

Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

Entwurf

Leitlinie

“Glukokortikoid-induzierte Osteoporose”

Kurzfassung/ Executive Summary

Viola Mittermayer
Prof. Dr. Dr. H. Raspe

Institut für Sozialmedizin
des Universitätsklinikums Lübeck

Beckergrube 43-47
23552 Lübeck

Tel.: 0451-799 25 36

Fax: 0451-799 25 22

e-mail: Viola.Mittermayer@sozmed.mu-luebeck.de
Heiner.Raspe@sozmed.mu-luebeck.de

Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

I. Einleitung

Gegenstand der Leitlinie

Gegenstand dieser Leitlinie sind die Epidemiologie, Prophylaxe, Diagnose und Therapie der glukokortikoid-induzierten Osteoporose (GIOP) bei steroidbehandelten PatientInnen mit rheumatoider Arthritis (RA), chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (COPD).

Adressaten dieser Leitlinie

sind die die Grunderkrankungen der PatientInnen behandelnde FachärztInnen, also RheumatologInnen, PneumologInnen und GastroenterologInnen. Die Leitlinie spricht sich dafür aus, steroidpflichtige PatientInnen mit den genannten Grunderkrankungen an die entsprechenden FachärztInnen konsiliarisch oder zur Mitbehandlung zu überweisen. Dem Hausarzt/der Hausärztin obliegt weiterhin die Dauerbetreuung sowie die Überwachung und Koordination der gesamten Behandlung. Für HausärztInnen ist eine eigene Version dieser Leitlinie vorzusehen.

Ziel dieser Leitlinie

ist ein systematisches und effizientes Vorgehen bei der Diagnostik, Prophylaxe und Therapie der glukokortikoid-induzierten Osteoporose bei PatientInnen (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 Steroiden behandelt werden, werden sollen oder wurden

Versorgungsprobleme

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

Gültigkeitsdauer und Fortschreibung der Leitlinie

Es zeigte sich eine so große Dynamik im Forschungsbereich der glukokortikoid-induzierten Osteoporose, dass eine erste Aktualisierung dieser Leitlinie innerhalb der nächsten 18 Monate nach Veröffentlichung sinnvoll erscheint.

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.

Arbeitsgruppenmitglieder der Leitlinie:

- Prof. Dr. med. B. Allolio
PD Dr. med. E. Blind
Universitätsklinik Würzburg, Schwerpunkt Endokrinologie
- Dr. med. W. Böhning
Karl- Hansen- Klinik für Atemwegserkrankungen und Allergie
- Prof. Dr. med. R. Dreher
Klinik für Rheumakranke Bad Kreuznach
- Dr. med. J. Albert
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberge, Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie

Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der 3. Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

- Prof. Dr.med. G. Hein
Dr. med. T. Eidner
Klinikum der Universität Jena, Klinik für Innere Medizin IV, Rheumatologie
- PD Dr. med. M. Reinshagen
Universitätsklinikum Ulm, Abt. Innere Medizin I, Gastroenterologie
- Prof. Dr. med. M. J. Müller
Dipl.-oec. troph. Sandra Danielzik
Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde der Universität Kiel

Autoren und Koordinatoren:

- Viola Mittermayer
Prof. Dr. Dr. H. Raspe
Institut für Sozialmedizin, Universitätsklinikum Lübeck

II. Methoden

Diese Leitlinie wurde nach methodischen Vorgaben der ÄZQ, der AWMF und des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) nach den Kriterien der evidenz-basierten Medizin erstellt. Ihr liegt eine durch Schlüsselfragen gesteuerte systematische Recherche und Bewertung der medizinischen Literatur zur glukokortikoid-induzierten Osteoporose zugrunde.

Die **systematische Literaturrecherche** beschränkte sich auf das Auffinden von HTA-Berichten, Reviews, Meta-Analysen und Leitlinien, die nach 1995 und vor dem 30.06.2001 veröffentlicht bzw. aktualisiert wurden. Nach Therapiestudien wurden bis zum 30.04.2002 systematisch gesucht. Die Reviews wurden durch bisher nicht berücksichtigte und neuere Originalarbeiten ergänzt. 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 in der Langfassung der Leitlinie dokumentiert.

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

Die identifizierten Literaturquellen wurden anhand der Abstracts ausgewählt und mit dem „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 Schlüsselfragen 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 sogenannte **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

Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

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 im methodischen Anhang zur Langfassung dieser Leitlinie.

Eine erste **Konsensfindung** wurde auf der Ebene der Arbeitsgruppe initiiert. Alle Arbeitsgruppenmitglieder waren aufgefordert, einen Erstentwurf dieser Leitlinie zu bewerten und Änderungen anzuregen. Diese auf dieser Ebene konsentierten Kurzfassung der Leitlinie wird anschließend in einen weiteren Konsensprozess unter Beteiligung der Fachgesellschaften, Berufsverbände und PatientInnenorganisationen gegeben. Die fertige Leitlinie wird Produkt dieses abschließenden Konsensprozesses sein.

III. Ergebnisse:

Epidemiologie

Der Begriff Osteoporose bezeichnet eine systemische Skeletterkrankung mit Verminderung der Knochenmasse und Verschlechterung der Mikroarchitektur mit entsprechend reduzierter Festigkeit und erhöhter Frakturneigung des Knochengewebes. Die WHO definiert die Osteoporose allein über den Verlust von Knochenmasse im Lichte der Dual X-ray Absorptiometry (DXA). Deren Messergebnisse liegen dann unterhalb von 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert einer Referenzpopulation junger gesunder Frauen. Eine schwere Osteoporose ist durch das zusätzlich Vorliegen einer Fraktur nach geringem Trauma gekennzeichnet. Eine Osteopenie liegt vor bei Messwerten unterhalb einer und oberhalb von 2,5 Standardabweichungen.

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 Häufigkeit dieser Erkrankungen und ihre Steroidpflichtigkeit sind unterschiedlich:

Rheumatoide Arthritis:

In Nordeuropa finden sich für die rheumatoide Arthritis jährliche Inzidenzraten zwischen 14-70 pro 100 000 Einwohner. 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%. In allen Altersgruppen stellen Frauen zwei Drittel der RA-PatientInnen. Über 80% aller RA-PatientInnen sind 50 Jahre und älter.

Weibliche RA-Patienten zeigen in rund 40% eine Osteopenie, in rund 20% eine Osteoporose und weisen damit ein leicht erhöhtes Osteoporoserisiko gegenüber nicht Erkrankten auf. Das relative Frakturrisiko von männlichen RA-Patienten mit schweren Bewegungseinschränkungen wird mit 1,3 und das von RA-Patientinnen mit 1,2 angegeben.

Zu jedem Zeitpunkt werden 15% bis 20% aller RA-PatientInnen mit Steroiden in einer Dosis von mehr als 7,5 mg/d behandelt. In Abhängigkeit von Dosis und Dauer der Steroidtherapie und Frakturlokalisierung zeigen RA-PatientInnen relative Frakturrisiken zwischen 1,5 und 5,2.

Entzündliche Darmerkrankungen:

Die Inzidenz der CU beträgt in Deutschland ca. 4-6/100 000 Einwohner/Jahr, die Prävalenz ca. 40-60/100 000 Einwohner. Männer scheinen geringfügig häufiger betroffen (Faktor 1,01

Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der 5. Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

-1,4). Die meisten Neuerkrankungen treten im Zeitraum zwischen dem 25. und 54. Lebensjahr auf.

Die Inzidenz des MC wird für Deutschland mit 5/100 000 Einwohner/Jahr angegeben. Die Angaben zur Prävalenz in Nordeuropa variieren erheblich zwischen 30-145/100 000 Einwohner. Frauen sind 1,5 – 2-fach häufiger betroffen als Männer. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 15. und 29. Lebensjahr.

MC und CU sind Risikofaktoren für eine Osteoporose (MC: 37% Osteoporose; 55% Osteopenie; CU: 18% Osteoporose, 67% Osteopenie).

Bis zu drei Viertel aller Kranken werden im Laufe ihrer Erkrankung ein- oder mehrmals mit Steroiden behandelt.

Neuste Studien zeigen für CED-PatientInnen (MC- und CU-PatientInnen) erhöhte Frakturrisiken, die je nach Frakturlokalisation, zwischen 1,3 (Rippen) und 1,7 (Wirbelsäule) betragen. Für MC-PatientInnen wird das relative Frakturrisiko mit 2,5 angegeben. Wie groß der Einfluss eine Steroidtherapie auf dieses Risiko ist, ist bisher nicht ausreichend untersucht.

Chronisch Obstruktive Lungenerkrankungen:

Erkrankt sind 46% aller kaukasischen Männer und 1-3% aller kaukasischen Frauen. Für Dänemark wird die Prävalenz mit 3,7%, für Norwegen mit 4,5% und für Spanien mit 9,1% angegeben. Für Deutschland ist eine Prävalenz von ca. 5% anzunehmen.

COPD-PatientInnen werden zunehmend seltener mit Steroiden behandelt. Allerdings verbleibt ein Anteil von mindestens 10-15% aller PatientInnen, die auf inhalative oder orale Steroide ansprechen und diese regelmäßig benötigen. Männliche COPD-PatientInnen unter oralen Steroiden wiesen in 72% eine Osteopenie und in 36% eine Osteoporose auf. Die Datenlage zur Frakturhäufigkeit bei COPD-PatientInnen ist unbefriedigend. Eine Studie zeigte, dass in einer Gruppe ohne Steroidbehandlung 49% der PatientInnen morphologisch mindestens eine Wirbelkörperfraktur aufwiesen. Bei PatientInnen mit inhalativen Steroiden betrug der Anteil 57% und bei Einnahme systemischer Steroide 63%. Es liegen keine sicheren Daten zur Umfang und Häufigkeit der Steroidtherapie für deutsche COPD-PatientInnen vor.

Empfehlungen zur Vorgehensweise und Erläuterungen zum klinischen Algorithmus

Bei allen drei Grunderkrankungen ist der steroidinduzierte Knochendichteverlust im Verlauf der ersten 6 Monate der Therapie am höchsten. Darüber hinaus 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 Steroidsensibilität des Knochen bei den behandelten PatientInnen sehr großen Variationen unterliegt. Bei PatientInnen mit sehr hohen täglichen und kumulativen Steroiddosen zeigen sich häufig keine messbaren Effekte am Knochen und nur eine geringe Frakturhäufigkeit, wogegen andere PatientInnen bereits sehr früh in der Initialphase einer niedrigen Steroiddosis bereits Frakturen erleiden.

Klinisch und gestützt auf klinische Studien liegt es nahe, zwei PatientInnengruppen zu unterscheiden (B):

Zum einen

- **„inzidente PatientInnen“** mit einer RA, COPD oder CED, die erstmals oder nach wenigstens einjähriger Pause erneut eine Steroidtherapie mit wenigstens 7,5 mg/d Prednison-äquivalent für voraussichtlich wenigstens 6 Monaten erhalten und solche mit neu aufgetretenen klinisch apparenten Frakturen

und

- **„prävalente PatientInnen“** mit einer der o. g. Erkrankungen, die bereits seit mindestens 6 Monaten mit Steroiden in einer Mindestdosierung von 7,5 mg/d Prednisolonäquivalent behandelt werden. Zu dieser Gruppe gehören auch die PatientInnen, die eine wenigstens sechsmonatige Steroidtherapie der o.g. Dosierung vor weniger als 12 Monaten abgeschlossen hatten und vor oder am Anfang einer erneuten Therapie stehen.

Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

Weitere prospektive Studien sind nötig, um zu zeigen, ob in Zukunft auch PatientInnen mit niedrigeren Steroiddosen bzw. unter oder vor inhalativen Steroiden in die Zielgruppe dieser Leitlinie aufgenommen werden müssen. Insbesondere für den Nutzen einer Therapie mit Bisphosphonaten fehlt bei PatientInnen unter niedrig dosierten Steroiden ausreichende Evidenz.

Zur Abschätzung des individuellen Frakturrisikos sollten neben der Grunderkrankung (Krankheitsdauer und –aktivität bzw. –schweregrad und der Steroidanamnese) weitere Risikofaktoren im Rahmen der Anamnese und körperlichen Untersuchung erfasst und bewertet werden (s. a. LL PMO).

Als **Hochrisikofaktoren** gelten (B):

- Vorbestehende Frakturen nach Niedrigenergie-Trauma
- Abnahme der Körpergröße > 4 cm seit dem jungen Erwachsenenalter oder > 2 cm seit letzter Messung
- sehr niedriges Körpergewicht (BMI < 20) oder Gewichtsabnahme von > 10% seit dem jungen Erwachsenenalter oder seit letzter Messung
- hohes Sturzrisiko
- Alter > 70 Jahre
- stark eingeschränkte Mobilität

Weitere **moderate Risikofaktoren** sind (B):

- Weibliches Geschlecht
- Verkürzte reproduktive Phase der Frau, unabhängig von der Ursache

Bisher konnte aus Anzahl und Gewichtung von Risikofaktoren kein Risikoscore entwickelt werden, mit dem nachweislich ein Risikoassessment zum Osteoporose – Case-finding - mit hoher Sensitivität und Spezifität durchgeführt werden könnte. Ein von einer spanischen Arbeitsgruppe auf der Basis eines systematischen Reviews zu Risikofaktoren für Frakturen kürzlich vorgeschlagener multivariater Score muss in Hinblick auf Umsetzbarkeit und Effektivität noch evaluiert werden.

Zusätzlich zur Anamnese und körperlicher Untersuchung sollte ein **Basislabor** mit folgenden Parametern bestimmt werden:

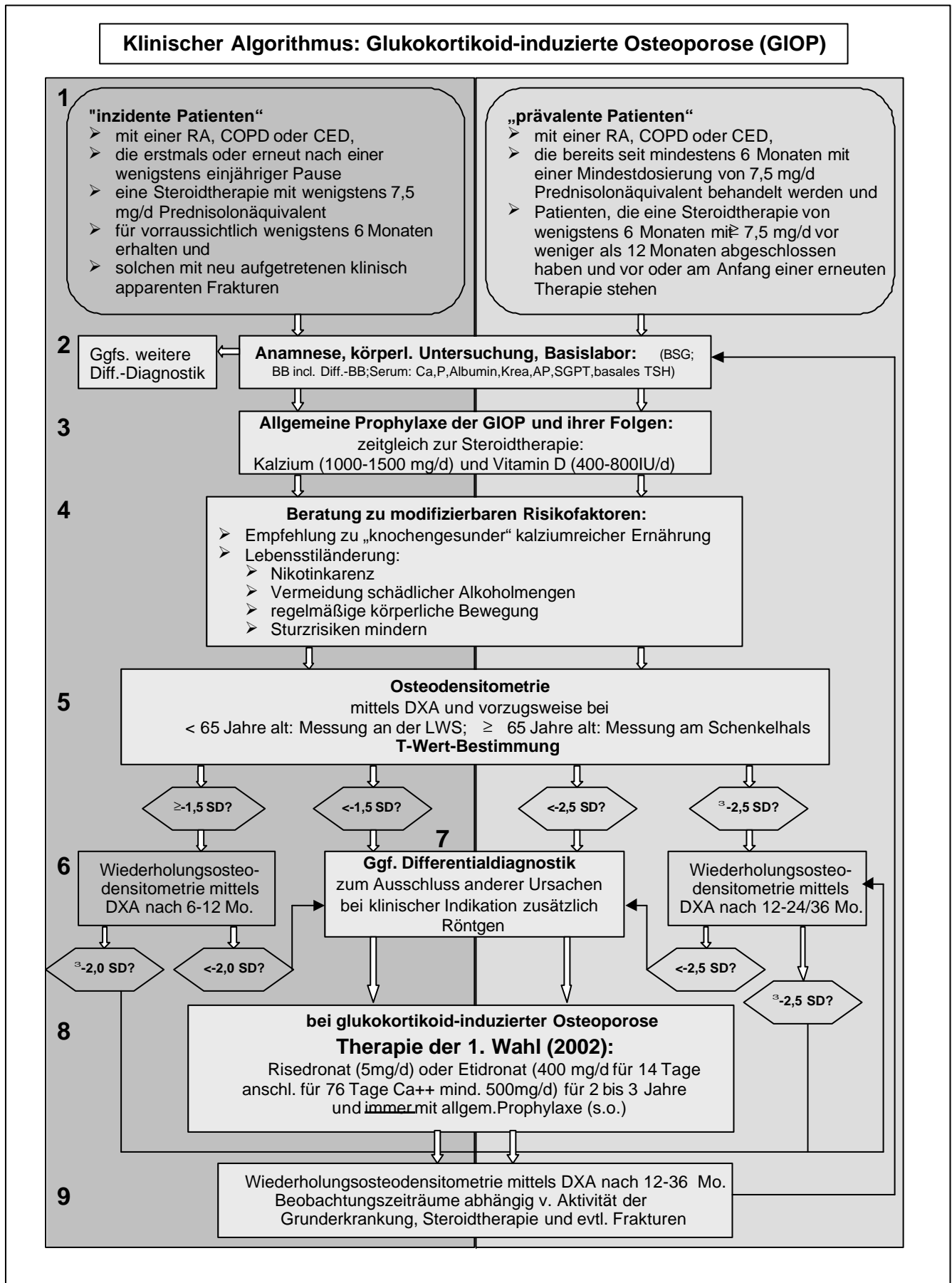
- BSG, Blutbild incl. Differentialblutbild und im
- Serum: Ca, P, Albumin, Krea, AP, SGPT, basales TSH

Biomarker

Derzeit sind eine Reihe von biochemischen Markern des Knochenstoffwechsels untersucht worden. Doch sowohl ihre pathophysiologische Interpretation als auch ihre Testcharakteristika lassen es derzeit nicht zu, sie routinemäßig bei der Diagnostik der Osteoporose einzusetzen. Sie sollten nur zur Differentialdiagnose in besonderen Situationen von Spezialisten eingesetzt werden.

Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

Abbildung 1: Algorithmus zum Management von PatientInnen mit dem Risiko einer glukokortikoid-induzierten Osteoporose



Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

Erläuterungen zum Algorithmus

Allgemeine Prophylaxe der glukokortikoid-induzierten Osteoporose (GIOP)

PatientInnen mit einer der genannten Grundkrankheiten und einer „inzidenten“ oder „prävalenten“ Steroidtherapie der genannten Dosierung und Dauer sollte die Einnahme von

- Vitamin D (400-800 IU/d) und Kalzium (1000 – 1500 mg/d) empfohlen werden (Empfehlungsgrad **(A)** der Wirkung auf die Knochendichte; Empfehlungsgrad **(C)** bei unzureichenden Daten für die Frakturreduzierung)

empfohlen werden.

Beratung zu modifizierbaren Risikofaktoren

Die PatientInnen sollten auf

- die Vermeidung eines alimentären Kalzium- und Vitamin-D- Mangels (**(A)** in Bezug auf die Wirkung auf die Knochendichte, Empfehlungsgrad **(C)** wegen unzureichender Daten für die Frakturreduzierung)
- die Risiken von Untergewicht (BMI < 20) (**(B)**) und
- drastischen Gewichtsabnahmen (**(B)**),
- Maßnahmen zur Sturzprophylaxe (**(B)**) sowie
- auf den Nutzen von physischer Aktivität insbesondere zur Senkung des Sturzrisikos (in Anlehnung an die Ergebnisse der LL zur Altersosteoporose; **good practice point**)
- Nikotinkarenz (**(B)**)
- und Vermeidung schädlichen Alkoholkonsums (**(C)**) hingewiesen werden.

Glukokortikoide sollten, wo irgend möglich, durch eine

- suffiziente Behandlung der Grunderkrankung eingespart werden: „soviel Steroide wie nötig, so wenig Steroide wie möglich“ (**good practice point**: Wirksamkeit über Reduzierung der applizierten Steroiddosen).

Knochendichtemessung (B)

Angesichts der WHO-Definition der Osteoporose und der in den meisten Diagnostik- und Therapiestudien benutzten Methode empfiehlt sich die Messung der Knochendichte mittels DXA. Personen im Alter unter 65 Jahren sollten an der LWS, Personen im Alter von 65 und mehr Jahren am Schenkelhals oder, wenn technisch möglich, integral über der Hüfte („total hip“) gemessen werden. Messungen älterer Personen über der LWS geben häufig falsch hohe Werte. 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.

Eine besondere Gruppe bilden „inzidente“ oder „prävalente“ PatientInnen mit neu auftretenden klinisch auffälligen peripheren oder Wirbelkörper-Frakturen nach Niedrigenergie-Trauma. Bei ihnen stellt sich unmittelbar die Indikation zu einer DXA-Messung. Bei dieser Gruppe ist die Osteodensitometrie zum jetzigen Zeitpunkt bereits durch die Beschlussfassung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen legitimiert. Sie lässt eine Osteodensitometrie bei „PatientInnen, die eine Fraktur ohne adäquates Trauma erlitten haben und bei denen gleichzeitig auf Grund anderer anamnestischer und klinischer Befunde ein begründeter Verdacht auf Osteoporose besteht“, zu.

Ein Messung erübrigt sich bei PatientInnen, die nach Aufklärung davon absehen möchten, aus dem Messergebnis therapeutische Konsequenzen zu ziehen.

Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

Differentialdiagnostik zum Ausschluss anderer sekundärer Osteoporosen

Bei erniedrigter Knochendichte müssen weitere Erkrankungen, die mit einer Osteopenie/Osteoporose einhergehen, wie z. B. Osteomalazie, Hypogonadismus, Myelom, renale Osteopathie ausgeschlossen werden. Das Röntgen der BWS und LWS in 2 Ebenen sollte außerdem beim Auftreten von akutem, schwerem Rückenschmerz, bei Abnahme der Körpergröße um mehr als 4 Zentimeter oder dem Vorliegen typischer Skelettdeformitäten durchgeführt werden.

Indikationen zur medikamentösen Prävention und Therapie

Indikation bei „inzidenten“ Fällen und solchen mit klinisch apparenten Frakturen

Ergibt die DXA-Messung einen T-Wert von weniger als 1,5 SD (**D**) unter dem Referenzwert, empfiehlt die Leitlinie die Einleitung einer präventiv intendierten medikamentösen Behandlung. Diese Interventionsschwelle liegt bei den inzidenten PatientInnen niedriger, da in den ersten Monaten nach Steroidtherapie die Knochendichteverluste sehr viel höher sind, als bei den prävalenten PatientInnen, die bereits seit längerer Zeit Steroide einnehmen (**B**).

- Als **Therapeutikum der ersten Wahl** gelten zur Zeit (Mitte 2002) die Bisphosphonate Risedronat und Etidronat. (Empfehlungsgrad (**A**) unter Berücksichtigung der Wirkung auf die Knochendichte; Empfehlungsgrad (**D**) wegen unzureichender Daten zur Frakturreduzierung).
- Eine Zulassung zur Behandlung der glukokortikoid-induzierten Osteoporose liegt in Deutschland für Risedronat und Etidronat vor. Für die Wirksamkeit von Alendronat bei steroidinduzierter Osteoporose liegen Studien vor (s. Tab. 2), jedoch keine gesonderte Zulassung für diese Indikation. Allerdings ist diese Zulassung beschränkt auf postmenopausale Frauen.
- Dosierungen:
 - Risedronat: 5 mg/d
 - Etidronat: zyklisch 400 mg/d für 14 Tage anschließend für 76 Tage mindestens 500 mgCa.
- Als Verordnungszeitraum sind zwei bis drei Jahre vorzusehen. Für längere bzw. kürzere Therapien liegen keine ausreichenden Daten vor.

Alle relevanten Ergebnisse der Studien, die die systematische Literaturrecherche erbracht hat sind in den Tabellen 1-3 im Anhang zusammengefasst.

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

Es wird empfohlen, das Ergebnis der Behandlung nach 12 bis 24 Monaten mittels DXA zu überprüfen und sie bei fortschreitendem Knochendichteverlust zu adjustieren (alle Zeiträume zur Wiederholungsmessung sind abhängig vom individuellen Krankheitsverlauf und der individuellen Steroidtherapie der PatientInnen). Bei Messergebnissen oberhalb der genannten Interventionsschwelle sind aufmerksames Abwarten und eine Wiederholungsmessung nach 6 bis 12 Monaten zu empfehlen (**D**). Liegt deren Ergebnis unterhalb von -2 SD, dann stellt sich grundsätzlich die Indikation zur gerade beschriebenen medikamentösen Prävention (**D**). Bei Ergebnissen oberhalb der Interventionsschwelle und weiterer Steroidtherapie sollte nach den Empfehlungen zum Management „prävalenter“ Fälle (s.u.) verfahren werden (**D**).

Indikation bei „prävalenten“ Fällen

Für diese Gruppe von Kranken empfiehlt die Leitlinie eine Interventionsschwelle von < 2.5 SD (**D**) unterhalb des Referenzwertes für junge Erwachsene. Auch hier sind Bisphosphonate das Therapeutikum der ersten Wahl (s.o.). Bei günstigeren Messergebnissen ist Abwarten

angezeigt (siehe allgemeine Prophylaxe). Eine Wiederholungsmessung sollte nicht vor 12 bis 24 Monaten nach Erstmessung erfolgen (**D**). Dieses Intervall wird auch für „inzidente“ PatientInnen mit einem unauffälligen Ergebnis aus einer ersten Wiederholungsmessung (Messwert oberhalb von -2 SD nach 6-12 Monaten) empfohlen (**D**). Bei anhaltender Ste-

Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

roidtherapie kann bei „prävalenten“ Fällen mit der 3. Wiederholungsmessung auf Untersuchungsintervalle von 36 Monaten übergegangen werden. Zeigen sich individuelle Verläufe ohne messbaren Einfluss der Steroide auf die Knochendichte eines Patienten/einer Patientin („steroidresistent“), so sind noch größere Untersuchungsintervalle nach individueller Risikoabschätzung der PatientInnen möglich (**D**).

Abschluss von präventiver Behandlung und Kontrolluntersuchungen

Eine Behandlung mit Bisphosphonaten über einen Zeitraum von mehr als drei Jahren bedarf einer besonderen Indikationsstellung. Effektivität und Risiken einer langfristigen Therapie sind ungenügend untersucht. Die Indikation zu erneuter Therapie ergibt sich aus den Ergebnissen der Nachbeobachtung der PatientInnen.

Wird die Steroidtherapie bei „inzidenten“ oder „prävalenten“ Fällen beendet, entfällt ein starker Risikofaktor und damit in der Regel auch die Indikation zur längeren Fortführung der Therapie und zu weiteren Kontrolluntersuchungen.

Wird die Steroidtherapie innerhalb von 12 Monaten wieder aufgenommen, gilt der Patient als „prävalenter“ Fall. Wird sie später wieder aufgenommen, erneut als „inzidenter“.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Interaktionen:

Grundsätzlich sind die Kontraindikationen und Einnahmевorschriften (hier insbesondere bei den Bisphosphonaten) der empfohlenen Präparate einzuhalten.

Insgesamt sind die Langzeitwirkungen der Bisphosphonate bisher nicht ausreichend untersucht. Frauen im gebärfähigen Alter sollten nur bei gesicherter Kontrazeption mit Bisphosphonaten behandelt werden.

Offene Fragen und Forschungsbedarf

Die Datenlage zur Fraktursenkung durch Bisphosphonate ist noch unzureichend. Alendronat zeigte vergleichbare Ergebnisse bei der Wirksamkeit auf die Knochendichte, besitzt jedoch in Deutschland keine Zulassung für die Behandlungsindikation „glukokortikoid-induzierte Osteoporose“. Auf die Unsicherheiten über eine längerfristigen Behandlung mit Bisphosphonaten wurde hingewiesen.

Für weitere in der Langfassung der Leitlinie ausführlich diskutierte Substanzen wie Calcitonin, Hormonersatztherapie, Alfacalcidol, Fluorpräparate und Parathormon ist die Datenlage zur Beurteilung der Wirksamkeit dieser Substanzen bei der Behandlung der glukokortikoid-induzierten Osteoporose unzureichend. Dieses gilt im gleichen Maße für Kombinationen der genannten Substanzen mit einander und insbesondere mit Bisphosphonaten.

Für SERMs, Anabolika und Statine fanden sich keine Daten zur Bedeutung dieser Substanzen bei der Behandlung von RA-, CED- und COPD-PatientInnen mit steroidinduzierter Osteoporose.

Ganz unbefriedigend ist die Datenlage zur Inzidenz von Frakturen (und Stürzen) bei PatientInnen mit einer der drei Grunderkrankungen unter Berücksichtigung früherer oder prävalenter Frakturen, verschiedener Ausgangswerte der Knochendichte und unterschiedlicher Steroiddosen (täglich, kumulativ). Studien zur Häufigkeit der Steroidsensibilität und zur Identifikation von steroidsensiblen PatientInnen könnten helfen, die individuell erheblich unterschiedlichen Osteoporoserisiken der GlukokortikoidpatientInnen zu bestimmen und verlässliche Therapieinterventions-schwellen zu benennen.

Es fehlen bisher Studien, die eine eindeutige Bestimmung der T-Werte als Präventions- und Therapieschwellen ermöglichen.

Offen ist auch die Frage, wie bei PatientInnen mit osteoporosetypischen Frakturen bei normaler oder wenig erniedrigter Knochendichte vorgegangen werden sollte. Ist bei ihnen eine Behandlung mit Bisphosphonaten indiziert?

Tabelle 1

Etidronat										
Empfehlungsgrad für postmenopausale Frauen im präventiven und therapeutischen Ansatz mit "Knochendichte-Outcome" (A); für Männer und prämenopausale Frauen nur im präventiven Ansatz mit Knochendichte-Outcome (A); Empfehlungsgrad bei "Outcome Frakturvermeidung" mit Einschränkungen für postmenopausale Frauen im Präventionsansatz (s.u.) (B); 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. 16 d anschließend 97-500 mg Ca++ f. 76 d	PS mit n=141; TS mit n=44	PS n=72; TS n=40	PS n=18; TS n=4	PS n=51; TS n=10	"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 im therapeutischen Ansatz 1++; Für Männer nur im präventiven Ansatz 1++; im therapeutischen Ansatz 1-; Für prämenopausale Frauen ebenfalls nur im präventiven Ansatz 1++, 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.	Wenn überhaupt Wertung der Fraktur-ergebnisse (second outcome und gepoolte Daten) dann nur für postmenopausale Frauen im Präventionsansatz (n=72): (1+)

Tabelle 2

Alendronat											
Empfehlungsgrad für glucocortikoid-behandelte PatientInnen im präventiven und therapeutischen Ansatz mit "Knochendichte-Outcome" (A); Empfehlungsgrad bei "Outcome Frakturdeuzierung" für vertebrale Frakturen (B); für periphere Frakturen konnte keine signifikante Frakturdeuzierung nachgewiesen werden (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. Arthritis & Rheumatism 2001	multinationale RCT; placebo-kontrolliert; 12-monatige Fortführung einer vorangegangenen Studie	2,5 mg, 5 mg oder 10 mg Alendronat /d; und für alle PatientInnen inkl. Placebo-PatientInnen 800-1000 mg Ca++ 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 (verbliebende 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 10 mg/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 verzeichneten die PatientInnen, die erst seit max. 4 Monaten Steroide erhielten, signifikante (p< 0.05) Knochendichtezuwächse von 6,8% (Wirbelsäule), 7,7% (Schenkelhals), 9,4% (Trochanter) und 2,4% (Ganzkörper); Die ALN 5mg-Gruppe verzeichnete geringere (jedoch nicht signifikante) Unterschiede zur Ausgangsmessung. Bei den Männern konnte an der Wirbelsäule um ca. 2% größere Knochendichtezuwächse verzeichnet werden als bei den Frauen (p<0,01), wobei der Behandlungseffekt im Vergleich zur Placebogruppe zwischen beiden Geschlechtern annähernd gleich war. Knochendichtegewinne zeigten sich auch bei prämenopausalen Frauen (Angaben zur Signifikanz wurden nicht gefunden).	Für Frauen und Männer sowohl im Präventiv- als auch im Therapieansatz konnte die Wirksamkeit auf die Knochendichte nachgewiesen werden.1++	Insgesamt ereigneten sich im Studienverlauf von 24 Monaten nur sehr wenige Frakturen: nach 2 Jahren i. d. Placebo-Gruppe 4/59 (6,8%) in den ALN-Gruppen 1/143 (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 Frakturdeuzierung gezeigt werden. Allerdings sind die Anzahl der Frakturen und das Follow-up von 24 Monaten gering.1+ Für die peripheren Frakturen konnte keine signifikante Reduzierung unter ALN-Therapie nachgewiesen werden.1-	
Haderslev et al. Gastroenterology 2000	RCT	ALN 10 mg/d; 400 IU Vitamin D und Ca++, wenn die tägliche individuell Ca++ Aufnahme < 1000mg/d; Placebogruppe erhielt Vitamin D und Ca++ entsprechend über 12 Monate	ALN-Gruppe n=15; Placebo-Gruppe n=17; Morbus Crohn-PatientInnen	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. ie Knochendichtezuwächse zeigten sich in allen drei Subgruppen. BMD-Zuwachs an der Hüfte 3,2% (p=0,08).	Die Studienpopulation ist insgesamt sehr klein. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit auf die Knochendichte sind allerdings konsistent mit den Daten von Adachi (s.o.) 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 Frakturdeuzierung möglich.	

Tabelle 3a

Risedronat										
Empfehlungsgrad für Männer und postmenopausale Frauen mit "Knochendichte-Outcome" (A); Empfehlungsgrad bei "Outcome Frakturreduzierung" auf Grund methodischer Unzulänglichkeiten der Studien bzw. fehlende Daten. (D)										
Studie	Studientyp	Dosierung	Studienpopulation gesamt n	postmenop n	prämenop n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
Reid et al. J.Bone Miner.Res. 2000	RCT; Studiendauer 12 Monate, ausschließlich Therapieansatz mit PatientInnen, die bereits seit mindestens 6 Monaten Steroide erhalten haben.	2,5 mg/d oder 5 mg/d und zusätzlich auch in der Placebogruppe in 400 IU Vitamin D und 1000 mg Ca++. Die 2,5 mg-Gruppe wurde nach 6 Monaten in die 5 mg-Gruppe überführt.	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 gemessenen Knochendichte war nach 12 Monaten bei den PatientInnen der Placebogruppe an Lendenwirbelsäule, 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 Knochendichtedifferenzen zur Placebogruppe 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 signifikante Knochen-dichtezunahme nachgewiesen werden. 1++	"second outcome" Innerhalb der 12 Studienmonate erlitten 9 von 60 (15%) Placebo-PatientInnen und 3 von 60 PatientInnen (5%) in jeder Dosisgruppe neue Wirbelkörperfrakturen. Die Abnahme an Wirbelsäulenfrakturen gegenüber Placebo betrug 70% (p=0,125) sowohl in der 2,5 mg-Gruppe als auch in der 5 mg-Gruppe. Nur wenn beide Dosisgruppen gemeinsam ausgewertet werden ergab sich für die Frakturreduzierung eine Signifikanz von p=0,042. Nicht vertebrale Frakturen traten in ähnlicher skelettaler Verteilung bei 6 PatientInnen in der Placebogruppe, bei 8 in 2,5 mg-Gruppe und 8 in der 5mg-Gruppe auf. Bezüglich der Frakturhäufigkeit wurden ohne weitere Erläuterungen nur jeweils ca. ein Drittel der Placebo- bzw. Therapiegruppen ausgewertet.	Die Wirksamkeit von Risedronat in Bezug auf die Reduzierung der Häufigkeit von vertebrale bzw. peripheren Frakturen konnte nicht abschließend belegt werden. 1-
Wallach et al. Calcified Tissue Int. 2000	RCT; Studiendaten von Reid et al. (s.o.) plus zusätzlich einem Präventivarm (PatientInnen, die weniger als 3 Monaten Steroide erhalten haben) mit sonst gleichem Studiendesign	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 aufgrund 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 Knochen-dichtezunahme nachgewiesen werden. 1++	Ergebnisse siehe auch oben; Im Präventionsarm der Studie konnte eine Frakturreduzierung 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. Der Nachweis der Frakturreduzierung konnte wegen methodischer Unzulänglichkeiten für Risedronat nicht abschließend erbracht werden. 1-

Tabelle 3b

Risedronat										
Empfehlungsgrad für Männer und postmenopausale Frauen mit "Knochendichte-Outcome" (A); Empfehlungsgrad bei "Outcome Frakturreduzierung" auf Grund methodischer Unzulänglichkeiten der Studien bzw. fehlender Daten. (D)										
Studie	Studientyp	Dosierung	Studienpopulation gesamt n	postmenop n	prämenop n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
Cohen et al. Arthritis & Rheumatism 1999	RCT; Studie mit Präventionsansatz mit PatientInnen, die seit höchstens 3 Monaten Steroide erhalten	2,5 mg/d oder 5 mg/d und zusätzlich auch in der Placebogruppe 500 mg Ca++	n=228 Pat.; 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 verloren die PatientInnen in den ersten 12 Monaten an der Lendenwirbelsäule, am Schenkelhals und am Trochanter ca. 3% der Ausgangsknochendichte. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe zeigten sich in der 5mg-Gruppe Knochendichtedifferenzen an der Lendenwirbelsäule 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 2,5 mg-Gruppe waren nicht signifikant. In der Subgruppenanalyse zeigten sich ähnliche signifikante Ergebnisse für Männer und postmenopausale Frauen. Bei den prämenopausalen Frauen sank die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule in der Placebo-Gruppe signifikant, während in der 5mg-Gruppe die mittleren Knochendichtewerte nach 12 Monaten konstant geblieben waren. Dieser Effekt zeigte sich an allen Messorten, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.	Für Männer und postmenopausale Frauen konnte unter Therapie mit 5 mg/d Risedronat eine signifikante Knochendichtezunahme nachgewiesen werden. 1++	"second outcome" Nicht vertebrale Frakturen traten in ähnlicher skelettaler Verteilung bei 4 PatientInnen in der Placebogruppe, 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 Frakturreduzierung 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 vertebrealen bzw. peripheren Frakturen konnte nicht abschließend belegt werden. 1-
Eastell et al. Osteoporosis Int. 2000	RCT; Therapieansatz mit Pat., die bereits langfristig Steroide erhalten; 2 Jahre Therapie mit 1 Jahr Follow-up ohne Behandlung	mit 2,5 mg/d oder 15 mg zyklisch in 2 von 12 Wochen; ohne Vitamin D und Kalzium	n=120; 2,5 mg n=40; 15mg n=40; Placebo n=40	n=120; PatientInnen mit Rheumatoider 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 Knochendichtezunächse erreichten nicht an allen Messorten statistische Signifikanz. 1+	keine Daten	-