% an der LWS (sign.) und 1,62 % am Femur (n.s.), unter Calcium waren die Veränderungen jeweils nicht signifikant.	Die glukokortikoidtherapierte Subgruppe ist recht klein. HRT- und Kontrollgruppe unterscheiden sich sign. in initialem BMI und BMD, ein system. Fehler ist nicht auszuschließen. Eine generelle Empfehlung kann auf Basis dieser Studie nicht ausgesprochen werden. Bewertung 1-	Keine Angaben zu Frakturen.	Entfällt.
Forsblad D'Elia et al. J Rheumatol 2003	RCT, prospektiv, nicht verblindet	Therapiegr.: sequentielle oder kontinuierliche kombinierte HRT (2 mg Estradiol + 1 mg Norethisteron) über 2 Jahre Kontrollgr. ohne HRT beide Gr.: 500 mg Ca ²⁺ /d und 400 IU Vitamin D	88 postmenop. Frauen mit RA, mittl. Alter 56 J., davon 22% (n = 19) unter Glukokortikoidtherapie < 7,5 mg, bei Studienende noch 80 bzw. 13 Pat.	n = 19 bzw. 13 am Ende der Studie, davon 5 in HRT- und 8 in Kontrollgruppe	---	---	Knochendichtemessung an Hüfte, LWS und Unterarm zu Beginn, nach 12 und 24 Mon. Unter HRT fanden sich nach 24 Mon. leichte signif. Knochendichtezuwächse an der LWS und an der Hüfte, in der Kontrollgruppe nahm die Knochendichte allenfalls geringgradig ab (nicht sign.).	Die glukokortikoidtherapierte Subgruppe ist sehr klein. HRT- und Kontrollgruppe unterscheiden sich sign. in initialem BMD, ein system. Fehler ist auch hier nicht auszuschließen. Eine generelle Empfehlung kann auf Basis dieser Studie nicht ausgesprochen werden. Bewertung 1-	Keine Angaben zu Frakturen.	Entfällt.

Tabelle 14b: Hormontherapie bei Frauen

Studie	Studientyp	Dosierung	Studienpopulation gesamt n	Postmenop n	Prämenop n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
Coombes et al. J Bone Miner Res 2000	RCT, doppelblind, placebokontrolliert	2,5 mg Tibolon/d oder Placebo über 24 Monate, zusätzl. 800 - 1000 mg Ca ²⁺ für alle	51 postmenopausale Frauen (mittl. Alter 67 J.) mit RA unter Langzeit-Glukokortikoidtherapie (im Mittel 18 J., mittl. Dosis 5 mg), bei Studienende noch 37 Pat.	keine Angaben	---	---	DXA-Messungen an Lendenwirbelsäule und total hip zu Beginn, nach 6, 12, 18 und 24 Monaten. Unter Tibolon nach 24 Mon. Sign. Knochendichtezuwachs um 4,0% an der LWS und 4,2% an der Hüfte, in der Placebogruppe keine wesentlichen Veränderungen.	Die Population ist klein, zudem unterscheiden sich die Gruppen in der Ausgangsknochendichte der LWS. Es fehlen wesentliche Angaben. Eine evidenzbasierte Empfehlung kann auf Basis dieser Studie nicht ausgesprochen werden. 1-	Keine Angaben zu Frakturen.	Entfällt.

Tabelle 14c: Hormontherapie bei Männern

Testosteron										
Empfehlungsgrad: Zu diesem Zeitpunkt kann die Therapie der GIO mit intramuskulär verabreichtem Testosteron auch bei eugonadalen Männern nicht generell empfohlen werden.										
Studie	Studientyp	Dosierung	Studienpopulation gesamt n	Postmenop n	Prämenop n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
Crawford et al. J Clin Endocrinol Metab 2003	RCT, prospektiv, placebokontrolliert, doppelt verblindet	Testosteron 200 mg, Nandrolon 200 mg oder Placebo alle 2 Wo i.m. über 12 Mon. + 600 mg Ca ²⁺ für alle Pat.	51 Männer, mittl. Alter 60 J., Grundkrkh. nicht genannt, mind. 5 mg Prednisolon seit mind. 6 Mon. oder mind. 1000 µg inhalative Glukokortikoide + mind. 1 Zyklus orale Glukokortikoide in den letzten 6 Mon. bei Studienende noch 37 Teilnehmer	---	---	n = 51, davon n = 18 hypogonadal, n = 15 mit niedrig-normalem Androgenspiegel	Knochendichtemessung an Lendenwirbelsäule, am Schenkelhals und „total body“ zu Beginn, nach 6 und 12 Mon. Ergebnisse: Unter Testosteron, nicht aber unter Nandrolon, fand sich an der Lendenwirbelsäule ein signifikanter Knochendichtezuwachs von 2,9% nach 6 und von 44,7% nach 12 Mon. auch bei Männern ohne vorbestehende Erniedrigung der Androgenspiegel. An den anderen Messorten wurden tendenzielle, aber nicht statistisch signifikante Zunahmen der BMD gemessen.	Studienqualität ist hoch. Jedoch ist die Studienpopulation recht klein. Eine generelle Empfehlung kann auf Basis dieser Studie nicht ausgesprochen werden. 1-	Keine Angaben zu Frakturen.	Entfällt.
Reid et al. Arch Intern Med 1996	Randomisierte, kontrollierte crossover-Studie, nicht verblindet, nicht placebokontrolliert	Therapiephase: Testosteronester 250 mg 1x/Monat i.m. über 12 Monate + 1000 mg Ca ²⁺ /d Kontrollphase: nur 1000 mg Ca ²⁺ /d	16 Männer mit Asthma bronchiale, mittl. Alter 61 J., im Mittel 10 mg Prednison seit im Mittel 8 Jahren. 1 Teilnehmer wg. allerg. Reaktion ausgeschlossen	---	---	n = 15 mit erniedrigten Spiegel von Gesamt- und freiem Testosteron,	In der Kontrollphase war die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule, am Femur und „total body“ unverändert oder fiel leicht ab. Unter Testosteron wurde an der Lendenwirbelsäule ein sign. Knochendichtezuwachs von 5,0% verzeichnet, an den anderen Messorten ein tendenzieller Zuwachs um bis zu 2,7%.	Die Studienpopulation ist insgesamt sehr klein. Eine evidenzbasierte Empfehlung kann auf Basis dieser Studie nicht ausgesprochen werden.	Keine Angaben zu Frakturen.	Entfällt.

COPD: chronisch obstruktive Bronchitis

AT: Arteriitis temporalis, PMR: Polymyalgia rheumatica, RA: rheumatoide Arthritis, CED: chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Tabelle 15: Vergleich aktueller Leitlinien zur Glukokortikoid-induzierten Osteoporose

Fragestellung	Royal College of Physicians	American College of Rheumatology	Osteoporosis Society of Canada	Osteoporosis Australia	Japanese Society for Bone and Mineral Research
tägliche orale Glukokortikoiddosis (in mg Prednisonäquivalent), ab der eine Intervention empfohlen wird	keine Schwellendosis	≥ 5 mg	≥ 7,5 mg	≥ 7,5 mg (oder ≥ 800 µg Beclomethason bzw. Budesonid inhalativ)	keine Schwellendosis
inhalative Glukokortikoiddosis, ab der eine Intervention empfohlen wird	keine Intervention	keine Intervention	keine Intervention	s.o.	keine Intervention
Dauer der Glukokortikoidtherapie, ab der eine Intervention empfohlen wird	≥ 3 Monate	≥ 3 Monate	länger als 3 Monate	≥ 3 Monate	≥ 3 Monate
Indikation zur Knochendichtemessung (Schwellenwerte für Glukokortikoiddosis und -dauer s.o., wenn nicht anders vermerkt)	Personen <65 Jahre ohne vorbestehende osteoporotische Fraktur	zu Beginn einer Glukokortikoidtherapie über 6 Monate oder unter laufender Langzeitmedikation	- zu Beginn einer Glukokortikoidtherapie ≥ 7,5 mg - bei seit über 3 Mon. bestehender Therapie bereits > 2,5 mg	alle Pat., die ≥ 7,5 mg Glukokortikoide über 3 Monate erhalten (werden)	Personen ohne vorbestehende osteoporotische Fraktur
Indikation zur Therapie	- alle Pat. ≥ 65 Jahre oder mit vorbestehender osteop. Fraktur - Pers. <65 J.: T-Score ≤ -1,5	- alle Pat., die eine Langzeittherapie mit ≥ 5 mg Glukokortikoiden beginnen - bei laufender Medikation: T-Score < -1 oder osteoporot. Fraktur	- alle Pat., die ≥ 7,5 mg Glukokortikoide über 3 Monate erhalten - bei niedrigerer Glukokortikoiddosis, wenn T-Score < -1,5	- Prävention: T-Score < -1,5 - Therapie: T-Score < -2,5 und bei osteopor. Frakturen	- alle Pat. vorbestehender osteop. Fraktur - Knochendichte <80% junger Erwachsener - Knochendichte ≥ 80% junger Erw. und ≥ 5 mg Glukokortikoide/ d
Therapieempfehlung	Alendronat, Alfacalcidol, Calcitonin, Calcitriol, Clodronat, Etidronat zyklisch, HRT, Pamidronat, Risedronat	1. Bisphosphonate 2. Calcitonin bei Unverträglichkeit	für Prävention und Therapie 1. Alendronat, Risedronat, Etidronat 2. Calcitonin, PTH	Prävention: Alendronat, Risedronat, HRT, Calcitriol Therapie: 1. Alendronat, Risedronat 2. Etidronat, HRT, Calcitriol	1. Bisphosphonate 2. Calcitriol, Vitamin K ₂
Calcium- und/oder Vitamin D-Substitution	Ca ²⁺ und Vit. D begleitend zu anderer Therapie oder bei nachgewiesenem Mangel	Ca ²⁺ und Vit. D als Basistherapie für alle Pat. unter Glukokortikoiden empfohlen	Ca ²⁺ und Vit. D begleitend zu anderer Therapie, nicht als alleinige	Ca ²⁺ empfohlen in Kombination mit anderer Therapie (außer Calcitriol) und bei Pat. mit BMD > -1,5	Vit. D parallel zu Bisphosphonaten bei schwerer Osteoporose oder als second line-Therapie
DXA-Wiederholungsmessung	keine generellen Kontrollen empfohlen, aber nach 1 bis 2 J. sinnvoll (nach 1-3 J. bei T-Score initial > -1,5)	jährliche Kontrollen unter Therapie	Kontrolle nach 1 bis 2 Jahren	innerhalb eines Jahres nach Beginn der Glukokortikoid- und/oder Osteoporosetherapie	Kontrolle nach 6 bis 12 Monaten

Methodischer Anhang zur DVO-Leitlinie

Glukokortikoid-induzierte Osteoporose

I. Arbeitsgruppenmitglieder und Autoren

Nachfolgend sind in alphabetischer Reihenfolge die Arbeitsgruppenmitglieder und Autoren genannt, die an der Erstellung der Leitlinie beteiligt waren. Angegeben sind die Fachrichtung und die Interessenskonflikte. Zu weiteren Informationen zu Nominierungsprozess u.ä. wird auf die DVO-Leitlinie Osteoporose nach der Menopause und im Alter verwiesen.

Prof. Dr. Bruno Allolio
Medizinische Universitätsklinik Würzburg
Endokrinologie
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931-201-36122
Fax: 0931-201-36283
b.allolio@medizin.uni-wuerzburg.de

Fachrichtung: Endokrinologie

"Conflicts of Interest":
Vortragstätigkeit für Aventis, Procter & Gamble, Eli Lilly.

PD Dr. med. Eberhard Blind
Medizinische Universitätsklinik Würzburg
Endokrinologie
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931-201-36507
Fax: 0931-201-36283
eberhard.blind@mail.uni-wuerzburg.de

Fachrichtung: Endokrinologie

"Conflicts of Interest":
Vortragstätigkeit für Aventis, Procter & Gamble, Henning Berlin, Eli Lilly.

Dr. med. Wilfried Böhning
Karl-Hansen-Klinik GmbH
Klinik für Atemwegs- und Lungenkrankheiten
Antoniusstrasse 19
33175 Bad Lippspringe
Tel.: 05252-95-4022
Fax: 05252-95-4006
w.boehning@medizinisches-zentrum.de

Fachrichtung: Pneumologie

"Conflicts of Interest": keine

Prof. Dr. med. Reiner Dreher
Rheumakrankenhaus
Kaiser Wilhelm Str. 9
55543 Bad Kreuznach
Tel.: 0671-93-2230
Fax: 0671-93-2990
Prof.Dreher@rheuma-heilbad.de

Fachrichtung: Rheumatologie (DVO)

"Conflicts of Interest":

Vortragstätigkeit: MSD, Procter und Gamble; Mitglied REKO Süd West; Unterstützung Studentenseminar: Fa. Essex; Anwendungsbeobachtungen: Fa. Lilly; Teilnahme Impact Studie Fa. Aventis Pharma Sponsoring jährliche Arbeitstreffen ARRP; Kooperatives Rheumazentrum Mainz, Bad Kreuznach, MSD, Aventis, Lilly, Opfermann, Sponsoren Kunstaussstellung DGRh 2003, Fa. Opfermann, MSD

Inga Holtmann
Institut für Sozialmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Beckergrube 43-47
23552 Lübeck
Tel. 0451-799-2520
Fax 0451-799-2522
inga.holtmann@web.de

Fachrichtung: Sozialmedizin

"Conflicts of Interest": keine

Prof. Dr. med. Dr. phil. Heiner Raspe
Institut für Sozialmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Beckergrube 43-47
23552 Lübeck
Tel. 0451-799-2520
Fax 0451-799-2522
Heiner.Raspe@sozmed.mu-luebeck.de

Fachrichtung: Sozialmedizin

"Conflicts of Interest": keine

PD Dr. Max Reinshagen
Medizinische Klinik I
Städtisches Klinikum Braunschweig
Salzdahlumer Strasse 90
38126 Braunschweig
Tel. 0531-595-2430
Fax 0531-595-2653
m.reinshagen@klinikum-braunschweig.de

Fachrichtung: Gastroenterologie

"Conflicts of Interest":

Vortragstätigkeit: Merckle

Forschungsunterstützung: Hoffmann-LaRoche, Novartis, Merckle

Einbeziehung der Patienten in die Diagnose- und Therapieentscheidungen

Auf der Grundlage der Erstversion der DVO-Leitlinie 2003 ist in Zusammenarbeit mit dem Dachverband der Osteoporose-Selbsthilfeorganisationen Deutschlands, Österreichs und der Schweiz (DOP) eine eigene Patientenleitlinie entwickelt worden, die im Oktober 2003 verabschiedet wurde und im Internet unter der Leitlinienhomepage (www.lutherhaus.de/dvo-leitlinien) abrufbar ist. Diese Leitlinie stellt eine objektive Entscheidungsgrundlage für diagnostische und therapeutische Maßnahmen für den Patienten dar und informiert ihn über das Krankheitsbild. Eine Aktualisierung dieser Leitlinie ist im Anschluss an die Aktualisierung der Ärzteleitlinie geplant. Mit Hilfe dieser Leitlinie kann der Patient bereits Informationen erwerben, die ein späteres Arzt-Patientengespräch wesentlich erleichtern.

II. Suchstrategien

Für die systematische Literaturrecherche wurden folgende **Datenbanken** genutzt:

- Health Technology Assessment – Datenbanken:
www.dimdi.de; www.istahc.org (International Society Of Technology Assessment In Health Care); www.inahta.org (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)
- Leitliniendatenbanken: Zugriff über www.leitlinien.de (Internet-Seite der ÄZQ) und die dort angegebenen nationalen und internationalen Links
- Cochrane Collaboration (auch HTA - Datenbank)
- Medline / PubMed

Es erfolgten sequentielle Suchen unter kombinierter Verwendung der beiden Module:

Osteoporose:	Glukokortikoide:
osteop*	steroid*
bone densit*	cortiso*
bone mass	cortico*
bone loss	predniso*
bone demineralisation	methylpredniso*
fracture	glucocort*
fall	adrenal cortex hormone

Als **Studientypen** wurden Meta-Analysen, Reviews, Leitlinien und kontrollierte Studien akzeptiert. Die englisch- oder deutschsprachigen Quellen sollten sich auf „humans“ und auf kaukasische Populationen beschränken. Studien, die auf Daten von Kindern und Jugendlichen oder anderen ethnischen Gruppen basierten, wurden nicht miteinbezogen. Zur Identifizierung der speziellen Patientensubgruppen wurde der Suchalgorithmus um die Module zu den ausgewählten Erkrankungen erweitert.

Rheumatoide Arthritis	Entzündl. Darmerkrankungen	Chron. obstr. Lungenerkr.
rheumatoid arthritis	crohn*	COPD / COLD
RA	colitis	obstructive lung disease
	ileitis	obstructive airway disease
	inflammatory bowel disease	obstructive pulmonary disease

Aber nur wenige Studien konzentrierten sich speziell auf die ausgewählten drei Krankheitskomplexe, sondern bezogen sich vielfach auf ein heterogenes Spektrum von glukokortikoidtherapierten Erkrankungen (Bindegewebs-, Atemwegs-, Darmerkrankungen). Fanden sich keine Daten für die jeweilige Krankheitsgruppe, wurden auch derartig krankheitsübergreifende Studien berücksichtigt. Lediglich Arbeiten, die nur mit Patienten nach Organtransplantationen durchgeführt wurden, wurden aufgrund der komplexen, aber leicht differierenden

Situation (immunsuppressive Medikation, keine entzündliche Grundkrankheit) von der Bewertung ausgeschlossen. Zu speziellen Fragestellungen wurden weitere Suchen mit entsprechenden Suchbegriffen durchgeführt, so z.B. zu den einzelnen diagnostischen Maßnahmen (u.a. DXA, X-ray) oder Pharmakotherapeutika. Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse der verwendeten Artikel per Hand nach verwendbaren Zitaten, die bei der elektronischen Suche nicht gefunden worden waren, durchsucht.

Als **Suchzeitraum** wurde zunächst die Periode von 1995 bis Mitte 2001 gewählt, bei Erstellung der ersten Version der Leitlinie wurden Originalarbeiten bis Ende April 2002 einbezogen. Bei epidemiologischen und anderen speziellen Fragestellungen, zu denen die Recherche keine ausreichenden Ergebnisse erbrachte, wurde der Recherchezeitraum, wenn notwendig, retrograd bis 1990 erweitert. Für die vorliegende erste Aktualisierung wurden bis zum 1.2.2005 publizierte Arbeiten berücksichtigt.

Anhand der so ermittelten Abstracts wurden für die erste Version der Leitlinie insgesamt 971 Literaturquellen ausgewählt. Für die Aktualisierung fanden sich nochmals 324 Artikel.

III. Evidenzbewertung

Die ermittelten Literaturquellen wurden mit zwei Graduierungssystemen bewertet: für Studien zu Diagnostik, Prognose und Differentialdiagnostik fand die Klassifizierung des „Oxford Centre für Evidence-based Medicine Levels of Evidence“ Anwendung, bei Therapiestudien wurde weiterhin das „Grading System for Recommendations in Evidence-Based Clinical Guidelines“ (SIGN) benutzt (Tabelle I und II).

Je nach Studienqualität wurden **Evidenzgrade** vergeben, hieraus die Empfehlungsgrade abgeleitet. Das primäre Bewertungskriterium war eine nachweisbare Reduzierung der Frakturhäufigkeit. Aber nur wenige der meist kleinen Studien mit verhältnismäßig geringen Patientenzahlen besaßen eine ausreichende Power zur Beurteilung dieses Endpunktes, so dass oftmals auf die Knochendichte als Surrogatparameter ausgewichen werden musste. Der jeweilige Empfehlungsgrad wurde zusätzlich aufgeführt.

Für Maßnahmen, für die zwar nach Studienlage keine ausreichende Evidenz vorliegt, aber gute anerkannte Praxis darstellen, basierend auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppenmitglieder, wurden entsprechend der SIGN-Nomenklatur so genannte **good practice points** vergeben.

Die Auswahl der Maßnahmen, die als Empfehlungen zur Vorgehensweise in den Algorithmus aufgenommen wurden, basiert einerseits auf den Empfehlungsgraden nach Oxford bzw. SIGN. Zusätzlich wurde für therapeutische Maßnahmen die Effektstärke berücksichtigt. Ein weiteres notwendiges Kriterium war aber auch die indikationsspezifische Zulassung in Deutschland.

Die zur Ermittlung der Empfehlungen herangezogenen Studien sind im Literaturverzeichnis der jeweiligen Kapitel aufgelistet.

Tabelle I: Evidenz- und Empfehlungsgrade des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Studientyp	Evidenzgrad	Evidenzgrundlage	Empfehlungsgrad
<p>Qualitativ hochwertige Meta-Analyse <i>oder</i> systematischer Übersichtsarbeit randomisierter kontrollierter Studien <i>oder</i> randomisierte kontrollierte Studie mit sehr niedrigem Risiko für Verzerrung der Studienergebnisse (bias)</p> <p>Gut durchgeführte Meta-Analysen <i>oder</i> systematischer Überblick randomisierter kontrollierter Studien <i>oder</i> randomisierte kontrollierte Studie mit niedrigem Risiko für Verzerrung</p> <p>Meta-Analyse <i>oder</i> systematischer Überblick randomisierter kontrollierter Studien <i>oder</i> randomisierte kontrollierte Studien mit hohem Risiko für Verzerrung (bias)</p>	<p>1++</p> <p>1+</p> <p>1-</p>	<p>Mindestens eine Studie des Evidenzgrades 1++ mit direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation</p> <p><i>oder</i></p> <p>mehrere Studien des Evidenzgrades 1+ mit konsistenten Ergebnissen und direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation</p>	A
<p>Qualitativ hochwertiger systematischer Überblick von Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien</p> <p>Gute Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien mit einem sehr niedrigen Risiko einer Verfälschung (confounding, bias) und einer hohen Wahrscheinlichkeit einer kausalen Beziehung</p> <p>Gute Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien mit einem niedrigen Risiko einer Verfälschung und einer mäßigen Wahrscheinlichkeit einer kausalen Beziehung</p> <p>Gute Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien mit einem hohen Risiko einer Verfälschung und einer niedrigen Wahrscheinlichkeit einer kausalen Beziehung</p>	<p>2++</p> <p>2+</p> <p>2-</p>	<p>Studien mindestens des Evidenzgrades 2++ mit konsistenten Ergebnissen und direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation</p> <p><i>oder</i></p> <p>Extrapolation von Studien mit Evidenzgrad 1++ oder 1+</p>	B
Nicht-analytische Beobachtungsstudien wie z.B. Fallserien, Fallbeschreibungen	3	<p>Studien des Evidenzgrades 2+ mit konsistenten Ergebnissen und direkter Anwendbarkeit auf die Studienpopulation</p> <p><i>oder</i></p> <p>Extrapolation von Studien mit dem Evidenzgrad 2++</p>	C
Expertenmeinung, Konsensuskonferenz	4	<p>Evidenzgrad 3 oder 4</p> <p><i>oder</i></p> <p>Extrapolation von Studien mit dem Evidenzgrad 2+</p>	D

Tabelle IIa: Evidenzgrade des Oxford Centre für Evidence-based Medicine

Evidenzgrad	Therapie / Prävention / Ätiologie / Schaden	Prognose	Diagnose	Differentialdiagnose / Symptom / Prävalenz
1a	Systematischer Review von RCTs (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von Kohortenstudien mit Validierung in verschiedenen Populationen (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von diagnostischen Studien des Evidenzgrads 1; klinische Entscheidungsregeln von 1b-Studien aus verschiedenen klinischen Zentren (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von prospektiven Kohortenstudien (mit Homogenität der Studienergebnisse)
1b	Individuelle RCTs (mit kleinem Konfidenzintervall)	Individuelle prospektive Kohortenstudien mit $\geq 80\%$ Follow-up; klinische Entscheidungsregeln, die in nur in einer Population validiert wurden	Validierende Kohortenstudie mit guten Referenzstandards; klinische Entscheidungsregeln, die nur innerhalb eines klinischen Zentrums evaluiert wurden	Prospektive Kohortenstudien mit gutem Follow-Up
1c	Alles oder Nichts	Alles oder Nichts-Fallserien	Absolute SpPins and SnNouts††	Alles oder Nichts-Fallserien
2a	Systematischer Review von Kohortenstudien (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von retrospektiven Kohortenstudien oder unbehandelten Kontrollgruppen aus RCTs (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von diagnostischen Studien mit einem Evidenzgrad > 2 (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von 2b und besseren Studien (mit Homogenität der Studienergebnisse)
2b	Einzelne Kohortenstudien (einschließlich RCTs mit niedriger Studienqualität, z.B. $< 80\%$ Follow-up)	Retrospektive Kohortenstudie oder Follow-Up von unbehandelten Patienten einer RCT, Ableitung von klinischen Entscheidungsregeln oder Validierung nur aufgrund von „Split-Sample“	Explorative Kohortenstudie mit guten Referenzstandards; klinische Entscheidungsregeln unter Ableitung oder Validierung aus „Split-Sample“	Retrospektive Kohortenstudien mit schlechtem Follow-up
2c	"Outcomes"-Forschung, Ökologische Studien	"Outcomes" Forschung		Ökologische Studien
3a	Systematischer Review von Fall-Kontroll-Studien (mit Homogenität der Studienergebnisse)		Systematischer Review von 3b und besseren Studien (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von 3b und besseren Studien (mit Homogenität der Studienergebnisse)
3b	Einzelne Fall-Kontroll-Studien		Nicht-konsequente Studien oder ohne konsistente Anwendung eines Referenzstandards	Nicht-konsequente Kohortenstudien oder sehr limitierte Population
4	Fallserien (und Kohorten und Fall-Kontroll-Studien von schlechter Studienqualität)	Fallserien (und prognostische Kohortenstudien von schlechter Studienqualität)	Fall-Kontroll-Studie mit schlechtem oder nicht-unabhängigem Referenzstandard	Fall-Serien oder abgelöste Referenzstandards
5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf Physiologie oder Laborergebnissen	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf Physiologie oder Laborergebnissen	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf Physiologie oder Laborergebnissen	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf Physiologie oder Laborergebnissen

RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie

++ SpIN bedeutet, dass die Spezifität eines diagnostischen Befunds so hoch ist, dass ein positiver Befund die Diagnose belegt. SnOut bedeutet, dass die Sensitivität eines diagnostischen Befunds so hoch ist, dass ein negativer Befund die Diagnose widerlegt.

Tabelle IIb: Empfehlungsgrade des Oxford Centre für Evidence-based Medicine

Empfehlungsgrad	Grundlage der wissenschaftliche Evidenz
A	Konsistente Studien des Evidenzgrads 1
B	Konsistente Studien des Evidenzgrads 2 oder 3 <i>oder</i> Extrapolationen von Studien des Evidenzgrads 1
C	Studien des Evidenzgrads 4 <i>oder</i> Extrapolationen von Studien des Evidenzgrads 2 oder 3
D	Studien des Evidenzgrads 5 <i>oder</i> sehr inkonsistente oder widersprüchliche Studien jeden Evidenzgrads

„Extrapolationen“ bezieht sich auf die Anwendung von Daten auf eine Situation, die sich klinisch deutlich von der originalen Studiensituation unterscheidet.