

DVO-Leitlinie
Glukokortikoid-induzierte Osteoporose

Copyright © DVO

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
1.1 Entstehung der Leitlinie	3
1.2 Gegenstand der Leitlinie	4
1.3 Adressaten dieser Leitlinie	4
1.4 Ziel dieser Leitlinie	4
1.5 Versorgungsprobleme	4
1.6 Gültigkeitsdauer und Fortschreibung der Leitlinie	5
1.7 Evaluation der Leitlinie	5
2. Methoden	5
3. Epidemiologie	6
4. Empfehlungen zur Vorgehensweise	8
5. Erläuterungen zum Algorithmus	12
5.1 Allgemeine Prophylaxe der glukokortikoidinduzierten Osteoporose	12
5.2 Beratung zu modifizierbaren Risikofaktoren	12
5.3 Knochendichtemessung	12
5.4 Röntgen	13
5.5 Differentialdiagnostik zum Ausschluss anderer sekundärer Osteoporosen	13
5.6 Indikationen zur medikamentösen Prävention und Therapie	13
5.7 Therapieempfehlungen	14
5.8 Therapiealternativen	15
5.9 Nicht-medikamentöse Therapiealternativen	16
5.10 Therapiekontrolle	16
5.11 Abschluss von präventiver Behandlung und Kontrolluntersuchungen	16
5.12 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Interaktionen	17
6. Offene Fragen und Forschungsbedarf	17
7. Tabellen 3-6	18

Arbeitsgruppenmitglieder der Leitlinie glukokortikoidinduzierte Osteoporose

- 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-Wittenberg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
- 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

AutorInnen und KoordinatorInnen der Leitlinie glukokortikoidinduzierte Osteoporose

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

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 Leitlinie zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose und eine Leitlinie zur Behandlung der Osteoporose des älteren Menschen (s. a. Einführung zu den DVO-Leitlinien).

1.2 Gegenstand der Leitlinie

sind die Epidemiologie, Prophylaxe, Diagnose und Therapie der glukokortikoidinduzierten Osteoporose (GIO) bei systemisch mit Steroiden behandelten PatientInnen mit rheumatoider Arthritis (RA), chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD). Auch wenn die hier empfohlenen Interventionen sich hauptsächlich an der Dauer und Menge der eingenommenen Steroide orientieren, sind diese Empfehlungen nicht ohne weiteres auf Patienten mit anderen Grunderkrankungen übertragbar. Die Daten auf die wir uns beziehen, wurden im Wesentlichen in Untersuchungen der o.g. Krankheitsgruppen gewonnen, von einer unkritischen Übertragung dieser Ergebnisse auf andere Erkrankungen raten wir ab.

1.3 Adressaten dieser Leitlinie

sind die die Grunderkrankungen der PatientInnen behandelnden FachärztInnen, also RheumatologInnen, PneumologInnen, GastroenterologInnen, und OrthopädInnen. 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 vorgesehen.

1.4 Ziel dieser Leitlinie

ist ein systematisches und effizientes Vorgehen bei der Diagnostik, Prophylaxe und Therapie der glukokortikoidinduzierten 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 wurden, werden oder werden sollen.

1.5 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 konsentrierte 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 glukokortikoidinduzierten Osteoporose, dass eine erste Aktualisierung dieser Leitlinie innerhalb der nächsten 18 Monate nach Veröffentlichung sinnvoll erscheint.

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 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 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

Die identifizierten Literaturquellen wurden anhand der Abstracts ausgewählt und mit dem "Grading System for Recommendations in Evidence-Based Clinical Guidelines" (SIGN) bewertet (s. a. Einführung zu den DVO-Leitlinien). 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 so genannte **good practice points**, eine Bewertung für Empfehlungen für die die Evidenz nach SIGN-Kriterien nicht ausreichend ist, die aber nach Überzeugung der Leitliniengruppenmitglieder "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.

Eine erste **Konsensfindung** wurde auf der Ebene der Arbeitsgruppe initiiert. Alle Arbeitsgruppenmitglieder waren aufgefordert, den Erstentwurf dieser Leitlinie zu bewerten und Änderungen anzuregen. **Der auf dieser Ebene konsentierete Entwurf der Leitlinie** wurde anschließend den entsprechenden Fachgesellschaften und Berufsverbänden zur Kommentierung vorgelegt sowie einem öffentlichen Konsensprozess zugeführt: von Juli bis Mitte Oktober 2002 konnten Kommentare zu den im Internet veröffentlichten **Entwürfen** der Leitlinien eingesandt werden (www.bergmannsheil.de/leitlinien-dvo). Die eingegangenen Änderungsvorschläge wurden in allen Arbeitsgruppen diskutiert und ggf. in die Leitlinien aufgenommen. Die vorliegende Leitlinie ist das Produkt dieses abschließenden Konsensprozesses. Nach der Veröffentlichung der so aktualisierten Versionen ist ein weiterer öffentlicher Konsensprozess geplant, dessen Anregungen in die geplante Überarbeitung der Leitlinien einfließen werden.

3. Epidemiologie

Der Begriff Osteoporose bezeichnet eine systemische Skeletterkrankung mit Verminderung der Knochenmasse und Verschlechterung der Mikroarchitektur mit entsprechend reduzierter Festigkeit und erhöhter Frakturrisiko des Knochengewebes. 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 zusätzlich 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 glukokortikoidinduzierte 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.

Chronisch 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 –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 einer Steroidtherapie auf dieses Risiko ist, ist bisher nicht ausreichend untersucht.

Chronisch Obstruktive Lungenerkrankungen

Der Begriff COPD (chronic pulmonary disease) umfasst die chronisch-obstruktive Bronchitis, Lungenemphysem und deren Kombinationen, schließt dagegen das Asthma bronchiale aus. Erkrankt sind 4-6% 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 wird eine Prävalenz von ca. 5% angenommen. 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-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. Darüber hinaus gibt es auch unter Asthma-PatientInnen einen größeren Anteil, der wegen einer chronischen Atemwegsobstruktion regelmäßig Steroide einnehmen muss.

Männliche COPD-Patienten 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.

4. Empfehlungen zur Vorgehensweise

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 Knochens 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 niedrigdosierten Steroidtherapie bereits Frakturen erleiden.

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

”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 osteoporotischen 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.

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 relevantem prognostischen Wert 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:

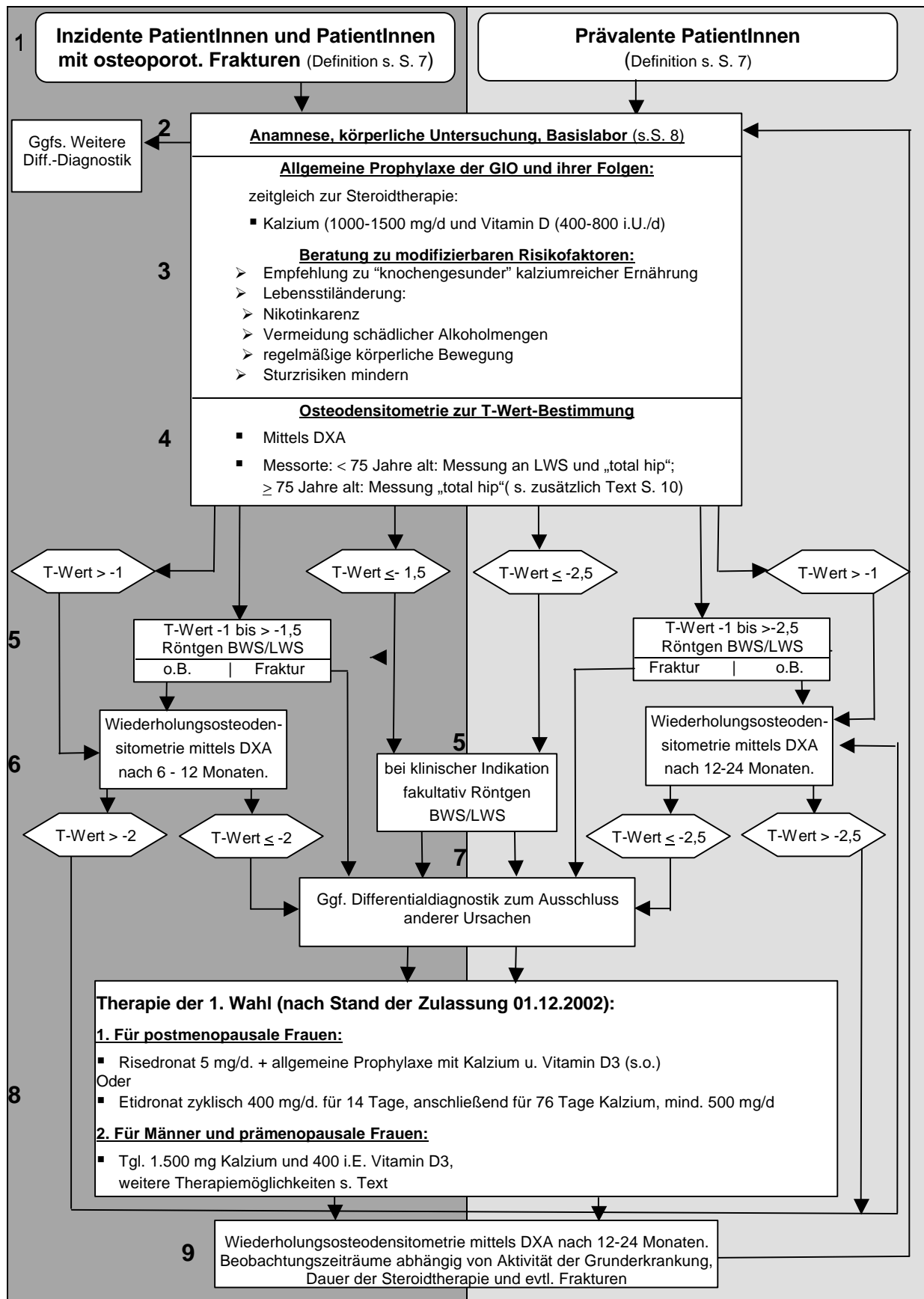
- BSG/CRP, Blutbild und im
- Serum: Ca, P, Krea, AP, γ GT, basales TSH, Eiweiss-Immun-Elektrophorese

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

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.

Abbildung 1: Klinischer Algorithmus glukokortikoidinduzierte Osteoporose (GIO)



5. Erläuterungen zum Algorithmus

5.1 Allgemeine Prophylaxe der glukokortikoidinduzierten Osteoporose (GIO)

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)** hinsichtlich der Wirkung auf die Knochendichte; Empfehlungsgrad **(C)** für die Frakturreduzierung)

5.2 Beratung zu modifizierbaren Risikofaktoren

Die PatientInnen sollten auf

- die Vermeidung eines alimentären Kalzium- und Vitamin-D-Mangels (Empfehlungsgrad **(A)** hinsichtlich der Wirkung auf die Knochendichte; Empfehlungsgrad **(C)** 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, eventuell intensivierete Behandlung der Grunderkrankung eingespart werden (**good practice point**).

5.3 Knochendichtemessung

Für alle inzidenten und prävalenten Patienten ergibt sich auf Grund der Steroideinnahme unmittelbar die Indikation zur 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 unter 75 Jahren sollten an der LWS und am Gesamtfemur (total hip), Personen im Alter von 75 und mehr Jahren zunächst nur am Gesamtfemur gemessen werden **(D)**. Ergibt

diese Messung einen T-Wert von $-2,5$ oder niedriger, kann eine Messung an der Wirbelsäule entfallen (**D**). Bei T-Werten zwischen -1 und oberhalb von $-2,5$ für prävalente Patienten und zwischen -1 und über $-1,5$ für inzidente Patienten sollte die Messung der LWS jedoch durchgeführt werden, um nicht Frakturen der LWS zu übersehen. 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 Messung erübrigt sich bei PatientInnen, die nach Aufklärung über Dauer, Art und Risiken der möglichen Therapien grundsätzlich davon absehen möchten, aus dem Messergebnis therapeutische Konsequenzen zu ziehen.

Die DXA ist die Methode der Wahl. Das QCT und die Osteosonometrie können auf Grund der derzeitigen Datenlage weder zur Primärdiagnostik, noch zur Therapiekontrolle empfohlen werden.

5.4 Röntgen

Zum Auffinden osteoporosetypischer Wirbelkörperverformungen bei inzidenten Patienten mit T-Werten zwischen -1 und $> -1,5$ und bei prävalenten Patienten mit T-Werten zwischen -1 und $> -2,5$ ist eine Röntgenaufnahme der BWS und LWS indiziert (**D**). Liegen die Knochendichtewerte im behandlungsbedürftigen Bereich ($\leq -1,5$ bei inzidenten und $\leq -2,5$ bei prävalenten Patienten) sollte beim Auftreten von akuten schweren Rückenschmerzen, im Falle einer Größenabnahme von mehr als 4 Zentimetern oder beim Vorliegen typischer auf Frakturen hinweisender Skelettdeformitäten eine Röntgenaufnahme der BWS/LWS durchgeführt werden (**D**).

5.5 Differentialdiagnostik zum Ausschluss anderer sekundärer Osteoporosen

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

5.6 Indikationen zur medikamentösen Prävention und Therapie

5.6.1 Indikation bei "inzidenten" Fällen und solchen mit osteoporotischen Frakturen

Ergibt die DXA-Messung bei inzidenten Patientinnen einen T-Wert $\leq -1,5$ (**D**), empfiehlt die Leitlinie die Einleitung einer präventiv intendierten medikamentösen Behandlung zur Frakturrisikominderung. Die Interventionsschwelle ist bei den inzidenten PatientInnen niedriger, da sie in den ersten Monaten nach Steroidtherapie sehr viel höhere Knochendichteverluste als die prävalenten PatientInnen aufweisen (**B**). Die Interventionsschwelle von $= -1,5$ gilt ebenfalls für prävalente PatientInnen bei denen bereits eine osteoporotische Fraktur vorliegt, da auf Grund der Fraktur ein deutlich erhöhtes Risiko für weitere Frakturen besteht (**B**). (Für inzidente Patientinnen mit Frakturen ergibt sich keine abweichende Verfahrensweise (**D**).)

5.6.2 Indikation bei "prävalenten" Fällen

Für diese Gruppe von Kranken empfiehlt die Leitlinie als Interventionsschwelle einen T-Wert von $\leq -2,5$ (**D**). Auch hier sind Bisphosphonate das Therapeutikum der ersten Wahl (s.o.). Bei günstigeren Messergebnissen ist neben der allgemeinen Prophylaxe Abwarten angezeigt.

5.7 Therapieempfehlungen

- Als **Therapeutika der ersten Wahl für postmenopausale Frauen** gelten zurzeit (Mitte 2002) die Bisphosphonate Risedronat und Etidronat.
(Empfehlungsgrad **(A)** in Bezug auf die Knochendichte;
Empfehlungsgrad **(D)** in Bezug auf Frakturdeziderung.)
- Eine Zulassung zur Behandlung der glukokortikoidinduzierten Osteoporose liegt in Deutschland für Risedronat und Etidronat nur für postmenopausale Frauen vor. Für die Wirksamkeit von Alendronat bei steroidinduzierter Osteoporose liegen zwar Studien vor (s Tab. 2), jedoch ist die Zulassung auf die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose und der Osteoporose des Mannes beschränkt.
- Dosierungen:
Risedronat: 5 mg/d + allgemeine Prophylaxe mit Kalzium und Vitamin D3 (s. Algorithmus)
Etidronat: zyklisch 400 mg/d für 14 Tage anschließend für 76 Tage mindestens 500 mg Ca.
- Als Verordnungszeitraum sind zwei bis drei Jahre vorzusehen. Für längere bzw. kürzere Therapien liegen keine ausreichenden Daten vor.

Für Bisphosphonate liegen für Männer und prämenopausale Frauen mit glukokortikoidinduzierter Osteoporose bisher keine Zulassungen vor. Alendronat ist zugelassen zur Behandlung der Osteoporose des Mannes ohne weitere Unterscheidungen zur Genese der Osteoporose. Die Zulassungssituation ist hier nicht einheitlich, da bei den postmenopausalen Frauen gesonderte Zulassungen für die glukokortikoidinduzierte Osteoporose bestehen. Für die o. g. Personengruppen verweisen wir auf die Studienlage (s. folgende Tabelle und Tabellen 3-6 im Anhang). Bei der Verschreibung von Bisphosphonaten für die o.g. Personengruppen sind die Modalitäten eines so genannten "off-label"-Gebrauchs zu berücksichtigen.

Tabelle 1: Zulassungs- und Studienlage der empfohlenen Therapien

Präparat	Dosierung	Zulassung	keine Zulassung für	Empfehlungsgrad nach Studienlage
Etidronat	400 mg / zykl. + 500 mg Kalzium	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behndl. der postmenopausalen Osteoporose ▪ Behndl. der glukokortikoidinduzierten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Männer ▪ prämenopausale Frauen 	<p>In Bezug auf die Knochendichte</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Männer: (A) ▪ prämenopausale Frauen: (A) ▪ postmenopausale Frauen: (A) <p>In Bezug auf die Frakturdeuzierung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Männer: (D) ▪ Prämenopausale Frauen: (D) ▪ Postmenopausale Frauen: (D)
Risedronat	5 mg / tgl. + allgem. Prophylaxe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behndl. der postmenopausalen Osteoporose ▪ Behndl. der glukokortikoidinduzierten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Männer ▪ prämenopausale Frauen 	<p>In Bezug auf die Knochendichte</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Männer: (A) ▪ prämenopausale Frauen: keine ausreichende Evidenz ▪ postmenopausale Frauen: (A) <p>In Bezug auf die Frakturdeuzierung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Männer: (D) ▪ prämenopausale Frauen: keine ausreichende Evidenz ▪ postmenopausale Frauen: (D)
Alendronat	10 mg / tgl. + allgem. Prophylaxe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behndl. der postmenopausalen Osteoporose ▪ Behndl. der Osteoporose des Mannes 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behndl. der glukokortikoidinduzierten Osteoporose ▪ prämenopausale Frauen 	<p>In Bezug auf die Knochendichte</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Männer: (A) ▪ prämenopausale Frauen: (A) ▪ postmenopausale Frauen: (A) <p>In Bezug auf die Frakturdeuzierung</p> <p>a) vertebrale Frakturen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Männer: (D) ▪ prämenopausale Frauen: (D) ▪ postmenopausale Frauen: (D) <p>b) periphere Frakturen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ für keine Gruppe signifikante Reduzierung feststellbar

Detaillierte Informationen zu den Studien, aus denen diese Informationen gewonnen wurden, finden sich in den Tabellen 3 bis 6 im Anhang.

5.8 Therapiealternativen

Bei Unverträglichkeit der täglichen oralen Bisphosphonatgabe wird häufig zunächst auf die wöchentliche orale oder auf die i.v. – Gabe ausgewichen. Auch hier sind die Modalitäten des "off-label-use" zu beachten.

Tabelle 2: Zulassungs- und Studienlage für wöchentliche und i.v. - Gabe

Präparat	Dosierung	Zulassung	keine Zulassung für	Empfehlungsgrad nach Studienlage
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risedronat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 35 mg /wö.oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung der postmenopausalen Osteoporose 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung glukokortikoidinduzierten Osteoporose a) des Mannes b) der postmenopausalen Frau c) der prämenopausalen Frau 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Wirksamkeit der wöchentlichen Gabe von 35mg Risedronat ist für SteroidpatientInnen nicht untersucht. Nach Expertenmeinung lassen sich jedoch auf Grund der Bioäquivalenz der Präparate die Studienergebnisse der tägl. Einnahme von Risedronat (bei SteroidpatientInnen) auf die wöchentl. Einnahme übertragen (Empfehlungsgrade: s. Tab. 1).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 70 mg /wö.oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung der postmenopausalen Osteoporose 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behndl. der glukokortikoidinduzierten Osteoporose a) des Mannes b) der postmenopausalen Frau c) der prämenopausalen Frau 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Wirksamkeit der wöchentlichen Gabe von 70 mg/wö ist für SteroidpatientInnen nicht untersucht. Nach Expertenmeinung lassen sich jedoch auf Grund der Bioäquivalenz der Präparate die Studienergebnisse der tägl. Einnahme von Alendronat (bei SteroidpatientInnen) auf die wöchentl. Einnahme übertragen (Empfehlungsgrade: s. Tab. 1).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pamidronat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 90 mg i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumorinduzierte Hyperkalzämie, osteolytische Knochenmetastasen, Multiples Myelom im Stadium III, Morbus Paget des Knochen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Osteoporosebehandlung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studienpopulationen zu klein. Evidenzbasierte Empfehlung nicht möglich (vgl. Tab. 6 im Anhang)

Weitere medikamentöse Therapiealternativen sind Calcitonin, Alphacalcidol/Calcitriol und Fluoride. Von einer postmenopausalen Hormontherapie zur Prophylaxe der Osteoporose, vor allen Dingen mit Kombinationspräparaten muss auf Grund der in der Women's Health Initiative-Studie beobachteten Nebenwir-

kungen abgeraten werden. Näheres zu diesem und anderen Alternativtherapeutika **findet sich in einer ergänzenden Dokumentation dieser Leitlinie** und in der Leitlinie für die Postmenopausale Osteoporose. Die zu erwartenden raschen Fortschritte in der Prävention und Therapie der steroidinduzierten Osteoporose sind zu berücksichtigen.

5.9 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**).

5.10 Therapiekontrolle

5.10.1 Inzidente Patienten

Es wird empfohlen, das Ergebnis der Therapie 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 Interventionsschwellen sind aufmerksames Abwarten und eine Wiederholungsmessung bereits nach 6 bis 12 Monaten zu empfehlen (**D**). Liegt deren Ergebnis bei -2 SD oder darunter, dann stellt sich grundsätzlich die Indikation zur oben beschriebenen medikamentösen Prävention (**D**). Bei Ergebnissen oberhalb der Interventionsschwelle und fortgesetzter Steroidtherapie sollte nach den Empfehlungen zum Management "prävalenter" Fälle (s.u.) verfahren werden (**D**).

5.10.2 Prävalente Patienten

Eine Wiederholungsmessung sollte nicht vor 12 bis 24 Monaten nach Erstmessung erfolgen (**D**). 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**).

5.11 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 zurzeit 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. Abhängig von den Ergebnissen der Kontrollknochendichtemessungen, der Ausgangsknochendichte und dem Vorliegen weiterer starker Risikofaktoren ist über die Fortführung der Bisphosphonattherapie zu entscheiden.

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

5.12 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.

6. Offene Fragen und Forschungsbedarf

Die Datenlage zur Fraktursenkung durch Bisphosphonate ist noch unzureichend. Alendronat zeigte bei der Wirksamkeit auf die Knochendichte vergleichbare Ergebnisse wie Etidronat, besitzt jedoch in Deutschland keine Zulassung für die Behandlungsindikation "Glukokortikoidinduzierte Osteoporose". Auf die Unsicherheiten hinsichtlich einer längerfristigen Behandlung mit Bisphosphonaten wurde hingewiesen.

Für weitere, Substanzen wie Calcitonin, Alfacalcidol, Fluoridpräparate, Hormonersatztherapie und Parathormon ist die Datenlage zur Beurteilung der Wirksamkeit bei der Behandlung der glukokortikoidinduzierten 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 zukünftig helfen, die individuell erheblich unterschiedlichen Osteoporoserisiken der GlukokortikoidpatientInnen zu bestimmen und verlässliche Therapieinterventionschwellen 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?

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

DVO-Leitlinie Glukokortikoid-induzierte Osteoporose

Tabelle 3

Etidronat		Empfehlungsgrad (A) für postmenopausale Frauen im präventiven und therapeutischen Ansatz bei "Knochendichte-Outcome"; für Männer und prämenopausale Frauen Empfehlungsgrad (A) nur im präventiven Ansatz mit Knochendichte - Outcome; Empfehlungsgrad (D) bei "Outcome Frakturreduzierung" für Männer, post- und prämenopausale Frauen								
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 (Ca-Dosierung abhängig von der alimentären Ca-Zufuhr)	PS* mit n=286; Etidr n=141 Plac n=145 davon RA-Pat. n=89 Etidr.n=43 Plac.n=46 gastroint. Pat. n=8 Etidr.n=2 Plac n=6 TS * mit n=86 Etidr. n=44 Plac n=42 Davon RA-Pat. n=12 Etidr.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=6 Eti. n=4 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. Auswertung RA-Pat. (N=76): Knochendichtezuwachs: 3,9% +/- 1,0%, p< 0,001. Auswertung gastrointestinale Pat. (N=8): Knochendichtezuwachs: 3,2% +/- 1,2%; p<0,032.	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+ (sehr geringe 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 - 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 - 2,35). Die Anzahl der Frakturen bei den PatientInnen der Therapiestudien war insgesamt für eine valide statistische Auswertung zu gering.	Fraktur war 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 Meta-Analyse waren, ist aus den Studienangaben nicht ersichtlich. 1-

*PS = Präventionsstudie *TS = Therapiestudie

DVO-Leitlinie Glukokortikoid-induzierte Osteoporose

Tabelle 4a

Alendronat										
Empfehlungsgrad (A) für glukokortikoid-behandelte PatientInnen im präventiven und therapeutischen Ansatz mit "Knochendichte-Outcome; Empfehlungsgrad (D) bei Outcome "Frakturdeuzierung" auf Grund methodischer Unzulänglichkeiten der Studien bzw. fehlender Daten.										
Studie	Studientyp	Dosierung	Studienpopu- lation gesamt n	postmenop n	Prämenop n	Männer n	Ergebnisse BMD	Evidenz BMD (SIGN)	Ergebnisse Frakturen	Evidenz Frakturen (SIGN)
Saag et al. NEJM 1998	RCT; multinationale Multicenter-Studie ; Studiendauer 48 Monate	Alle Patienten der Studie erhielten 800-1000 mg elementares Kalzium und 250-500 IE Vitamin D; 34% der Frauen erhielten zusätzlich eine Östrogen-Substitution.	n= 477; Alendr. 5 mg n=161; Alendr. 10 mg n=157; Placebo n=159; außerdem wurde im multinationalen Arm eine Studienpopulation mit 2,5 mg Alendronat mitgeführt, bei denen nur eine geringfügige nicht signifikante Zunahme der Knochenmineraldichte gezeigt werden konnte. Anteil der RA-Patienten an der Studienpopulation ca. 30%; CED-Pat. = ca. 5%; COPD-Pat. = ca. 3% (Asthma-Pat. = ca. 8%)	Alendr. 5 mg n=82; Alendr. 10 mg n=83; Placebo n=67	Alendr. 5 mg n=34; Alendr. 10 mg n=30; Placebo n=40	Alendr. 5 mg n=45; Alendr. 10 mg n=44; Placebo n=52	"first outcome"= Knochendichtemessung mittels DXA an der LWS; weitere BMD-Messorte = Oberschenkel, Trochanter und Ganzkörper ; Nach 48 Monaten zeigten sich in der 5 mg- und 10 mg-Gruppe an der LWS (5 mg-Gruppe +2,1±0,3%; p≤0,001/ 10 mg-Gruppe +2,9±0,3%; p≤0,001) am Oberschenkel (5 mg-Gruppe +1,2±0,4%; p≤0,01 bzw. p≤0,001/ 10 mg-Gruppe +1,0±0,4%; p≤0,01 bzw. p≤0,001) und am Trochanter (5 mg-Gruppe +1,1±0,3%; p≤0,01 bzw. p≤0,01/ 10 mg-Gruppe +2,7±0,4%; p≤0,001 bzw. p≤0,001) sowohl im Vergleich zu den Ausgangswerten als auch zur Placebogruppe signifikante Knochenmineraldichtezunahmen. Die getrennten Auswertungen für die post- und prämenopausalen Frauen und die Männer zeigten an der Lendenwirbelsäule eindeutige Knochendichtezunahmen, allerdings wurden für diese Untergruppen keine p-Werte angegeben. 80% der Patienten der Alendronat-Gruppe zeigten einen Knochendichtezuwachs an der LWS, im Vergleich zu 45% in der Placebogruppe.	Die Wirksamkeit von Alendronat auf die Knochendichte an der LWS konnte nachgewiesen werden. Leider fehlen die Signifikanzwerte für die Auswertungen nach Geschlecht und Hormonstatus. 1++	Second outcome: morphometrisch und semiquantitativ erfasste Wirbelkörperfrakturen	Die Inzidenz der morphometrisch definierten Wirbelkörperfrakturen in der Alendronatgruppe (5 mg + 10 mg) war nicht signifikant niedriger als in der Placebogruppe (RR= 0,6; CI= 0,1 –4,4); Es zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Alendronat-Patienten und Placebo-Patienten in der Häufigkeit der semiquantitativ erfassten Wirbelkörperfrakturen (p=0.18). Grenzwertige Signifikanz bei WK-Frakturen in der Gruppe der postm. Frauen (p=0,05), allerdings bei semiquantitativer Beurteilung d. WK. Häufigkeit extraver-tebraler Frakturen in beiden Gruppen gleich groß (4,4%). 1-

DVO-Leitlinie Glukokortikoid-induzierte Osteoporose

Tabelle 4b

Alendronat										
Empfehlungsgrad (A) für glukokortikoid-behandelte PatientInnen im präventiven und therapeutischen Ansatz mit "Knochendichte-Outcome"; Empfehlungsgrad (D) bei Outcome "Frakturreduzierung" auf Grund methodischer Unzulänglichkeiten der Studien bzw. fehlender Daten.										
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 (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: =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 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 ("second outcome") konnte eine signifikante Frakturreduzierung gezeigt werden. Allerdings sind die Anzahl der Frakturen und das Follow-up von 24 Monaten gering: 1vertebrale Fraktur in den Alendronatgruppen 5 mg und 10 mg (n=143; 0,7%) versus 4 vertebrale Frakturen in der Placebogruppe (n=59; 6,8%) mit p=0,026 ;keine ausreichende Signifikanz für die Subgruppen 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 Frakturreduzierung möglich.

DVO-Leitlinie Glukokortikoid-induzierte Osteoporose

Tabelle 5a

Risedronat										
Empfehlungsgrad (A) für Männer und postmenopausale Frauen mit "Knochendichte-Outcome" Empfehlungsgrad (A) für Männer und postmenopausale Frauen mit "Knochendichte-Outcome" Empfehlungsgrad (D) bei Outcome "Frakturreduzierung" auf Grund methodischer Unzulänglichkeiten der Studien bzw. fehlender Daten.										
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 Placebo-Gruppe 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 gemessene 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 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 signifikante Knochendichtezunahme 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 vertebra- len 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 dem Präventionsarm (Studie von Cohen(Tab.5b)) (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 Präventionsarm 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. 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-

DVO-Leitlinie Glukokortikoid-induzierte Osteoporose

Tabelle 5b

Risedronat										
Empfehlungsgrad (A) für Männer und postmenopausale Frauen bei "Knochendichte-Outcome" Empfehlungsgrad (D) bei Outcome "Frakturreduzierung" auf Grund methodischer Unzulänglichkeiten der Studien bzw. fehlender Daten										
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 ; 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 vertebrale bzw. peripheren Frakturen konnte nicht abschließend belegt werden.1-
Eastell et al. Osteoporosis Int. 2000	RCT; Therapieansatz mit PatientInnen, 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 Knochendichtezunahme erreichten nicht an allen Messorten statistische Signifikanz. 1+	keine Daten	-

DVO-Leitlinie Glukokortikoid-induzierte Osteoporose

Tabelle 6

Pamidronat i.v. Empfehlungsgrad: Zu diesem Zeitpunkt kann die Therapie der GIOP 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 Steroidtherapiebeginn 90 mg Pamidronat i. v. in der Therapiegruppe 800 mg Ca ++ in Therapie- und Kontrollgruppe	n= 32 ; auswertbar in der Therapiegruppe n= 14 und in der Kontrollgruppe n=13; Verteilung der Grunderkrankungen auf Therapie- bzw. Kontrollgruppe: TG: 4 PMR, 3 AT, 3 RA , 2 CED, 2 andere KG: 5 PMR, 2 AT, 3RA, 3 andere	Therapiegruppe: n=10 (davon 3 mit zeitgleicher Ersatzhormontherapie) Kontrollgruppe: 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'sches Dreieck initial zu Studienbeginn und nach 3, 6, 12 Monaten. Präventionsansatz, bei dem Patienten, die erstmals Steroide 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 Patienten entwickelte Fieber oder Myalgien.s Es traten keine Thrombophebitiden 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 asymptotischen vertebraalen Frakturen gesucht (Bewertung nach Minne et al.). Nach 12 Monaten zeigten sich nach erneuter Bewertung in keiner der beiden Gruppen morphologisch neuauftretene Wirbelfrakturen. Allerdings erlitt eine postmenopausale Patientin (ohne HRT) der Kalziumgruppe nach 6 Monaten eine atraumatische Wirbelfraktur.	Keine Wertung der Fraktursergebnisse möglich
Boutsen et al., J Bone Mineral Research 2001	RCT, nicht verblindet	Gruppe A: erhält einmalig initial 90 mg i.v.; Gruppe B erhält 30 mg Pamidronat alle 3 Monate und Gruppe C erhält ausschließlich 800 mg Ca++ täglich, die die Patienten der anderen beiden Gruppen als Basismedikation ebenfalls erhalten	n= 27; je Gruppe 9 Patienten	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 Steroidtherapie (Grunderkrankungen: überwiegend Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (2 RA-Patienten in der Dosierungsgruppe "alle 3 Monate" , 2 CED Patienten in der Einzeldosisgruppe) Ergebnisse: Es zeigten sich signifikante Knochendichtezunahmen nach 12 Monaten bei beiden Pamidronat Therapieregimen (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 Therapieregime untereinander jedoch nicht signifikant). Die Gruppe verlor im gleichen Zeitraum signifikant Knochendichte: -4,6% an der Lendenwirbelsäule und -3,1% am Schenkelhals.	Im Vordergrund dieser Studie steht der Vergleich der Pamidronat-Therapieregime, einmalige initiale Gabe oder alle 3 Monate über 12 Monate Gesamtdauer. Es zeigte sich keine signifikant unterschiedliche Wirkungen auf die Knochendichte. Eine Knochendichtezunahme unter Pamidronat im Vergleich zu Ca++ ist evident, jedoch wiederum zu kleine Studienpopul.	Siehe Studienbeschreibung oben; Studiendesign identisch. Im Verlauf dieser Studie fanden sich keine morphologisch diagnostizierten Wirbelfrakturen.	Keine Wertung der Fraktursergebnisse möglich